

BỘ Y TẾ

CỘNG HOÀ XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM

Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Số: /QĐ-BYT

Hà Nội, ngày tháng năm 2023

QUYẾT ĐỊNH

Về việc ban hành tài liệu chuyên môn

“Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị Bệnh phổi mô kẽ”

BỘ TRƯỞNG BỘ Y TẾ

Căn cứ Luật Khám bệnh, chữa bệnh;

Căn cứ Nghị định số 95/2022/NĐ-CP ngày 15/11/2022 của Chính phủ quy định chức năng, nhiệm vụ, quyền hạn và cơ cấu tổ chức của Bộ Y tế;

Theo đề nghị của Cục trưởng Cục Quản lý khám, chữa bệnh.

QUYẾT ĐỊNH:

Điều 1. Ban hành kèm theo Quyết định này tài liệu chuyên môn “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị Bệnh phổi mô kẽ”.

Điều 2. Tài liệu chuyên môn “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị Bệnh phổi mô kẽ” được áp dụng tại các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh trong cả nước.

Điều 3. Các ông, bà: Chánh Văn phòng Bộ, Chánh thanh tra Bộ, Cục trưởng và Vụ trưởng các Cục, Vụ thuộc Bộ Y tế, Giám đốc Sở Y tế các tỉnh, thành phố trực thuộc trung ương, Giám đốc các Bệnh viện trực thuộc Bộ Y tế, Thủ trưởng Y tế các ngành chịu trách nhiệm thi hành Quyết định này./.

Nơi nhận:

- Như Điều 3;
- Bộ trưởng (để báo cáo);
- Các Thứ trưởng;
- Cổng thông tin điện tử Bộ Y tế; Website Cục KCB;
- Lưu: VT, KCB.

**KT. BỘ TRƯỞNG
THỨ TRƯỞNG**

Trần Văn Thuần

Svt_Thanhhoa_vt_So Y te Thanh Hoa_22/02/2023 14:08:17



HƯỚNG DẪN CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ BỆNH PHỔI MÔ KẾ

(Ban hành kèm theo Quyết định số /QĐ-BYT
ngày tháng năm 2023 của Bộ trưởng Bộ Y tế)

Hà Nội, 2023

CHỈ ĐẠO BIÊN SOẠN

GS.TS. Trần Văn Thuấn – Thứ trưởng Bộ Y tế

CHỦ BIÊN

PGS.TS. Lương Ngọc Khuê – Cục trưởng Cục Quản lý Khám, chữa bệnh

PGS.TS. Chu Thị Hạnh – Phó Chủ tịch Hội hô hấp Việt Nam

THAM GIA BIÊN SOẠN VÀ THẨM ĐỊNH

PGS. TS. Nguyễn Hoàng Anh

TS.BS. Lê Khắc Bảo

PGS.TS. Trịnh Tuấn Dũng

ThS.Bs. Hoàng Anh Đức

TS. Nguyễn Trường Giang

PGS.TS. Vũ Văn Giáp

PGS.TS. Chu Thị Hạnh

BS. Chu Chí Hiếu

PGS.TS. Nguyễn Văn Hùng

PGS.TS. Nguyễn Văn Hưng

TS.BS. Lê Thị Thu Hương

ThS. Hoàng Thị Thu Hương

ThS.BS. Nguyễn Thị Thanh Huyền

ThS. Ngô Gia Khánh

TS.BS Nguyễn Trọng Khoa

PGS.TS. Nguyễn Đình Khoa

PGS.TS. Lê Thị Tuyết Lan

TS.BS. Đoàn Thị Phương Lan

ThS. Nguyễn Sơn Lam

PGS. TS. Hoàng Thị Lâm

PGS.TS. Vũ Đăng Lưu

PGS.TS. Trần Văn Ngọc

TS.BS. Nguyễn Thị Bích Ngọc

PGS.TS. Phan Thu Phương

ThS. BS. Phạm Thị Lệ Quyên

TS.BS. Nguyễn Văn Thọ

BSCKII. Đặng Vũ Thông

TS.BS. Nguyễn Thị Phương Thủy

ThS.BS. Nguyễn Thanh Thủy

PGS. TS. Nguyễn Đình Tiến

ThS.Bs. Vũ Thị Thu Trang

ThS.BSCK2. Vũ Thành Trung

ThS.BS. Huỳnh Anh Tuấn

TS.BS. Phạm Văn Tuyền

PGS.TS. Nguyễn Hữu Ước

TS. Nguyễn Như Vinh

TS.BS. Lê Thượng Vũ

Thư ký

ThS. BS. Trương Lê Văn Ngọc

ThS. BS. Vũ Thị Thu Trang

MỤC LỤC

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN BỆNH PHỔI KẼ	16
1.1. Khái niệm.....	16
1.2. Dịch tễ học.....	16
1.3. Phân loại bệnh phổi kẽ.....	16
1.3.1. Các cách phân loại bệnh phổi kẽ trước đây	16
1.3.2. Hệ thống phân loại bệnh phổi kẽ hiện nay	17
1.4. Tiếp cận đa chuyên khoa trong chẩn đoán bệnh phổi kẽ.....	18
1.5. Tiên lượng.....	19
CHƯƠNG 2. CÁC PHƯƠNG PHÁP CẬN LÂM SÀNG CHẨN ĐOÁN BỆNH PHỔI KẼ	20
2.1. Chụp cắt lớp vi tính phổi phân giải cao (HRCT) trong bệnh phổi kẽ.....	20
2.1.1. Khái niệm HRCT.....	20
2.1.2. Mô tả các hình ảnh tổn thương kẽ và các hình thái tổn thương kẽ trên HRCT....	21
2.1.3. Các hình thái tổn thương phổi kẽ trên HRCT.....	26
2.1.4. Quy trình phân tích tổn thương phổi kẽ trên HRCT.....	28
2.2. Giải phẫu bệnh trong chẩn đoán bệnh phổi kẽ.....	31
2.2.1. Các kỹ thuật lấy mẫu bệnh phẩm và ý nghĩa chẩn đoán giải phẫu bệnh.....	31
2.2.2. Các kỹ thuật chẩn đoán giải phẫu bệnh.....	32
2.2.3. Các tổn thương cơ bản trong bệnh phổi kẽ.....	33
2.2.4. Các hình thái tổn thương phổi kẽ trên giải phẫu bệnh.....	36
2.3. Thăm dò chức năng hô hấp trong theo dõi và chẩn đoán bệnh phổi kẽ.....	39
2.3.1. Hô hấp ký	39
2.3.2. Phế thân ký	40
2.3.3. Phân loại mức độ hạn chế.....	41
2.3.4. Khả năng khuếch tán của phổi đo bằng carbon monoxide (D_LCO)	41
2.3.5. Nghiệm pháp đi bộ 6 phút (6MWT).....	42
2.3.6. Các dạng bất thường chức năng hô hấp trong bệnh phổi kẽ	42
2.3.7. Vai trò thăm dò chức năng hô hấp trong bệnh phổi kẽ.....	43
2.4. Các xét nghiệm miễn dịch trong chẩn đoán bệnh phổi kẽ.....	44
2.4.1. Các tự kháng thể liên quan đến CTD và các bệnh tự miễn khác ở NB có ILD....	45
2.5. Nội soi phế quản và sinh thiết trong chẩn đoán bệnh phổi kẽ	49
2.5.1. Rửa phế quản – phế nang (Bronchoalveolar lavage - BAL)	49
2.5.2. Sinh thiết phổi xuyên thành phế quản (Transbronchial lung biopsy-TBLB).....	52
2.5.3. Sinh thiết xuyên thành phế quản bằng phương pháp áp lạnh (transbronchial cryobiopsy).....	52
2.5.4. Phẫu thuật nội soi lồng ngực sinh thiết phổi dưới hướng dẫn video (VATS).....	53
CHƯƠNG 3. CÁC BƯỚC TIẾP CẬN CHẨN ĐOÁN BỆNH PHỔI KẼ TRONG THỰC HÀNH LÂM SÀNG.....	55

3.1.	Những điểm then chốt.....	55
3.2.	Nội dung chính.....	55
3.3.	Bước 1: Chẩn đoán xác định bệnh phổi kẽ:	57
3.4.	Bước 2: Chẩn đoán phân loại/ nguyên nhân bệnh phổi kẽ:	58
3.5.	Bước 3: Chẩn đoán mức độ nặng bệnh phổi kẽ:	59
CHƯƠNG 4. CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ BỆNH PHỔI KẼ.....		61
4.1.	Điều trị thuốc	61
4.1.1.	Corticosteroid	61
4.1.2.	Thuốc ức chế miễn dịch và thuốc sinh học	62
4.1.3.	Thuốc kháng xơ	64
4.2.	Điều trị không dùng thuốc:	65
4.2.1.	Hỗ trợ hô hấp: Thở oxy, thở máy	65
4.2.2.	Phục hồi chức năng hô hấp.....	66
4.3.	Ghép phổi.....	66
4.3.1.	Tổng quan.....	66
4.3.2.	Tiêu chuẩn sau ghép phổi	67
4.4.	Chăm sóc giảm nhẹ cho NB bệnh phổi kẽ.....	68
4.4.1.	Khái niệm	68
4.4.2.	Chăm sóc giảm nhẹ - mục tiêu và giai đoạn.....	69
CHƯƠNG 5. HƯỚNG DẪN CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ CÁC BỆNH PHỔI KẼ.....		72
5.1.	Xơ phổi vô căn.....	72
5.1.1.	Dịch tế học và các yếu tố nguy cơ xơ phổi vô căn	72
5.1.2.	Chẩn đoán IPF	72
5.1.3.	Điều trị xơ phổi vô căn	75
5.1.4.	Ghép phổi	76
5.1.5.	Tiêu chuẩn	77
5.2.	Viêm phổi kẽ vô căn không phải IPF	78
5.2.1.	Viêm phổi kẽ không đặc hiệu vô căn (iNSIP).....	78
5.2.2.	Viêm phổi tổ chức hóa vô căn (COP).....	80
5.2.3.	Bệnh phổi kẽ viêm tiểu phế quản hô hấp (RB-ILD)	82
5.2.4.	Viêm phổi kẽ bong vảy (Desquamative Interstitial Pneumonia - DIP).....	85
5.3.	Bệnh phổi kẽ trong bệnh lý mô liên kết (CTD-ILD)	87
5.3.1.	Bệnh phổi kẽ trong viêm khớp dạng thấp.....	87
5.3.2.	Bệnh phổi kẽ trong xơ cứng bì toàn thể	93
5.3.3.	Viêm phổi kẽ trong viêm đa cơ và viêm da cơ.....	97
5.3.4.	Bệnh phổi kẽ ở người bệnh lupus ban đỏ hệ thống	103
5.3.5.	Bệnh phổi kẽ với đặc điểm tự miễn.....	107
5.4.	Viêm phổi tăng cảm.....	110
5.4.1.	Định nghĩa	110

5.4.2.	Dịch tế học:.....	110
5.4.3.	Phân loại:.....	111
5.4.4.	Triệu chứng và dấu hiệu	111
5.4.5.	HRCT	111
5.4.6.	Giải phẫu bệnh.....	113
5.4.7.	Các cận lâm sàng khác	114
5.4.8.	Chẩn đoán:.....	115
5.4.9.	Chẩn đoán phân biệt[13]	115
5.4.10.	Điều trị[2]	115
5.4.11.	Tiên lượng.....	116
5.5.	Bệnh phổi kẽ do thuốc và liên quan đến nghề nghiệp	116
5.5.1.	Bệnh phổi kẽ do thuốc	116
5.5.2.	Bệnh bụi phổi	121
5.6.	Các bệnh phổi kẽ hiếm gặp.....	127
5.6.1.	Bệnh mô bào Langerhans phổi (PLCH)	127
5.6.2.	Bệnh tích protein phế nang (PAP).....	131
5.6.3.	Sarcoidosis.....	136
5.6.4.	Bệnh u cơ trơn bạch mạch (LAM - Lymphangioleiomyomatosis)	145
5.6.5.	Bệnh phổi tăng bạch cầu ái toan vô căn cấp tính	154
5.6.6.	Bệnh phổi tăng bạch cầu ái toan vô căn mạn tính	157
5.6.7.	Viêm phổi kẽ bạch cầu lympho (LIP)	161
5.7.	Xơ phổi tiến triển (PPF).....	167
5.7.1.	Định nghĩa PPF.....	167
5.7.2.	Triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng trong PPF	167
5.7.3.	Điều trị PPF	168
5.7.4.	Ghép phổi	169
5.7.5.	Tiên lượng	169

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Phân loại ILD theo đặc điểm lâm sàng [8]	18
Bảng 2.1. Các kỹ thuật lấy mẫu giải phẫu bệnh trong chẩn đoán bệnh phổi kẽ	31
Bảng 2.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán mô học UIP [27]	36
Bảng 2.3. Phân độ hội chứng hạn chế theo (F)VC[36]	39
Bảng 2.4. Phân độ hội chứng tắc nghẽn dựa vào FEV ₁ [36].....	40
Bảng 2.5. Giá trị bình thường các chỉ số chính trong phế thân ký.....	40
Bảng 2.6. Phân độ hội chứng hạn chế theo TLC[36]	41
Bảng 2.7. Phân độ giảm DLCO theo ATS/ERS 2005[36].....	42
Bảng 2.8. Các dạng bất thường chức năng hô hấp trong bệnh phổi kẽ[39].....	43
Bảng 2.9. Vai trò thăm dò chức năng hô hấp trong bệnh phổi kẽ.....	44
Bảng 2.10. Liên quan giữa các tự kháng thể và một số bệnh lý[46]	45
Bảng 2.11. Các bệnh lý có thể có RF dương tính	46
Bảng 2.12. Những bệnh lý có thể có ANA dương tính.....	46
Bảng 2.13. Một số định hướng chẩn đoán dựa vào thành phần tế bào dịch BAL	51
Bảng 4.1. Quản lý chăm sóc giảm nhẹ ở người bệnh ILD.....	69
Bảng 5.1. Phân loại tổn thương UIP trên HRCT.....	73
Bảng 5.2. Chẩn đoán IPF dựa vào kết hợp HRCT và mô bệnh học	75
Bảng 5.3. Thang điểm GAP: G (Gender: giới nam; Age: tuổi; Lung Physiology: FVC và DLCO) [108]	77
Bảng 5.4. Tiêu chuẩn chẩn đoán RA theo ACR/EULAR 2010	89
Bảng 5.5. Tiêu chuẩn chẩn đoán xơ cứng bì ACR/EULAR 2013	95
Bảng 5.6. Các liệu pháp điều trị bằng thuốc trong bệnh phổi kẽ SLE	106
Bảng 5.7. Các tiêu chuẩn hình ảnh HP trên HRCT theo ATS 2020 và CHEST 2021.	111
Bảng 5.8. Mô tả các nguyên nhân một số dạng lâm sàng thường gặp viêm phổi do thuốc[8]	120
Bảng 5.9. Tóm tắt biểu hiện bệnh bụi phổi theo tác nhân [35]	125
Bảng 5.10. Các dấu hiệu mô học bệnh mô bào Langerhans ở phổi	128
Bảng 5.11. Một số thể bệnh phổi kẽ xơ hóa tiến triển thường gặp [277]	168

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 3.1. Ba bước tiếp cận chẩn đoán ILD	56
Sơ đồ 3.2. Phân tích kết quả thăm dò chức năng hô hấp chẩn đoán ILD[36]	58
Sơ đồ 4.1. Nguyên tắc chung lựa chọn thuốc điều trị bệnh phổi kẽ [2]	61
Sơ đồ 5.1. Lưu đồ lựa chọn điều trị [143]	103
Sơ đồ 5.2. Kết hợp HRCT và các yếu tố khác trong chẩn đoán HP[13]	115

svt_thanhhoa_vt_So Y te Thanh Hoa-2022/2023-4-08-17

DANH MỤC HÌNH ẢNH

Hình 1.1. Phân loại ILD theo ATS/ERS 2013 [7].....	17
Hình 2.1. Hình ảnh chụp cắt lớp thông thường (A) và chụp cắt lớp phân giải cao (B): Các chi tiết trên phantom có thể phân biệt một cách rõ ràng trên hình ảnh HRCT (mũi tên) [18]. ...	20
Hình 2.2. HRCT trong bệnh phổi kẽ với các tổn thương kính mờ.....	20
Hình 2.3. Mô hình và hình ảnh HRCT cấu trúc tiểu thùy thứ cấp	21
Hình 2.4. Hình minh họa cho các dạng tổn thương mô kẽ trên XQ và HRCT [20]	22
Hình 2.5. Dày vách liên tiểu thùy nhấn tạo hình đa giác [19].....	22
Hình 2.6. Dày vách liên tiểu thùy tạo hình đa giác kèm dày thành phế quản và nốt trung tâm tiểu thùy gợi ý tổn thương thâm nhiễm và viêm mạch bạch huyết do u các tính [19]	22
Hình 2.7. Dày vách liên tiểu thùy không đều hai phổi gặp ở người bệnh sarcoidosis giai đoạn IV [19]	22
Hình 2.8. Tổn thương dày vách lưới nội tiểu thùy thường kèm theo tổn thương kính mờ tạo hình lát đá (Crazy Paving) [19]	23
Hình 2.9. Tổn thương dạng kính mờ lan toả ở thùy dưới phổi với dày tổ chức kẽ lưới trong tiểu thùy, giãn phế quản co kéo nhưng không tạo tổn thương tổ ong → NSIP [19]	23
Hình 2.10. “kính mờ” rải rác [19]	23
Hình 2.11. “kính mờ” lan toả (mặt phẳng ngang) [19]	23
Hình 2.12. “kính mờ” lan toả (mặt phẳng đứng ngang) [19]	23
Hình 2.13. “lát đá” crazy paving phối hợp kính mờ + dày vách liên tiểu thùy và trong tiểu thùy [19]	24
Hình 2.14. Hình “kính mờ” + hình lưới + giãn phế quản do xơ [21]	24
Hình 2.15. NSIP: kính mờ + hình lưới + giãn phế quản do xơ [19]	24
Hình 2.16. Phân bố theo đường bạch mạch (Silicosis) [19]	24
Hình 2.17. Phân bố trung tâm tiểu thùy tạo hình ảnh chồi nụ (lao) [19]	24
Hình 2.18. Phân bố ngẫu nhiên (lao kê) [19]	24
Hình 2.19. Tổn thương mô kẽ tạo hình ảnh tổ ong [19].....	25
Hình 2.20. Minh họa tổn thương UIP điển hình: Hình lưới ở ngoại vi, hình tổ ong, giãn phế quản do co kéo, giảm thể tích phổi [22]	25
Hình 2.21. Theo dõi tiến triển của tổn thương UIP ở BN nữ 79 tuổi theo thời gian: A. ban đầu, B. sau 4 năm 7 tháng [23].....	25
Hình 2.22. Các tổn thương dạng nang lan tỏa hay gặp [19]	26
Hình 2.23. Phân bố tổn thương AIP chủ yếu ở ngoại vi phần thấp của phổi (mũi tên ►) với tổn thương kính mờ lan tỏa (mũi tên ►) kèm đông đặc nhu mô phổi (mũi tên ►)	27
Hình 2.24. A- Chụp tư thế nằm ngửa, hít vào chưa hết, hình mờ vùng đáy thành sau (mũi tên đen); B-cùng NB đó khi nằm sấp trên bàn chụp, hít vào tối đa [26].....	28

Hình 2.25. Hình ảnh HRCT mặt phẳng trán	29
Hình 2.26. Lát cắt ngang 1 mm	29
Hình 2.27. Tổn thương UIP điển hình trên HRCT (hình b).....	31
Hình 2.28. Tổn thương phế nang lan tỏa.....	33
Hình 2.29. Xuất huyết phế nang lan tỏa (Diffuse Alveolar Hemorrhage)	33
Hình 2.30. Viêm phổi kẽ thông thường (UIP)	34
Hình 2.31. Viêm phổi kẽ không đặc hiệu, giàu tế bào	34
Hình 2.32. Viêm phổi tổ chức hóa với các phế nang bị lấp đầy tế bào viêm kèm vách phế nang xơ hóa. [43].....	35
Hình 2.33. Bệnh sarcoidosis.....	35
Hình 2.34. Tổn thương tối thiểu trong viêm tiểu phế quản co thắt (constrictive bronchiolitis).	36
Hình 2.35. Hình ảnh điển hình của UIP	37
Hình 2.36. Hình ảnh đặc trưng của viêm phổi kẽ không đặc hiệu	38
Hình 2.37. Hình ảnh viêm phổi tổ chức hóa	39
Hình 2.38. Các thể tích và dung tích phổi.....	40
Hình 2.39. Giảm đồ DLCO bằng phương pháp nín thở một lần.....	41
Hình 2.40. Một số kỹ thuật trong nội soi phế quản.....	52
Hình 4.1. Các khái niệm chăm sóc giảm nhẹ	68
Hình 4.2. Mô hình chăm sóc giảm nhẹ hiện nay[83]	69
Hình 5.1. Lưu đồ tiếp cận chẩn đoán IPF.....	74
Hình 5.2. Biểu đồ diễn biến lâm sàng của IPF [106]	77
Hình 5.3. Chụp cắt lớp vi tính độ phân giải cao của viêm phổi kẽ không đặc hiệu (NSIP).	79
Hình 5.4. Hình ảnh mô bệnh học của viêm phổi kẽ không đặc hiệu (NSIP)	79
Hình 5.5. Hình ảnh mặt cắt ngang của chụp cắt lớp vi tính ngực thể hiện các vùng đông đặc trong viêm phổi tổ chức hóa vô căn (COP) [112].....	81
Hình 5.6. Từ trái qua phải: Phân bố tổn thương RBILD trên phim HRCT, đặc điểm hình ảnh trên HRCT và minh họa tổn thương kính mờ (vùng màu xám) và tổn thương nốt nhỏ ở trung tâm tiểu thùy (vùng các chấm đỏ)[22].....	83
Hình 5.7. Đặc điểm hình ảnh trên HRCT với tổn thương kính mờ (mũi tên ➡) và tổn thương nốt nhỏ ở trung tâm tiểu thùy (mũi tên màu ➡) và dày thành phế quản (mũi tên ➡)	83
Hình 5.8. Hình ảnh bệnh phổi kẽ viêm tiểu phế quản hô hấp (RB-ILD).....	84
Hình 5.9. Xơ hóa trong bệnh phổi kẽ viêm tiểu phế quản hô hấp (RB-ILD).....	84

Hình 5.10. Từ trái qua phải: Phân bố tổn thương (vùng màu cam). Tổn thương trên HRCT với tổn thương kính mờ (vùng xám), Các dải xơ và kén khí nhỏ (màu xanh dương và xanh lá cây)[125].....	86
Hình 5.11. Hình ảnh chụp cắt lớp vi tính lớp mỏng độ phân giải cao của DIP: tổn thương kính mờ ở vùng ngoại vi hai bên và phân bố đối xứng cùng với các tổn thương mờ dạng dải[126]	86
Hình 5.12. Hình ảnh tổn thương xơ phổi dạng tổ ong (mũi tên) và dày tổ chức kẽ dạng lưới vùng ngoại vi phổi sát thành ngực ở NB viêm khớp dạng thấp (hình thái UIP)	88
Hình 5.13. Hình ảnh HRCT tổn thương phổi ở NB xơ cứng bì toàn thể với hình ảnh NSIP gồm kính mờ, xơ hóa tổ chức kẽ liên tiểu thùy phân bố chủ yếu ở ngoại vi phần thấp hai phổi[138]	95
Hình 5.14. Phân bố tổn thương AIP chủ yếu ở ngoại vi phần thấp của phổi (mũi tên ►) với tổn thương kính mờ lan tỏa (mũi tên ➡) kèm đông đặc nhu phổi (mũi tên ➡).....	99
Hình 5.15. Hình ảnh tổn thương phổi trên HRCT ở NB viêm da cơ / viêm đa cơ: Tổn thương kính mờ (mũi tên màu đen) và đông đặc nhu phổi (mũi tên màu trắng)	99
Hình 5.16. Hình ảnh tổn thương phế nang lan tỏa: Vách phế nang bị vỡ, lòng chứa nhiều hồng cầu, tế bào viêm và xuất hiện các màng hyalin (mũi tên) [35]	100
Hình 5.17. Tổn thương phổi kẽ ở NB lupus ban đỏ hệ thống trên HRCT	105
Hình 5.18. A. Bàn tay thợ cơ khí B. Dấu hiệu Gottron.....	108
Hình 5.19. Minh họa đặc điểm bệnh và điều trị IPAF	110
Hình 5.20. “Ba thành phần tăng đậm độ, giảm đậm độ và mô phổi bình thường” trên HRCT của HP mạn thể xơ hóa	113
Hình 5.21. Viêm phổi tăng cảm không xơ hóa	114
Hình 5.22. Viêm phổi tăng cảm xơ hóa (fHP)	114
Hình 5.23. Hình ảnh viêm phổi kẽ do thuốc metotrexate	118
Hình 5.24. Các hình ảnh mô học bụi phổi.....	126
Hình 5.25. Hình ảnh PLCH với các tổn thương dạng nốt chuyển dạng kén thành dày kích thước nhỏ 1-10mm xen lẫn rải rác các kén lớn thành mỏng, méo mó do hợp lưu của các kén nhỏ trước đó.....	128
Hình 5.26. Bệnh mô bào Langerhans ở phổi giai đoạn sớm (Early Stage PLCH)	129
Hình 5.27. Bệnh mô bào Langerhans ở phổi giai đoạn muộn (Late Stage PLCH).....	130
Hình 5.28. Tổn thương lát đá ở BN tích protein phế nang với hình ảnh kính mờ đồng nhất kết hợp với dày các vách liên tiểu thùy tạo thành các hình đa giác nằm cạnh nhau....	132
Hình 5.29. Hình ảnh nội soi phế quản.....	133
Hình 5.30. Dịch rửa phế quản phế nang (BAL)	133
Hình 5.31. Bệnh tích protein phế nang (PAP).....	134
Hình 5.32. Hình ảnh tổn thương phổi trong bệnh sarcoidosis với nhiều tổn thương nốt nhỏ dọc theo các vách liên thùy hay liên tiểu thùy phổi (mũi tên trắng), tổn thương kính mờ lan tỏa (mũi tên đen)	138

Hình 5.33. Bệnh sarcoidosis.....	139
Hình 5.34. Hình ảnh LAM trên HRCT với nhiều tổn thương kén khí có thành mỏng lan tỏa khắp nhu mô phổi	147
Hình 5.35. Mô bệnh học bệnh lý cơ trơn bạch mạch (LAM).....	148
Hình 5.36. Tổn thương ở NB AEP: hình ảnh kính mờ từng đám lan tỏa 2 bên, dày vách ngăn tiểu thùy và tràn dịch màng phổi 2 bên [249].....	155
Hình 5.37. Mô bệnh học bệnh phổi tăng bạch cầu ái toan vô căn cấp tính (AIEP)	156
Hình 5.38. (A) Xq ngực ở NB CEP với hình ảnh mờ ngoại vi. (B) Chụp cắt lớp phổi NB CEP có tổn thương đông đặc sát màng phổi thùy trên phổi phải[257]	158
Hình 5.39. Mô bệnh học bệnh phổi tăng bạch cầu ái toan vô căn mạn tính (CIEP)....	159
Hình 5.40. (A) Hình ảnh kén khí trên HRCT, phân bố rải rác 2 bên. (B) Tổn thương ở NB LIP với kén khí, kính mờ và đông đặc [271].....	163
Hình 5.41. Mô bệnh học viêm phổi kẽ lympho bào (LIP)	164

**CÁC THUẬT NGỮ SỬ DỤNG TRONG
HƯỚNG DẪN CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ BỆNH PHỔI MÔ KẾ**

STT	VIẾT TẮT	TIẾNG ANH	TIẾNG VIỆT
1.	AEIPF	Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis	Đợt cấp xơ phổi vô căn
2.	AFOP	Acute fibrinous and organizing pneumonia	Viêm phổi tổ chức hóa và xơ hóa cấp tính
3.	AIP	Acute interstitial pneumonia	Viêm phổi kẽ cấp tính
4.	BAL	Bronchoalveolar lavage	Rửa phế quản phế nang
5.	CHP	Chronic hypersensitivity pneumonitis	Viêm phổi tăng cảm mạn tính
6.	COP	Cryptogenic organizing pneumonia	Viêm phổi tổ chức hóa vô căn
7.	CPFE	Combined pulmonary fibrosis and emphysema	Xơ phổi khí phế thũng hỗn hợp
8.	CTD	Connective tissue diseases	Bệnh mô liên kết
9.	CTD-ILD	Connective tissue disease related interstitial lung disease	Bệnh phổi kẽ trong bệnh mô liên kết
10.	DAD	Diffuse alveolar damage	Tổn thương phế nang lan tỏa
11.	DAH	Diffuse alveolar hemorrhage	Chảy máu phế nang lan tỏa
12.	DIP	Desquamative interstitial pneumonia	Viêm phổi kẽ tróc vảy
13.	DM	Dermatomyositis	Viêm da cơ
14.	GERD	Gastroesophageal reflux disease	Trào ngược dạ dày thực quản
15.	HP	Hypersensitivity pneumonitis	Viêm phổi tăng cảm
16.	HRCT	High-resolution computed tomography	Chụp cắt lớp vi tính độ phân giải cao
17.	IIM	Idiopathic inflammatory myositis	Bệnh cơ viêm vô căn
18.	IIP	Idiopathic interstitial pneumonia	Viêm phổi kẽ vô căn
19.	ILD	Interstitial lung disease	Bệnh phổi mô kẽ
20.	iNSIP	Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	Viêm phổi kẽ không đặc hiệu vô căn
21.	IPAF	Interstitial pneumonia with autoimmune features	Bệnh phổi mô kẽ với đặc điểm tự miễn
22.	IPF	Idiopathic pulmonary fibrosis	Xơ phổi vô căn
23.	LAM	Lymphangioleiomyomatosis	Bệnh lý cơ trơn bạch mạch

STT	VIẾT TẮT	TIẾNG ANH	TIẾNG VIỆT
24.	LIP	Lymphoid interstitial pneumonia	Viêm phổi kẽ bạch cầu lympho
25.	MCTD	Mixed connective tissue diseases	Bệnh mô liên kết hỗn hợp
26.	MDD	Multidisciplinary discussion	Hội chẩn đa chuyên khoa
27.	MDT	Multidisciplinary team	Hội đồng đa chuyên khoa
28.	NSIP	Nonspecific interstitial pneumonia	Viêm phổi kẽ không đặc hiệu
29.	PAP	Pulmonary alveolar proteinosis	Bệnh tích protein phế nang
30.	PH	Pulmonary hypertension	Tăng áp động mạch phổi
31.	PLCH	Pulmonary Langerhans cell histiocytosis	Bệnh phổi mô bào Langerhans
32.	PM	Polymyositis	Viêm đa cơ
33.	RA	Rheumatoid arthritis	Viêm khớp dạng thấp
34.	RB-ILD	Respiratory bronchiolitis interstitial lung disease	Bệnh phổi mô kẽ - viêm tiểu phế quản hô hấp
35.	RF	Rheumatoid factor	Yếu tố dạng thấp
36.	SLB	Surgical lung biopsy	Sinh thiết phổi ngoại khoa
37.	SLE	Systemic lupus erythematosus	Lupus ban đỏ hệ thống
38.	SSc	Systemic sclerosis	Xơ cứng bì toàn thể
39.	TBB	Transbronchial lung biopsy	Sinh thiết xuyên vách phế quản
40.	UCTD	Undifferentiated connective tissue disease	Bệnh mô liên kết không phân loại
41.	UIP	Usual interstitial pneumonia	Viêm phổi kẽ thông thường

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN BỆNH PHỔI KẼ

1.1. Khái niệm

Bệnh phổi kẽ là một nhóm bệnh gồm nhiều rối loạn đặc trưng bởi tổn thương nhu mô phổi lan tỏa với đặc điểm lâm sàng, hình ảnh học, giải phẫu bệnh cũng như tiên lượng khác nhau. Tuy nhiên, trong hầu hết các bệnh phổi kẽ, thành phế nang bị thâm nhiễm bởi các tế bào viêm, tế bào xơ và có hiện tượng tăng sinh của các tế bào thành phế nang [1, 2].

Tuy có hệ thống phân loại phức tạp với nhiều nhóm bệnh khác nhau như bệnh phổi kẽ có căn nguyên, bệnh phổi kẽ vô căn, bệnh phổi kẽ hiếm gặp, nhưng đặc điểm chung của các nhóm bệnh này nếu không được điều trị kịp thời là các tổn thương nhu mô phổi thường không phục hồi và nặng dần theo thời gian, hậu quả cuối cùng trong phần lớn trường hợp đều là quá trình xơ hóa nhu mô phổi, dẫn đến suy giảm chức năng trao đổi oxy với các triệu chứng và biến chứng của bệnh trên lâm sàng.

1.2. Dịch tễ học

Mặc dù tỷ lệ mắc của từng bệnh phổi kẽ riêng biệt là không cao, nhưng nhìn chung cả nhóm bệnh phổi kẽ gây ảnh hưởng lên một số lượng lớn người bệnh (NB) với tần suất mắc là 76/100.000 dân tại Châu Âu và 74,3/100.000 dân tại Hoa Kỳ. Sarcoidosis, bệnh phổi kẽ liên quan đến bệnh mô liên kết (CTD-ILD) và xơ phổi vô căn (IPF) là những bệnh phổi kẽ xơ hóa phổ biến nhất với tỷ lệ tương ứng là 30,2; 12,1 và 8,2 ca trên 100.000 dân [3].

Tỷ lệ mắc của IPF ước tính là 8 đến 60/100.000 dân. So với các vùng khác của thế giới tỷ lệ này cao hơn ở Bắc Mỹ và Châu Âu, trong khi tỷ lệ của sarcoidosis cao hơn ở vùng Bắc Âu và trong quần thể người da đen [3-6].

1.3. Phân loại bệnh phổi kẽ

1.3.1. Các cách phân loại bệnh phổi kẽ trước đây

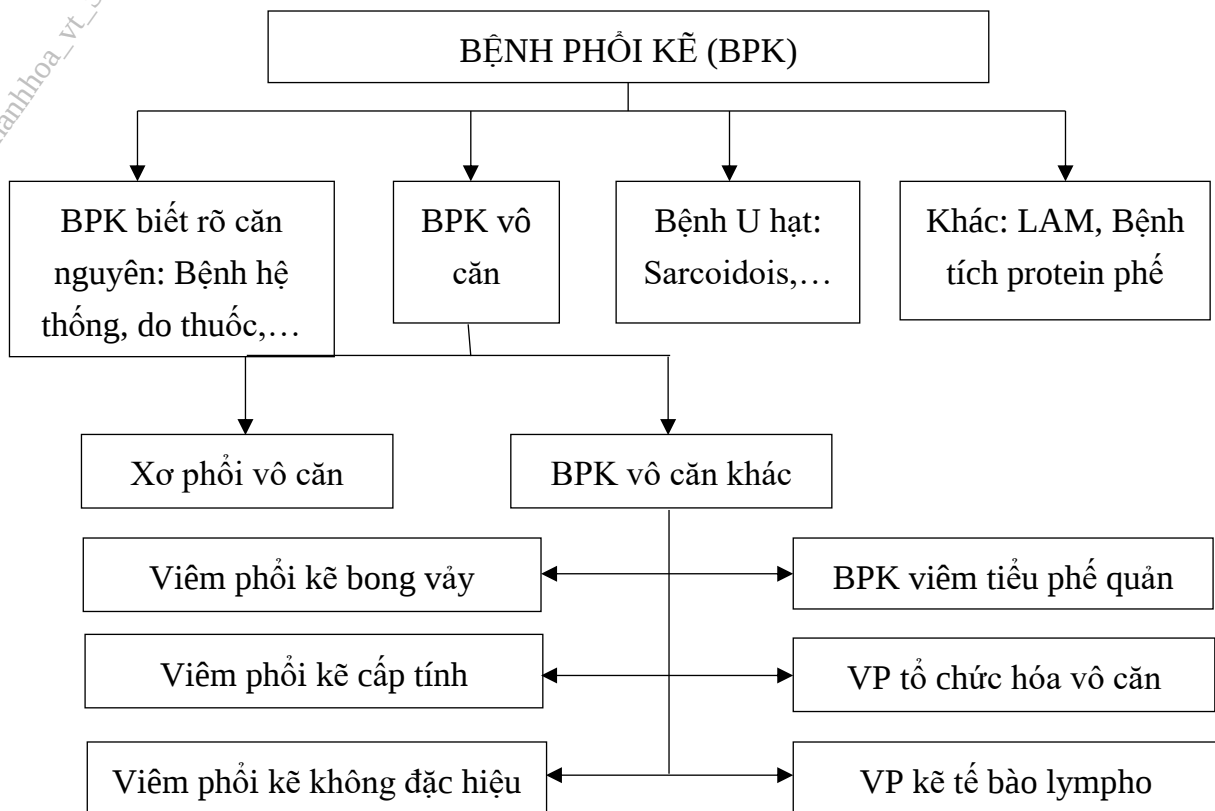
Cuối thế kỷ XIX, bác sỹ William Osler (BV Johns Hopkins) là người đầu tiên đề cập khái niệm “xơ hóa phổi”. Sau đó, các ca bệnh tổn thương mô kẽ và xơ hóa phổi được báo cáo, với nhiều đặc điểm rất đa dạng. Việc đưa ra một hệ thống phân loại bệnh phổi kẽ tương đối khó khăn với các khái niệm khác nhau.

Cùng với sự phát triển của chuyên ngành chẩn đoán hình ảnh, giải phẫu bệnh, các tác giả phát triển các cách phân loại ILD dựa vào hình ảnh học phối hợp với giải phẫu bệnh. Tuy nhiên trên thực tế một số dạng tổn thương trên hình ảnh học và giải phẫu bệnh có thể gặp ở nhiều bệnh lý khác nhau. VD: UIP là dạng tổn thương trên HRCT và giải phẫu bệnh, có thể có trong IPF, nhưng cũng có thể gặp trong bệnh phổi kẽ trong các bệnh lý mô liên kết.

1.3.2. Hệ thống phân loại bệnh phổi kẽ hiện nay

Để khắc phục các nhược điểm của các hệ thống phân loại ILD cũ, hội Lồng ngực Hoa Kỳ và hội Hô hấp Châu Âu phối hợp đưa ra hệ thống phân loại ILDs năm 2013. Trong đó ILD được chia vào 4 nhóm chính [7]:

- Bệnh phổi kẽ lan tỏa có nguyên nhân: do thuốc, do dị nguyên hít, do bệnh hệ thống, các dị nguyên vô cơ.
- Bệnh phổi kẽ vô căn: IPF và các bệnh phổi kẽ vô căn không phải IPF (iNSIP, RBILD, DIP, COP,...).
- Bệnh phổi kẽ u hạt: sarcoidosis, bệnh phổi Beri mạn tính...
- Các bệnh phổi kẽ hiếm gặp khác: LAM, PLCH...



Ngoài cách phân loại trên, có một số cách phân loại khác, bên cạnh dựa vào hình ảnh học, giải phẫu bệnh, còn dựa vào đặc điểm diễn biến lâm sàng, đáp ứng với các phác đồ điều trị để phân loại vào các nhóm ILD khác nhau.

Hình 1.1. Phân loại ILD theo ATS/ERS 2013 [7]

Bảng 1.1. Phân loại ILD theo đặc điểm lâm sàng [8]

Đặc điểm	Bệnh phổi kẽ
Liên quan đến hút thuốc	RBILD, DIP, PLCH, IPF, CPFE, NSIP
Liên quan đến phơi nhiễm nghề nghiệp, môi trường, thuốc và tia xạ	Bụi phổi, viêm phổi tăng cảm (VD dị nguyên protein của chim, bụi ngũ cốc, môi trường ẩm ướt), viêm phổi do thuốc (VD amiodarone, methotrexate, nitrofurantoin), viêm phổi tia xạ, nhiễm trùng
Kèm theo tổn thương màng phổi	Bệnh phổi kẽ trong bệnh mô liên kết (VKDT, Lupus ban đỏ hệ thống), Xơ hóa phổi màng phổi (PPFE)
Khởi phát và/hoặc tiến triển nhanh	Viêm phổi kẽ cấp tính, viêm phổi do thuốc, viêm phổi tăng cảm cấp, viêm phổi tăng bạch cầu ái toan cấp, COP, DAD, DAH, viêm phổi lupus cấp, AFOP, AEIPF
Đồng mắc GERD	Bệnh phổi kẽ trong bệnh hệ mô liên kết (đặc biệt XCB), IPF, viêm phổi kẽ/ xơ phổi do hút
Có khuynh hướng tái phát	COP
Đáp ứng với thuốc chống viêm hoặc ức chế miễn dịch	Viêm phổi tăng cảm cấp, COP, sarcoidosis, NSIP tế bào, bệnh phổi kẽ trong bệnh hệ mô liên kết
Kém đáp ứng với thuốc chống viêm hoặc ức chế miễn dịch	IPF, NSIP xơ hóa, đợt cấp IPF, viêm phổi kẽ cấp tính
Tổn thương giới hạn ở phổi	Viêm phổi kẽ vô căn (VD IPF, NSIP vô căn, RBILD, DIP, viêm phổi kẽ cấp tính, COP, PPFE vô căn, viêm phổi kẽ lympho vô căn), viêm phổi kẽ/xơ phổi có tính chất gia đình, PAP, PLCH, viêm phổi tăng BC ái toan, ILD do thuốc, xạ trị
Có tổn thương cơ quan ngoài phổi	Sarcoidosis, CTD-ILD, hội chứng Hermansky–Pudlak, LAM, bệnh ác tính
Liên quan đến tuổi cao	IPF, viêm phổi kẽ VKDT

1.4. Tiếp cận đa chuyên khoa trong chẩn đoán bệnh phổi kẽ

Bệnh phổi kẽ gồm hàng trăm bệnh lý khác nhau, tỷ lệ mắc không cao, triệu chứng không đặc hiệu, có nhiều bệnh có những đặc điểm về triệu chứng lâm sàng và hình ảnh học khá tương đồng nhưng việc điều trị và tiên lượng khác hoàn toàn. Ngược lại, cùng 1 bệnh, có thể có nhiều hình ảnh tổn thương khác nhau trên phim HRCT cũng như triệu chứng lâm sàng đa dạng không đồng nhất. Hội chẩn đa chuyên khoa giúp tăng sự đồng thuận trong chẩn đoán, tăng độ chính xác và giảm số ca phổi kẽ không phân loại. Một hội chẩn đa chuyên khoa trong bệnh phổi kẽ gồm bác sỹ chuyên khoa hô hấp, cơ xương khớp, dị ứng – miễn dịch lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh. Khi cần thiết có thể mời thêm các bác sỹ chuyên khoa ngoại lồng ngực, giải phẫu bệnh... giúp chẩn đoán hoặc loại trừ nhóm bệnh CTD-ILDs.

Kết luận của Hội chẩn có thể bao gồm chẩn đoán xác định, các chẩn đoán cần phân biệt hoặc nếu chưa đưa ra được đồng thuận về chẩn đoán, có thể yêu cầu các thăm dò cần làm thêm.

1.5. Tiên lượng

Tiên lượng bệnh của bệnh phổi kẽ có sự khác nhau đáng kể giữa các nhóm căn nguyên. NB IPF có thời gian sống trung bình từ 3 đến 4 năm [9] trong khi đó thời gian sống trung bình của NB bệnh phổi kẽ do viêm khớp dạng thấp (RA-ILD) là 3 năm đối với những NB có hình thái UIP và lâu hơn đối với những hình thái tổn thương khác.

NB sarcoidosis có tổn thương phổi kẽ có tỷ lệ tử vong trong 10 năm là 15%, và 75% trường hợp tử vong ở NB sarcoidosis là liên quan đến tổn thương phổi [10]. Trong bệnh phổi kẽ do xơ cứng bì (SSc-ILD), 35% các trường hợp tử vong liên quan đến bệnh phổi kẽ và tỷ lệ tử vong trong 10 năm của SSc-ILD là 40% [11, 12]. Các trường hợp viêm phổi tăng cảm có xơ hóa có tỷ lệ sống sau 5 năm là từ 50 đến 80% [13, 14].

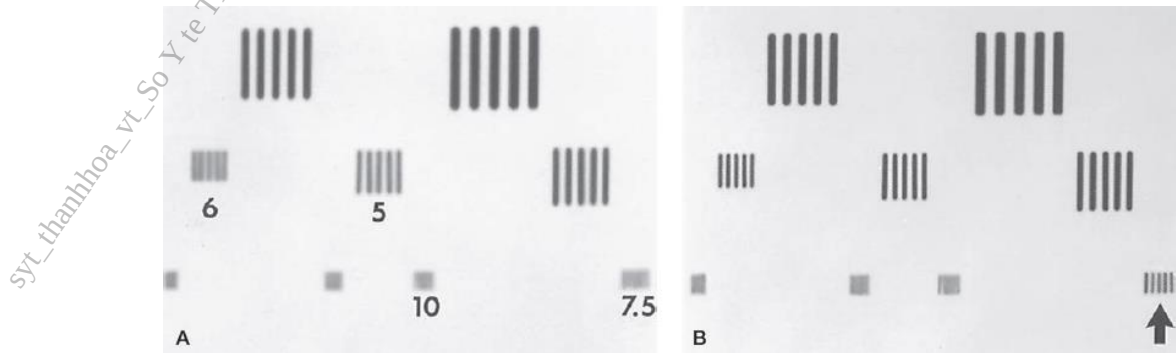
CHƯƠNG 2.

CÁC PHƯƠNG PHÁP CẬN LÂM SÀNG CHẨN ĐOÁN BỆNH PHỔI KẼ

2.1. Chụp cắt lớp vi tính phổi phân giải cao (HRCT) trong bệnh phổi kẽ

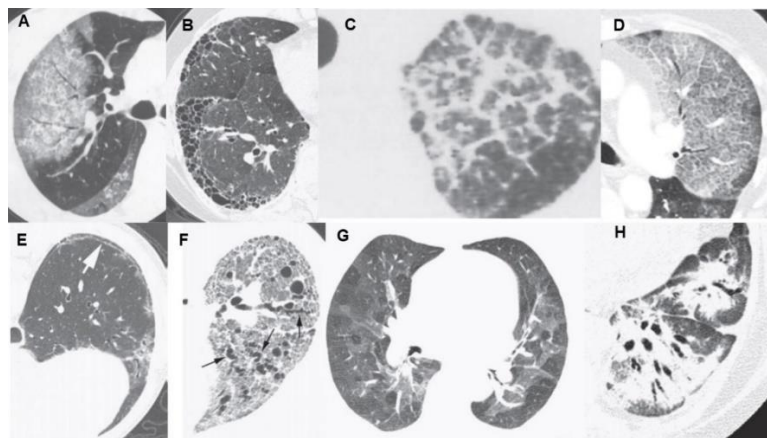
2.1.1. Khái niệm HRCT

Chụp cắt lớp vi tính phổi phân giải cao là kỹ thuật được cho là tiêu chuẩn vàng để đánh giá tổn thương phổi kẽ [15]. Việc sử dụng các lớp cắt mỏng ($\leq 1,5\text{mm}$), mA cao (120 - 180mA) cho phép phân biệt được các cấu trúc nhỏ một cách chi tiết với độ phân giải cao (hình 2.1) [16, 17].



Hình 2.1. Hình ảnh chụp cắt lớp thông thường (A) và chụp cắt lớp phân giải cao (B): Các chỉ tiết trên phantom có thể phân biệt một cách rõ ràng trên hình ảnh HRCT (mũi tên) [18].

HRCT có thể giúp chẩn đoán và phân loại hình thái học bệnh lý phổi kẽ với các tổn thương như kính mờ (GGO), tổn thương xơ hóa dạng lưới (reticular pattern), tổn thương dạng tổ ong (honeycombing), tổn thương dày các vách liên tiểu thùy, vách trong tiểu thùy, dày mô kẽ dọc theo bó mạch phế quản hay các tổn thương giãn phế quản do co kéo. Ngoài ra HRCT còn giúp chẩn đoán các bệnh lý phế nang (giãn phế nang, ứ khí phế nang), bệnh lý đường dẫn khí (giãn phế quản, tiểu phế quản, dày thành phế quản) hay các tổn thương đông đặc nhu mô phổi.



Hình 2.2. HRCT trong bệnh phổi kẽ với các tổn thương kính mờ

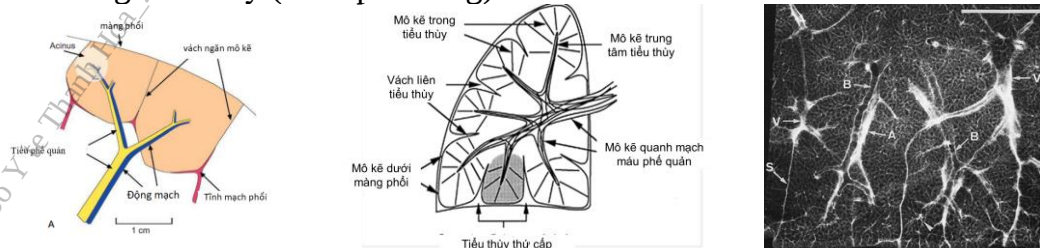
(A), xơ hóa dạng tổ ong (B), dày vách liên tiểu thùy (C), dày vách trong tiểu thùy (D), xơ hóa tổ chức kẽ dưới màng phổi (E), giãn phế quản do co kéo (F), Ứ khí phế nang (G) và đông đặc nhu mô phổi dọc theo bó mạch phế quản (H) [18].

2.1.2. Mô tả các hình ảnh tổn thương kẽ và các hình thái tổn thương kẽ trên HRCT

2.1.2.1. Hình ảnh mô kẽ bình thường

Cấu trúc mô kẽ bao gồm 3 hệ thống tạo nên bộ khung nâng đỡ toàn bộ phổi:

- Mô kẽ quanh phế quản và mạch máu (trung tâm tiểu thùy)
- Mô kẽ dưới màng phổi và liên tiểu thùy (vách tiểu thùy)
- Mô kẽ trong tiểu thùy (vách phế nang).



Hình 2.3. Mô hình và hình ảnh HRCT cấu trúc tiểu thùy thứ cấp

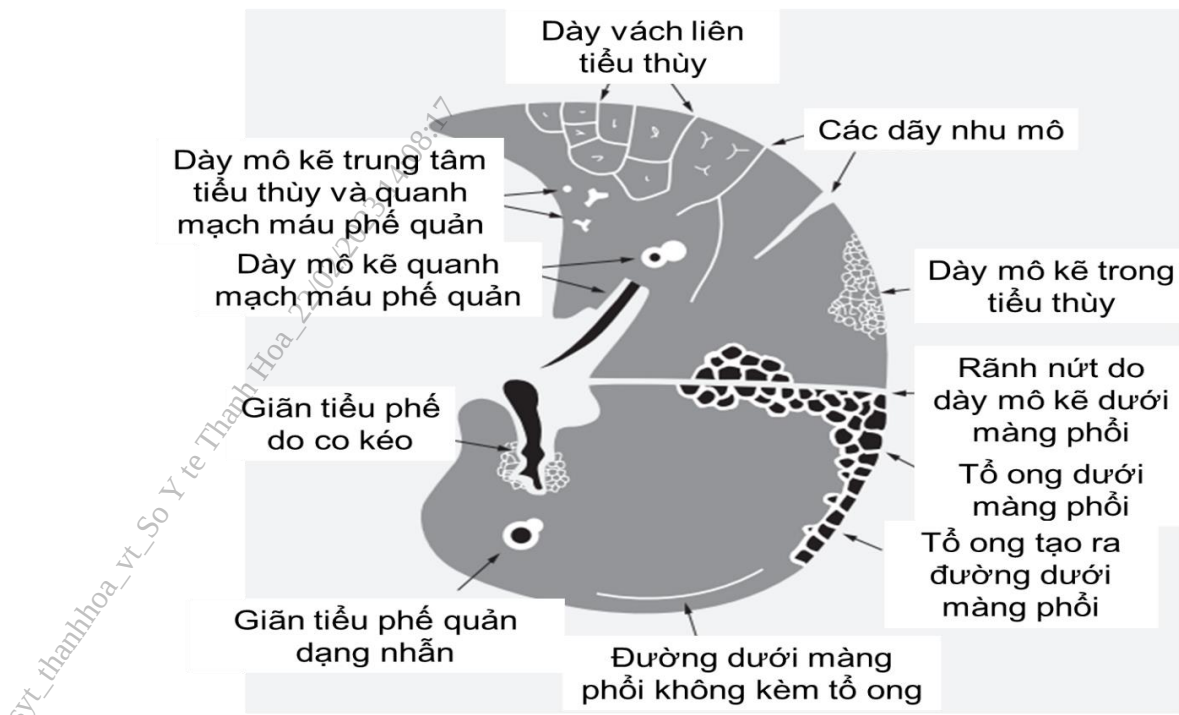
A: động mạch phổi, B: tiểu phế quản, S: vách liên tiểu thùy, V: tĩnh mạch phổi

2.1.2.2. Những tổn thương cơ bản của mô kẽ trên HRCT

Nhận định tổn thương cơ bản mô kẽ phổi, được đánh giá trên các tư thế chụp HRCT gồm NB nằm ngửa hít vào tối đa hoặc NB nằm ngửa và chụp ở thì thở ra (nhằm phát hiện ứ khí phổi) hoặc NB nằm sấp và hít vào tối đa. Đôi khi phối hợp các kỹ thuật để đánh giá chính xác tổn thương.

Tổn thương mô kẽ trên hình ảnh cắt lớp vi tính độ phân giải cao (HRCT) bao gồm các hình ảnh [19]:

- Tổn thương dày vách liên tiểu thùy (interlobular septal thickening)
- Tổn thương dày vách trong tiểu thùy (Intralobular reticulations (lines))
- Tổn thương kính mờ (Ground – glass opacity)
- Tổn thương dạng nốt nhỏ (Micronodulation)
- Tổn thương hình tổ ong (Honeycombing)
- Giãn phế quản co kéo (Traction bronchiectasis)
- Tổn thương dạng nang (Cysts)
- Một số tổn thương khác: hình khảm, hình lát đá.



Hình 2.4. Hình minh họa cho các dạng tổn thương mô kẽ trên XQ và HRCT [20]

Tổn thương dày vách liên tiểu thùy

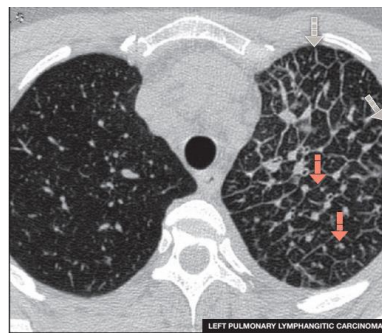
Vách ngăn tiểu thùy dày lên có thể nhìn thấy do sự hiện diện của dịch trong khoảng kẽ, thâm nhiễm tế bào, xâm nhập bởi các chất khác như amyloid, giãn bạch mạch hoặc xơ hóa [20]

- Dày vách liên tiểu thùy có thể gặp ở một vài NB bình thường
- Bệnh lý làm dày vách liên tiểu thùy : hình dải, hình đường thẳng hoặc có hình đa giác.

Một số nguyên nhân gây dày vách liên tiểu thùy: Phù phổi cấp, U di căn theo đường bạch huyết, Lymphoma ác tính, Giãn bạch huyết bẩm sinh, Xơ phổi (hình tổ ong), Bệnh bụi phổi, Bệnh sarcoidosis,...



Hình 2.5. Dày vách liên tiểu thùy nhẫn tạo hình đa giác [19]



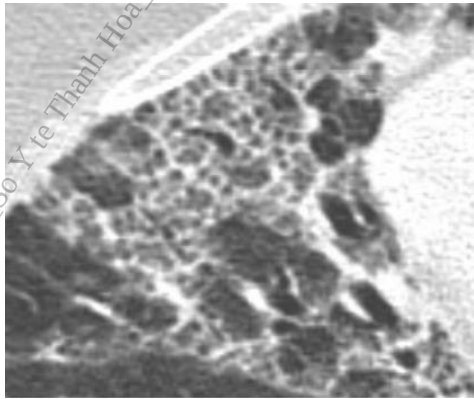
Hình 2.6. Dày vách liên tiểu thùy tạo hình đa giác kèm dày thành phế quản và nốt trung tâm tiểu thùy gợi ý tổn thương thâm nhiễm và viêm mạch bạch huyết do u các tính [19]



Hình 2.7. Dày vách liên tiểu thùy không đều hai phổi gặp ở người bệnh sarcoidosis giai đoạn IV [19]

Tổn thương dày vách trong tiểu thùy

- Dày vách trong tiểu thùy trên HRCT cho một hình lưới với các đường có thể nhìn thấy cách nhau vài milimét, tổn thương phản ánh sự dày lên của các mô kẽ quanh phế quản, mạch máu phân xa và mô kẽ trong tiểu thùy[20]
- Đây là tổn thương không đặc hiệu, có thể liên quan đến xơ hóa kẽ hoặc thâm nhiễm kẽ hoặc viêm trong trường hợp không có xơ hóa.



Hình 2.8. Tổn thương dày vách lưới nội tiểu thùy thường kèm theo tổn thương kính mờ tạo hình lát đá (Crazy Paving) [19]



Hình 2.9. Tổn thương dạng kính mờ lan tỏa ở thùy dưới phổi với dày tổ chức kẽ lưới trong tiểu thùy, giãn phế quản co kéo nhưng không tạo tổn thương tổ ong → NSIP [19]

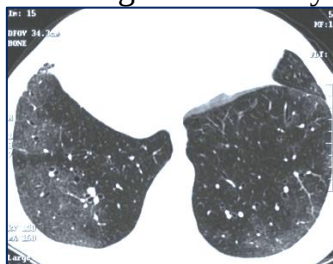
Tổn thương kính mờ và một số hình ảnh kết hợp

Nhu mô phổi tăng tỷ trọng như hình ảnh một tấm kính phủ một lớp giấy mỏng làm mờ do phế nang bị lấp đầy bởi mủ, dịch, máu, tế bào viêm hoặc tế bào u.

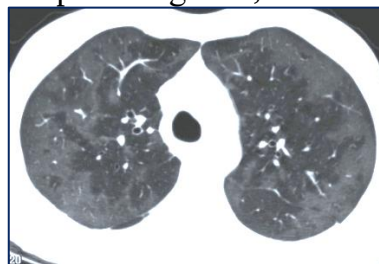
Có thể phân bố rải rác hoặc lan tỏa, vị trí tổn thương gợi ý nguyên nhân:

- Ưu thế vùng cao: viêm tiểu phế quản phổi
- Ưu thế vùng thấp: UIP, NSIP, DIP.

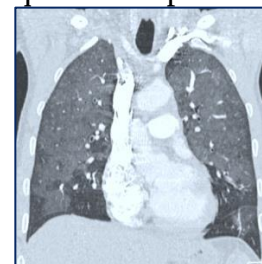
Phân bố trung tâm tiểu thùy: viêm phổi tăng cảm, viêm tiểu phế quản hô hấp



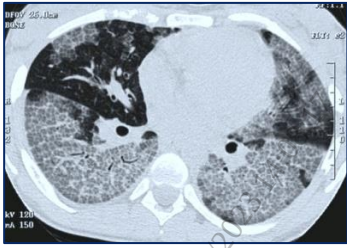
Hình 2.10. “kính mờ” rải rác [19]



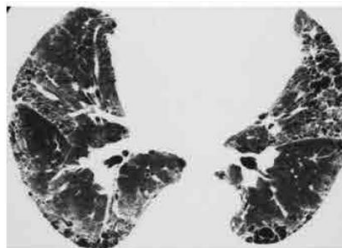
Hình 2.11. “kính mờ” lan tỏa (mặt phẳng ngang) [19]



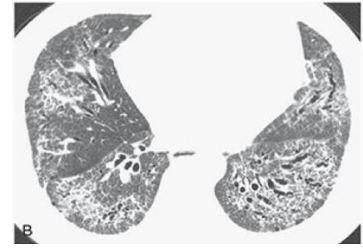
Hình 2.12. “kính mờ” lan tỏa (mặt phẳng đứng ngang) [19]



Hình 2.13. “lát đá” crazy paving phổi hợp kính mờ + dày vách liên tiểu thùy và trong tiểu thùy [19]



Hình 2.14. Hình “kính mờ” + hình lưới + giãn phế quản do xơ [21]



Hình 2.15. NSIP: kính mờ + hình lưới + giãn phế quản do xơ [19]

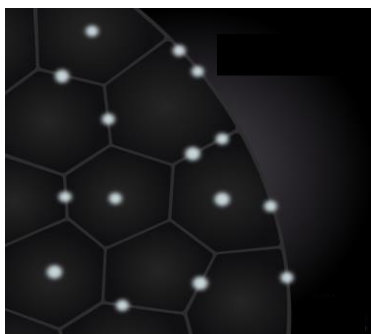
Tổn thương dạng nốt nhỏ

Tổn thương nốt bao gồm nhiều nốt tròn nhỏ, đường kính từ 1mm đến 1cm. Tổn thương giống như những hạt kê.

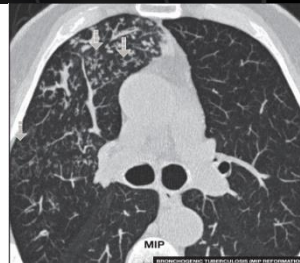
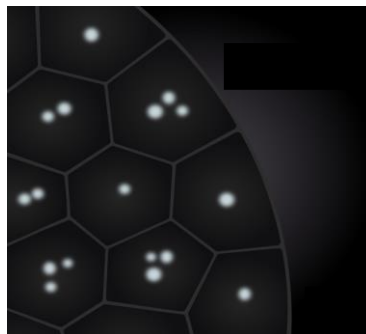
Sự phân bố của các nốt rất có ý nghĩa cho chẩn đoán phân biệt tổn thương tổ chức kẽ do nguyên nhân khác nhau:

- Phân bố theo đường bạch huyết: các nốt nhỏ phân bố dọc theo tổ chức kẽ quanh bó mạch phế quản và vách gian tiểu thùy, màng phổi (Sarcoidosis – hay gặp nhất, di căn theo đường bạch mạch, bệnh bụi phổi silic, bệnh amyloidosis lan tỏa, viêm phổi kẽ lympho – hội chứng Sjögren, bệnh tự miễn, HIV)
- Phân bố ở trung tâm tiểu thùy: hay gặp trong nhiễm khuẩn theo đường nội phế quản (lao, viêm phổi, hen, viêm phổi hít...).

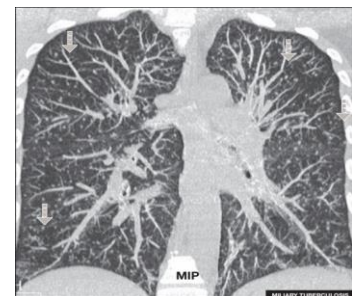
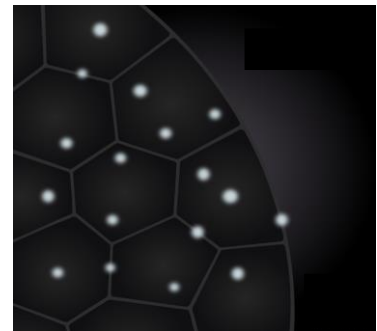
Phân bố ngẫu nhiên: lao kê, nhiễm nấm, di căn thể kê,...



Hình 2.16. Phân bố theo đường bạch mạch (Silicosis) [19]



Hình 2.17. Phân bố trung tâm tiểu thùy tạo hình ảnh chồi nụ (lao) [19]



Hình 2.18. Phân bố ngẫu nhiên (lao kê) [19]

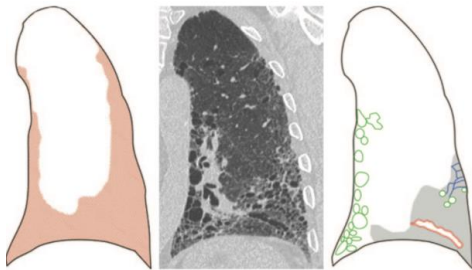
Tổn thương hình tổ ong

Xơ hóa kẽ mở rộng dẫn đến sự phá vỡ phế nang và giãn phế quản tạo ra hình ảnh đặc trưng của phổi tổ ong “Honeycombing” [20].

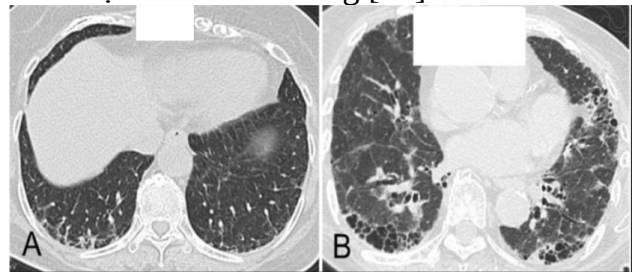
Về mặt bệnh lý, tổ ong được xác định bởi sự hiện diện của các nang nhỏ chứa khí, thường được lót bởi biểu mô phế quản và có thành dày bao gồm các mô xơ dày đặc. Trên HRCT, kén tổ ong thường có đường kính 2-10mm, mặc dù có thể lớn đến vài cm đường kính, vách rõ ràng, chiếm ưu thế ở vùng ngoại vi và dưới màng phổi [20].



Hình 2.19. Tổn thương mô kẽ tạo hình ảnh tổ ong [19]



Hình 2.20. Minh họa tổn thương UIP điển hình: Hình lưới ở ngoại vi, hình tổ ong, giãn phế quản do co kéo, giảm thể tích phổi [22]



Hình 2.21. Theo dõi tiến triển của tổn thương UIP ở BN nữ 79 tuổi theo thời gian: A. ban đầu, B. sau 4 năm 7 tháng [23]

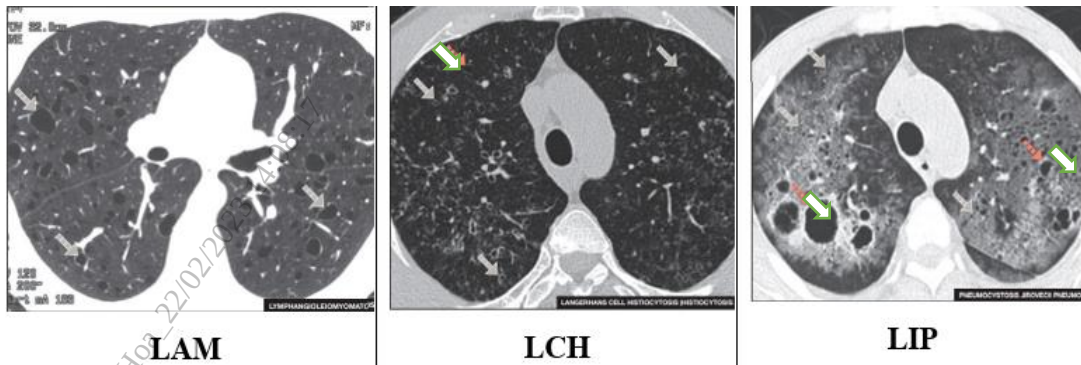
Giãn phế quản (PQ) co kéo

Hình giãn phế quản co kéo: Hậu quả của xơ tổ chức kẽ gây giãn phế quản hình ống, co kéo bờ không đều hoặc xoắn vặn, vùng ngoại vi có thể sát màng phổi (Hình 2.9).

Tổn thương dạng nang

Tổn thương nang khí phổi hay gặp nhất trong bệnh lý phổi kẽ bao gồm: Bệnh lý cơ trơn bạch mạch (LAM), bệnh mô bào Langerhans (LCH), bệnh phổi kẽ lympho bào (LIP) [24].

- Đa nang khí phân bố lan tỏa: nang trong LAM thường có thành mỏng và hình tròn, có thể xuất hiện ở các hốc cạnh bên và thưa thớt ở đỉnh phổi, xen lẫn nhu mô phổi lành. Ngược lại, trong LCH, nang phân bố lan tỏa, ưu thế ở đỉnh phổi, hiếm khi có ở thùy giữa phổi phải và phân thùy lưỡi phổi trái, có hình dạng kỳ lạ, kích thước không bằng nhau, có xu hướng kết hợp với các nốt, nốt hang hóa,...
- So với LAM hoặc LCH, nang khí trong LIP không nhiều và do đó sự phân bố của bệnh không giúp ích cho việc chẩn đoán phân biệt. Thay vào đó, cần phải đánh giá cẩn thận các đặc điểm phụ: nốt đặc, tổn thương kính mờ,...



Hình 2.22. Các tổn thương dạng nang lan tỏa hay gặp [19]

Tổn thương khác

- Hình khảm: Tăng đậm độ nhu mô nhưng vẫn thấy hình mạch máu và phế quản, với các mức tỷ trọng khác nhau (giảm, đồng và tăng tỷ trọng) tạo hình không đồng nhất.
- Hình lát đá: Tăng đậm độ nhu mô phổi kèm dày vách liên tiểu thùy tạo hình ô xếp liên tiếp nhau (Hình 2.13)

2.1.3. Các hình thái tổn thương phổi kể trên HRCT

2.1.3.1. UIP – Viêm phổi kẽ thông thường

Theo khuyến cáo của liên hội ATS/ESR 2018, tiêu chuẩn chẩn đoán UIP trên HRCT được xác định dựa trên các yếu tố chính gồm: tổn thương tổ ong, giãn phế quản co kéo, tổn thương lưới và tổn thương kính mờ (Hình 2.16) và phân thành 4 nhóm:

- UIP điển hình (typical UIP): Ưu thế đáy và dưới màng phổi; tổn thương tổ ong có hoặc không kèm theo giãn phế quản co kéo ngoại vi hoặc giãn tiểu phế quản.
- Có thể UIP (possible UIP): Ưu thế đáy và dưới màng phổi; tổn thương lưới kèm theo giãn phế quản co kéo ngoại vi hoặc giãn tiểu phế quản; có thể có kính mờ nhẹ.
- Không xác định UIP (indeterminate UIP): Ưu thế đáy và dưới màng phổi; tổn thương lưới không rõ ràng; có thể có kính mờ nhẹ hoặc biến dạng cấu trúc phổi; đặc điểm HRCT và/hoặc phân bố tổn thương không gợi ý tổn thương đặc hiệu.
- Không phải UIP (chẩn đoán thay thế): trong một số trường hợp xơ phổi lâm sàng nghi ngờ IPF nhưng tổn thương trên HRCT thì gợi ý một chẩn đoán thay thế, ví dụ: xơ hóa ở thùy trên, hoặc ưu thế tổn thương thể khảm gợi ý viêm phổi tăng cảm, hoặc xơ hóa co kéo sau rốn phổi gợi ý bệnh sarcoit, hoặc kính mờ lan tỏa không sát màng phổi gợi ý viêm phổi kẽ xơ hóa không đặc hiệu (NSIP)...

2.1.3.2. Chẩn đoán khác:

Tổn thương gợi ý chẩn đoán khác gồm tổn thương kén, thể khảm rõ, ưu thế kính mờ, đa vi nốt, nốt trung tâm tiểu thùy, nốt đơn độc, phân bố quanh phế quản mạch máu/quanh bạch huyết/ phần trên và giữa phổi, các tổn thương khác (màng màng phổi, giãn thực quản, hủy xương đòn, hạch to, tràn dịch màng phổi, dày màng phổi...). NSIP – Viêm phổi kẽ không đặc hiệu

Về mặt hình ảnh, NSIP (Hình 2.15) có biểu hiện rất đa dạng phối hợp nhiều tổn thương cơ bản khác nhau làm cho việc chẩn đoán gặp nhiều khó khăn. Các đặc điểm cơ bản của NSIP gồm:

- Tổn thương đối xứng hai bên
- Ưu thế đáy phổi
- Tổn thương kính mờ có mặt trong gần như toàn bộ các trường hợp NSIP.

- Trong NSIP thâm nhiễm tế bào, tổn thương kính mờ thường là tổn thương ưu thế. Tuy nhiên tổn thương kính mờ ưu thế không đồng nghĩa với NSIP thể thâm nhiễm tế bào (do không xác định được bản chất tổn thương trên HRCT là do thâm nhập tế bào viêm đơn thuần hay do xơ hóa tổ chức kẽ trong tiểu thùy).
- Hình giãn phế quản co kéo hoặc biến dạng cấu trúc phổi trong vùng kính mờ gợi ý sự hiện diện của tình trạng xơ hóa kẽ. Dấu hiệu này gặp trong phần lớn các trường hợp NSIP có xơ hóa.
- Dấu hiệu “chừa khoảng dưới màng phổi” (subpleural sparing).
- Có thể gặp tổn thương tổ ong nhưng không phải tổn thương ưu thế.
- Có thể gặp hạch lớn trung thất.

2.1.3.3.OP – Viêm phổi tổ chức hóa

Hình ảnh viêm phổi tổ chức hóa biến đổi phụ thuộc giai đoạn bệnh (Hình 2h). Đặc điểm hình ảnh trên HRCT đa dạng từ các tổn thương GGO tới các vùng đông đặc lan tỏa. Ở giai đoạn muộn hơn có thể có hình ảnh phế quản hơi và giãn phế quản thể ống. Kích thước tổn thương cũng đa dạng từ vài centimetre tới cả thùy phổi. Hình ảnh điển hình gồm các tổn thương đông đặc nhu mô đứng thành đám, có thể hình cầu, hình đa giác, hình cung hoặc dưới dạng các dải đông đặc nằm dọc theo bó mạch phế quản. Các tổn thương này thường có xu hướng nằm ở phía ngoại vi, liên tiếp với màng phổi.

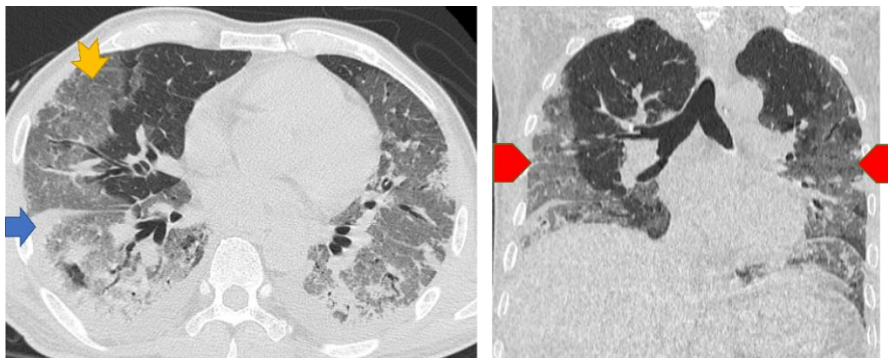
Trong một số trường hợp tổn thương có thể xuất hiện dưới dạng khối đơn độc giả u và phải phân biệt với ung thư phổi nguyên phát.

Dấu hiệu rặng san hô (atoll sign) hay halo ngược là một dấu hiệu khá đặc hiệu cho viêm phổi tổ chức hóa với hình ảnh tổn thương đông đặc hình cung bao quanh quầng kính mờ ở trung tâm.

2.1.3.4.AIP – Viêm phổi kẽ cấp tính

Viêm tổ chức kẽ phổi cấp tính được cho là diễn biến cấp tính của các bệnh viêm tổ chức kẽ phổi với các biểu hiện lâm sàng cấp tính như khó thở (đến mức phải hỗ trợ hô hấp). Hầu hết các NB sống sót sau AIP thường có tình trạng xơ hóa phổi tiến triển.

Tổn thương AIP trên phim x-quang thường tương tự như hình ảnh hội chứng suy hô hấp cấp (ARDS). Tuy nhiên đối với AIP, tổn thương phân bố chủ yếu ở ngoại vi và phần thấp của phổi, đối xứng hai bên. Trên phim HRCT, tổn thương chủ yếu là kính mờ, dày các vách liên phế nang. Có thể có các vùng phổi đông đặc xen kẽ những vùng mô phổi bình thường. Ở giai đoạn sớm tổn thương kính mờ và đông đặc nhu mô phổi chủ yếu do phù tổ chức kẽ và chảy máu. Ở giai đoạn muộn hơn tổn thương chủ yếu là xơ hóa phổi, co kéo biến dạng, giãn phế quản co kéo và xơ phổi dạng tổ ong.



Hình 2.23. Phân bố tổn thương AIP chủ yếu ở ngoại vi phần thấp của phổi (mũi tên ■) với tổn thương kính mờ lan tỏa (mũi tên ■) kèm đông đặc nhu mô phổi (mũi tên ■)

2.1.4. Quy trình phân tích tổn thương phổi kẽ trên HRCT

Chụp cắt lớp vi tính ngực không tiêm thuốc cản quang, đặc biệt là chụp cắt lớp vi tính độ phân giải cao (HRCT) đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán, đánh giá mức độ tổn thương, theo dõi các thay đổi và tiên lượng đối với các giai đoạn khác nhau trong bệnh phổi kẽ (ILDs). Trong nhiều trường hợp, hình thái và phân bố tổn thương bất thường trên HRCT dự đoán chính xác bệnh lý phổi kẽ [25]. HRCT được thực hiện bởi các lớp cắt mỏng dưới 1,5mm, được tái tạo bởi thuật toán có độ phân giải cao. Trước đây, kỹ thuật HRCT được chụp trên máy đơn lát cắt không liên tục, các lát cắt cách nhau 10-20mm, nhưng hiện nay hầu hết sử dụng cắt lớp vi tính đa dãy phát tia liên tục dạng chùm thể tích có thể cắt trong một lần nhin thở, vì thế ảnh thu nhận có thể tái tạo liên tục, đa mặt phẳng giúp phân tích chính xác tổn thương, hình thái tổn thương, sự lan rộng và định hướng sinh thiết chính xác các bệnh lý phổi kẽ [26, 27].

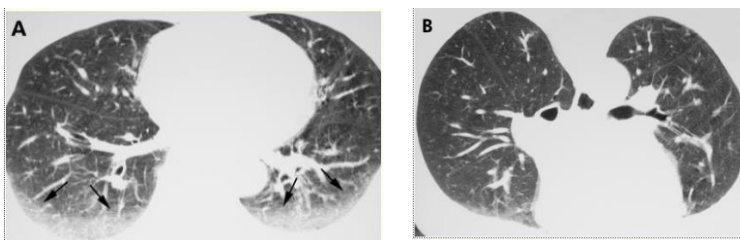
Các tư thế chụp HRCT gồm NB nằm ngửa hít vào tối đa hoặc NB nằm ngửa và chụp ở thì thở ra (nhằm phát hiện ứ khí phổi) hoặc NB nằm sấp, hít vào tối đa.

ILDs gồm nhiều loại bệnh lý, mà chúng đều hình thành dựa trên một số các hình thái tổn thương mô bệnh học (ví dụ: xơ hoá, đông đặc, xuất huyết trong lòng phế nang), và các hình thái này được biểu hiện bởi một nhóm các đặc điểm trên HRCT tương ứng (tổn thương dạng lưới, kính mờ, nốt, dày vách liên tiểu thùy và vách trong tiểu thùy). Do đó, tiếp cận một cách có hệ thống tổn thương trên HRCT giúp cho bác sĩ Chẩn đoán hình ảnh có thể đưa ra danh sách các chẩn đoán phân biệt một cách chính xác và nhanh chóng. Dưới đây là cách tiếp cận phân tích tổn thương phổi kẽ trên HRCT, được trình bày dưới dạng các câu hỏi theo một thứ tự tuần tự [28].

Có phải tổn thương thực sự trên phim HRCT không?

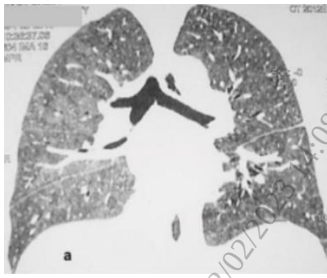
Trước tiên Bác sĩ chẩn đoán hình ảnh phải xác định những gì hiển thị trên HRCT có phải là tổn thương thật hay không. Các đặc điểm trên HRCT có thể chỉ do các yếu tố kỹ thuật hay do sự thay đổi bình thường gây ra. Ví dụ, hạn chế thông khí có thể tạo ra các ảnh giả tổn thương xếp phổi dạng đường hoặc dạng kính mờ vùng đáy phổi, điều này có thể khắc phục bằng cách:

- Yêu cầu NB hít vào tối đa, chụp phim lúc NB ngừng thở [27].
- Có thể chụp phim trong tư thế nằm sấp trên bàn trượt của máy CLVT [27, 29] (Hình 2.21)



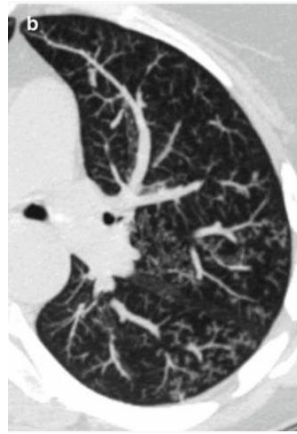
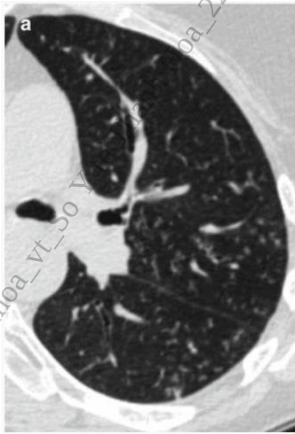
Hình 2.24. A- Chụp tư thế nằm ngửa, hít vào chưa hết, hình mờ vùng đáy thành sau (mũi tên đen); B- cùng NB đó khi nằm sấp trên bàn chụp, hít vào tối đa [26].

- Kỹ thuật hậu xử lý hình ảnh: Sự hiện hình cường độ tối đa (Maximum intensity projection- MIP) giúp để phát hiện kiểu phân bố các tổn thương vì nốt là dạng trung tâm tiểu thùy, dạng phân bố bạch mạch, hoặc ngẫu nhiên. Trong khi, kỹ thuật hiện hình cường độ tối thiểu (Minimum intensity projection- MinIP) đặc biệt hữu ích trong phân biệt giãn phế quản do co kéo và tổn thương tổ ong cũng như tăng đáng kể độ nhạy trong tìm kiếm hình ảnh tưới máu dạng khảm hoặc kén khí.



Hình 2.25. Hình ảnh HRCT mặt phẳng trán

(a) cho thấy tổn thương kính mờ lan toả hai bên, dễ thấy hơn trong hình cường độ tối thiểu MinIP (b) [30]



Hình 2.26. Lát cắt ngang 1 mm

(a) và tái tạo dày 10 mm (MIP, b) biểu diễn tốt hơn về sự phân bố các vi nốt trong hình cường độ tối đa MIPs ở một NB có tổn thương nốt nhỏ dạng nụ trên cành (tree – in – bud). [30]

Hình thái tổn thương thực sự chủ yếu là gì?

Khi phát hiện tổn thương thực sự trên HRCT, cần xác định các hình thái tổn thương chủ yếu với các thuật ngữ chuẩn: tổn thương dạng kính mờ; dày tổ chức kẽ hình dải, hình lưới hay hình tổ ong, hình nốt, hình lưới nốt; tổn thương đông đặc; giãn phế quản do co kéo; ứ khí phổi; kén khí. Việc sử dụng các thuật ngữ không chuẩn để mô tả tổn thương (ví dụ: nốt mờ, mờ nhu mô,...) hoặc bao hàm một bệnh lý (ví dụ tổn thương kẽ, viêm phế nang,...) dễ gây hiểu lầm và tốt nhất nên tránh.

Phân bố của tổn thương?

Một số bệnh lý phổi kẽ có xu hướng phân bố ở một số khu vực nhất định. Do vậy, việc đánh giá sự phân bố ưu thế có giá trị chẩn đoán, giúp thu hẹp các chẩn đoán phân biệt. Có 3 kiểu phân bố [29, 31]:

- Phân bố theo thùy phổi: thùy trên, thùy giữa, thùy dưới. Phần lớn NB bị xơ phổi vô căn (IPF) có xu hướng rõ ràng nhất ở vùng giữa phổi trở xuống, trong khi ở NB viêm tiểu phế quản hô hấp (RB-ILD), bệnh sarcoidosis, viêm phổi tăng cảm, bệnh bụi phổi silic tổn thương ưu thế ở thùy trên.
- Phân bố ở ngoại vi hay trung tâm phổi: phân bố ngoại vi bao gồm hai hoặc ba hàng tiểu thùy thứ cấp tạo thành một lớp dày từ 3 -4 cm ở ngoại vi phổi và dọc theo bề mặt phổi tiếp giáp với các rãnh liên thùy, Phân bố trung tâm phổi bao gồm vùng nhu mô còn lại. Một số bệnh có đặc điểm ưu tiên phân bố ngoại vi (viêm phổi tổ chức hoá, IPF,...), trong khi các bệnh khác như phù phổi do tim hoặc tích protein phế nang có thể biểu hiện phân bố trung tâm. Một số bệnh có phân bố ngoại vi như IPF và NSIP có xu hướng ảnh hưởng đến các vùng dưới màng phổi của phổi và kéo dài dọc theo màng phổi và các rãnh liên thùy, đôi khi được mô tả là “phân bố dưới màng phổi”.
- Phân bố dựa trên liên quan với tiểu thùy phổi thứ cấp: phân bố trung tâm tiểu thùy, phân bố ngẫu nhiên, phân bố quanh bạch mạch

- + Dạng phân bố trung tâm tiểu thùy gặp trong viêm tiểu phế quản hay đường dẫn khí.
- + Trường hợp phân bố ngẫu nhiên, gặp trong lao kê, di căn theo đường máu và nhiễm nấm lan toả.
- + Trường hợp phân bố quanh bạch mạch gặp trong tổn thương tại bạch mạch ví dụ Sarcoidosis, các tổn thương di căn theo đường bạch huyết hoặc phù phổi. Do hệ thống bạch huyết phổi phân bố dọc theo bó mạch phế quản và vách liên tiểu thùy, nên dạng phân bố này gồm các nốt màng phổi kèm theo có các nốt dọc nằm theo tổ chức kẽ quanh bó mạch phế quản và vách gian tiểu thùy.

Có tổn thương kèm theo hay không?

Các tổn thương phổi hợp trên HRCT có thể gợi ý hoặc chẩn đoán loại trừ xác định. Do đó, sự có mặt hoặc không các hình thái sau đây [18] có giá trị chẩn đoán trong những trường hợp cụ thể [27].

- Dày / tràn dịch / vôi hoá màng phổi có thể gợi ý bệnh phổi liên quan đến amiăng chứ không phải IPF.
- Hạch trung thất hoặc rốn phổi: Hạch trung thất có thể là hạch phản ứng, tuy nhiên hạch rốn phổi phì đại có tính chất đối xứng có thể gợi ý chẩn đoán bệnh sarcoidosis hoặc bệnh phổi nghề nghiệp. Hạch trong nhu mô phổi có thể gặp trong bệnh viêm mạch máu phổi (ví dụ u hạt Wegener).
- Giãn phế quản - bệnh lý nhiễm khuẩn đường dẫn khí cùng tồn tại trên một NB có xơ phổi có thể là gợi ý cho việc chẩn đoán một bệnh lý mô liên kết, ví dụ như viêm khớp dạng thấp
- Sự giãn thực quản trên NB có kết quả chụp CTscanner có tổn thương NSIP hướng nhiều đến bệnh xơ cứng bì.

Khai thác triệu chứng và thông tin lâm sàng giúp hỗ trợ chẩn đoán.

Điều này rất cần thiết khi bác sĩ X quang xem xét có bất thường “thực sự” hay không. Các đặc điểm lâm sàng cụ thể có thể quan trọng trong việc chẩn đoán bệnh trên HRCT bao gồm dữ liệu nhân khẩu học cơ bản (tuổi, giới tính, dân tộc), nguy cơ phơi nhiễm (tiền sử hút thuốc, tiếp xúc với động vật, nghề nghiệp), diễn biến thời gian của bệnh (tức là có các triệu chứng phát triển qua nhiều giờ và ngày hoặc tuần và tháng?), và bất kỳ bệnh sử liên quan nào trước đó.

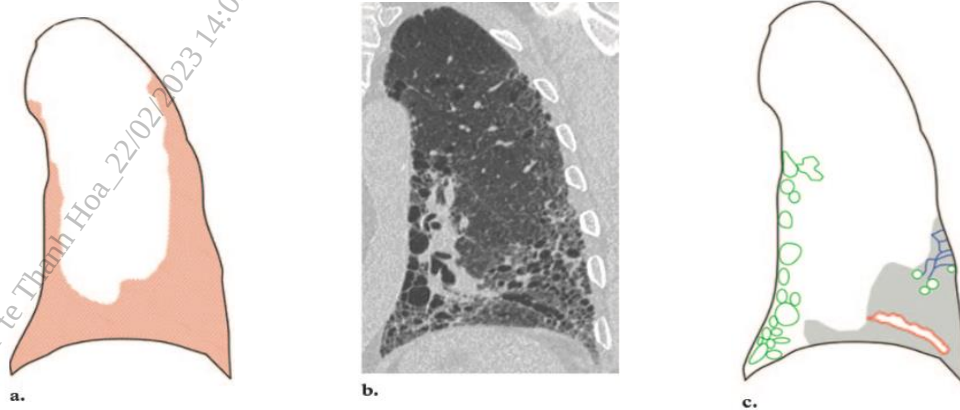
Bệnh lý có khả năng là gì? Có phải UIP không?

Nhận diện tổn thương cơ bản và phân bố tổn thương chiếm ưu thế là điều cốt yếu để đưa đến chẩn đoán đúng về mặt hình ảnh học, từ đó nhận định có phải là tổn thương xơ phổi, có tổn thương đường dẫn khí hay có tổn thương dạng kén khí không?

Với tổn thương xơ phổi có tính chất lan toả, đầu tiên phải trả lời câu hỏi “Đây có phải là UIP không?” do vai trò chính của bác sĩ X quang là xác định NB mắc UIP và phân biệt họ với NB mắc các IIPs khác, bởi vì UIP có tiên lượng kém hơn đáng kể so với các IIPs khác [26].

- Nếu hình ảnh trên HRCT điển hình của UIP, có thể chẩn đoán xác định UIP mà không cần sinh thiết phổi.
- Trong trường hợp không điển hình UIP, các chẩn đoán phân biệt được xem xét đến, kết hợp với khai thác triệu chứng và thông tin lâm sàng để đưa ra chẩn đoán có khả

năng xảy ra nhất. Một số trường hợp điển hình, có thể đưa ra chẩn đoán xác định như IPF, HP, LAM [32]. Nhiều trường hợp, sinh thiết phổi bằng phẫu thuật vẫn được yêu cầu để xác định chắc chắn.



Hình 2.27. Tổn thương UIP điển hình trên HRCT (hình b)

- Phân bố ưu thế đáy và ngoại vi phổi (hình a)
- Tổn thương dạng tổ ong nhiều lớp (vùng màu xanh lá cây ở hình c)
- Tổn thương kính mờ (vùng màu xám ở hình c)
- Giãn phế quản co kéo (cùng màu đỏ ở hình c và dày tổ chức kẽ dạng lưới (vùng màu xanh lam ở hình c)[22]

Các lập luận trên đây nhằm mục đích đem lại cách tiếp cận hệ thống khi đứng trước một bệnh cảnh tổn thương mô kẽ lan tỏa tại phổi mà nguyên nhân bệnh sinh thường đan xen chồng lấp gây khó khăn cho các nhà lâm sàng trong lựa chọn liệu trình điều trị. Bên cạnh đó khác biệt về tiên lượng như đối với trường hợp UIP đòi hỏi chính xác trong chẩn đoán ngay từ giai đoạn sớm nhằm cải thiện cuộc sống NB, một trong những thành tựu mới những năm gần đây là kỹ thuật cắt lớp vi tính độ phân giải cao cùng với các đồng thuận của các chuyên gia trên thế giới có thể kể đến là tiêu chuẩn chẩn đoán UIP của ATS/ESR/JRS/ALAT 2018 (phụ lục) [27].

2.2. Giải phẫu bệnh trong chẩn đoán bệnh phổi kẽ

2.2.1. Các kỹ thuật lấy mẫu bệnh phẩm và ý nghĩa chẩn đoán giải phẫu bệnh

Bảng 2.1. Các kỹ thuật lấy mẫu giải phẫu bệnh trong chẩn đoán bệnh phổi kẽ

Kỹ thuật chẩn đoán	Yêu cầu kỹ thuật	Ưu điểm	Nhược điểm	Khả năng chẩn đoán
Sinh thiết xuyên thành phế quản	Cần lấy 4 - 6 mẫu, với mỗi mẫu mô có kích thước 0,2 - 0,3cm	Sinh thiết được nhiều vị trí	Mẫu sinh thiết không đúng vị trí tổn thương	30% các trường hợp bệnh phổi kẽ
Rửa phế quản-phế nang (BAL)	Dịch rửa trong hai lọ, với thể tích mỗi lọ ít nhất từ 30 - 50 ml.	Dễ thực hiện, không tốn kém.	Không đặc hiệu Cần phổi hợp thêm các kỹ thuật khác để có chẩn đoán chính xác	50 - 60% các trường hợp lấy đủ được mẫu dịch xét nghiệm

Kỹ thuật chẩn đoán	Yêu cầu kỹ thuật	Ưu điểm	Nhược điểm	Khả năng chẩn đoán
Sinh thiết xuyên phế quản dưới hướng dẫn siêu âm	Cần lấy 4 - 6 mẫu mô, mỗi mẫu có đường kính từ 0,3 - 0,5 cm, dài từ 0,5 - 1 cm.	Lấy được tổn thương cạnh cây phế quản ở gần trung tâm	Rất ít được sử dụng trong chẩn đoán bệnh phổi kẽ	< 10% các trường hợp lấy được đủ mẫu
Sinh thiết thành phế quản bằng áp lạnh (Cryobiopsy)	Chỉ cần lấy 1 - 2 mẫu mô, mỗi mẫu có đường kính từ 0,5 - 0,8 cm và dài từ 0,5 - 2 cm.	Có khả năng thu được các mẫu mô lớn hơn và được bảo quản tốt hơn so với sinh thiết bằng kim truyền thống.		Khoảng 70% - 80% các trường hợp
Phẫu thuật nội soi lồng ngực hỗ trợ bằng video (Video-assisted thoracoscopic surgery)	Nên lấy ở 2 - 3 thùy khác nhau. Lấy ở nhu mô phổi liên quan với vùng tổn thương rõ ràng. Kích thước tối thiểu nên lấy được là 3 x 2 x 1 cm ³ .	Có giá trị nhất trong chẩn đoán bệnh phổi kẽ.		> 80% các trường hợp lấy được mẫu sẽ cho chẩn đoán xác định.
Phẫu thuật phổi mở (Open Lung, Open Thoracotomy)	Lấy được mẫu mô phổi tốt nhất, bao gồm cả vùng phổi bệnh và vùng phổi không tổn thương.	Dễ dàng chẩn đoán mô bệnh học bệnh phổi kẽ		> 90% các trường hợp lấy được mẫu sẽ cho chẩn đoán xác định.

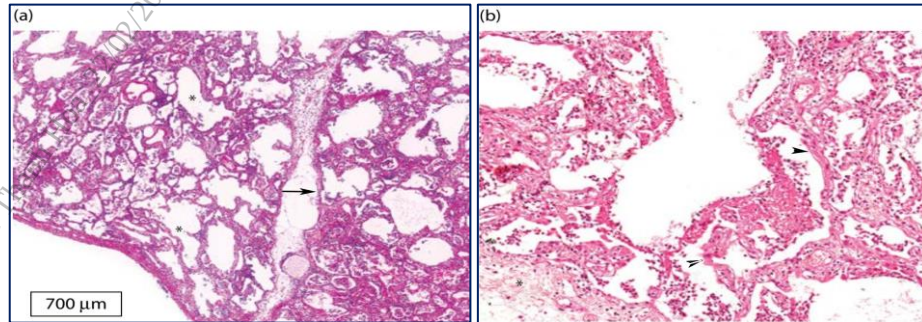
2.2.2. Các kỹ thuật chẩn đoán giải phẫu bệnh

- **Nhuộm thường qui:** Hematoxylin-Eosin, Papanicolaou, May-Grunwald-Giemsa, Liu...
- **Nhuộm đặc biệt:** Mucicarmin, Periodic acid-Schiff (PAS), Grocott, Alcian Blue, Ziehl-Neelsen, Grocott, Gram...: Nhuộm các sợi đàn hồi để đánh giá tăng sinh mạch trong tăng áp động mạch phổi, nhuộm sắt để tìm kiếm các thể amiăng, nhuộm Trichrom's Masson kết hợp với Hematoxylin-Eosin phát hiện các mảng xơ hóa.
- **Hóa mô miễn dịch (IHC) & hóa tế bào miễn dịch (ICC):** Nhuộm CK7, Napsin-A, p63, NSE, TTF-1... để phân biệt ung thư biểu mô tuyến với tăng sinh biểu mô quanh tiểu phế quản.
- **Các kỹ thuật bệnh học phân tử:** RT-PCR, ddPCR, giải trình tự thế hệ mới (NGS: Next Generation Sequencing).

Các dấu ấn sinh học bao gồm: KL-6, SP-A, MMP-7, CCL-18, MMP-7, KL-6, SP-A và SP-D huyết thanh có thể hữu ích trong chẩn đoán phân biệt và dự đoán sống còn ở NB mắc bệnh phổi kẽ.

2.2.3. Các tổn thương cơ bản trong bệnh phổi kẽ

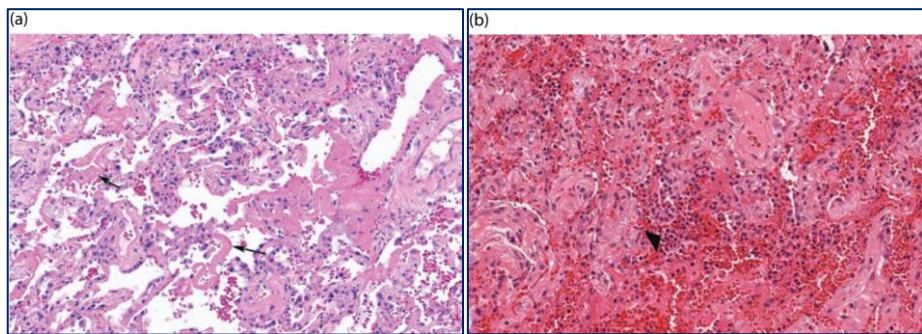
- **Tổn thương phổi cấp (acute lung injury):** đặc trưng bởi các yếu tố sau: phù mô kẽ, xuất tiết sợi trong phế nang, phản ứng của phế bào type 2, màng hyaline, hoại tử mô, xuất huyết trong phế nang, đại thực bào chứa hemosiderin và bạch cầu ái toan trong phế nang.



Hình 2.28. Tổn thương phế nang lan tỏa

(a) Bất thường lan tỏa với sự giãn rộng của các ống phế nang và của vách gian tiểu thùy (mũi tên).

(b) Màng hyalin (mũi tên) và các túi phế nang bị xẹp [8]

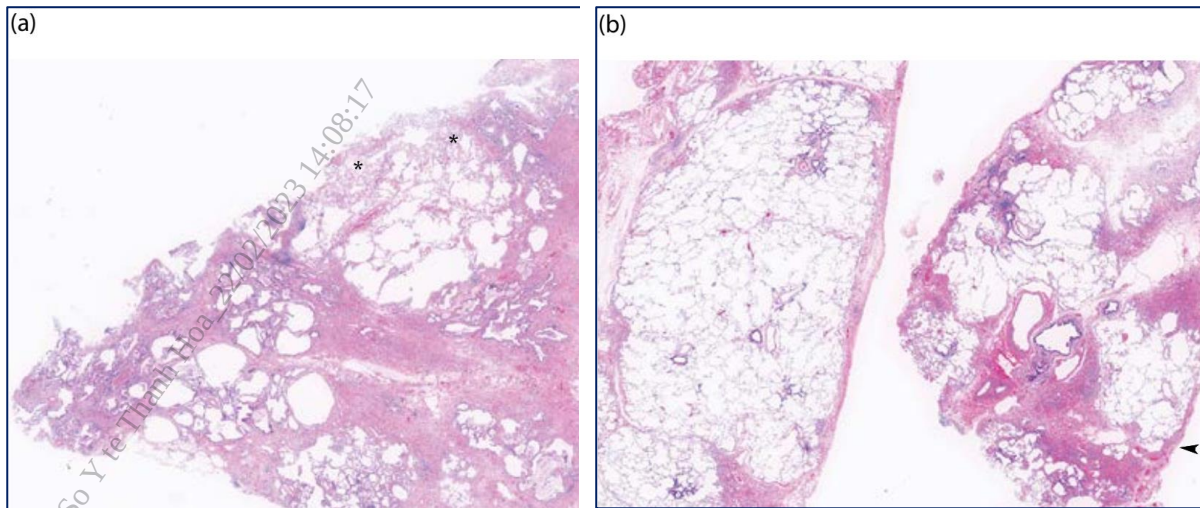


Hình 2.29. Xuất huyết phế nang lan tỏa (Diffuse Alveolar Hemorrhage)

(a) Hình ảnh giống với tổn thương phế nang lan tỏa, với sự hiện diện của màng hyaline (mũi tên) mà không thấy rõ xuất huyết hoặc viêm mao mạch.

(b) Hình ảnh xuất huyết phế nang và viêm mao mạch (đầu mũi tên) trong cùng một trường hợp. [8]

- **Xơ hóa (fibrosis):** Đây là tình trạng tích tụ collagen trong mô kẽ phổi. Đặc trưng trong viêm phổi kẽ thông thường (UIP). Ngoài ra, các bệnh lý khác cũng có thể có tổn thương xơ hóa như: Bệnh phổi kẽ không đặc hiệu vô căn (NSIP), viêm phổi tổ chức hóa vô căn (COP), Bệnh phổi kẽ viêm tiểu phế quản hô hấp (RB-ILD), Bệnh mô bào Langerhans ở phổi (LCH)...

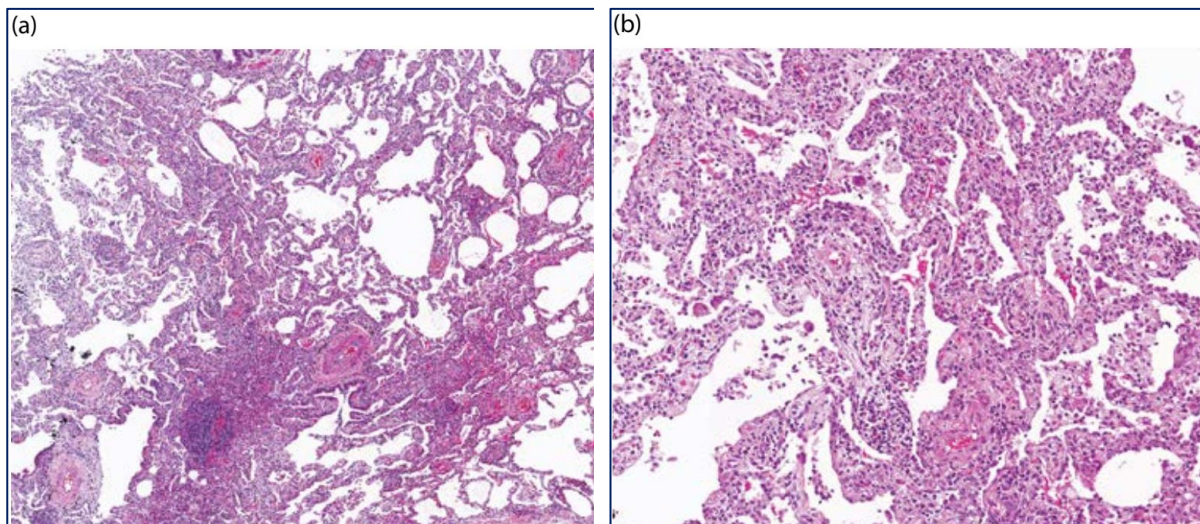


Hình 2.30. Viêm phổi kẽ thông thường (UIP)

(a) Sự hiện diện của xơ hóa dày đặc ở ngoại vi, nhu mô phổi bình thường còn lại ở trung tâm của tiểu thùy (dấu hoa thị).

(b) Xơ hóa ở ngoại vi phổi dễ nhận biết vào giai đoạn ban đầu của viêm phổi kẽ thông thường (mũi tên). [8]

- **Thâm nhập tế bào ở mô kẽ (cellular interstitial infiltrates):** đặc trưng bởi sự hiện diện lan tỏa của các tế bào viêm mạn tính (lymphô bào và tương bào) trong các thành phế nang, là một đặc điểm rất phổ biến trong tất cả các bệnh lý nhu mô phổi lan tỏa (DPLD: Diffuse parenchymal lung disease). Tổn thương này hiếm khi xảy ra một cách thuần túy. Ví dụ, thâm nhiễm tế bào trong viêm phổi kẽ không đặc hiệu (NSIP) thường liên quan đến xơ hóa mô kẽ. Mô hình thâm nhiễm tế bào có thể kèm theo các tổn thương dạng mô hạt có biệt hóa rõ hay kém biệt hóa.



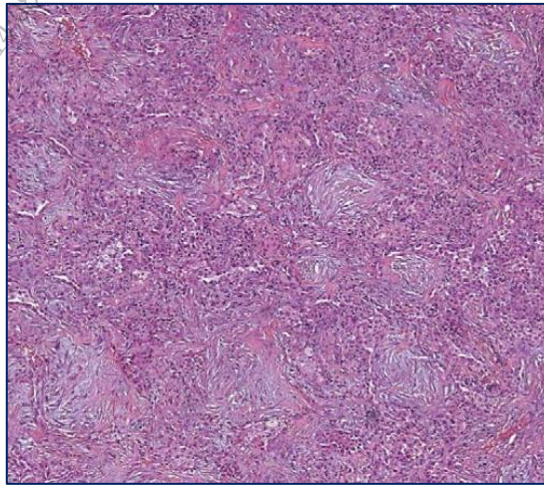
Hình 2.31. Viêm phổi kẽ không đặc hiệu, giàu tế bào

(a) Hình ảnh thâm nhập lymphô bào ở mô kẽ, có nơi tạo nang lymphô;

(b) Phần lớn tế bào thâm nhập ở mô kẽ là lymphô bào, rất ít mô sợi. [8]

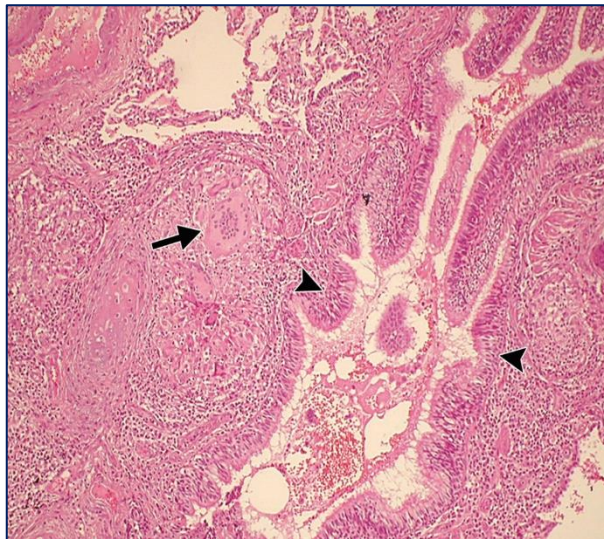
- **Lấp đầy phế nang (Alveolar Filling):** đặc trưng bởi sự hiện diện của tế bào hoặc vật thể khác lấp đầy phế nang. Tổn thương này điển hình trong viêm phổi tổ chức hóa. Ngoài ra, có thể gặp trong viêm phế quản - phổi nhiễm trùng (infectious

bronchopneumonias); bệnh tích protein phế nang (PAP: Pulmonary alveolar proteinosis); xuất huyết phế nang lan tỏa (diffuse alveolar hemorrhage); và viêm phổi kẽ bong vảy (DIP: Desquamative interstitial pneumonia).



Hình 2.32. Viêm phổi tổ chức hóa với các phế nang bị lấp đầy tế bào viêm kèm vách phế nang xơ hóa. [43]

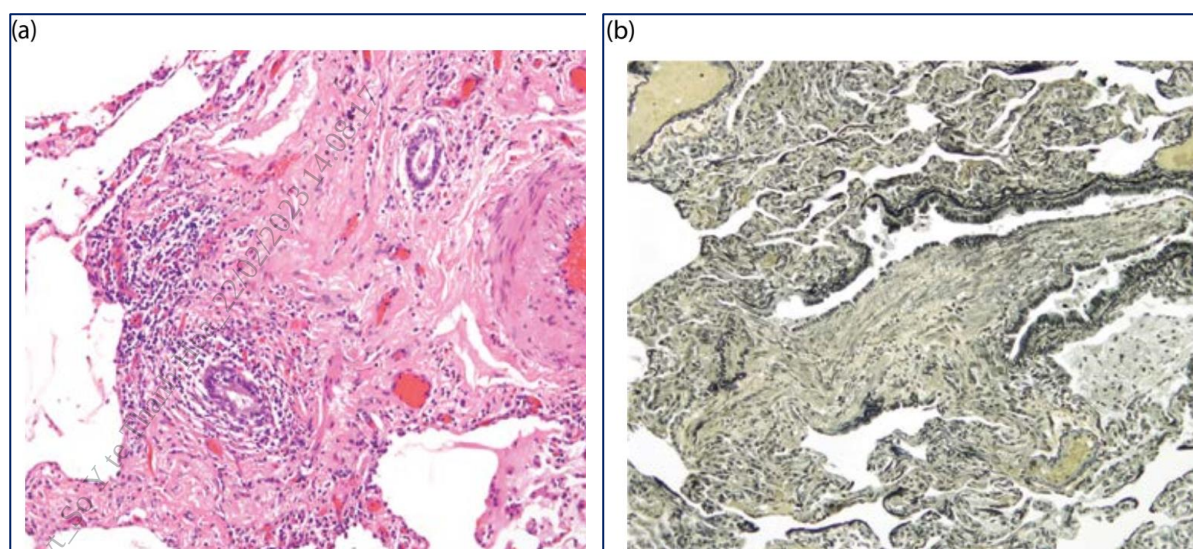
- **Tạo nốt (Nodules):** Sự hiện diện của các nốt rời rạc trong nhu mô phổi gợi ý nhiều chẩn đoán, bao gồm nhiễm trùng, u lành tính và ác tính, sarcoidosis, bệnh mô bào Langerhans ở phổi, các bệnh lý phế quản khác và bệnh u hạt Wegener ở phổi.



Hình 2.33. Bệnh sarcoidosis

Viêm hạt ở phổi (mũi tên dài) bao quanh thành phế quản và ngay bên dưới biểu mô phế quản bình thường (mũi tên ngắn). [33]

- **Thay đổi tối thiểu (Minimal changes):** Biểu hiện gần giống với mô phổi bình thường. Nhiều trường hợp sinh thiết phổi cho các hình ảnh không thấy rõ các bất thường, đó là kết quả của các bệnh lý có ảnh hưởng đến các đường thở nhỏ, bệnh lý mạch máu hoặc mạch bạch huyết và các tổn thương nang. Các biến đổi mô học thường rất tinh tế khi quan sát ở độ phóng đại thấp.



Hình 2.34. Tổn thương tối thiểu trong viêm tiểu phế quản co thắt (constrictive bronchiolitis).

(a) Một nhánh của động mạch phế quản với vách bị collagen hóa và lòng phế quản đi kèm cũng bị thay đổi.

(b) Nhuộm sợi đàn hồi (elastic stain) cho thấy mô sợi tăng sinh ở vách các tiểu phế quản làm hẹp lòng phế quản. [8]

2.2.4. Các hình thái tổn thương phổi kể trên giải phẫu bệnh

2.2.4.1. Viêm phổi kẽ thông thường (UIP)

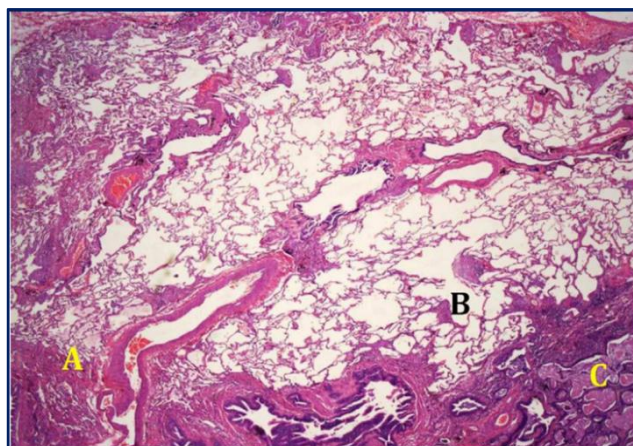
Các đặc điểm mô bệnh học của viêm phổi kẽ thông thường (UIP) bao gồm:

- 1) Xuất hiện các khu vực xen kẽ tổn thương xơ hóa phổi và mô phổi bình thường.
- 2) Biến dạng cấu trúc phổi dạng méo mó và tổ ong.
- 3) Các ổ nguyên bào sợi.

Bảng 2.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán mô học UIP [27]

Dấu hiệu chẩn đoán UIP	Dấu hiệu có thể UIP	Dấu hiệu có khả năng UIP	Không có dấu hiệu chẩn đoán UIP
- Xơ hóa điển hình với cấu trúc phổi bị thay đổi méo mó ± biến dạng tổ ong, nhiều nhất ở dưới màng phổi, vách gian tiểu thùy. - Hiện diện các mảng xơ hóa liên quan tới nhu mô phổi. - Hiện diện các ổ nguyên bào sợi.	- Dấu hiệu xơ hóa điển hình với cấu trúc phổi bị thay đổi méo mó ± biến dạng tổ ong. - Không có dấu hiệu các mảng xơ hóa hay ổ nguyên bào sợi, hoặc không có cả hai. - Không có các dấu hiệu chống lại chẩn đoán UIP để có thể thay thế một chẩn	- Xơ hóa từng mảng hoặc lan tỏa trong nhu mô phổi, kèm có hoặc không có viêm mô kẽ. - Không có các tiêu chuẩn khác của UIP (Xem cột thứ nhất). - Không có các dấu hiệu chống	- Hiện diện màng hyalin. - Viêm phổi tổ chức hóa. - Hiện diện viêm mô hạt. - Đặc trưng với tế bào viêm mô kẽ thâm nhiễm từ vùng tổn thương tổ ong

Dấu hiệu chẩn đoán UIP	Dấu hiệu có thể UIP	Dấu hiệu có khả năng UIP	Không có dấu hiệu chẩn đoán UIP
- Không có các dấu hiệu chống lại chẩn đoán UIP để có thể thay thế một chẩn đoán khác (xem cột thứ tư).	đoán khác (xem cột thứ tư). HOẶC - Chỉ có biến dạng tổ ong.	lại chẩn đoán UIP để có thể thay thế một chẩn đoán khác (xem cột thứ tư).	Chiếm ưu thế với biến đổi ở các đường thở trung tâm.



Hình 2.35. Hình ảnh điển hình của UIP

(A) Xơ hóa vùng ngoại vi phổi.

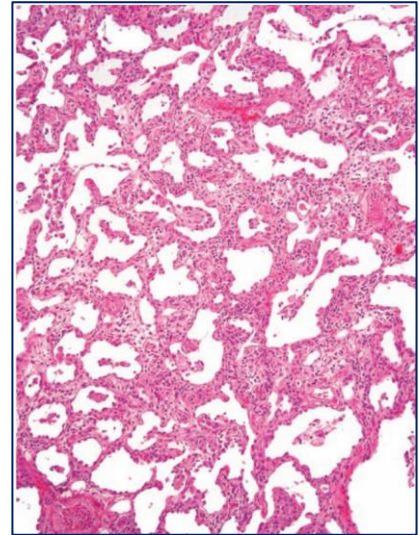
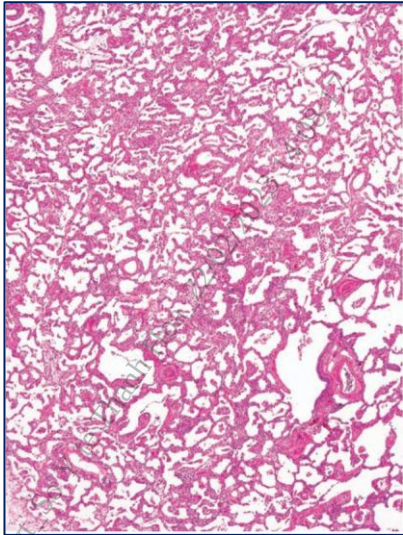
(B) Các ổ nguyên bào sợi xen kẽ mô phổi bình thường. (C) Hình ảnh tổ ong dạng nang nhỏ [34]

2.2.4.2. Viêm phổi kẽ không đặc hiệu (NSIP):

Hình ảnh điển hình của viêm phổi kẽ không đặc hiệu bao gồm: tình trạng viêm mô kẽ mạn tính đồng nhất và xơ hóa mô kẽ đặc biệt là vách các phế nang và không tạo ra hoặc có rất ít các cấu trúc bị biến dạng méo mó. Đa số các trường hợp không có cấu trúc tổ ong và các dải xơ hóa.

Các hình ảnh mô bệnh học viêm phổi kẽ không đặc hiệu:

- Viêm phổi kẽ không đặc hiệu dạng tế bào (cellular NSIP): viêm mô kẽ mạn tính chủ yếu ở vách các phế nang, với sự xâm nhập dày đặc lympho bào, tương bào.
- Viêm phổi kẽ không đặc hiệu dạng xơ hóa (fibrotic NSIP): xơ hóa kẽ dày đặc chủ yếu ở vách các phế nang.
- Viêm phổi kẽ không đặc hiệu hỗn hợp tế bào và xơ hóa (mixed cellular and fibrotic NSIP): kết hợp hai hình ảnh trên.
- Có xu hướng đồng nhất về hình thái.
- Có thể thấy các khu vực nhỏ của viêm phổi tổ chức hóa (OP).
- Nói chung không có hoặc chỉ thỉnh thoảng xuất hiện các ổ nguyên bào sợi.
- Các nang lymphô có thể có và gợi ý bệnh collagen mạch máu tiềm ẩn.
- Thường không có biến dạng cấu trúc hay biến dạng tổ ong.



Hình 2.36. Hình ảnh đặc trưng của viêm phổi kẽ không đặc hiệu

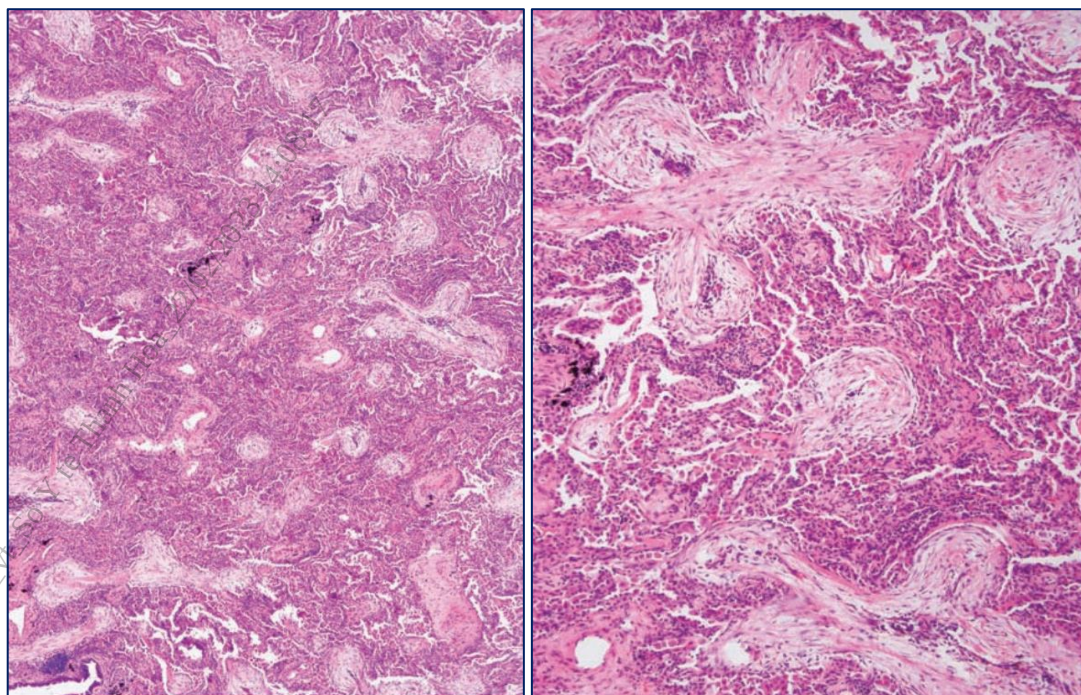
Viêm và xơ hóa chủ yếu ở các vách phế nang, không thấy hình ảnh biến dạng cấu trúc. [35]

2.2.4.3. Viêm phổi tổ chức hóa (OP):

Đặc điểm mô bệnh học chính của viêm phổi tổ chức hóa là hình ảnh tổ chức hóa các khoảng trống của phế nang (còn được gọi là thể Masson), nhưng cũng có thể liên quan đến ống phế nang và các tiểu phế quản hô hấp, tạo thành các dạng đặc trưng dạng polyp (polypoid) và dạng sợi nhầy (fibromyxoid). Nhu mô phổi tổn thương không đều, lỗ chỗ, tạo từng mảng, loang lổ. Không có tổn thương mô hạt ở các vách tiểu phế quản.

Những điểm đặc trưng về mô bệnh học của viêm phổi tổ chức hóa (OP):

- Tăng sinh các ổ nguyên bào sợi lồi vào trong lòng phế nang, tiểu phế quản tạo hình ảnh giả polyp.
- Mô kẽ thâm nhập các tế bào viêm mạn tính.
- Thường có phản ứng tăng sinh các tế bào lót phế nang.
- Cấu trúc phổi không thay đổi.
- Không có mô xơ hóa hay tổn thương dạng tổ ong.



Hình 2.37. Hình ảnh viêm phổi tổ chức hóa

Các khoảng trống của phế nang bị lấp đầy bởi mô tổ chức hóa (chủ yếu là mô sợi), vách phế nang viêm đa số là lymphô bào. [35]

2.3.Thăm dò chức năng hô hấp trong theo dõi và chẩn đoán bệnh phổi kẽ.

Thăm dò chức năng hô hấp là một phần quan trọng trong đánh giá bệnh phổi kẽ (ILD) nhằm mục đích xác định trạng thái ban đầu của bệnh, theo dõi diễn tiến, tiên lượng và cung cấp bằng chứng khách quan về đáp ứng với một điều trị cụ thể. Các phương pháp thăm dò chức năng hô hấp phổ biến trong ILD là hô hấp ký, phế thân ký (đo các thể tích phổi), khả năng khuếch tán của phổi đo bằng carbon monoxide (Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide – D_LCO) và nghiệm pháp đi bộ 6 phút (6-minute walk test – 6MWT).

2.3.1.Hô hấp ký

Hô hấp ký là phương pháp thăm dò chức năng hô hấp cơ bản nhất.

Phân tích kết quả hô hấp ký

- Hội chứng hạn chế

Được xác định một cách chuẩn mực bởi chỉ số TLC đo bằng phương pháp phế thân ký. Tuy nhiên, vì phương pháp và thiết bị đo này phức tạp, giá thành cao nên trong thực hành, hội chứng hạn chế thường được xác định bằng phương pháp hô hấp ký qua chỉ số (F)VC (chọn kết quả nào lớn hơn giữa VC và FVC).

Phân độ nặng hội chứng hạn chế theo bảng 2.4.

Bảng 2.3. Phân độ hội chứng hạn chế theo (F)VC[36]

Mức độ hạn chế	% (F)VC so với trị số dự đoán
Không hạn chế	≥ 80
Nhẹ	60 – 79
Trung bình	40 – 59
Nặng	< 40

- Hội chứng tắc nghẽn

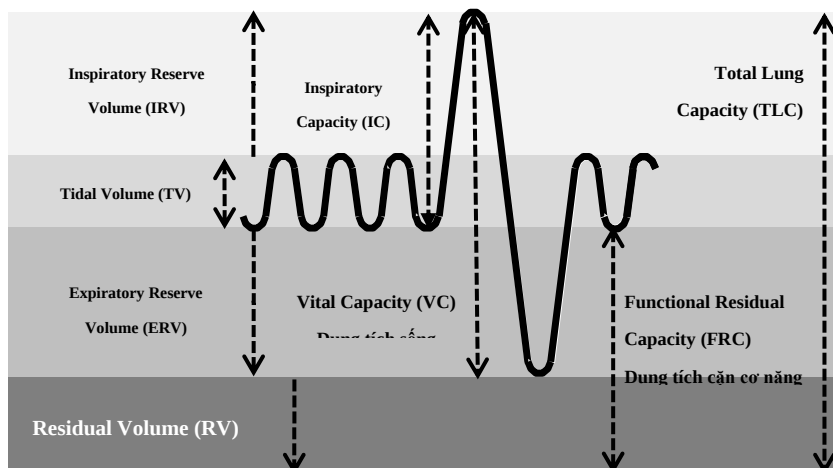
- + Giữa tỷ số Tiffeneau (FEV_1/VC) và Gaensler (FEV_1/FVC) phải chọn tỷ số nhỏ hơn.
- + Tỷ số Tiffeneau và Gaensler là chỉ số duy nhất đọc ở ngay trị số thực tế (Pre hoặc Post), không đọc ở phần trăm trị số dự đoán (% pred) như các chỉ số khác.
- + $FEV_1/(F)VC \geq 0.70$ ($\geq LLN$): không có hội chứng tắc nghẽn.
- + $FEV_1/(F)VC < 0.70$ ($< LLN$): có hội chứng tắc nghẽn, xác định mức độ tắc nghẽn bằng % của FEV_1 so với trị số dự đoán (bảng 2.5).

Bảng 2.4. Phân độ hội chứng tắc nghẽn dựa vào FEV_1 [36]

Mức độ nghẽn tắc	% FEV_1 so với trị số dự đoán
Nhẹ	60 – 79
Trung bình	40 – 59
Nặng	< 40

2.3.2. Phế thân ký

Phế thân ký có thể đo được các thể tích phổi và dung tích phổi như hình 2.38



Hình 2.38. Các thể tích và dung tích phổi

Phân tích kết quả phế thân ký

Giá trị bình thường

Bảng 2.5. Giá trị bình thường các chỉ số chính trong phế thân ký

Tổng dung lượng phổi (TLC)	Trong khoảng LLN và giới hạn bình thường trên (ULN) Hoặc 80% – 120% giá trị dự đoán
FRC (dung tích cặn chức năng)	< ULN hoặc $\leq 120\%$ giá trị dự đoán
Thể tích cặn (RV)	< ULN hoặc $\leq 120\%$ giá trị dự đoán

ULN: Upper limit of normal (Giới hạn bình thường trên)

2.3.3. Phân loại mức độ hạn chế.

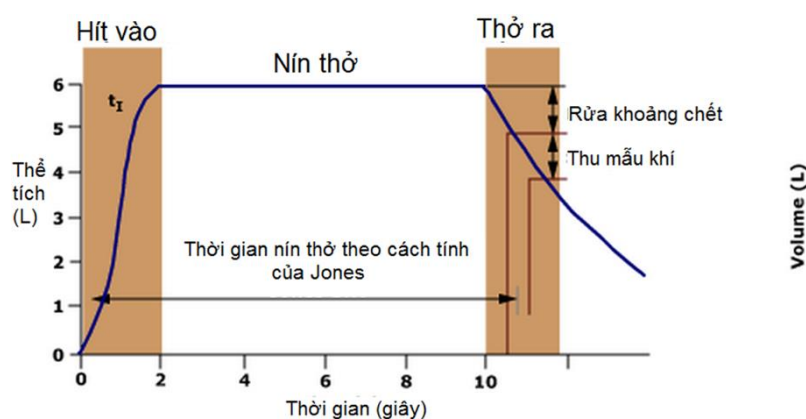
Phân loại mức độ rối loạn thông khí hạn chế theo giá trị của TLC với 3 mức: nhẹ, trung bình và nặng

Bảng 2.6. Phân độ hội chứng hạn chế theo TLC[36]

Mức độ hạn chế	% TLC so với trị số dự đoán
Không hạn chế	≥ 80
Nhẹ	60 – 79
Trung bình	40 – 59
Nặng	< 40

2.3.4. Khả năng khuếch tán của phổi đo bằng carbon monoxide (D_LCO)

- D_LCO đánh giá khả năng vận chuyển khí từ khi hít vào đến hồng cầu trong mao mạch phổi.
- D_LCO chịu ảnh hưởng của ba yếu tố chính: Sự chênh lệch phân áp khí giữa phế nang và mao mạch; Bề dày của màng phế nang mao mạch, lớp huyết tương và tế bào chất hồng cầu; Tốc độ kết hợp của khí khuếch tán với hemoglobin (θ) và lượng máu trong mao mạch (V_C).
- Đối với D_LCO đo bằng phương pháp nín thở một lần, NB nhanh chóng hít một hơi thật sâu hỗn hợp khí chứa 0,3% CO và 10% Heli, rồi giữ hơi thở trong 10 giây, sau đó, thở ra nhanh chóng (Hình 2.3.2). Sau đó, phân tích mẫu khí thở để tính nồng độ Heli pha loãng và sự hấp thu CO.



Hình 2.39. Biểu đồ D_LCO bằng phương pháp nín thở một lần

Phân tích kết quả D_LCO

Các bước phân tích như sau:

1. Đo D_LCO đã đạt tiêu chuẩn chấp nhận được chưa: Các lần đo có lặp lại trong giới hạn 3mL/phút/mmHg hoặc trong 10% giá trị lớn nhất đo được?
2. Đã hiệu chỉnh giá trị dự đoán, Hb, CoHb, độ cao, thể tích thông khí phế nang chưa?
3. Xem giá trị dự đoán phù hợp với tuổi, chiều cao, cân nặng, giới tính, chủng tộc.
4. D_LCO nhỏ hơn LLN: phân mức độ giảm D_LCO (Bảng 2.8).

5. D_LCO tăng sau khi hiệu chỉnh Hb, độ cao. Nếu có, có thể nghi ngờ do tăng thể tích máu phổi, xuất huyết, béo phì, shunt phải - trái, có thể là hen chưa được chẩn đoán.
6. D_LCO nhỏ hơn 60% giá trị dự đoán: có thể chỉ định khí máu, test giảm oxy máu khi gắng sức.

Bảng 2.7. Phân độ giảm D_LCO theo ATS/ERS 2005[36]

Độ nặng	% D_LCO so với trị số dự đoán
Nhẹ	60 – 79
Trung bình	40 – 59
Nặng	< 40

2.3.5. Nghiệm pháp đi bộ 6 phút (6MWT)

Các nghiệm pháp đi bộ nhằm đánh giá đáp ứng của sự phối hợp chung của tất cả các hệ cơ quan có liên quan đến gắng sức như hệ hô hấp, hệ tuần hoàn, chuyển hóa, cơ và hệ thần kinh cơ. 6MWT là một nghiệm pháp gắng sức dễ thực hiện, dễ dung nạp và phản ánh tốt nhất các sinh hoạt hàng ngày, và là nghiệm pháp được chọn lựa áp dụng nhiều nhất cho các NB có bệnh lý tim – phổi. Đối với ILD, 6MWT là phương pháp thông dụng nhất để đo lường khả năng vận động của NB.

NB không cần khởi động trước khi thực hiện nghiệm pháp. Các thông số thường được ghi nhận bao gồm: độ bão hòa oxy máu theo mạch đập SpO_2 , điểm khó thở theo thang Borg và khoảng cách đi trong 6 phút.

Phân tích kết quả

Có nhiều yếu tố có thể làm ảnh hưởng đến khoảng cách đi bộ 6 phút (6-minute walk distance – 6MWD), gồm các yếu tố liên quan đến thể chất và tình trạng sức khỏe của NB. Ngoài ra, các yếu tố có thể ảnh hưởng đến 6MWD có liên quan đến kỹ thuật thực hiện nghiệm pháp:

- Sự khuyến khích: sự khuyến khích của kỹ thuật viên khi NB đang thực hiện nghiệm pháp có thể làm tăng đáng kể 6MWD.
- Tác dụng của việc quen thực hiện nghiệm pháp (Learning effect): là hiện tượng có sự gia tăng 6MWD ở lần thực hiện thứ hai so với lần đầu, có lẽ do NB đã quen với việc thực hiện nghiệm pháp ở lần sau.

Thay đổi tối thiểu có ý nghĩa lâm sàng (Minimal clinical important difference – MCID): Thay đổi 6MWD khoảng 30 mét được coi là thay đổi quan trọng về mặt lâm sàng trong ILD. Tuy nhiên, hiện chưa rõ MCID cho độ bão hòa oxy máu[37].

2.3.6. Các dạng bất thường chức năng hô hấp trong bệnh phổi kẽ

Dạng bất thường chức năng hô hấp thường gặp nhất trong bệnh phổi kẽ là hội chứng hạn chế[38]. Tuy nhiên, những dạng bất thường khác có thể gặp ở những dạng bệnh phổi kẽ khác nhau bao gồm hội chứng hạn chế đơn thuần, hội chứng tắc nghẽn, giảm D_LCO đơn thuần, giảm D_LCO không tương xứng với mức độ tổn thương trên HRCT (Bảng 2.9).

Bảng 2.8. Các dạng bất thường chức năng hô hấp trong bệnh phổi kẽ[39]

Dạng bất thường chức năng hô hấp	Dạng bệnh phổi kẽ
Hội chứng hạn chế: FVC giảm, FEV ₁ giảm, FEV ₁ /FVC bình thường/tăng, TLC giảm, D _L CO giảm	•Xơ phổi vô căn •Viêm phổi kẽ dạng không đặc hiệu •Bệnh phổi kẽ liên quan bệnh mô liên kết •Viêm phổi quá mẫn •Sarcoidosis •Viêm phổi tổ chức hóa •Viêm phổi kẽ dạng bong vảy •Viêm phổi kẽ dạng tăng lympho •Bệnh mô bào Langerhans tại phổi
Hội chứng hỗn hợp (hạn chế kèm tắc nghẽn): FVC giảm, FEV ₁ giảm, FEV ₁ /FVC giảm, TLC bình thường/giảm, D _L CO giảm	•Bệnh phổi kẽ liên quan viêm tiểu phế quản hô hấp •COPD kèm xơ phổi
Hội chứng tắc nghẽn: FVC bình thường, FEV ₁ giảm, FEV ₁ /FVC giảm, TLC bình thường/tăng, D _L CO giảm	•Bệnh viêm tiểu phế quản tắc nghẽn •LAM •Sarcoidosis nội phế quản
Giảm D_LCO đơn thuần	•COPD kèm xơ phổi •Bệnh phổi kẽ giai đoạn sớm kèm tăng áp động mạch phổi •LAM •Bệnh mô bào Langerhans tại phổi
Bình thường	Bất kỳ bệnh phổi kẽ giai đoạn sớm

2.3.7.Vai trò thăm dò chức năng hô hấp trong bệnh phổi kẽ

Đánh giá độ nặng[40]

(F)VC và D_LCO được sử dụng trong đánh giá mức độ nặng khi được chẩn đoán lần đầu của bệnh phổi kẽ. Đánh giá mức độ nặng của bệnh phổi kẽ thường dựa trên triệu chứng lâm sàng, dạng tổn thương trên CT ngực độ phân giải cao (High-resolution computed tomography – HRCT) và thăm dò chức năng hô hấp. Đối với xét nghiệm chức năng hô hấp, mức độ nặng của ICD có thể được phân loại như sau[27, 41, 42]:

- Mức độ nhẹ hoặc ở giai đoạn sớm: (F)VC bình thường hoặc giảm nhẹ (> 70%), D_LCO bình thường hoặc giảm nhẹ, và 6MWD bình thường hoặc giảm. Chênh áp oxy phế nang-động mạch P(A-a)O₂ bình thường hoặc tăng nhẹ (< 20 mmHg).
- Mức độ trung bình: (F)VC giảm (50-70% dự đoán), D_LCO giảm (45-65% dự đoán) và/hoặc tăng P(A-a)O₂ (21-30 mmHg).

- Mức độ nặng: (F)VC giảm trung bình đến nặng ($< 50\%$ dự đoán), D_LCO giảm trung bình đến nặng ($< 50\%$ dự đoán), và độ bão hòa oxy ($\geq 4\%$) khi thực hiện 6MWT. NB có $SpO_2 < 88\%$ khi thở khí trời và tăng $P(A-a)O_2 > 30\text{mmHg}$.

Khởi động và theo dõi điều trị[27, 41]

FVC là chỉ số được sử dụng để đánh giá đáp ứng điều trị của các thuốc chống xơ hóa. Hướng dẫn NICE của Vương Quốc Anh đề nghị chỉ sử dụng thuốc chống xơ cho NB có (F)VC trong khoảng 50-80% dự đoán. Tuy nhiên, các hướng dẫn của Hoa Kỳ và các quốc gia Châu Âu không giới hạn điều trị thuốc chống xơ ở bất kỳ nhóm NB nào[43].

6MWT giúp xác định thời điểm bắt đầu liệu pháp bổ sung oxy cho NB. NB ILD có giảm oxy máu khi gắng sức có thể hưởng lợi ích khi bổ sung oxy khi gắng sức.

Giá trị 6MWT ban đầu và sự thay đổi của 6MWD trong 6 tháng là những yếu tố dự báo mạnh và độc lập về tỷ lệ tử vong. NB có 6MWD dưới 207 m có tỷ lệ tử vong sau 6 tháng cao hơn gấp 4 lần so với những NB có 6MWD trên 207m. 6MWD sau 24 tuần giảm trên 50 m có liên quan đến tăng nguy cơ tử vong gấp 4 lần sau 1 năm. NB có độ bão hòa oxy đáy thấp trong 6MWT (dưới 88%) cũng có tiên lượng xấu hơn.

Bảng 2.9. Vai trò thăm dò chức năng hô hấp trong bệnh phổi kẽ

	Chỉ định thăm dò chức năng hô hấp	Chỉ số cần quan tâm
Chẩn đoán, điều trị	Hô hấp ký, Tổng dung lượng phổi, D_LCO	(F)VC, D_LCO , TLC
Tiên lượng	Hô hấp ký, D_LCO	(F)VC ($< 80\%$), D_LCO ($< 45\%$): tăng nguy cơ tử vong
Theo dõi	Hô hấp ký, D_LCO mỗi 6-12 tháng, có thể thường xuyên hơn ở NB nặng	Sự sụt giảm: (F)VC ($> 10\%$), D_LCO (15%)
Phục hồi chức năng	6MWT	6MWD (giảm khoảng cách đi bộ 24-45m)

2.4. Các xét nghiệm miễn dịch trong chẩn đoán bệnh phổi kẽ

-Trong các bệnh phổi kẽ (ILD) thì ILD trong bệnh mô liên kết (connective tissue diseases, CTD) là nhóm bệnh thường gặp nhất. ILD có thể xuất hiện trước các biểu hiện khác của CTD, hoặc triệu chứng của CTD không đặc hiệu dễ bỏ qua, do vậy việc chủ động tầm soát CTD và các bệnh tự miễn khác nên được coi là thường quy cho các NB có ILD[44, 45].

Bảng 2.10. Liên quan giữa các tự kháng thể và một số bệnh lý[46]

Kháng thể	Các bệnh lý liên quan
ANA	SLE, SSc, PM/DM, MCTD, SS, RA
<i>Liên quan chính đến SSc</i>	
Anti-topoisomerase (anti-Scl70)	SSc (thể lan tỏa)
Anti-centromere	SSc
Anti-RNA polymerease	SSc
Anti-Th/To	SSc
Anti-PM/Scl75/100	SSc-PM/DM overlap, SLE, Sjogren
Anti-U3 RNP	SSc
Anti-U1 RNP	SSc overlap, MCTD
<i>Liên quan chính đến RA</i>	
RF	RA, Sjogren, SLE
Anti-CCP	RA
<i>Liên quan chính đến viêm cơ tự miễn</i>	
Anti-synthetase (Jo-1, PL-7, PL-12, ...)	PM/DM (anti-synthetase syndrome)
Anti-Mi-2	PM/DM
Anti-CADM140 (anti-MDA5)	CADM
<i>Liên quan đến các hội chứng chồng lấp</i>	
Anti-Ku	SSc, SSc-DM/PM overlap, SLE, DM/PM
Anti-SSA/Ro, anti-SSB/La	SS, SLE, SS/SLE overlap, RA, DM
<i>Liên quan đến Lupus ban đỏ hệ thống</i>	
Anti-dsDNA	SLE
Anti-Sm	SLE
<i>SLE: Lupus ban đỏ hệ thống, SSc: xơ cứng bì toàn thể, PM/DM: viêm đa cơ/viêm da cơ, MCTD: bệnh mô liên kết hỗn hợp, SS: hội chứng Sjogren, RA: viêm khớp dạng thấp, CADM: viêm da cơ không bệnh cơ trên lâm sàng.</i>	

2.4.1. Các tự kháng thể liên quan đến CTD và các bệnh tự miễn khác ở NB có ILD

2.4.1.1. Các tự kháng thể liên quan chính đến viêm khớp dạng thấp (RA)

Khoảng 80% NB RA có RF và/hoặc anti-CCP dương tính và 20-24% âm tính với cả 2 tự kháng thể này. RF, anti-CCP có thể dương tính nhiều năm trước khi có viêm khớp trên lâm sàng[47].

Yếu tố dạng thấp (Rheumatoid Factor, RF)

RF là một tự kháng thể có thể gặp trong nhiều bệnh lý, song thường gặp nhất là viêm khớp dạng thấp (RA). RF dương tính ở 50-75% NB RA và độ đặc hiệu 80-85% (thấp hơn so với anti-CCP). RF cũng có thể dương tính trong một số bệnh tự miễn khác và một số bệnh lý nhiễm khuẩn mạn tính. RF cũng có thể dương tính (với hiệu giá thấp) ở 3-5% người bình thường[48].

Bảng 2.11. Các bệnh lý có thể có RF dương tính

Các bệnh tự miễn	Các bệnh nhiễm khuẩn mạn tính
Viêm khớp dạng thấp	Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn
Hội chứng Sjogren nguyên phát	Lao, bệnh phong, giang mai
Bệnh mô liên kết hỗn hợp	Viêm gan B, C; các bệnh nhiễm virus khác
Viêm đa cơ, viêm da cơ	Nhiễm ký sinh trùng
Xơ cứng bì	Các đối tượng khác
Các bệnh viêm mạch hệ thống	Bệnh sarcoid
Viêm nút đa động mạch	Xơ phổi tiên phát, nhiễm silicon
Xơ gan ứ mật tiên phát	Các bệnh ác tính

Kháng thể kháng CCP (anti-cyclic citrullinated peptide, anti-CCP)

Độ nhạy của anti-CCP trong RA khoảng 50-80% (~50% trong RA sớm và 70-80% đối với RA đã xác lập). Anti-CCP có độ đặc hiệu cao cho RA, có thể tới 98%. Ở những NB có đau khớp/viêm khớp sớm chưa rõ ràng, anti-CCP dương tính là một yếu tố tiên đoán quan trọng đối với sự xuất hiện của RA trong tương lai. Anti-CCP dương tính với hiệu giá cao cũng là một yếu tố tiên lượng nặng của bệnh RA[44, 48].

2.4.1.2. Các kháng thể kháng nhân (Anti-Nuclear Antibodies, ANA)

ANA là một khái niệm chỉ tập hợp các kháng thể kháng lại bất kỳ một thành phần nào của nhân tế bào. Các phương pháp xét nghiệm thường dùng gồm miễn dịch huỳnh quang gián tiếp (IFA), miễn dịch enzyme (EIA hoặc ELISA), test miễn dịch multiplex (MIA); trong đó IFA được coi là tiêu chuẩn vàng để xác định ANA. Đánh giá kết quả xét nghiệm ANA thường bao gồm hiệu giá kháng thể (độ pha loãng huyết thanh) và hình thái nhuộm với phương pháp IFA. Hầu hết NB SLE và đa số NB CTD khác có ANA dương tính. Tuy vậy, ANA có độ đặc hiệu không cao, có thể dương tính trong nhiều bệnh tự miễn và một số bệnh khác. Có tới 20% người già bình thường, đặc biệt là phụ nữ, có ANA dương tính với hiệu giá thấp[47-49].

Bảng 2.12. Những bệnh lý có thể có ANA dương tính

Các bệnh khớp:	Các bệnh tự miễn đặc hiệu ở nội tạng:
Lupus ban đỏ hệ thống (95-100%)	Bệnh tuyến giáp tự miễn (40-50%)
Bệnh mô liên kết hỗn hợp (>90%)	Viêm gan tự miễn (90-100%)
Xơ cứng bì (70-80%)	Xơ gan mật tiên phát
Hội chứng Sjogren (40-50%)	Viêm đường mật tự miễn
Viêm khớp dạng thấp (20-30%)	Các bệnh khác
Viêm đa cơ/Viêm da cơ (>60%)	ANA (+) do thuốc không triệu chứng
Lupus ban đỏ dạng đĩa	Các bệnh nhiễm khuẩn mạn tính
Lupus do thuốc (>90%)	Xơ phổi vô căn
Viêm khớp thiếu niên (thể vài khớp) (70%)	Tăng áp lực động mạch phổi tiên phát

Xét nghiệm ANA thường được chỉ định cho NB có ILD chưa rõ nguyên nhân nhằm tầm soát các bệnh CTD. Theo một số nghiên cứu, ANA có thể dương tính ở trên 50% NB ILD chưa rõ nguyên nhân[44, 46]. Dù ANA ban đầu âm tính, có thể vẫn cần xét nghiệm nhắc lại khi bệnh cảnh lâm sàng thay đổi. ANA âm tính cũng chưa thể loại trừ bệnh lý tự miễn, vì vậy cần có đánh giá thêm của chuyên khoa khớp nếu có bệnh cảnh lâm sàng nghi ngờ[48].

2.4.1.3. Các tự kháng thể liên quan đến SLE

Ngoài xét nghiệm ANA có độ nhạy cao, có hai tự kháng thể có độ đặc hiệu cao cho SLE là anti-dsDNA và anti-Sm.

Kháng thể kháng dsDNA (anti-dsDNA)

Anti-dsDNA dương tính ở ~50-70% NB SLE và rất hiếm gặp ở người bình thường hay các bệnh lý tự miễn dịch khác. Anti-dsDNA có độ đặc hiệu rất cao đối với bệnh SLE, có thể >95%. Hơn nữa, anti-dsDNA thường có tương quan với một số tổn thương nội tạng như viêm thận và hiệu giá kháng thể thường tăng giảm tùy theo mức độ hoạt động của bệnh SLE. Vì vậy xét nghiệm này rất có ích trong việc tiên lượng cũng như theo dõi diễn biến của bệnh và kết quả điều trị[48, 49].

Anti-Sm (anti-Smith)

Anti-Sm có độ nhạy thấp (20-30%), song rất đặc hiệu cho SLE (độ đặc hiệu có thể tới 99%).

2.4.1.4. Các tự kháng thể liên quan chính đến xơ cứng bì

Anti-Scl70 (anti-topoisomerase I)

Kháng thể anti-Scl70 rất đặc hiệu cho bệnh xơ cứng bì (90-100%), nhưng chỉ dương tính ở ~30% (thay đổi từ 10-40%) NB và chủ yếu ở thể lan tỏa (diffuse SSc). NB có kháng thể này thường có tiên lượng xấu, nguy cơ xơ phổi cao. ILD rất thường gặp ở NB SSc có anti-Scl70 dương tính và trên 85% NB sẽ xuất hiện xơ phổi. Hiệu giá kháng thể tương quan với mức độ nặng và tiến triển của bệnh, kể cả xơ cứng bì và ILD[44, 46, 48].

Anti-centromere (anti-CENP-B, ACA)

ACA dương tính ở ~20-40% NB xơ cứng, thường là thể giới hạn (limited SSc) và có độ đặc hiệu cao (97%). NB SSc với kháng thể này có liên quan nhiều đến tăng áp động mạch phổi, song thường không bị hoặc có tỷ lệ thấp bị ILD (có thể có tác dụng bảo vệ khỏi bị ILD)[44].

Các kháng thể rất hiếm gặp khác liên quan xơ cứng bì:

- **Anti-RNA Polymerase** (RNA pol): Các kháng thể kháng RNA Pol-I, II, III đặc hiệu cao cho SSc (98-100%), tỷ lệ dương tính vào ~20% trong SSc (5-22%). Anti RNA-pol II ít đặc hiệu hơn và có thể xuất hiện trong SLE và hội chứng chồn lấp. Sự hiện diện của anti-RNA pol I, III có liên quan với tổn thương da lan tỏa và nguy cơ cao khủng hoảng thận, viêm khớp, cơ cứng khớp, viêm cơ, bệnh ác tính; nhưng không ghi nhận có liên quan đặc hiệu đến ILD[44].
- **Anti-Th/To**: Anti-Th/To 99% đặc hiệu cho SSc nhưng hiếm gặp (tỷ lệ 1-7%). Tương tự như anti-Centromere, anti-Th/To có liên hệ với thể bệnh SSc giới hạn. Tuy nhiên, sự xuất hiện của kháng thể này có vẻ sẽ loại trừ ACA và có liên quan với giảm tỷ lệ sống còn, tăng nguy cơ SSc-ILD (với độ đặc hiệu ~95%) và tăng áp động mạch phổi[44].

2.4.1.5. Các kháng thể liên quan bệnh lý viêm cơ tự miễn

Các kháng thể anti-tRNA synthetase

- **Anti-Jo-1:** Là kháng thể thường gặp nhất trong số các kháng thể kháng histidine tRNA synthetase, xuất hiện ở 20-30% NB bị viêm đa cơ và một tỷ lệ rất nhỏ (2-10%) viêm da cơ. Anti-Jo-1 có tỷ lệ dương tính cao ở những NB viêm đa cơ có ILD (~30-50%, có thể tới 60-70%) và trong hội chứng anti-synthetase nói chung, là hội chứng đặc trưng bởi tổn thương đa cơ quan, trong đó có ILD (65-90%), viêm cơ, viêm khớp, hiện tượng Raynaud, bàn tay thợ máy, ban da, hội chứng sicca và các triệu chứng toàn thân như sốt[44, 46, 50].
- **Các kháng thể anti-tRNA synthetase khác:** Anti-PL-7, anti-PL-12, anti-OJ, anti-EJ, anti-KS, chiếm tổng cộng dưới 10% NB viêm cơ (anti-PL-7 và anti-PL-12 chiếm 3-4% NB viêm cơ và các kháng thể còn lại chiếm <2%). Trong đó anti-PL-7 và anti-PL-12 thường có liên quan hơn với sự hiện diện của xơ phổi (trên 90% các NB có các kháng thể này có ILD, trong khi biểu hiện viêm cơ có thể không gặp)[50].

Anti-Mi-2

Kháng thể đặc hiệu trong bệnh viêm cơ tự miễn, chủ yếu là viêm da cơ, với tỷ lệ dương tính 20-30%, độ đặc hiệu 98-100% và giá trị tiên đoán dương cao. NB có anti-Mi-2 dương tính thường có tổn thương da điển hình, đáp ứng tốt với steroid, tiên lượng tốt và nguy cơ thấp bị ILD.

Anti-MDA5 (anti-CADM140)

Kháng thể này có liên quan đến thể bệnh viêm da cơ không có bệnh cơ (ADM, CADM). Tỷ lệ NB viêm da cơ có kháng thể này thay đổi từ 5-50% (trung bình 7-10% NB viêm da cơ/viêm da cơ). NB có anti-MDA-5 thường có bệnh lý phổi kẽ tiến triển nhanh so với NB viêm cơ có kháng thể kháng t-RNA synthetase và tiên lượng thường xấu hơn. Hiệu giá kháng thể phản ánh đáp ứng điều trị và hoạt tính bệnh của viêm da cơ và ILD tiến triển nhanh[44, 46, 50].

2.4.1.6. Các tự kháng thể liên quan chính đến hội chứng Sjogren

Kháng thể SS-A/anti-Ro

Dương tính ở ~30-40% NB lupus và thường liên quan với những thể bệnh có tình trạng da nhạy cảm với ánh nắng, lupus da bán cấp, lupus sơ sinh, block nhĩ thất bẩm sinh và hội chứng Sjogren. SSA cũng có thể hiện diện trong xơ cứng bì, viêm cơ và viêm khớp dạng thấp. Trong SLE, anti-Ro/SSA có liên quan thể bệnh khởi phát trẻ và tăng tỷ lệ bị ILD và các đặc điểm thần kinh. Anti-Ro/SSA có thể dương tính ở 15-20% NB xơ cứng bì và có thể liên quan với tăng nguy cơ SSc-ILD. Trong viêm da cơ, sự hiện diện của anti-Ro-52 có liên quan với bệnh lý phổi[44, 46].

Kháng thể SS-B/anti-La

Dương tính ở 10-15% NB lupus. Rất hay gặp ở NB có hội chứng Sjogren và lupus sơ sinh. Trái ngược các anti-Ro, anti-La/SSB tương đối đặc hiệu cho hội chứng Sjogren.

2.4.1.7. Các tự kháng thể liên quan đến các hội chứng chồng lấp (overlap syndromes) và bệnh mô liên kết hỗn hợp (MCTD)

Anti-PM/Scl (anti-PM/Scl-75 và PM/SSc-100)

Tỷ lệ dương tính 4-11% trong SSc, thường gặp hơn trong bệnh lý chồng lấp viêm cơ và SSc, SLE và hội chứng Sjogren. Khi cả anti-PM/Scl-75 và PM/SSc-100 cùng dương

tính gợi ý hội chứng chồng lấp. Tuy hiếm gặp, các kháng thể này có liên quan đến tăng nguy cơ ILD và loét ngón.

Anti-U1-RNP

Các kháng thể kháng Ribonucleoprotein (RNP) rất hiếm gặp, trong đó được chú ý hơn cả là anti-U1-RNP và anti-U3-RNP. Anti-U1-RNP có liên quan đến MCTD và cũng gặp ở 2-14% NB có hội chứng chồng lấp với SSc và các bệnh tự miễn khác. Một số nghiên cứu cho thấy NB SSc có anti-U1-RNP có tỷ lệ cao bị ILD. MCTD là một thể bệnh đặc biệt có chồng lấp giữa các đặc điểm của SSc, viêm cơ và lupus, trong đó biểu hiện phổi xuất hiện ở 80% NB[44]. Chẩn đoán MCTD dựa vào sự hiện diện của anti-U1-RNP (thường có hiệu giá rất cao) và âm tính với anti-dsDNA và anti-Sm[46].

2.4.1.8. Kháng thể ANCA và bệnh lý viêm mạch

Kháng thể kháng bào tương của bạch cầu đa nhân trung tính (ANCA) là những tự kháng thể kháng lại một số protein trong bào tương, chủ yếu là myeloperoxidase (MPO) và proteinase 3 (PR3), của bạch cầu trung tính và đơn nhân. Việc xác định những kháng thể này rất có ích trong chẩn đoán một số bệnh lý viêm mạch (vasculitis) có liên quan đến ANCA. c-ANCA (anti-PR3) có độ nhạy cao và tương đối đặc hiệu cho bệnh viêm mạch u hạt (GPA, bệnh Wegener). c-ANCA dương tính trong ~70-80% NB GPA và 20-30% NB viêm đa động mạch vi thể và viêm mạch tăng bạch cầu ái toan. Trong khi đó p-ANCA (anti-MPO) chủ yếu gặp trong viêm mạch tăng bạch cầu ái toan (Churg-Strauss, EGPA) và viêm đa động mạch vi thể (MPA) và một số bệnh lý khác, song hiếm khi trong GPA. ILD được biết đến là một tổn thương sớm của MPA trong một số trường hợp và ANCA dương tính kèm ILD chưa rõ nguyên nhân có thể là dấu hiệu đầu tiên của các bệnh viêm mạch máu liên quan ANCA[46].

2.5. Nội soi phế quản và sinh thiết trong chẩn đoán bệnh phổi kẽ

Nội soi phế quản là một kỹ thuật hữu ích trong chẩn đoán bệnh phổi kẽ, đặc biệt đối với những trường hợp nghi ngờ căn nguyên liên quan đến nhiễm trùng. Bên cạnh đó, thành phần tế bào trong dịch rửa phế quản phế nang (BAL) như số lượng bạch cầu ái toan, rất hữu ích trong một số trường hợp như viêm phổi bạch cầu ái toan. Sinh thiết phổi xuyên thành phế quản có lợi ích hạn chế trong chẩn đoán nhiều loại bệnh phổi kẽ, nhưng đôi khi hữu ích trong trường hợp sarcoidosis hoặc cần loại trừ căn nguyên ác tính[8].

Nội soi phế quản nhìn chung là một phương pháp an toàn và có thể được thực hiện dưới gây mê toàn thân hay gây tê tại chỗ. Các yếu tố để đảm bảo tính an toàn khi thực hiện nội soi phế quản bao gồm

- Đánh giá đầy đủ trước thủ thuật về chỉ định, chống chỉ định và các yếu tố nguy cơ
- Theo dõi các dấu hiệu sinh tồn trong quá trình thực hiện thủ thuật: nhịp tim, huyết áp, độ bão hòa oxy máu
- Người tiến hành kỹ thuật cần được đào tạo thành thục để đảm bảo việc thực hiện thủ thuật an toàn chính xác cũng như xử lý các biến chứng có thể xảy ra

2.5.1. Rửa phế quản – phế nang (Bronchoalveolar lavage - BAL)

Rửa phế quản – phế nang qua nội soi phế quản cho phép lấy bệnh phẩm để làm các xét nghiệm vi sinh, tế bào (thành phần và số lượng tế bào) và một số marker. Xét nghiệm BAL có thể giúp tìm hoặc loại trừ các căn nguyên nhiễm trùng trong ILD (lao, nấm, ký sinh trùng, vi khuẩn, vi rút). Ngoài ra, việc đánh giá hình thái và thành phần tế bào trong dịch rửa phế quản phế nang giúp gợi ý và định hướng chẩn đoán nguyên nhân ILD. Chỉ

định và chống chỉ định nội soi phế quản rửa phế quản phế nang ở NB ILD cũng tương tự như chỉ định và chống chỉ định của nội soi phế quản ống mềm thông thường. Thủ thuật này nên được thực hiện ở NB ILD, trừ khi có chống chỉ định: NB suy hô hấp nặng, rối loạn huyết động, rối loạn đông cầm máu, bệnh lý tim mạch chưa ổn định (suy tim, tăng áp động mạch phổi, bệnh mạch vành), cân nhắc ở những NB lớn tuổi.

Lưu ý về kỹ thuật[51]

Đánh giá tổn thương trên phim HRCT để chọn vị trí lấy bệnh phẩm phù hợp ở những vị trí có nhiều tổn thương kính mờ hoặc chấm, nốt, trong trường hợp tổn thương phổi lan tỏa, nên rửa chọn lọc tại thùy giữa hoặc phân thùy lưỡi.

Tuy nhiên, thành phần tế bào trong dịch rửa phế quản phế nang có thể bị thay đổi ở những NB có tiền sử hút thuốc hoặc có những bệnh lý nền hô hấp (hen), vì vậy cần tiến hành rửa ít nhất 100ml dịch và tối đa không quá 300 ml, chia ra từ 3 đến 5 lần, vào một phân thùy hoặc dưới phân thùy chọn lọc và phải hút ra được ít nhất 30% dịch bơm vào.

Để tránh đường thở bị xẹp lại khi hút: lựa chọn áp lực phù hợp kết hợp với quan sát phế quản trong lúc hút dịch. Có thể tạo áp lực hút âm bằng xylanh cầm tay hoặc từ máy hút với áp lực dưới 100 mmHg.

Nên giảm tối đa thời gian thời gian nghỉ (hút lại ngay sau khi bơm hết dịch vào trong lòng phế quản).

Tránh bơm rửa quá nhiều dịch làm căng phòng lòng phế quản dẫn đến giải phóng các chất trung gian gây viêm.

Lượng dịch tối ưu cho xét nghiệm thành phần tế bào là 10 đến 20 ml.

Đối với các xét nghiệm thành phần tế bào, gửi ngay đến các phòng xét nghiệm sau khi lấy được dịch (trong vòng 1 giờ).

Các xét nghiệm với dịch rửa phế quản phế nang

- Xét nghiệm vi sinh tìm vi khuẩn, lao, nấm, kí sinh trùng.
- Xét nghiệm tế bào học để tìm tế bào bất thường
- Xét nghiệm thành phần các loại tế bào miễn dịch trong dịch rửa phế quản phế nang.

Giá trị chẩn đoán trong bệnh phổi kẽ[8]

Nội soi phế quản rửa phế quản phế nang không phải là thăm dò cho phép chẩn đoán xác định căn nguyên ILD, tuy nhiên nếu kết hợp với HRCT sẽ cho phép định hướng căn nguyên ILD:

- Các xét nghiệm vi sinh cho phép xác định hoặc loại trừ các căn nguyên nhiễm khuẩn: lao, nấm phổi, ký sinh trùng...
- Phát hiện các tế bào bất thường: tế bào ung thư, tế bào viêm mủ, bạch cầu ưa acid...
- Thành phần tế bào miễn dịch trong dịch BAL cho phép định hướng căn nguyên ILD theo khuyến cáo của Hiệp hội lồng ngực Hoa Kỳ về dịch rửa phế quản phế nang trong chẩn đoán bệnh phổi kẽ[51].

Bảng 2.13. Một số định hướng chẩn đoán dựa vào thành phần tế bào dịch BAL

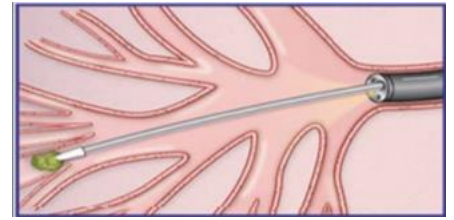
Đặc điểm dịch BAL	Định hướng chẩn đoán
Tăng BC Lympho ($\geq 15\%$)	Sarcoidosis, HP, NSIP, CTD-ILD, IPAF, OP, phản ứng thuốc, CBD, LIP, rối loạn tăng sinh lympho, nhiễm trùng (mycobacteria, vi rút)
BC Lympho $\geq 25\%$	Sarcoidosis, HP, NSIP tế bào, phản ứng thuốc, CBD, LIP, rối loạn tăng sinh lympho, CTD-ILD, IPAF
Tăng bạch cầu lympho với tỷ lệ CD4/CD8 > 4	Rất đặc hiệu cho Sarcoidosis (đặc biệt khi các tế bào khác không tăng).
Tăng BCAT ($> 1\%$)	Viêm phổi BCAT, phản ứng thuốc, nhiễm trùng (Pneumocystic, giun sán, nấm, vi khuẩn), hen, viêm tiểu phế quản, OP, ABPA, UIP/IP.
Bạch cầu ái toan $\geq 25\%$	Viêm phổi BCAT
Tăng bạch cầu trung tính ($> 3\%$)	Nhiễm trùng, UIP/IPF, viêm phổi hít, CTD-ILD, IPAF, ARDS, DAD, OP, pneumoconiosis, AIP, đợt cấp của IPF, HP có xơ hóa, bệnh đường dẫn khí (hen, COPD, viêm tiểu phế quản...)
Bạch cầu trung tính $\geq 50\%$	AIP, DAD, đợt cấp IPF, nhiễm trùng phổi
Dịch trắng sữa, nhuộm PAS dương tính với mảnh vụn vô định hình	Bệnh tích protein phế nang (PAP)
Dịch đỏ có tăng thành phần hồng cầu	DAH, chảy máu phế nang
Tăng haemosiderin	DAH, DAD
Quần thể đại thực bào mở rộng liên quan đến hút thuốc lá và không có sự tăng các tế bào khác	DIP, RB-ILD
Chủ yếu đại thực bào bọt	Liên quan đến Amiodarone
Tăng lympho đơn dòng	Lymphoma
Tế bào ác tính	Ung thư
Tế bào BM vảy $> 5\%$	Hít phải dịch đường hô hấp trên, bệnh phẩm có thể không phù hợp để phân tích
Tế bào BM phế quản $> 5\%$	Bệnh phẩm có thể không phù hợp để phân tích
Tế bào CD1a ⁺ (Tế bào Langerhan) $\geq 5\%$	PLCH



*Rửa phế quản phế nang qua
nội soi*



*Sinh thiết phổi xuyên vách phế
quản*



*Sinh thiết xuyên thành phế
quản bằng áp lạnh*

Hình 2.40. Một số kỹ thuật trong nội soi phế quản

2.5.2. Sinh thiết phổi xuyên thành phế quản (Tranbronchial lung biopsy-TBLB)

Lưu ý khi thực hiện kỹ thuật[52]

Nên sinh thiết xa các vị trí có tổn thương xơ hóa, tại những vùng có tổn thương kính mờ hoặc nhiều nốt tổn thương.

Kìm sinh thiết có kích thước thích hợp (kìm kẹp cá sấu 2,2 mm) và nên làm dưới màn huỳnh quang tăng sáng.

Các chống chỉ định của phương pháp sinh thiết phổi xuyên thành phế quản trong bệnh phổi kẽ cũng tương tự như trong các trường hợp không có bệnh phổi kẽ: rối loạn huyết động, rối loạn đông máu, suy hô hấp cấp tính hoặc mạn tính, các bệnh lý nền chưa được kiểm soát.

Biến chứng hay gặp của kỹ thuật này là tràn khí màng phổi và suy hô hấp.

Các chống chỉ định tương đối.

Hình ảnh trên HRCT cho thấy bệnh phổi kẽ ở giai đoạn muộn với tổn thương lan tỏa, dạng tổ ong, xơ hóa.

NB có tình trạng khí phế thũng hoặc tổn thương dưới màng phổi lan tỏa: làm tăng nguy cơ tai biến khi sinh thiết

NB có biểu hiện suy hô hấp, giảm oxy máu, cấp tính hoặc mạn tính

NB lớn tuổi, có các bệnh lý đồng mắc: bệnh lý tim mạch, hô hấp mạn tính...

Giá trị trong chẩn đoán bệnh phổi kẽ[8, 52]

Do kích thước bệnh phẩm nhỏ nên giá trị chẩn đoán hạn chế, đặc biệt trong các bệnh phổi kẽ vô căn (IIP) hoặc những trường hợp có tổn thương xơ hóa nhiều trên HRCT.

Cùng với xét nghiệm BAL, sẽ giúp thu hẹp phạm vi các chẩn đoán phân biệt trong ILD: viêm phổi tăng cảm, viêm phổi tổ chức hóa, sarcoidosis, viêm phổi bạch cầu ái toan, bệnh lý ác tính.

2.5.3. Sinh thiết xuyên thành phế quản bằng phương pháp áp lạnh (tranbronchial cryobiopsy)

Phương pháp sử dụng khí nitro oxide làm đông lạnh nhu mô phổi tại vị trí sinh thiết cho phép lấy được bệnh phẩm với kích thước lớn hơn so với phương pháp TBLB giúp tăng tỷ lệ chẩn đoán trong bệnh phổi kẽ[53].

Chỉ định:

- NB được chẩn đoán bệnh phổi kẽ.
- NB có tổn thương trong lòng phế quản.

Chống chỉ định

- Rối loạn tim mạch: phình tách động mạch chủ, tăng áp lực động mạch phổi nặng, cơn đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim < 1 tháng, rối loạn nhịp tim, tăng huyết áp chưa kiểm soát được.
- Rối loạn đông cầm máu (giảm tiểu cầu, xơ gan các bệnh ưa chảy máu....).
- Suy hô hấp cấp nặng, hen phế quản chưa kiểm soát được.
- Tăng áp lực nội sọ.
- Nguy cơ dị ứng với các thuốc gây tê, gây mê.
- Suy gan, suy thận nặng, suy tim nặng.
- Tổn thương u ở bên ngoài khí phế quản gây đè ép khí phế quản.
- Tổn thương u trong lòng khí phế quản gây bít tắc khí phế quản nhiều.

Tai biến: tràn khí màng phổi, chảy máu sau sinh thiết

Lưu ý khi thực hiện kỹ thuật[53]

Nên tiến hành sinh thiết tại các vị trí cách màng phổi ít nhất 1cm và nên được tiến hành dưới sự hướng dẫn của màn huỳnh quang tăng sáng.

Giá trị chẩn đoán trong bệnh phổi kẽ[8]

Hiện tại phương pháp sinh thiết phổi bằng phương pháp áp lạnh vẫn chưa được khuyến cáo để thay thế cho sinh thiết phổi ngoại khoa trong chẩn đoán bệnh phổi kẽ. Đối với các trường hợp bệnh phổi kẽ mới phát hiện nghi ngờ IPF, có hình thái không phải là UIP điển hình trên HRCT, phương pháp sinh thiết phổi ngoại khoa vẫn được khuyến cáo thực hiện để chẩn đoán.

So với phương pháp sinh thiết phổi xuyên thành phế quản, phương pháp này cho tỷ lệ chẩn đoán cao hơn, lên đến 80% nhưng có tỷ lệ biến chứng cao hơn.

Đây có thể xem như một lựa chọn khác ở những NB có nguy cơ cao khi tiến hành sinh thiết phổi ngoại khoa.

2.5.4. Phẫu thuật nội soi lồng ngực sinh thiết phổi dưới hướng dẫn video (VATS)**2.5.4.1. Đại cương**

Trong trường hợp khi đã làm các thăm dò nhưng không khẳng định chẩn đoán căn nguyên bệnh phổi kẽ thì sinh thiết phổi ngoại khoa (SLB) cần được chỉ định thông qua hội đồng hội chẩn đa chuyên khoa (MDD).

Sinh thiết phổi ngoại khoa: bao gồm sinh thiết qua soi lồng ngực và sinh thiết phổi mở. Mảnh sinh thiết đủ lớn rất quan trọng trong chẩn đoán bệnh phổi kẽ vì có thể phân tích được các đặc thù về cấu trúc mô bệnh học[54].

2.5.4.2. Chỉ định và chống chỉ định**Chỉ định:**

- Lâm sàng và CLVT nghi ngờ bệnh phổi kẽ nhưng không đủ bằng chứng chẩn đoán
- Có tổn thương phổi hợp khác cần chẩn đoán

- Thông qua hội đồng hội chẩn đa chuyên khoa chỉ định sinh thiết phổi phẫu thuật để chẩn đoán

Chống chỉ định:

- Có các chống chỉ định tương đối như: đang có ổ nhiễm trùng cơ quan khác, bệnh mạn tính nặng, tổn thương phổi bên đối diện không cho phép thông khí một phổi, rối loạn đông máu...

[55].

2.5.4.3. Thực hiện kỹ thuật

Vô cảm: Gây mê bằng nội khí quản 2 nòng.

Xác định vùng phổi tổn thương để lấy sinh thiết:

- Lấy nhiều mẫu sinh thiết ở các thùy khác nhau (tối thiểu 2 mẫu từ hai thùy khác nhau)
- Vị trí lấy mẫu tương ứng với vị trí tổn thương gợi ý trên CLVT. Lấy mẫu ở vùng phổi xơ hóa và vùng nhu mô phổi còn được bảo tồn về mặt kiến trúc
- Tránh lấy mẫu ở mép của thùy lưỡi và thùy giữa bên phải
- Kích thước mẫu sinh thiết khoảng 3x2x1cm [54, 56]

Sinh thiết phổi phẫu thuật mở ngực: Hiện nay ít áp dụng.

2.5.4.4. Chú ý

SLB nên được xem xét trong trường hợp kết quả mô bệnh học của bệnh phẩm sinh thiết có thể làm thay đổi chẩn đoán, từ đó dẫn đến thay đổi lựa chọn chiến lược điều trị (ví dụ: phân biệt IPF với HP xơ hóa, IPF với CTD-ILD, IPF với viêm phổi kẽ vô căn khác). Ngược lại, SLB không có lợi ích với những trường hợp mà chiến lược điều trị không thay đổi dựa trên kết quả SLB. Chỉ định làm SLB phụ thuộc nhiều vào chẩn đoán lâm sàng ban đầu và mức độ chắc chắn của chẩn đoán đó và nên được hội đồng đa chuyên khoa thảo luận một cách kỹ lưỡng để đánh giá lợi ích và nguy cơ, giảm thiểu các nguy cơ tai biến do phẫu thuật cho NB.

CHƯƠNG 3. CÁC BƯỚC TIẾP CẬN CHẨN ĐOÁN BỆNH PHỔI KẼ TRONG THỰC HÀNH LÂM SÀNG

3.1. Những điểm then chốt

- Tiếp cận chẩn đoán bệnh phổi kẽ có ba mục tiêu: xác định bệnh, phân loại và xác định nguyên nhân bệnh, đánh giá mức độ nặng của bệnh.
- Kết hợp bệnh cảnh lâm sàng, thăm dò chức năng hô hấp, xét nghiệm kháng thể tự miễn, chụp cắt lớp vi tính độ phân giải cao, kết hợp giải phẫu bệnh mẫu sinh thiết mô phổi có thể giúp chẩn đoán.
- Hội chẩn đa chuyên khoa giúp biện luận chẩn đoán, quyết định có thăm dò xâm lấn hay không trong trường hợp chưa xác định được chẩn đoán, và quyết định điều trị trong trường hợp đã có chẩn đoán xác định.

3.2. Nội dung chính

Do tính chất phức tạp của ILD, chẩn đoán những bệnh lý ILD phức tạp cần thông qua hội chẩn đa chuyên khoa gồm các bác sỹ chuyên ngành hô hấp (trong đó nên có chuyên gia về bệnh phổi kẽ), bác sỹ chẩn đoán hình ảnh và giải phẫu bệnh chuyên về bệnh phổi kẽ, bác sỹ chuyên ngành thấp khớp học hoặc miễn dịch lâm sàng, nhằm vào ba mục tiêu cụ thể là: nhận diện ILD; phân loại ILD bao gồm xác định nguyên nhân; và đánh giá mức độ nặng ILD. Hội đồng đa chuyên khoa thảo luận dựa trên thông tin lâm sàng (hỏi bệnh sử, tiền căn tiếp xúc, và khám lâm sàng), thăm dò chức năng, xét nghiệm tự kháng thể, phân tích dịch rửa phế quản phế nang; phân tích hình ảnh học, và giải phẫu bệnh mẫu sinh thiết phổi (nếu có) để chẩn đoán ILD chính xác nhất. (**Sơ đồ 3.1**).

Bước 1: Chẩn đoán xác định ILD

Khảo sát lâm sàng:

Ho khan kéo dài,
Khó thở gắng sức,
Ran nổ thì hít vào (Velcro)
Ngón tay dùi trống

Thăm dò chức năng:

Rối loạn thông khí hạn chế
Giảm khuếch tán qua
màng phế nang mao mạch

Chẩn đoán hình ảnh

XQ: tổn thương lưới, nốt
HRCT: hình ảnh gợi ý vị trí
tổn thương tại mô kẽ phổi



Bước 2: Chẩn đoán phân loại / nguyên nhân ILD

Khảo sát lâm sàng:

Bệnh sử: triệu chứng diễn
tiến cấp/ bán cấp/ mạn
Tiền căn tiếp xúc thuốc, dị
ứng nguyên nghề nghiệp
Triệu chứng khám thực thể
gợi ý bệnh mô liên kết tự
miễn

Xét nghiệm tự kháng thể

Đặc điểm xét nghiệm tự
kháng thể gợi ý/ xác định
phân loại ILD

HRCT / Giải phẫu bệnh:

Hình ảnh học cho phép
 $\Delta(+)$, không cần sinh thiết
Hình ảnh học chưa cho
phép $\Delta(+)$, cần sinh thiết
Đặc điểm tế bào học BAL
gợi ý nguyên nhân
Đặc điểm giải phẫu bệnh
gợi ý / xác định chẩn đoán



Phân loại được/ xác định nguyên nhân ILD

Đã có

Chưa có

Hội chẩn liên chuyên khoa (MDD)
đánh giá và bắt đầu điều trị

Hội chẩn liên chuyên khoa (MDD)
chỉ định thăm dò xâm lấn

Nội soi phế quản rửa phế
quản phế nang / sinh thiết
xuyên thành phế quản

Sinh thiết phổi ngoại
khoa: mổ hở / nội soi
lồng ngực sinh thiết

Hội chẩn liên chuyên khoa (MDD) để
chẩn đoán phân loại, nguyên nhân



Bước 3: Chẩn đoán mức độ nặng ILD

Khảo sát lâm sàng:

Mức độ khó thở
Khả năng gắng sức

Thăm dò chức năng:

Mức độ sụt giảm FVC
Mức độ sụt giảm D_LCO

Ảnh hưởng toàn thân:

Suy hô hấp mạn
Tăng áp phổi
Suy tim phải

Sơ đồ 3.1. Ba bước tiếp cận chẩn đoán ILD

Từ viết tắt:

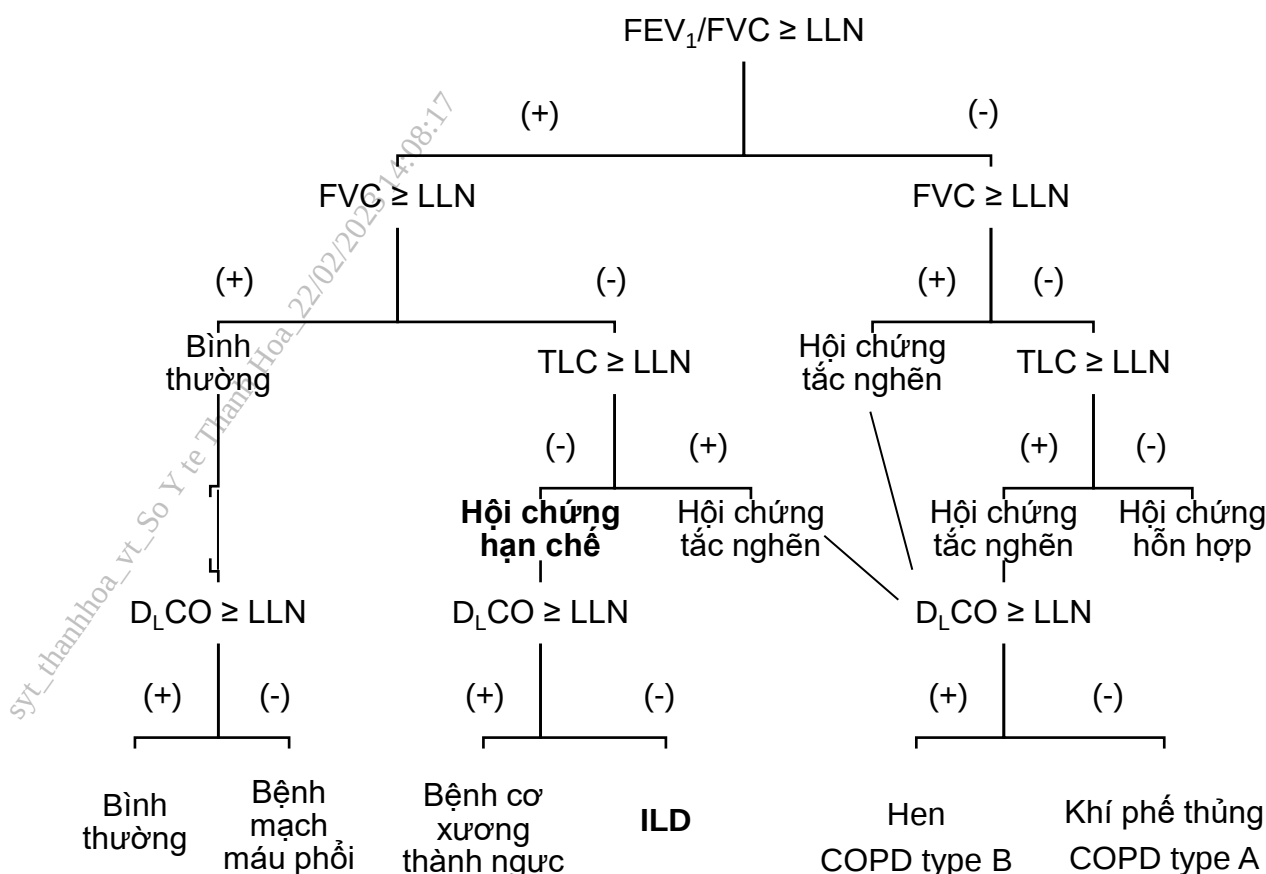
- ✓ILD = *Interstitial Lung Disease* = *Bệnh phổi kẽ*
- ✓HRCT = *High Resolution Computed Tomography* = *Chụp cắt lớp vi tính độ phân giải cao*
- ✓BAL = *Bronchoalveolar Lavage* = *Rửa phế quản phế nang*
- ✓FVC = *Forced Vital Capacity* = *Dung tích sống gắng sức*
- ✓DLCO = *Diffusing Capacity of the lungs for carbon monoxide* = *Khả năng khuếch tán CO của phổi*

3.3. Bước 1: Chẩn đoán xác định bệnh phổi kẽ:

Khảo sát lâm sàng: ho khan chủ yếu, kéo dài từ 1 đến 2 năm, kém đáp ứng với các biện pháp điều trị giảm ho thông thường; khó thở gắng sức nặng dần kéo dài hơn 6 tháng là hai triệu chứng cơ năng thường gặp[57]. Triệu chứng thăm khám chủ yếu là ran nổ cuối thì hít vào âm sắc khô, nghe cả hai bên phổi (gọi là ran Velcro)[57]. Vào giai đoạn muộn hơn của ILD, triệu chứng ngón tay dùi trống có thể gặp[57]. Do nhiều bệnh hô hấp và ngoài hô hấp cũng có các triệu chứng kể trên, triệu chứng lâm sàng của ILD thường không đặc hiệu và cần dựa vào những thăm dò cận lâm sàng tiếp theo để chẩn đoán.

Chẩn đoán hình ảnh: Hình ảnh XQ phổi không đặc hiệu chẩn đoán ILD. Hình ảnh XQ có thể là hình ảnh mờ dạng lưới, nốt mờ, giảm thể tích phổi, dày rãnh liên thùy, tràn dịch màng phổi, tổn thương mờ vùng ngoại vi, đường Kerley B, đôi khi có hình ảnh kính mờ, đặc biệt là trong đợt cấp ILD. Nếu nghi ngờ bệnh phổi kẽ, bác sỹ cần chỉ định chụp cắt lớp vi tính độ phân giải cao HRCT. Hình ảnh HRCT cho phép chẩn đoán tổn thương mô kẽ phổi phù hợp ILD: hình ảnh tổ ong, giãn phế quản/ tiêu phế quản co kéo, lưới ngoại biên với các hình thái tổn thương khác nhau.

Thăm dò chức năng: đo hô hấp ký gợi ý rối loạn thông khí hạn chế với biểu đồ lưu lượng thể tích hình ảnh “mũ phù thủy” và chỉ số dung tích sống gắng sức FVC (Forced Vital Capacity) giảm < 80% trị số dự đoán[36]. Một số trường hợp COPD có tắc nghẽn nặng đường thở nhỏ, FVC cũng có thể giảm thứ phát sau bẫy khí trong phổi. Bác sỹ cần chỉ định thăm dò phế thân ký để khẳng định[36]. Chỉ số tổng dung lượng phổi TLC (Total Lung Capacity) giảm < 80% trị số dự đoán cho phép xác định chẩn đoán rối loạn thông khí hạn chế[36]. Cuối cùng, rối loạn thông khí hạn chế cũng có thể do các bệnh khung xương và cơ thành ngực gây ra bên cạnh bệnh phổi kẽ. Bác sỹ cần chỉ định đo khả năng khuếch tán qua màng phế nang mao mạch D_LCO [36]. (Sơ đồ 3.2).



Sơ đồ 3.2. Phân tích kết quả thăm dò chức năng hô hấp chẩn đoán ILD[36]

Mặc dù trong đa số trường hợp ILD, rối loạn chức năng hô hấp chủ yếu là hội chứng hạn chế và giảm khuếch tán qua màng phế nang mao mạch, trong một số bệnh lý như lymphagioleiomyomatosis, bệnh mô bào Langerhans, sarcoidosis, viêm phổi tăng cảm, có thể có tình trạng tắc nghẽn đường thở kết hợp ứ khí[58, 59].

3.4. Bước 2: Chẩn đoán phân loại/ nguyên nhân bệnh phổi kẽ:

Khảo sát lâm sàng: giữ vai trò quan trọng trong chẩn đoán phân loại/ nguyên nhân ILD như viêm phổi tăng cảm, bệnh phổi kẽ do thuốc, bệnh phổi nghề nghiệp, bệnh bụi phổi.

Tiền sử bệnh lý góp phần chẩn đoán phân loại và nguyên nhân ILD: bệnh lý mô liên kết: viêm khớp dạng thấp, viêm da cơ, viêm đa cơ, xơ cứng bì, lupus ban đỏ hệ thống, bệnh lý nhiễm trùng: lao phổi, HIV, nhiễm ký sinh trùng, các bệnh lý ung thư và tiền sử xạ trị vào phổi.

Tiền sử tiếp xúc trong môi trường nghề nghiệp góp phần chẩn đoán ILD do nghề nghiệp: bệnh bụi phổi amiang, bụi phổi silic, ILD do tiếp xúc hóa chất, kim loại khác như: Cobalt, Zirconium (công nhân gốm sứ); Sulfate đồng và pyrethrum trong thuốc trừ sâu; Methacrylates (trong lĩnh vực nha khoa). Tiền sử hút thuốc lá, thuốc lã trong các ILD liên quan thuốc lá như xơ phổi vô căn IPF. Tiền sử dùng thuốc: chẩn đoán ILD do thuốc: các thuốc kháng sinh, kháng nấm: isoniazid, nitrofurantoin, amphotericin; các thuốc kháng viêm: aspirin, etanercept, methotrexate, NSAIDs; các thuốc sinh học: adalimumab, rituximab, TNF-alpha blockers; hóa chất trị liệu: bcnu, bleomycin, busulfan, hydroxurea, MTX. (Có thể tham khảo thêm các thuốc có tác dụng không mong muốn gây tổn thương phổi trên trang web <https://www.pneumotox.com/drug/index/>).

Tiền sử phơi nhiễm với các dị nguyên đường hô hấp trong đời sống hàng ngày hoặc nghề nghiệp góp phần chẩn đoán viêm phổi tăng cảm: tiếp xúc chim, gia cầm, sử dụng gỏi lông vũ, chăn lông thú. Phơi nhiễm với các loại khói bụi trong công nghiệp và môi trường cũng có thể gây viêm phổi tăng cảm. (*Tham khảo danh sách dị nguyên gây viêm phổi tăng cảm trên trang web <https://www.hplung.com/>*).

Diễn biến bệnh sử và các triệu chứng có vai trò định hướng trong chẩn đoán phân loại ILD. Diễn biến cấp tính: từ vài ngày đến 4 tuần, thường gặp trong các trường hợp bệnh phổi kẽ do nguyên nhân nhiễm trùng, viêm phổi tăng cảm cấp tính, đợt cấp của bệnh phổi kẽ (AIP)[60]. Diễn biến mạn tính trên 12 tuần, đối với các bệnh phổi kẽ liên quan đến nghề nghiệp hay IPF[60]. Triệu chứng ho ra máu có thể gặp ở ILD liên quan đến SLE (chảy máu phế nang) hay hội chứng Goodpasture[60]. Triệu chứng đau cơ, đau khớp, hội chứng Raynaud cũng thường có trên ILD trong bệnh mô liên kết[60].

Khám thực thể lâm sàng cũng góp phần chẩn đoán phân loại và nguyên nhân ILD: trên NB ILD trong bệnh mô liên kết tự miễn có thể thấy tràn dịch màng phổi, các tổn thương ban trên da, tổn thương khớp, cơ [60].

Chẩn đoán hình ảnh: HRCT có vai trò đặc biệt quan trọng trong chẩn đoán phân loại các hình thái tổn thương trong ILD. Một số trường hợp, HRCT cho phép định hướng nguyên nhân ILD mà không cần phải sinh thiết phổi. Xem thêm mô tả hình thái tổn thương HRCT tại các phần mô tả từng bệnh ILD cụ thể và chỉ định sinh thiết phổi dựa trên hình ảnh HRCT trong các chương sau của hướng dẫn này.

Xét nghiệm tự kháng thể: cho đến nay không có một xét nghiệm tự kháng thể nào cho phép chẩn đoán xác định chắc chắn căn nguyên ILD. Tuy nhiên, khi kết hợp với các đánh giá lâm sàng cùng với hình ảnh HRCT, một số xét nghiệm tự kháng thể cho phép xác lập chẩn đoán một số nguyên nhân gây ILD trong bệnh lý mô liên kết. Ý nghĩa và giá trị của các xét nghiệm tự kháng thể trong chẩn đoán ILD sẽ được đề cập đến trong chương “Bệnh phổi kẽ liên quan đến bệnh lý mô liên kết”.

Nội soi phế quản rửa phế quản phế nang: có thể giúp gợi ý nguyên nhân ILD trong một số trường hợp, nên được chỉ định nếu lâm sàng nghi ngờ một số nguyên nhân đặc biệt. Nội soi phế quản có thể giúp lấy bệnh phẩm là dịch rửa phế quản làm các xét nghiệm vi sinh, đếm số lượng thành phần các tế bào trong dịch rửa phế quản. Nhờ đó, xác định được các được một số căn nguyên liên quan đến nhiễm trùng (lao phổi, nấm xâm lấn phổi), viêm phổi tăng cảm, xuất huyết phế nang, bệnh tích protein phế nang, bệnh mô bào Langerhans. Nội soi phế quản kết hợp sinh thiết phổi xuyên thành phế quản làm xét nghiệm mô bệnh học trong một số trường hợp. Sinh thiết hạch trung thất qua siêu âm nội soi (EBUS-TBNA): chẩn đoán các bệnh lý như: sarcoidosis, ung thư biểu mô di căn. Tuy nhiên sinh thiết qua nội soi phế quản mảnh sinh thiết nhỏ, hiệu quả chẩn đoán không cao.

Giải phẫu bệnh: đòi hỏi phải có mẫu mô đủ lớn, thường lấy qua sinh thiết phổi ngoại khoa (phẫu thuật nội soi lồng ngực (VATS)). Đây đều là những phương pháp thăm dò xâm lấn, có nguy cơ gây ra các biến chứng nặng nề sau can thiệp. Việc chỉ định sinh thiết phổi ngoại khoa phải được đưa ra bởi hội đồng hội chẩn đa chuyên khoa trong chẩn đoán ILD.

3.5. Bước 3: Chẩn đoán mức độ nặng bệnh phổi kẽ:

Khảo sát lâm sàng: đánh giá mức độ nặng khó thở với thang điểm mMRC, khả năng gắng sức của NB ILD với test đi bộ 6 phút có thể giúp đánh giá sơ bộ mức độ nặng của

bệnh. Khám lâm sàng có thể phát hiện những dấu hiệu nặng của bệnh như ngón tay dùi trống, các dấu hiệu tâm phế mạn, suy hô hấp mạn.

Thăm dò chức năng hô hấp: FVC được xem là chỉ số tiên lượng trong ILD, trong đó giá trị FVC càng thấp, tốc độ suy giảm FVC càng nhanh thì ILD càng nặng.

Xét nghiệm đánh giá ảnh hưởng tim phổi của ILD: siêu âm tim có thể giúp đánh giá gián tiếp áp lực động mạch phổi, đánh giá chức năng thất phải; khí máu động mạch, đo độ bão hòa oxy theo mạch đập SpO₂ cho thông số khách quan về sự hiện diện và mức độ nặng của suy hô hấp; công thức máu cho phép đánh giá sự hiện diện và mức độ nặng của đa hồng cầu nếu có.

Tóm lại, qua ba bước kinh điển tiếp cận chẩn đoán ILD vừa trình bày ở trên, bác sỹ lâm sàng tại Việt Nam thường phải giải đáp ba câu hỏi cụ thể trước một trường hợp ILD là:

1) ILD này có nguyên nhân đã rõ hoặc có liên quan một bệnh lý nguyên phát không?

Căn nguyên nhiễm trùng: viêm phổi do virus, lao phổi, nấm phổi.

Bệnh tự miễn: viêm khớp dạng thấp, xơ cứng bì, viêm da cơ, viêm đa cơ, SLE, MCTD.

Bệnh phổi kẽ do thuốc, bệnh phổi nghề nghiệp

Bệnh phổi kẽ do hít phải các dị nguyên đường hô hấp: viêm phổi tăng cảm

Bệnh đồng mắc khác: suy tim, ung thư di căn phổi.

2) ILD này có thuộc nhóm chưa rõ nguyên nhân (bệnh xơ phổi vô căn IPF) nhưng không cần sinh thiết phổi không?

3) ILD này có thuộc nhóm chưa rõ nguyên nhân (bao gồm cả xơ phổi vô căn) nhưng cần phải sinh thiết phổi không?

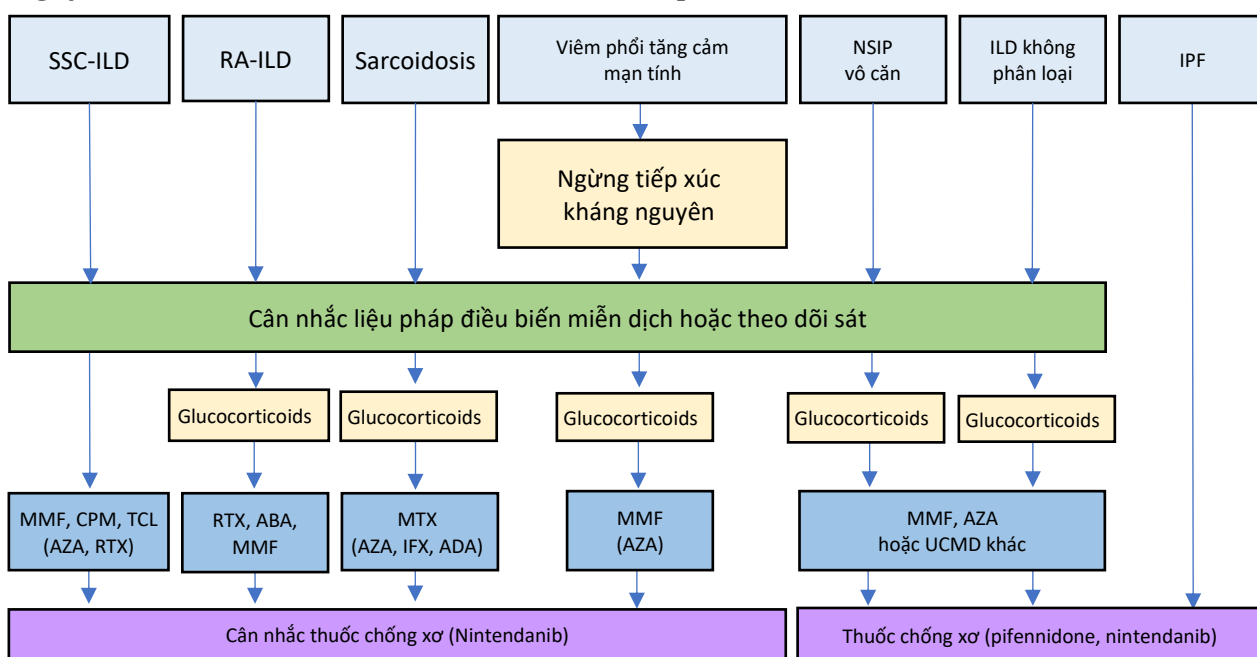
CHƯƠNG 4. CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ BỆNH PHỔI KẾ

4.1. Điều trị thuốc

Tùy theo tình trạng lâm sàng của NB, mục tiêu điều trị có thể nhằm cải thiện, làm chậm sự tiến triển của bệnh hoặc điều trị triệu chứng, duy trì chất lượng cuộc sống cho NB. Trong đó không thể bỏ qua việc giáo dục NB và chia sẻ các thông tin về hiệu quả cũng như các tác dụng phụ nghiêm trọng tiềm ẩn của mỗi biện pháp điều trị[2].

Các quyết định về điều trị bằng thuốc được hướng dẫn bởi chẩn đoán cơ bản, theo diễn biến và cơ chế sinh bệnh học của bệnh với hai đích tác động là quá trình viêm và xơ hóa. Trong các bệnh lý phổi kế do viêm có thể kết hợp xơ hóa hoặc không thì liệu pháp điều trị thường sử dụng các nhóm thuốc chống viêm như: corticosteroid đơn độc hoặc kết hợp với các nhóm thuốc ức chế miễn dịch, thuốc sinh học như: cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, azathioprine, tocilizumab, rituximab... Khi tối ưu hóa điều trị chống viêm và ức chế miễn dịch mà tổn thương xơ hóa phổi không được kiểm soát, cần cân nhắc bổ sung thuốc chống xơ. Với NB xơ phổi vô căn hoặc các bệnh lý phổi kế có xơ hóa tiến triển nên điều trị bằng thuốc chống xơ như. Trong 1 số trường hợp, chúng ta cần kết hợp cả hai nhóm thuốc chống xơ và chống viêm/UCMD để điều trị cho NB[2].

Nguyên tắc lựa chọn thuốc điều trị một số bệnh phổi kế:



Sơ đồ 4.1. Nguyên tắc chung lựa chọn thuốc điều trị bệnh phổi kế [2]

Ký hiệu:

- SSC-ILD: Bệnh phổi kế trong bệnh xơ cứng bì toàn thể
- RA-ILD: Bệnh phổi kế trong bệnh viêm khớp dạng thấp
- MMF: mycophenolate mofetil
- CPM: cyclophosphamide
- TCL: tocilizumab
- AZA: azathioprine
- RTX: rituximab
- MTX: methotrexate
- ADA: adalimumab
- IFX: infliximab

4.1.1. Corticosteroid

Corticosteroid[61] có thể được sử dụng bằng nhiều cách khác nhau trong các bệnh cảnh phổi kế cụ thể và sẽ được nêu chi tiết ở từng mục tương ứng. Corticosteroid thường là

lựa chọn đầu tiên, tuy nhiên các bằng chứng hiện nay về hiệu quả của thuốc còn hạn chế và cần lưu ý đến tác dụng phụ khi dùng kéo dài.

Liều dùng (tương đương prednisone): Tùy từng loại bệnh ILD, có những mức liều sau

- **Liều thấp:** Liều 7,5 mg prednisone mỗi ngày, dùng trong giai đoạn ổn định của bệnh
- **Liều trung bình:** Liều 7,5 mg - 30 mg prednisone hàng ngày được gọi là liều trung bình, thường có hiệu quả khi dùng khởi đầu điều trị các bệnh tự miễn
- **Liều cao:** Liều hàng ngày 30 - 100 mg prednisone sử dụng trong điều trị các bệnh bán cấp, các đợt cấp không đe dọa tính mạng
- **Liều nạp:** liệu pháp điều trị tấn công với liều rất cao ≥ 250 mg prednisone truyền tĩnh mạch nhanh một lần mỗi ngày trong thời gian ngắn từ 1- 5 ngày sử dụng trên lâm sàng trong điều trị các đợt cấp nặng hoặc các biểu hiện nguy hiểm đe dọa tính mạng của các bệnh lý miễn dịch
- Lưu ý không nên sử dụng quá 15 mg prednisone mỗi ngày trong điều trị SSc-ILD

4.1.2. Thuốc ức chế miễn dịch và thuốc sinh học

Cyclophosphamid (CYC), một tác nhân alkyl hóa, một trong các thuốc ức chế miễn dịch có hoạt lực mạnh. Hai mục tiêu chính khi sử dụng CYC là nhanh chóng kiểm soát bệnh, hạn chế mức độ nghiêm trọng và lan rộng của tổn thương. Ngưng sử dụng CYC sớm nhất có thể hoặc thay thế bằng tác nhân ít độc hơn, giảm thiểu những biến chứng ngắn hạn hoặc dài hạn của việc sử dụng CYC. Lựa chọn liều khởi đầu CYC tiêm tĩnh mạch phụ thuộc vào diện tích da (BSA) đơn vị m^2 và hiệu chỉnh với chức năng thận, ước tính bằng độ thanh thải creatinine, tuổi, và béo phì. Ở những NB có chức năng thận bình thường, liều khuyến cáo khởi trị của CYC gián đoạn thường là 500 tới 750 mg/m^2 da. Liều sau đó được hiệu chỉnh dựa trên đáp ứng của NB, ngưỡng bạch cầu thấp nhất. Ở NB ổn định, CYC tiêm tĩnh mạch gián đoạn có thể được sử dụng an toàn cho NB ngoại trú. Đối với CYC đường uống, liều khởi đầu CYC ở NB có chức năng thận bình thường là 2 mg/kg mỗi ngày. CYC đường uống có thể được sử dụng an toàn ở NB ngoại trú. Tuy nhiên, đường truyền tĩnh mạch dễ tuân thủ với tần suất dùng thuốc ít và nguy cơ tác dụng phụ thấp hơn đường uống. Với NB sử dụng CYC, thường xuyên kiểm tra các xét nghiệm liên quan để sàng lọc phát hiện độc tính tủy xương, theo dõi chức năng thận và biến cố bất lợi trên bảng quang (chảy máu) của thuốc.

Mycophenolate mofetil (MMF) là thuốc ức chế tăng sinh tế bào T và B, dùng phối hợp với corticosteroid trong nhiều bệnh lý phổi kẽ. Ức chế tủy xương và triệu chứng đường tiêu hóa là các tác dụng phụ thường gặp nhất. MMF được chuyển hóa qua Cytochrome 3A4/5 và 2C8. Liều khởi đầu thấp (500 mg mỗi ngày cho vài ngày) có thể cải thiện tình trạng đường tiêu hóa của NB. Sau vài ngày, liều MMF thường được tăng dần tới liều đích. Liều đích MMF để điều trị bệnh lý phổi kẽ trong các bệnh hệ thống thường từ 1.5 và 3 grams mỗi ngày, chia làm nhiều lần. Xét nghiệm công thức máu một hoặc hai tuần sau khi bắt đầu điều trị và định kỳ sau đó khi tăng liều. Tránh sử dụng ở NB đang có hoặc có nguy cơ nhiễm trùng đe dọa tính mạng, phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú.

Azathioprine (AZA) là một chất ức chế miễn dịch, kháng quá trình sinh tổng hợp các base nhân purine, dẫn đến ức chế tổng hợp ADN, ARN, và tổng hợp protein, giảm số lượng tế bào lympho B và T. Kiểu hình của glutathione-S-transferase được cho là có liên hệ đến tác dụng phụ của AZA. Tác dụng phụ thường gặp của AZA ở liều điều trị bao gồm triệu chứng đường tiêu hóa, ức chế tủy xương, và nhiễm trùng. AZA thường được khởi đầu với liều 25 tới 50 $mg/ngày$, đánh giá công thức máu sau khi điều trị hai tuần do tác dụng phụ ức chế tủy xương có thể gặp kể cả khi dùng liều thấp. Liều hàng

ngày sẽ được tăng thêm 50 mg (hoặc tương đương 0.5 mg/kg/ngày) mỗi bốn tuần cho tới 1.5 mg/kg/ngày. Ở NB cần sử dụng liều mục tiêu cao hơn hoặc không có đáp ứng tốt sau ba tháng điều trị, liều tối đa dung nạp của AZA là 3 mg/kg/ngày.

Methotrexate (MTX) là một chất có cấu trúc hóa học tương tự axit folic, ức chế cạnh tranh sự gắn kết của axit dihydrofolic (FH2) với enzyme dihydrofolate reductase (DHFR) chịu trách nhiệm khử FH2 thành axit folinic (5-formyl tetrahydrofolate [FH4]; còn được gọi là leucovorin), chất chuyển hóa nội bào có hoạt tính. Do đó, MTX làm giảm lượng FH4 nội bào có sẵn và ảnh hưởng đến các con đường trao đổi chất trong tế bào phụ thuộc vào FH4. Những con đường này bao gồm chuyển hóa purine và pyrimidine, cũng như tổng hợp axit amin và polyamine. MTX cũng có thể liên kết trực tiếp với các enzym phụ thuộc folate khác, bao gồm cả những enzym không thể thiếu trong quá trình sinh tổng hợp purin. MTX cũng làm tăng nồng độ ngoại bào của adenosine, một autacoid có hoạt tính kháng viêm mạnh. Với đa số NB, MTX thường được bắt đầu với liều từ 7,5 đến 15 mg mỗi tuần một lần, tùy thuộc vào mức độ hoạt động của bệnh, cân nặng và tuổi của NB, sự hiện diện của các bệnh mắc kèm và chức năng thận. Liều thuốc có thể tăng dần để kiểm soát mức độ hoạt động của bệnh nếu NB có thể dung nạp và không quá 25mg/tuần. Chống chỉ định trong các trường hợp: suy gan, suy thận, hạ bạch cầu, phụ nữ có thai, cho con bú. Trước và trong quá trình sử dụng thuốc, cần làm các xét nghiệm để đánh giá tác dụng phụ, ngừng sử dụng các đồ uống có cồn, bổ sung acid folic và tiêm vaccin phòng cúm, phế cầu.

Rituximab là một kháng thể đơn dòng tác động lên các tế bào lympho B CD20+, dẫn đến sự giảm số lượng tế bào lympho B ở đa số NB. Rituximab được sử dụng với liều 1000 mg, hai lần cách nhau hai tuần, tiêm truyền tĩnh mạch. Để giảm thiểu phản ứng tiêm truyền, tốc độ truyền thuốc nên được bắt đầu chậm sau đó tăng dần tốc độ truyền tùy theo dung nạp của NB. Lần tiêm truyền đầu tiên nên được bắt đầu với tốc độ truyền 50 mg/giờ. Nếu không có dấu hiệu của phản ứng quá mẫn hay phản ứng khác, tốc độ có thể tăng thêm 50 mg/giờ mỗi 30 phút cho tới tối đa 400 mg/giờ. Nếu lần tiêm truyền đầu tiên dung nạp tốt, những lần tiêm truyền tiếp theo của cùng chu kỳ có tốc độ là 100 mg/giờ, tốc độ có thể tăng thêm 100 mg/giờ mỗi 30 phút cho tới tối đa 400 mg/giờ nếu không có xuất hiện các dấu hiệu của phản ứng quá mẫn. Phản ứng tiêm truyền nhẹ có thể được xử trí bằng cách tạm thời ngừng truyền rituximab, chờ cho triệu chứng chấm dứt, và bắt đầu lại với tốc độ bằng một nửa so với ban đầu. Có thể sử dụng thêm paracetamol (500 mg hoặc 625 mg uống) kết hợp với diphenhydramine (50 mg uống) vào thời điểm xảy ra phản ứng. Điều trị rituximab nên được ngừng ở NB có nguy cơ lặp lại phản ứng tiêm truyền nghiêm trọng. Một số tác dụng phụ cần phải ngưng điều trị với rituximab bao gồm IgG huyết thanh < 5 g/L, nhiễm trùng nghiêm trọng hoặc tái phát và bệnh lý chất trắng đa ổ tiến triển.

Tocilizumab là một kháng thể đơn dòng ức chế receptor của interleukin (IL)-6. NB điều trị với tocilizumab có nguy cơ gia tăng các nhiễm trùng nghiêm trọng cần nhập viện hoặc đe dọa tính mạng. Đa số các NB xuất hiện nhiễm trùng khi điều trị đồng thời với các thuốc ức chế miễn dịch khác. Xét nghiệm công thức máu, đặc biệt là bạch cầu, và chức năng gan (alanine aminotransferase [ALT], aspartate aminotransferase [AST], alkaline phosphatase, và bilirubin) cần được thực hiện mỗi tháng cho đến khi ổn định, sau đó là mỗi ba tháng. Không nên bắt đầu điều trị nếu số lượng bạch cầu <2000/mm³, tiểu cầu <100000/mm³, hoặc nếu ALT hoặc AST > 1,5 lần giới hạn trên của khoảng giá trị xét nghiệm bình thường. Tocilizumab không nên sử dụng kết hợp với các DMARD sinh học. Ngưng trị nếu NB nhiễm trùng nghiêm trọng cho đến khi nhiễm trùng được

kiểm soát. Liều tiêm tĩnh mạch: khởi trị với 4 mg/kg mỗi 4 tuần; có thể tăng lên 8 mg/kg mỗi 4 tuần dựa trên đáp ứng lâm sàng (liều tối đa: 800 mg), với dạng tiêm dưới da, cân nặng <100 kg: 162 mg mỗi hai tuần; tăng lên tới 162 mg mỗi tuần dựa trên đáp ứng lâm sàng. Cân nặng ≥100 kg: 162 mg mỗi tuần. Chuyển từ dạng tiêm tĩnh mạch sang dạng tiêm dưới da: sử dụng liều tiêm dưới da đầu tiên thay vì liều tiêm tĩnh mạch kế tiếp. Tác dụng phụ thường gặp bao gồm viêm mũi họng, đau đầu, nhiễm trùng đường hô hấp trên, viêm dạ dày, nổi mẩn, đau khớp, đau nhức, mệt mỏi, và buồn nôn. Nhiễm trùng là tác dụng phụ nghiêm trọng thường được báo cáo.

4.1.3. Thuốc kháng xơ

Nintedanib là một chất ức chế tyrosine kinase phân tử nhỏ bao gồm ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc từ tiểu cầu (PDGFR) α và β , các thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGFR) 1-3 và các thụ thể yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGFR 1-3). Nintedanib ức chế cạnh tranh tại vị trí liên kết kết adenosine triphosphate (ATP) của các thụ thể này và ngăn chặn quá trình truyền tin nội bào, là quá trình quyết định đến sự phát triển, di trú và chuyển dạng của nguyên bào sợi trong sinh lý bệnh của xơ hoá phổi vô căn (IPF). Ngoài ra, nintedanib cũng ức chế hoạt tính của Flt-3 kinase, Lck kinase, Lyn kinase và Src kinase.

Liều dùng khuyến cáo của nintedanib là 150 mg hai lần mỗi ngày dùng cách nhau khoảng 12 giờ. Không nên vượt quá liều dùng tối đa hàng ngày là 300 mg. Có thể giảm liều dùng và ngưng tạm thời điều trị với nintedanib cho đến khi biến cố bất lợi của thuốc đã thuyên giảm đến mức độ cho phép tiếp tục điều trị. Điều trị có thể lại tiếp tục với liều bình thường (150 mg hai lần mỗi ngày) hoặc liều giảm (100 mg hai lần mỗi ngày). Nếu một NB không dung nạp với liều 100 mg hai lần mỗi ngày, nên ngừng điều trị.[62]

Khi sử dụng nintedanib cần xem xét cẩn thận các nguy cơ tiềm tàng khi dùng thuốc như: xuất huyết, huyết khối động mạch, tĩnh mạch sâu, thủng tạng rỗng và làm chậm lành vết thương. Phụ nữ có khả năng mang thai đang điều trị với nintedanib nên được tư vấn về sử dụng biện pháp tránh thai phù hợp trong và ít nhất 3 tháng sau khi dùng liều nintedanib cuối cùng. Nên khuyến khích phụ nữ có khả năng mang thai tránh có thai trong khi đang điều trị với nintedanib.

Xử trí khi gặp tác dụng phụ đối với điều trị:

- Tiêu chảy: Biến cố này có mức độ từ nhẹ đến trung bình và xuất hiện trong 3 tháng đầu điều trị. Cần điều trị tiêu chảy khi có các dấu hiệu đầu tiên bằng cách bù nước đầy đủ và dùng thuốc chống tiêu chảy, như loperamid, và có thể phải giảm liều hoặc ngừng điều trị. Có thể điều trị trở lại với nintedanib với mức liều thấp hơn (100 mg hai lần mỗi ngày) hoặc với liều bình thường (150 mg hai lần mỗi ngày). Nên ngừng điều trị kháng xơ trong trường hợp tiêu chảy nặng, dai dẳng mặc dù đã điều trị triệu chứng tích cực.
- Buồn nôn và nôn: NB bị nôn và buồn nôn với mức độ là nhẹ đến trung bình. Có thể phải giảm liều hoặc ngừng điều trị nếu các triệu chứng dai dẳng mặc dù đã áp dụng biện pháp điều trị hỗ trợ thích hợp (bao gồm sử dụng thuốc chống nôn). Có thể tiếp tục điều trị với mức liều thấp hơn (100 mg hai lần mỗi ngày) hoặc với liều dùng bình thường (150 mg hai lần mỗi ngày). Nên ngừng điều trị kháng xơ trong những trường hợp các triệu chứng nặng, dai dẳng.
- Chức năng gan: Các biến cố bất lợi trên gan xảy ra trong ba tháng đầu tiên dùng thuốc. Do đó, nên xét nghiệm transaminase và bilirubin huyết thanh trong suốt ba tháng đầu tiên và sau đó kiểm tra định kỳ (ví dụ tại mỗi lần thăm khám NB) hoặc khi

nghe nghi ngờ có chỉ định lâm sàng. Trong phần lớn các trường hợp, việc tăng các men gan (ALT, AST, ALKP, gamma-glutamyl-transferase (GGT) và bilirubin có thể phục hồi khi giảm liều hoặc ngừng thuốc. Nếu men transaminase (AST hoặc ALT) tăng > 3 lần giới hạn bình thường trên (ULN), khuyến cáo giảm liều hoặc ngừng điều trị với thuốc kháng xơ và nên theo dõi chặt chẽ NB. Khi các men transaminase trở về giá trị ban đầu, có thể tăng trở lại liều bình thường (150 mg hai lần mỗi ngày) hoặc bắt đầu điều trị lại với nintedanib với liều mức liều thấp hơn (100 mg hai lần mỗi ngày) và sau đó có thể tăng lên liều bình thường. Nếu tăng men gan có kèm thêm các triệu chứng lâm sàng hoặc các dấu hiệu tổn thương gan như vàng da, phải chấm dứt vĩnh viễn điều trị với thuốc kháng xơ. Cần xem xét các nguyên nhân khác dẫn tới tăng men gan.

Ngoài nintedanib còn có nhóm thuốc kháng xơ đa cơ chế sử dụng đường uống, có tác dụng điều hòa các con đường liên quan đến quá trình viêm và xơ *in vitro*. Mặt khác, nhóm thuốc này ức chế tăng sinh nguyên bào sợi và tổng hợp collagen trên mô hình động vật. Tác dụng không mong muốn thường gặp bao gồm, buồn nôn, tiêu chảy, tăng nhạy cảm với ánh sáng và tăng men gan. Hiện nay (2022) nhóm thuốc này chưa được cấp phép sử dụng ở Việt Nam.

4.2. Điều trị không dùng thuốc:

4.2.1. Hỗ trợ hô hấp: Thở oxy, thở máy

4.2.1.1. Điều trị thở oxy

- **Cho đợt cấp ILD:**

- + Chỉ định: Khi NB có tình trạng giảm oxy máu như $SpO_2 < 90\%$ hoặc $PaO_2 < 60$ mmHg.[63]
- + Điều chỉnh lưu lượng oxy: Điều chỉnh lưu lượng oxy để đạt mục tiêu điều trị với $SpO_2 \geq 90\%$ hoặc $PaO_2 \geq 60$ mmHg. Nếu NB có nguy cơ tăng CO_2 , mục tiêu SpO_2 chỉ cần từ 88-92%. Dựa vào nhu cầu oxy mà điều chỉnh nồng độ oxy trong khí hít vào (FiO_2) theo phương thức phù hợp.

- **Cho suy hô hấp mạn:**

- + Chỉ định: trong các trường hợp giảm oxy máu khi nghỉ hoặc khi gắng sức.[64] Ngưỡng để xem xét bắt đầu oxy dài hạn là $SpO_2 < 88\%$ (hoặc $PaO_2 < 55$ mmHg) lúc nghỉ.[41] Oxy lưu động được chỉ định khi NB có giảm oxy máu khi gắng sức ($SpO_2 < 88\%$) kèm với điều kiện SpO_2 tăng khi NB thở oxy lưu động và NB giảm khó thở hoặc tăng khả năng vận động (khoảng cách đi bộ 6 phút tăng ≥ 20 -25% so với thở khí trời).[65] Oxy lưu động cho NB ILD có giảm oxy máu khi gắng sức sẽ giúp giảm mức độ khó thở, cải thiện khả năng vận động và cải thiện chất lượng cuộc sống cho NB.[66]
- + Điều chỉnh lưu lượng oxy: điều chỉnh theo Bảng 1 với biện pháp hỗ trợ oxy qua gọng mũi để đạt SpO_2 mục tiêu từ 88-92%. Hướng dẫn NB cách điều chỉnh lưu lượng oxy để đạt SpO_2 mục tiêu nhằm tránh gia tăng nhanh hơn nữa tình trạng xơ phổi do dùng oxy liều cao kéo dài.

4.2.1.2. Điều trị thở máy

- **Thở máy không xâm nhập:**

- + Chỉ định: nên chỉ định sớm ở một số NB có $SpO_2 < 90\%$ hoặc $PaO_2 < 60$ mmHg dù đã thở oxy qua gọng mũi hoặc qua mặt nạ, nhất là với những trường hợp đợt bệnh cấp tính do yếu tố có thể điều trị được ví dụ như bội nhiễm [63]. Thở máy không

xâm nhập ban đêm được chỉ định cho NB ILD có suy hô hấp mạn tính tăng CO_2 vì nó giúp giảm PaCO_2 và tăng PaO_2 ban ngày.[64]

- + Chống chỉ định: rối loạn tri giác hoặc kích thích, rối loạn huyết động, ngưng tim, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$, tràn khí màng phổi, thuyên tắc động mạch phổi, chấn thương vùng mặt.
- + Cài đặt máy thở: Dùng kiểu thở BiPAP; điều chỉnh EPAP, IPAP và FiO_2 để $\text{PaO}_2 \geq 60$ mmHg. Áp lực hỗ trợ nên ≤ 25 cmH₂O để tránh chấn thương phổi do máy thở; EPAP nên $\leq 6-8$ cmH₂O để tránh tràn khí màng phổi.
- **Thở máy xâm nhập:**
- + Chỉ định: khi PaO_2 vẫn chưa đạt ≥ 60 mmHg dù đã thở oxy qua mặt nạ với FiO_2 dao động từ 40-80% hoặc đã thở máy không xâm lấn hoặc đã thở HFNC; khi $\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg khiến pH $< 7,25-7,30$ hoặc NB thay đổi tri giác. [67]
- + Chống chỉ định: do tỉ lệ tử vong cao ở NB ILD cần hỗ trợ thở máy xâm nhập nên việc quyết định cho NB thở máy cần thảo luận với người nhà về tiên lượng. Yếu tố liên quan đến tỷ lệ tử vong cao khi thở máy xâm lấn là có tăng áp động mạch phổi trước đó, có tổn thương xơ lan rộng hoặc có tổn thương UIP trên HRCT.

4.2.2. Phục hồi chức năng hô hấp

- Các nghiên cứu cho thấy phục hồi chức năng hô hấp (PHCNHH) có hiệu quả cải thiện khả năng gắng sức và chất lượng cuộc sống trên toàn bộ các NB bệnh phổi kẽ và có thể chỉ định cho các NB có triệu chứng khi gắng sức, bất kể chẩn đoán bệnh phổi kẽ loại nào [68].
- Việc chỉ định PHCNHH sớm có thể mang lại nhiều lợi ích hơn cho NB [68]. Viện Quốc gia về nâng cao sức khỏe và chăm sóc Anh (NICE) khuyến cáo đánh giá các NB xơ phổi vô căn cho chương trình PHCNHH ở thời điểm chẩn đoán bệnh và lặp lại mỗi 6-12 tháng [69].
- Chưa có khuyến cáo đồng thuận về khoảng thời gian thực hiện PHCNHH lý tưởng cho NB phổi kẽ. Hướng dẫn của Anh về PHCNHH khuyến nghị chương trình kéo dài 6-12 tuần, nhưng không có khuyến nghị cụ thể cho bệnh phổi kẽ. Một chương trình PHCNHH dài hơn có thể hỗ trợ duy trì các lợi ích [69].
- Các thành phần của một chương trình phục hồi chức năng hô hấp: theo ATS/ERS: PHCNHH là sự can thiệp toàn diện của các liệu pháp điều trị phù hợp với NB, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở luyện tập thể chất (exercise training), giáo dục sức khỏe và thay đổi hành vi [70]. Trong đó, luyện tập thể chất là một thành phần thiết yếu của PHCNHH, bao gồm luyện tập tăng cường sức mạnh và sức bền (resistance and endurance training); các thành phần ngoài tập luyện trong PHCNHH có thể bao gồm giáo dục sức khỏe, hỗ trợ tâm lý và liệu pháp dinh dưỡng, cùng với những bài tập hành vi sẽ giúp quản lý bệnh phổi kẽ tối ưu. Việc đánh giá kết quả cũng là một thành phần thiết yếu của chương trình PHCNHH để khẳng định hiệu quả của chương trình.

4.3. Ghép phổi

4.3.1. Tổng quan

Một số khái niệm

Ghép phổi là một loại ghép tạng, là giải pháp điều trị dành cho nhiều bệnh phổi mạn tính giai đoạn cuối, khi không thể kéo dài thời gian sống với các biện pháp điều trị khác [71]. Người cho tạng có thể là *người cho sống* – hiến một phần tạng của họ (thùy gan, thùy phổi) hay 1 trong 2 tạng (thận), nhưng đa số là *người cho chết não*, thường hiến

hiều tạng – gọi là *người cho đa tạng chết não* [72]. Ghép phổi thuộc loại ghép tạng phức tạp nhất gồm: ghép 1 phổi, ghép 2 phổi, ghép thùy phổi, ghép phổi từ người cho chết não, từ người cho sống, ghép phổi và tim; trong đó phổ biến nhất là kỹ thuật *ghép 2 phổi từ người cho đa tạng chết não* [71, 73-75]. Ở Việt Nam, ghép phổi vẫn trong giai đoạn khởi động, từ tháng 9/2020 đến cuối năm 2021 đã thực hiện được 8 ca ghép hai phổi, trong đó có 7/8 ca ghép từ người cho chết não và có 1 ca bệnh phổi kẽ [71, 73].

Chỉ định ghép phổi

Tiêu chuẩn người nhận phổi theo hướng dẫn của hội ghép tim phổi quốc tế (ISHLT) [71, 74]:

a. Có chỉ định ghép phổi

- Bệnh căn: gồm 80 bệnh chia theo 4 nhóm. Chiếm tới 95% gồm COPD, IPF, xơ nang phổi, giãn phế nang do thiếu hụt alpha 1 antitrypsin, và TALĐPM [71].
- Mức độ bệnh phổi nặng, không đáp ứng hoặc không còn giải pháp điều trị nội khoa, nguy cơ tử vong > 50% trong vòng 2 năm (theo LAS – Lung Allocation Score).
- Tiên lượng trên 80% sống được ≥ 90 ngày sau ghép. Không có bệnh ngoài phổi có nguy cơ tử vong trong 5 năm. Không có các vấn đề tâm lý xã hội, và được trợ giúp đầy đủ.

b. Không có bất kỳ loại bệnh nào trong các chống chỉ định tuyệt đối sau: Nhiễm trùng phổi, ngoài phổi – chưa được kiểm soát; Lao đang hoạt động; Bệnh ác tính mới phát hiện 2 năm; Suy nặng chức năng các cơ quan khác (tim, gan, thận, não); Bệnh mạch vành nặng; Rối loạn đông máu không điều chỉnh được; Dị dạng cột sống – lồng ngực nặng; BMI ≥ 35 kg/m²; Đang hút thuốc lá; Nghiện rượu hoặc thuốc gây nghiện; Các vấn đề tâm lý xã hội chưa được điều trị, hoặc không tuân thủ điều trị.

c. Chỉ có 1 – 2 loại trong các chống chỉ định tương đối: > 65 tuổi; BMI = 30 – 34.9 kg/m²; Suy dinh dưỡng nặng; Loãng xương nặng – có triệu chứng; Tiền sử phẫu thuật cắt phổi; Nhiễm khuẩn, nấm có khả năng kháng thuốc cao; Nhiễm HIV; Đang nhiễm HBV, hoặc HCV; Không có hỗ trợ xã hội.

d. Tuổi từ 15 – 60 tuổi; Đã điều trị nội khoa đầy đủ chống nhiễm trùng phổi (nếu có).

e. Không có thêm các yếu tố bất lợi sau: Tình trạng lâm sàng không tốt tại thời điểm ghép (huyết động không ổn định, thở máy xâm nhập hoặc ECMO – chưa được thăm dò đầy đủ để ghép phổi); Đang dùng corticoid liều cao; Tiểu đường hoặc loãng xương nặng; Đang mắc bệnh nặng ở đường tiêu hóa (loét, viêm, xuất huyết).

4.3.2. Tiên lượng sau ghép phổi

Tỷ lệ thải ghép cấp tính phổ biến trong năm đầu tiên sau ghép phổi, khoảng 30–40% có ít nhất một đợt trong năm đầu tiên sau ghép [76]. Rối loạn chức năng phổi ghép nguyên phát là nguyên nhân chính gây tử vong trong vòng 30 ngày đầu, và bệnh phổi kẽ là nhóm bệnh có khả năng sống sót sau ghép phổi kém nhất trong các bệnh phổi. Tuy nhiên, ghép phổi vẫn là một lựa chọn điều trị rất có ý nghĩa cho những NB bị bệnh phổi kẽ sau khi điều trị nội khoa thất bại, vì tạo ra một cơ hội sống sót và nâng cao chất lượng cuộc sống cho NB. Thống kê của ISHLT cho thấy những người được ghép phổi có chất lượng cuộc sống, sức khỏe chung tốt hơn và nhiều người thậm chí có thể trở lại làm việc. Có tới 30% NB đang làm việc sau 1 năm và 50% đang làm việc sau 5 năm [74-80] Tuy nhiên, ghép phổi còn có nhiều rủi ro và nhận thức của NB về những rủi ro này là rất quan trọng

trước khi ghép phổi, cần được giải thích và chia sẻ với NB. Cần làm tất cả các biện pháp thích hợp để giảm thiểu các yếu tố nguy cơ xung quanh việc ghép phổi, từ đó có thể cải thiện kết quả lâu dài.

4.4. Chăm sóc giảm nhẹ cho NB bệnh phổi kẽ

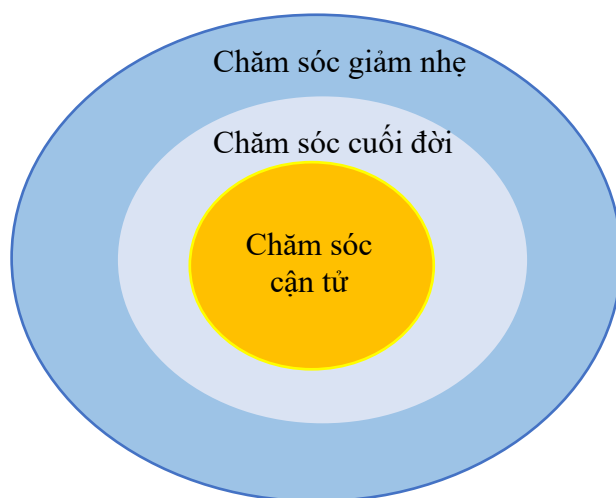
4.4.1. Khái niệm

- Theo Tổ chức Y tế thế giới, chăm sóc giảm nhẹ (CSGN) là cách tiếp cận nhằm cải thiện chất lượng cuộc sống của NB và gia đình họ đang đối mặt với vấn đề liên quan đến bệnh tật đe dọa tính mạng, thông qua việc ngăn ngừa và giảm bớt đau khổ bằng cách nhận biết sớm, đánh giá và điều trị các cơn đau và các vấn đề khác, về thể chất, tâm lý xã hội và tinh thần[81].
- Theo phân quan trọng của chăm sóc y tế tích hợp, lấy con người làm trung tâm. Giảm bớt đau khổ nghiêm trọng liên quan đến sức khỏe, về cả thể chất, tâm lý, xã hội hoặc tinh thần. Mục đích CSGN là cải thiện chất lượng cuộc sống của NB, gia đình họ và những người chăm sóc họ[82].

Các thuật ngữ

- + Chăm sóc giảm nhẹ (Palliative Care).
- + Chăm sóc cuối đời (End-of-Life Care): là CSGN cho những NB ở vào giai đoạn cuối cùng của cuộc đời, thường chỉ còn 6 tháng trở lại.
- + Chăm sóc cận tử (Hospice Care).

Hình 4.1. Các khái niệm chăm sóc giảm nhẹ



Hầu như NB được chẩn đoán ILD đều có chung vấn đề với những NB bị bệnh hô hấp mạn tính khác. Trong các ILD, có nhiều nhóm bệnh vẫn tiếp tục tiến triển với các biện pháp điều trị hiện tại, hoặc NB được phát hiện ở giai đoạn muộn khi các biện pháp điều trị cơ bản không còn hiệu quả. Ngay cả khi nhận được chăm sóc y tế tối ưu, nhiều NB ILD vẫn tiếp tục có nhiều triệu chứng, ảnh hưởng sâu sắc đến chất lượng sống và tâm lý NB và gia đình họ, đặc biệt với các NB ILD ở giai đoạn tiến triển nặng. Nhu cầu CSGN của NB ILD tiến triển và gia đình họ rất giống với nhu cầu của NB bị bệnh ác tính, tuy nhiên dịch vụ CSGN cho NB ILD chưa được quan tâm đúng mức. Có nhiều rào cản khiến NB ILD chưa được tiếp cận với CSGN, bao gồm thầy thuốc không chắc chắn về tiên lượng, sợ dùng opioid cho các NB có bệnh phổi mạn, thiếu thời gian tư vấn cho NB và người thân, thiếu chuyên viên tham vấn về CSGN, quan niệm sai về CSGN

là chỉ dành cho bệnh giai đoạn cuối, thiếu các hướng dẫn cụ thể về CSGN cho NBILD,... Tuy nhiên, vì diễn biến của ILĐ là không thể đoán trước, CSGN nên được thực hiện sớm để tối đa hóa chất lượng cuộc sống của NB.

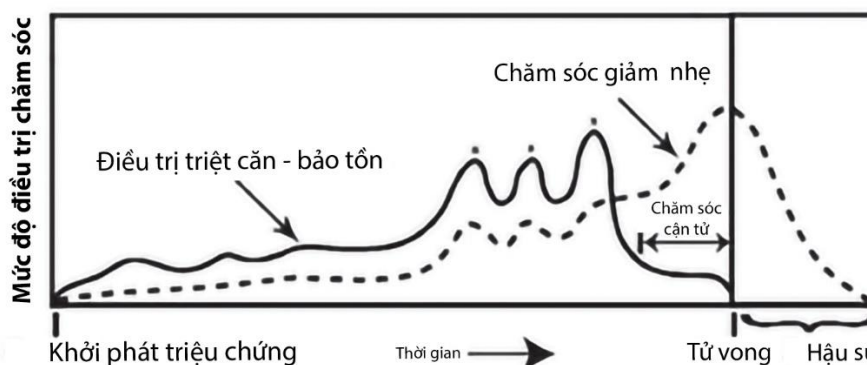
4.4.2. Chăm sóc giảm nhẹ - mục tiêu và giai đoạn

NBILD cần được chẩn đoán kịp thời, thông tin toàn diện, tiếp cận điều trị sớm và chăm sóc toàn diện và CSGN.

Mục tiêu CSGN là kiểm soát triệu chứng, phòng ngừa và giảm nhẹ sự đau khổ/chịu đựng, tạo chất lượng cuộc sống tốt nhất có thể cho cả NB và gia đình họ, bất kể giai đoạn bệnh hoặc các biện pháp điều trị khác.

Hội Lồng ngực Hoa Kỳ khuyến cáo liên quan đến CSGN cho bệnh phổi mạn tính, bao gồm ILĐ, trong đó ủng hộ “mô hình tích hợp cá nhân hóa” của CSGN trong đó NB được CSGN ở tất cả các giai đoạn bệnh, bắt đầu từ thời điểm chẩn đoán và bao gồm cả giai đoạn đang thực hiện các liệu pháp điều trị khác. Cường độ CSGN được điều chỉnh theo nhu cầu của cả NB và gia đình họ trong quá trình bệnh tật (Hình 4.4). Cần tránh quan niệm sai lầm rằng CSGN chỉ hữu ích trong giai đoạn cuối đời.

Ở giai đoạn bệnh nặng, CSGN sớm là thích hợp. Bác sĩ hô hấp và chuyên gia CSGN thảo luận về tiên lượng và mục tiêu chăm sóc, nhằm tối đa hóa chất lượng cuộc sống cho NB gia đình, và sự tham gia của chuyên gia CSGN khi bệnh ở giai đoạn trước giai đoạn cuối thường mang lại hiệu quả cao. Cần thiết có sự tham gia của chuyên gia CSGN trong lập kế hoạch chăm sóc giai đoạn cuối đời.



Hình 4.2. Mô hình chăm sóc giảm nhẹ hiện nay[83]

Khó thở là triệu chứng khổ sở nhất và phổ biến nhất ở NBILD giai đoạn nặng, chỉ đáp ứng một phần với điều trị và cuối cùng trở nên khó thở kháng trị với chăm sóc thông thường. Opioid liều thấp làm giảm khó thở cả nội sinh và ngoại sinh, trung ương và ngoại vi và có bằng chứng có hiệu quả đối với chứng khó thở kháng trị.

Ho là triệu chứng phổ biến (30-90%) của NBILD, là một triệu chứng đặc biệt khó chịu đối với cả NB và gia đình họ. NBILD thường đáp ứng kém với thuốc chống ho thông thường. Có rất ít biện pháp được chứng minh là hiệu quả trong điều trị ho kháng trị. Do đó, việc kiểm soát ho ở NBILD có thể đặc biệt khó khăn.

Mặc dù có NB các triệu chứng đáng kể, đặc biệt là ho, khó thở, lo lắng và đau, các bác sĩ vẫn lo ngại về việc sử dụng nhóm thuốc opioid và benzodiazepine vì sợ ảnh hưởng đến hô hấp hoặc gây nghiện. Dữ liệu cho thấy NB bị bệnh phổi tiến triển được hưởng lợi và có chất lượng cuộc sống được cải thiện, nếu được sử dụng opioid liều thấp hợp lý, không ghi nhận gia tăng tác dụng phụ hoặc ức chế hô hấp[84].

Bảng 4.1. Quản lý chăm sóc giảm nhẹ ở người bệnh ILĐ

	ĐIỀU TRỊ THUỐC	ĐIỀU TRỊ KHÔNG DÙNG THUỐC
Khó thở	Điều trị nguyên nhân có thể can thiệp được (như nhiễm trùng, tăng áp động mạch phổi,...). Cung cấp oxy Thuốc giãn phế quản nếu có giới hạn luồng khí. Benzodiazepine nếu khó thở do lo lắng (bằng chứng mâu thuẫn) Điều trị khó thở kháng trị với opioid liều thấp.	Sử dụng quạt thổi vào mặt. Thở chúm môi Thay đổi tư thế để giảm khó thở như nằm đầu cao, ngồi cúi người ra trước, đứng dựa lưng vào tường. Hạn chế hoạt động gắng sức tiêu hao nhiều năng lượng, sử dụng các dụng cụ hỗ trợ đi bộ Chăm sóc răng miệng. Mặc quần áo rộng rãi. Kính thích điện cơ - thần kinh Phục hồi chức năng hô hấp. Các kỹ thuật thở, thư giãn, kiểm soát lo lắng. Liệu pháp nhận thức - hành vi
Ho	Điều trị nguyên nhân hoặc bệnh đồng mắc, như nhiễm trùng, viêm mũi xoang, hen, COPD hoặc ho do thuốc ức chế men chuyển (nếu có). Điều trị với thuốc kháng xơ khi có chỉ định [85]* (IPF, SSc-ILD, PF-ILD) Chống trào ngược (thuốc ức chế bơm proton, thuốc đối kháng H2). Benzonatate; Thuốc có chứa opiate (như guaifenesin với codeine) Prednisolone liều thấp[85]. Các thuốc có thể xem xét: gabapentin, baclofen, và thalidomide (chỉ sử dụng tại trung tâm chuyên gia). Các thuốc ho khác: viên ngậm bạc hà, N-Acetylcysteine, mật ong[83].	Thay đổi lối sống, chia nhỏ bữa ăn, ăn sớm trước giờ ngủ.
Mệt mỏi	Điều trị các nguyên nhân thứ phát (nếu có) như ngưng thở khi ngủ, thiếu máu, huyết khối tĩnh mạch, nhiễm trùng, mất nước, suy giáp, thiếu năng sinh dục. Cung cấp oxy.	Phục hồi chức năng hô hấp Giáo dục tự quản lý Hỗ trợ dinh dưỡng Can thiệp tâm trí - cơ thể
Trầm cảm - lo âu	Thuốc chống trầm cảm Thuốc giải lo âu	Chăm sóc giảm nhẹ tốt. Đánh giá và cải thiện chất lượng mối quan hệ với những người quan trọng. Tăng cường giao tiếp giữa các thành viên trong gia đình. Xem xét chương trình tự trợ giúp có hướng dẫn. Phục hồi chức năng hô hấp

	ĐIỀU TRỊ THUỐC	ĐIỀU TRỊ KHÔNG DÙNG THUỐC
		Liệu pháp nhận thức hành vi và can thiệp tâm trí - cơ thể
Sụt cân	Prednisone liều thấp[85].	Thay đổi chế độ dinh dưỡng, bổ sung protein. Phục hồi chức năng phổi.
Đau	Paracetamol; Codeine Opioid liều thấp.	Phục hồi chức năng hô hấp.
Suy nhược	- Có thể là một tác dụng phụ liên quan đến thuốc, hoặc có thể gặp ở giai đoạn bệnh nặng; - Có thể liên quan đến việc tăng nhịp thở và trạng thái dị hóa; -Thay đổi thuốc và dinh dưỡng bổ sung có thể hữu ích	
Các triệu chứng và vấn đề khác	ICS hoặc LABA nếu đồng mắc COPD hoặc hen phế quản	Giáo dục NB. Trấn an gia đình NB. Đánh giá và điều chỉnh các chiến lược CSGN cho NB, tư vấn các biện pháp hiệu quả để giúp NB lấy lại cảm giác kiểm soát (như vận động, đi dạo, tham gia vào các mối quan hệ xã hội, tìm kiếm ý nghĩa trong các sự kiện). Tư vấn cho NB và gia đình nơi để tìm kiếm hỗ trợ tài chính và các nhu cầu khác; Sắp xếp hỗ trợ cho một số BN có nhu cầu về tôn giáo. Tham gia vào các chương trình nghiên cứu.

* Ý kiến của NB và chuyên gia cho rằng một số loại thuốc kháng xơ có thể làm giảm ho[85].

CHƯƠNG 5. HƯỚNG DẪN CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ CÁC BỆNH PHỔI KẼ

5.1. Xơ phổi vô căn

5.1.1. Dịch tễ học và các yếu tố nguy cơ xơ phổi vô căn

Xơ phổi vô căn (IPF) được định nghĩa là một dạng bệnh phổi kẽ xơ hóa, tiến triển, mạn tính đặc hiệu, không rõ nguyên nhân, xảy ra chủ yếu ở người lớn tuổi và tổn thương giới hạn ở phổi [27].

IPF chiếm 17–37% tất cả các chẩn đoán ILD [86]. Tuy nhiên, tỷ lệ mắc và tỷ lệ mắc mới được công bố trong các nghiên cứu rất khác nhau, trong đó nguyên nhân là do trước đây chưa có định nghĩa thống nhất về IPF và tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu cũng khác nhau [87].

Một nghiên cứu trên cơ sở dữ liệu của chương trình Medicare của Hoa Kỳ ở độ tuổi ≥ 65 cho thấy tỷ lệ mắc mới 93,7 trường hợp/ 100.000 dân/ năm, tỷ lệ mắc 202,2 trường hợp/ 100.000 dân/ năm từ năm 2001 lên 494,5 trường hợp/ 100.000 dân/ năm vào năm 2011) [88]. Một nghiên cứu của Nhật Bản về IPF từ 2003 đến 2007, tỷ lệ hiện mắc là 10 trường hợp/ 100.000 dân/ năm và tỷ lệ mắc mới là 2,23 trường hợp/ 100.000 dân/ năm [89].

Mặc dù tỷ lệ mắc IPF không cao, nhưng đó là một gánh nặng bệnh tật lớn với NB, gia đình và xã hội. Tiên lượng bệnh xấu, thời gian sống thêm trung bình sau chẩn đoán là 2-3 năm, với chi phí điều trị cao.

Tỷ lệ IPF tăng lên theo tuổi, thường gặp ở người trên 60 tuổi [88]. Bệnh cũng thường gặp nhiều hơn ở nam giới và phần lớn NB có tiền sử hút thuốc lá [90].

Các yếu tố nguy cơ khác liên quan đến IPF bao gồm trào ngược dạ dày thực quản [91], nhiễm vi rút mạn tính như vi rút Epstein Barr, viêm gan C, herpes virus [92] và tiền sử gia đình mắc bệnh phổi kẽ. Các yếu tố di truyền như kích thước telomere, 1 số gen liên quan đến telomere cũng có thể liên quan đến IPF [93-97].

5.1.2. Chẩn đoán IPF

5.1.2.1. Bệnh cảnh lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng trong IPF rất kín đáo và không đặc hiệu. Triệu chứng phổ biến nhất của IPF là ho và khó thở [27]. Khởi phát triệu chứng có thể rất kín đáo và xuất hiện trước chẩn đoán từ 1–2 năm. Bên cạnh đó, thường có tổn thương trên phim chụp phổi trước khi BN có triệu chứng.

Cần khai thác tiền sử bản thân và gia đình một cách rất chi tiết, tỉ mỉ để có thể phát hiện các yếu tố nghi ngờ CTD-ILD hoặc HP. Khai thác kỹ tiền sử tiếp xúc, tiền sử dùng thuốc một cách chi tiết là đặc biệt quan trọng, để có thể loại trừ các bệnh như HP hoặc các bệnh phổi liên quan đến phơi nhiễm nghề nghiệp, thuốc hoặc hóa xạ trị.

Khám thực thể thường thấy rạn nướu ở 2 đáy phổi. Móng tay khum, ngón tay dùi trống gặp ở khoảng 50% NB [27]. Bên cạnh đó cần khám toàn diện, tìm các triệu chứng ngoài phổi để phát hiện các triệu chứng như ban trên da hay các dấu hiệu có thể nghi ngờ bệnh phổi kẽ có nguyên nhân, ví dụ như CTD-ILD, để tránh bỏ sót chẩn đoán trước khi kết luận là IPF.

5.1.2.2. Các thăm dò chẩn đoán

HRCT:

Hình thái UIP là hình ảnh tổn thương đặc trưng của IPF, trong đó hình ảnh tổ ong là hình ảnh điển hình của UIP. Ngoài ra UIP có thể kèm theo giãn phế quản co kéo, giãn tiểu phế quản co kéo. Dạng phân bố của UIP điển hình là ngoại vi dưới màng phổi và ưu thế phía dưới phổi, thường 2 bên phổi. Tuy nhiên, theo hướng dẫn của ATS/ERS/JRS/ALAT, UIP có thể chẩn đoán trên HRCT gồm các nhóm phân loại như trong bảng sau[27].

Bảng 5.1. Phân loại tổn thương UIP trên HRCT

UIP	Có thể UIP	Không xác định UIP	Chẩn đoán khác
•Ưu thế đáy và dưới màng phổi •Tổn thương tổ ong có hoặc không kèm theo giãn phế quản co kéo ngoại vi hoặc giãn tiểu phế quản	•Ưu thế đáy và dưới màng phổi •Tổn thương lưới kèm theo giãn phế quản co kéo ngoại vi hoặc giãn tiểu phế quản •Có thể có GGO nhẹ	•Ưu thế đáy và dưới màng phổi •Lưới không rõ ràng; có thể có GGO nhẹ hoặc biến dạng cấu trúc (“hình thái UIP sớm”) •Đặc điểm HRCT và/hoặc phân bố tổn thương không gợi ý tổn thương đặc hiệu (“không xác định thực sự”)	•Tổn thương gợi ý chẩn đoán khác gồm: •Kén. Thở khàn rõ. Ưu thế GGO. Đa vi nốt. Nốt trung tâm tiểu thùy. Nốt đơn độc. Phân bố quanh phế quản mạch máu/quanh bạch mạch/phần trên và giữa phổi. Các tổn thương khác: mảng màng phổi, giãn thực quản, hủy xương đòn, hạch to, tràn dịch màng phổi, dày màng phổi...

Sinh thiết phổi:

Sinh thiết phổi xuyên vách phế quản ít có vai trò chẩn đoán do mảnh sinh thiết nhỏ. Hình thức sinh thiết phổi được khuyến cáo phổ biến trong các hướng dẫn quốc tế hiện nay là sinh thiết phổi phẫu thuật. Đặc biệt là với sự phổ biến hơn của VATS (phẫu thuật nội soi lồng ngực hỗ trợ bằng video - Video-assisted thoracoscopic surgery), việc sinh thiết phổi phẫu thuật trở nên dễ dàng hơn. Khi sinh thiết, nên lấy 2 – 3 mảnh bệnh phẩm, ở các thùy phổi khác nhau để tăng giá trị chẩn đoán[27]. Tuy nhiên với những trường hợp tổn thương phổi nặng, đã suy giảm chức năng phổi hoặc có bệnh lý nền, cần cân nhắc kỹ việc sinh thiết phổi phẫu thuật vì các nguy cơ liên quan đến phẫu thuật. Việc chỉ định sinh thiết phổi phẫu thuật cần được thảo luận bởi hội chẩn đa chuyên khoa (MDD).

Mô bệnh học:

Tổn thương mô bệnh học chính trong IPF là hình thái UIP với sự hiện diện của quá trình xơ hóa dày đặc, xen kẽ gây thay đổi cấu trúc mô phổi, dẫn đến tổn thương dạng tổ ong, cùng với các ổ nguyên bào sợi, xen kẽ giữa vùng xơ và vùng mô ít tổn thương hơn. Phân bố tổn thương thường gặp dưới màng phổi và vùng mô phổi quanh vách. Xâm nhập viêm thường nhẹ. (Xem thêm mục 2.2.4.1)

Ngoài ra mô bệnh học còn giúp loại trừ các chẩn đoán phân biệt như viêm phổi tăng cảm, viêm phổi tổ chức hóa, viêm phổi kẽ cấp tính, bụi phổi, sarcoidosis...

Nội soi phế quản:

Hình ảnh nội soi phế quản không có đặc điểm đặc hiệu với IPF. Tuy nhiên, việc xét nghiệm dịch rửa phế quản phế nang (BAL) có thể giúp loại trừ các bệnh phổi kẽ khác. Khi tổn thương xơ phổi trên HRCT chiếm ưu thế, không khuyến cáo nội soi phế quản.

Các thăm dò khác:

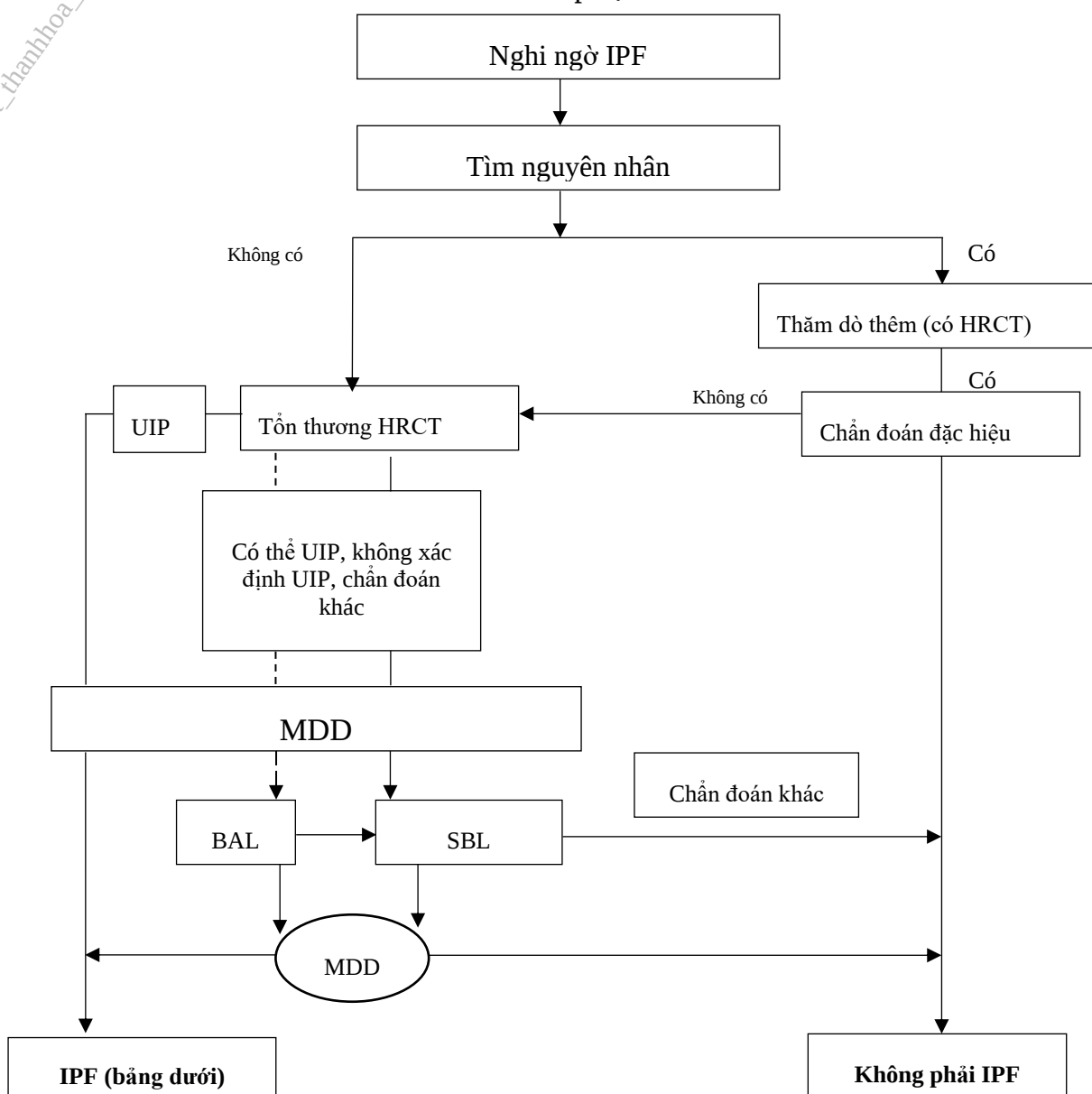
Các thăm dò khác như đo chức năng hô hấp, điện tim, siêu âm tim, các xét nghiệm máu không có vai trò trong chẩn đoán xác định IPF, nhưng giúp đánh giá toàn diện NB và theo dõi điều trị.

5.1.2.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán IPF

Cần nghi ngờ IPF ở những BN trên 60 tuổi, có hoặc không có triệu chứng lâm sàng, có tổn thương xơ phổi 2 bên trên HRCT, khám phổi có ral nổ 2 bên.

Chẩn đoán IPF có thể theo các bước trong lưu đồ sau[27]:

Hình 5.1. Lưu đồ tiếp cận chẩn đoán IPF



Bảng 5.2. Chẩn đoán IPF dựa vào kết hợp HRCT và mô bệnh học

NGHI NGỜ IPF		MÔ BỆNH HỌC			
		<i>UIP</i>	<i>Có thể UIP</i>	<i>Không xác định UIP</i>	<i>Chẩn đoán khác</i>
HRCT	<i>UIP</i>	IPF	IPF	IPF	Không phải IPF
	<i>Có thể UIP</i>	IPF	IPF	Có thể IPF	Không phải IPF
	<i>Không xác định UIP</i>	IPF	Có thể IPF	Không xác định IPF	Không phải IPF
	<i>Chẩn đoán khác</i>	Có thể IPF/ Không phải IPF	Không phải IPF	Không phải IPF	Không phải IPF

Tiêu chuẩn chẩn đoán IPF cần thỏa mãn[27]:

1. Loại trừ các nguyên nhân đã biết khác của ILD (ví dụ: tính chất gia đình, phơi nhiễm nghề nghiệp, môi trường, thuốc, hóa xạ trị, bệnh hệ thống...), VÀ
2. Có hình thái tổn thương UIP trên HRCT (Bảng 5.1) **HOẶC**
3. Sự kết hợp hình thái UIP trên HRCT và mô bệnh học nếu sinh thiết phổi (Bảng 5.2, 5.3)

5.1.3. Điều trị xơ phổi vô căn**5.1.3.1. Nguyên tắc điều trị**

Cho đến nay, IPF vẫn là một bệnh lý chưa có phương pháp điều trị khỏi. Mục tiêu điều trị IPF là làm chậm quá trình tiến triển bệnh, nâng cao chất lượng cuộc sống, kéo dài thời gian sống cho NB. Chẩn đoán sớm đóng vai trò rất quan trọng, giúp NB có thể được điều trị sớm, tiếp cận được với phương pháp ghép phổi.

Việc điều trị IPF hiện nay cần phối hợp nhiều phương pháp:

- Điều trị chống xơ
- Điều trị triệu chứng
- Liệu pháp oxy
- Phục hồi chức năng hô hấp
- Tiêm phòng
- Chăm sóc giảm nhẹ
- Điều trị bệnh đồng mắc
- Giáo dục sức khỏe
- Ghép phổi

5.1.3.2. Các thuốc điều trị IPF

- Nintedanib: là một thuốc ức chế tyrosin kinase, giúp làm chậm tốc độ suy giảm FVC, giảm tốc độ tiến triển bệnh [98-100].

- + Liều dùng: 150mg x 2 lần/ngày, uống cách nhau 12 giờ, uống trong bữa ăn, không cần chỉnh liều ở NB suy thận nhẹ hoặc trung bình, chưa có thông tin ở NB suy thận với mức lọc cầu thận < 30ml/phút.
- + Chống chỉ định: phụ nữ có thai, những người dị ứng với các thành phần của thuốc trong đó có lạc, đậu nành. Thận trọng ở người suy gan, suy thận nặng.
- + Tác dụng phụ: Thường gặp tiêu chảy, buồn nôn, nôn, tăng men gan, có thể gặp giảm bạch cầu trung tính, nhiễm khuẩn, xuất huyết, hiếm gặp viêm tụy, suy gan, giảm tiểu cầu.
- Nhóm thuốc chống xơ khác: Pirfenidone [101, 102]. **Tuy nhiên đến hiện tại (2022) các thuốc này chưa được Bộ Y tế cấp phép lưu hành tại Việt Nam.**
- Thuốc kháng acid: 90% số BN IPF có trào ngược dạ dày thực quản, đó là yếu tố nguy cơ làm nặng lên tình trạng bệnh. Khuyến cáo sử dụng thuốc ức chế bơm proton hoặc thuốc kháng thụ thể histamin H2 trong điều trị IPF để làm giảm nguy cơ làm nặng thêm tình trạng tổn thương phổi [103-105].
- N-acetyl cystein **KHÔNG** được khuyến cáo đơn trị liệu trong IPF.
- Các thuốc ức chế miễn dịch và corticosteroid **KHÔNG** được khuyến cáo trong điều trị IPF.
- Thuốc chống đông (warfarin) **KHÔNG** được khuyến cáo trong điều trị IPF.

5.1.3.3. Các phương pháp điều trị IPF không dùng thuốc

- Liệu pháp oxy.
- Phục hồi chức năng hô hấp.

Xin xem Mục 4.2. “Các phương pháp điều trị không thuốc”

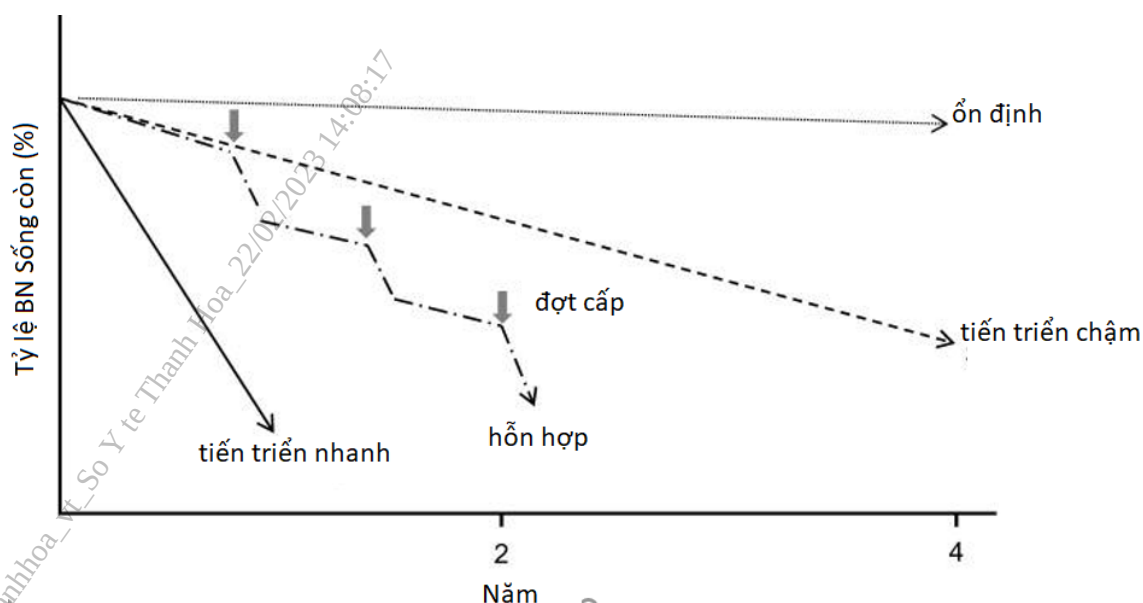
5.1.4. Ghép phổi

Với NB IPF mức độ trung bình và nặng cần cân nhắc liệu pháp ghép phổi.

Chưa có đủ bằng chứng cho thấy ghép 1 phổi hay ghép 2 phổi có hiệu quả hơn. Đồng thời đây là 1 phương pháp đòi hỏi nhân lực có trình độ cao, phương tiện và kỹ thuật hiện đại, cộng với nguồn tạng ghép còn rất thiếu. Tiếp sau đó là việc điều trị chống thải ghép và theo dõi sau ghép. Vì vậy việc ghép phổi hiện nay vẫn còn rất khó khăn.

Xin xem thêm Mục 4.3. “Ghép phổi”.

5.1.5. Tiên lượng



Hình 5.2. Biểu đồ diễn biến lâm sàng của IPF [106]

IPF có diễn biến lâm sàng rất đa dạng, cho đến nay vẫn chưa có phương pháp để tiên lượng cho từng NB (Hình 5.2).

Các yếu tố liên quan đến tiên lượng xấu của bệnh bao gồm [107]:

- Mức độ khó thở, tăng lên nhanh theo thời gian.
- DLCO <40%, giảm đi $\geq 15\%$ sau 1 năm.
- FVC giảm $\geq 10\%$ sau 1 năm.
- SpO₂ $\leq 88\%$ sau test đi bộ 6 phút
- Hình ảnh tổ ong lan tỏa trên HRCT và tăng lên theo thời gian.

Bảng 5.3. Thang điểm GAP: G (Gender: giới nam; Age: tuổi; Lung Physiology: FVC và DLCO) [108]

	Chỉ số	Điểm	Phân loại GAP			
G	Nữ	0	Giai đoạn	I	II	III
	Nam	1	Điểm	0 – 3	4 – 5	6 – 8
A	≤ 60 tuổi	0	Tử vong (%)			
	61 – 65 tuổi	1	1 năm	5,6	16,2	39,2
	> 65 tuổi	2	2 năm	10,9	29,9	62,1
P	> 75%	0	3 năm	16,3	42,1	76,8
	FVC (%)	50 – 75%				
		< 50%				
DLCO (%)	> 55%	0				
	36 – 55%	1				
	< 36%	2				
	Không làm	3				

5.2. Viêm phổi kẽ vô căn không phải IPF

5.2.1. Viêm phổi kẽ không đặc hiệu vô căn (iNSIP)

5.2.1.1. Khái niệm:

Định nghĩa: Viêm phổi kẽ không đặc hiệu vô căn (iNSIP) là một trong số nhiều dạng viêm phổi kẽ vô căn. Hiện nay, iNSIP được đồng thuận ATS/ERS công nhận là một thực thể riêng biệt với các đặc điểm lâm sàng giúp phân biệt với các viêm phổi kẽ khác [109].

Dịch tễ học: Tỷ lệ mới mắc và tỷ lệ hiện mắc của iNSIP chưa được biết rõ, khác biệt giữa các quốc gia. Tuy nhiên, theo một số nghiên cứu thuần tập hồi cứu, tỷ lệ hiện mắc được ước tính là 1-9 trên 100.000 người, và tỷ lệ mới mắc ước tính vào khoảng 3 trên một triệu người [110].

5.2.1.2. Chẩn đoán

Chẩn đoán iNSIP cần phối hợp đa chuyên khoa, tập hợp các thông tin lâm sàng, hình ảnh học và mô bệnh học được thảo luận đồng thời và cần loại trừ NSIP do nguyên nhân khác.

iNSIP bao gồm cả chẩn đoán lâm sàng iNSIP và dạng tổn thương trên HRCT và mô học của NSIP. Các dấu hiệu HRCT/ mô học của NSIP có thể thấy ở những NB có bệnh phổi kẽ khác như viêm phổi tăng cảm, xơ cứng bì toàn thể, viêm phổi kẽ với các đặc điểm tự miễn, bệnh phổi kẽ có tính chất gia đình, tổn thương phổi do thuốc. Một số bệnh nhiễm trùng cũng có thể giống với NSIP, như bệnh phổi ở NB AIDS. Ở những NB bị bệnh phổi xơ hóa chủ yếu, có thể khó phân biệt NSIP với UIP hoặc IPF, do dạng tổn thương trên mô học của NSIP được lặp lại ở NB IPF [8, 28, 110]

Lâm sàng: Tuổi khởi phát trung bình của iNSIP trẻ hơn IPF, thường xảy ra ở phụ nữ trung niên, không hút thuốc. NB thường bị khó thở tăng dần và ho khan. Nghe phổi có thể có ran nổ Velcro ở hai phổi và đáy phổi, một số ít NB có thể có ngón tay dùi trống. Biểu hiện bệnh theo thời gian rất quan trọng trong việc xác định chẩn đoán iNSIP, do đó NB nên được theo dõi tái khám định kỳ [8, 110, 111]

Chức năng phổi có kiểu thông khí hạn chế, giảm dung tích sống và giảm khả năng khuếch tán. FVC và DLCO có thể giúp dự đoán tiên lượng và theo dõi sự tiến triển của bệnh và đáp ứng với điều trị, trong đó DLCO là chỉ số tiên lượng nhạy nhất [112].

HRCT: Các hình ảnh phổ biến trong HRCT ngực trong iNSIP là kết hợp các tổn thương dạng kính mờ, dạng lưới, giãn phế quản do co kéo, giảm thể tích các thùy phổi. Phân bố của những tổn thương này có thể lan tỏa phổi hai bên, thường dưới màng phổi và vùng đáy phổi. Khoảng 20% NB có hình ảnh viền trống dưới màng phổi (subpleural sparing) rất hữu ích để phân biệt iNSIP với IPF. Không giống như UIP, dạng tổ ong thưa thớt hoặc không có [8, 28, 110, 113]. Đôi khi có đông đặc trong trường hợp NSIP liên quan bệnh mô liên kết nhưng không thường gặp trong trường hợp iNSIP [8] (Xem thêm mục 2.1)



Hình 5.3. Chụp cắt lớp vi tính độ phân giải cao của viêm phổi kẽ không đặc hiệu (NSIP).

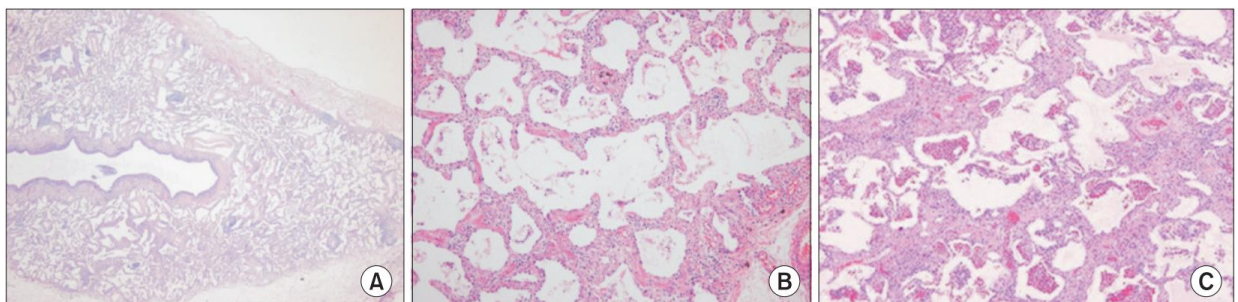
(A) Mặt cắt ngang: hình kính mờ khó thấy ở ngoại vi hai thùy dưới. (B) Mặt cắt ngang ở các thùy dưới hai phổi: hình lưới, kính mờ khó thấy và giãn phế quản co kéo dọc theo bó mạch phế quản hoặc dưới màng phổi [110].

Mô bệnh học:

Dịch rửa phế quản phế nang (BAL) qua nội soi phế quản: tỷ lệ tế bào lympho T tăng (> 20%) ở hầu hết NB, nhưng là biểu hiện không đặc hiệu và chỉ đóng vai trò hỗ trợ chẩn đoán phân biệt. Nếu không tăng tế bào lympho trong dịch BAL và tỷ lệ bạch cầu trung tính cao, thì nên xem xét khả năng IPF hơn là NSIP [110]

Sinh thiết phổi xuyên thành phế quản không được khuyến cáo để chẩn đoán xác định iNSIP vì kích thước bệnh phẩm không đủ. Sinh thiết phổi là cần thiết để chẩn đoán xác định iNSIP.

Các đặc điểm mô học của NSIP gồm viêm mô kẽ lan tỏa và xơ hóa đồng nhất về mặt thời gian, kiến trúc cơ bản của phế nang thường được bảo tồn [8, 28, 112] Trong NSIP tế bào, các tế bào viêm mạn tính xâm nhập vào thành phế nang và hầu như không quan sát được xơ hóa của thành phế nang. Trong NSIP xơ có hiện tượng dày lên và xơ hóa của thành phế nang có hoặc không có xâm nhập của các tế bào viêm ở vách phế nang. NSIP xơ phổ biến hơn NSIP tế bào và chiếm 80% –90% tổng số NSIP. Viêm phổi tổ chức hóa hoặc dạng tổ ong thưa thớt hoặc không có [110]. Sự vắng mặt của dạng tổ ong là đặc điểm quan trọng nhất trong việc phân biệt NSIP xơ với UIP [111, 113]. U hạt hiếm gặp trong NSIP và nếu có, cần lưu ý đến bệnh lý khác như nhiễm trùng hoặc viêm phổi quá mẫn [110]. (Xem thêm mục 2.2.4.2)



Hình 5.4. Hình ảnh mô bệnh học của viêm phổi kẽ không đặc hiệu (NSIP)

(A) Kiến trúc phổi được bảo tồn với hình ảnh đồng dạng (QT×20). (B) NSIP tế bào cho thấy vách phế nang dày lên đồng dạng với thâm nhiễm tế bào (QT×200). (C) NSIP xơ cho thấy dày vách phế nang đồng dạng bởi collagen (QT× 200) [110].

5.2.1.3. Điều trị

Mặc dù vẫn đang xác định liệu pháp điều trị tối ưu cho iNSIP, điều trị iNSIP thường bắt đầu với corticosteroid đơn trị hoặc kết hợp với các thuốc ức chế miễn dịch như azathioprine, cyclophosphamide, cyclosporine và mycophenolate mofetil. Không có hướng dẫn thống nhất về liều lượng và thời gian sử dụng corticosteroid, có khuyến cáo liều ban đầu prednisone 0,5 đến 1 mg /kg hoặc 40 - 60 mg. Liều lượng trên nên duy trì trong 1 tháng, và sau đó giảm dần. Nếu tình trạng nặng, có thể sử dụng methylprednisolone liều cao (1 g/ngày trong 3 ngày, tiếp theo là 1 mg / kg uống, sau đó giảm liều dần) [110]. Đáp ứng lâm sàng sau điều trị ban đầu nói chung là thuận lợi. Khoảng 2/3 NB cải thiện sau điều trị ban đầu. Tuy nhiên, các trường hợp tái phát thường được báo cáo sau khi ngừng điều trị [8, 110].

5.2.1.4. Tiên lượng

Tiên lượng của iNSIP tương tự như NSIP thứ phát do bệnh mô liên kết. Nhìn chung, iNSIP có tiên lượng và diễn biến lâm sàng tốt hơn so với xơ phổi vô căn với tỷ lệ sống sót sau 5 năm là khoảng 80%. Tuy nhiên NSIP xơ ít đáp ứng với ức chế miễn dịch hơn NSIP tế bào, có xu hướng tiến triển và cuối cùng dẫn đến suy hô hấp và tử vong tương tự UIP [8, 110].

5.2.2. Viêm phổi tổ chức hóa vô căn (COP)

5.2.2.1. Khái niệm:

Định nghĩa

Viêm phổi tổ chức hóa vô căn (COP) trước đây được gọi là viêm phổi, tiểu phế quản tắc nghẽn tổ chức hóa (BOOP), là một loại bệnh phổi kẽ lan tỏa ảnh hưởng đến các tiểu phế quản xa, tiểu phế quản hô hấp, ống phế nang và thành phế nang. COP được đồng thuận ATS/ERS xếp vào phân nhóm chính của các viêm phổi kẽ vô căn [109].

Thuật ngữ COP được ưa chuộng hơn BOOP do phản ánh gần hơn tổn thương mô bệnh học chính đặc trưng cho tình trạng bệnh.

Dịch tễ học

Tỷ lệ mới mắc và tỷ lệ bệnh hiện hành chính xác chưa được rõ. Tỷ lệ mắc bệnh như nhau ở giới nam và nữ, với tỷ lệ mới mắc (incidence) cao nhất là ở độ tuổi khoảng 50-60 tuổi và phổ biến ở người hút thuốc lá so với người không hút thuốc [112].

5.2.2.2. Chẩn đoán

Lâm sàng:

COP xảy ra thường xuyên nhất ở những người không hút thuốc với độ tuổi khởi phát trung bình khoảng 60 tuổi. Sau nhiễm trùng đường hô hấp dưới, NB có biểu hiện ho, mệt mỏi, sốt, khó thở, có thể kéo dài trong vài tuần đến vài tháng. NB thường bị chẩn đoán nhầm là viêm phổi và được điều trị bằng kháng sinh dù thiếu bằng chứng vi sinh. Khám phổi có ran nổ. Rất hiếm gặp ngón tay dùi trống [8, 110, 112].

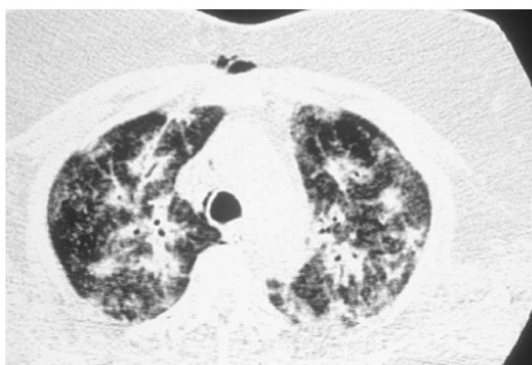
Khám toàn diện để loại trừ các bệnh lý nền có liên quan viêm phổi tổ chức hóa, như bàn tay thợ cơ khí gợi ý viêm da cơ hoặc hội chứng kháng synthetase [8].

Xét nghiệm máu có thể thấy tốc độ lắng máu tăng và tăng bạch cầu trung tính. Giảm oxy máu khi nghỉ thường gặp trong COP và thường không tương xứng với mức độ bệnh [112].

HRCT

COP trên HRCT đặc trưng bởi các vùng đông đặc, điển hình giống mảnh vụn (shred-like), phân bố dưới màng phổi và quanh mạch máu phế quản, thường phân bố đa ổ và ở đáy hơn, có thể hình thành các nốt mờ cho tới khối mờ có đường viền trơn láng. Dấu hiệu “đảo san hô” (Atoll sign) hay “hào quang đảo ngược” (reverse halo sign) được xem là dấu hiệu rất gợi ý của bệnh này. Các hình ảnh ít phổ biến hơn gồm các nốt với hình ảnh phế quản hơi (air bronchograms), dạng lưới nốt hoặc kính mờ có thể giống với NSIP [8, 28, 109, 111, 112].

Các chẩn đoán phân biệt quan trọng (trên phim) gồm: viêm phổi, bệnh mycobacteria không điển hình, ung thư biểu mô tế bào phế quản phế nang, viêm mạch, lymphoma hoặc sarcoidosis. Vì lý do này, và không giống như nhiều viêm phổi kẽ vô căn khác, chẩn đoán COP hiếm khi chỉ dựa trên hình ảnh HRCT [8, 112].



Hình 5.5. Hình ảnh mặt cắt ngang của chụp cắt lớp vi tính ngực thể hiện các vùng đông đặc trong viêm phổi tổ chức hoa vô căn (COP) [112]

Mô bệnh học:

Dịch rửa phế quản phế nang (BAL): khoảng 40% tế bào lympho với tăng tỷ lệ bạch cầu trung tính và bạch cầu ái toan [112].

Sinh thiết phổi xuyên phế quản qua nội soi hoặc sinh thiết phổi mở có thể cần nếu chẩn đoán còn nghi ngờ [112].

Đặc điểm chính của OP là tổ chức hóa trong lòng gồm các nguyên bào sợi và mô liên kết trong phế nang, ống phế nang và tiểu phế quản với bảo tồn của cấu trúc phổi bên dưới. Thường có thâm nhiễm nhẹ tế bào viêm nhưng không có u hạt, vi sinh vật, bạch cầu trung tính hoặc bạch cầu ái toan. OP có thể xảy ra trong bối cảnh của các viêm phổi kẽ vô căn khác và do đó, sự hiện diện của hình thái UIP hoặc NSIP nên được loại trừ [8] (Xem thêm mục 2.2.4.3)

5.2.2.3. Điều trị

COP có khuynh hướng đáp ứng với corticosteroid. Phần lớn NB hồi phục hoàn toàn với liệu trình giảm dần của prednisolone hoặc tương đương. Một tỷ lệ nhỏ NB tái phát sau khi ngừng sử dụng corticosteroid và trong những trường hợp như vậy, sử dụng kéo dài (12–24 tháng) corticosteroid liều thấp kết hợp với azathioprine hoặc mycophenolate mofetil thường có thể có hiệu quả. Cần sớm đánh giá lại lâm sàng, và lưu ý phải loại trừ bệnh tự miễn nền nếu tái phát nhiều lần hoặc tiến triển của COP dẫn đến xơ hóa [8].

5.2.2.4. Tiên lượng

Hầu hết NB COP cải thiện đáng kể khi dùng corticosteroid, nhưng thường bị tái phát khi giảm liều corticosteroid, vì vậy có thể cần điều trị lâu hơn hoặc một số trường hợp có thể phải sử dụng thuốc ức chế miễn dịch mạnh hơn [112].

5.2.3. Bệnh phổi kẽ viêm tiểu phế quản hô hấp (RB-ILD)

5.2.3.1. Khái niệm

Bệnh phổi kẽ viêm tiểu phế quản hô hấp (Respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease, RB –ILD) là bệnh viêm tiểu phế quản hô hấp (RB) phối hợp với bệnh phổi kẽ (ILD). Đây là căn bệnh hiếm, hầu như chỉ xảy ra ở những người đã từng hoặc đang hút thuốc. Bệnh thường xuất hiện từ 30 đến 60 tuổi và không có khác biệt về giới. Bệnh đặc trưng bởi triệu chứng ho, khó thở kèm rối loạn chức năng thông khí (hạn chế, tắc nghẽn hoặc phối hợp) và hình ảnh tổn thương trên phim HRCT gồm các nốt nhỏ ở trung tâm tiểu thùy, tổn thương kính mờ, dày thành phế quản kết hợp khí phế thũng trung tâm tiểu thùy [109, 114].

Tỷ lệ lưu hành và tỷ lệ mắc RB-ILD chưa được biết rõ. Trong những loạt ca bệnh trước đây, tỷ lệ mắc RB-ILD thường được ước tính cùng với bệnh phổi kẽ bong vảy (Desquamative Interstitial Pneumonia - DIP), và hai bệnh này được phát hiện chiếm khoảng 10% –17% trong các nghiên cứu [115, 116]. Tỷ lệ mắc RB-ILD chỉ được tính riêng ở hai trong số các loạt ca bệnh trên là 2% và 13% [115, 116].

5.2.3.2. Chẩn đoán

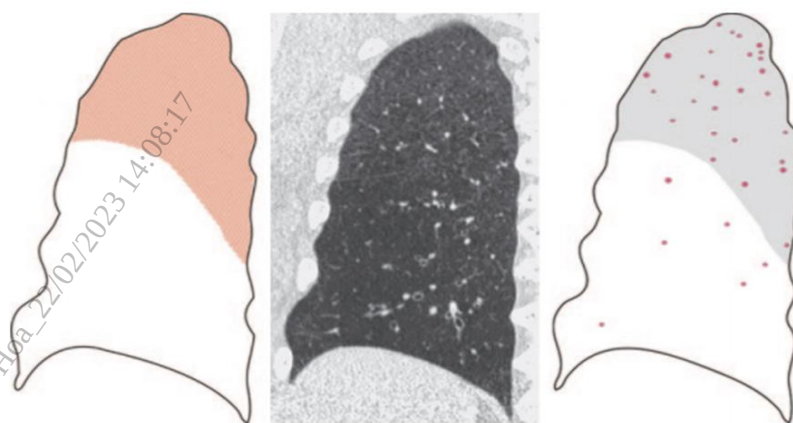
Lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng của RB-ILD khá kín đáo và không đặc hiệu. Bệnh thường khởi phát với biểu hiện khó thở khi gắng sức và ho dai dẳng, có thể không khạc đờm, tiến triển từ hàng tuần đến vài tháng. Bệnh cũng có thể được phát hiện tình cờ không triệu chứng bằng X quang phổi bất thường hoặc đo chức năng thông khí có rối loạn. Bệnh đa số biểu hiện ở mức độ nhẹ, tuy nhiên, có thể gặp suy hô hấp nặng ở những NB có tổn thương phổi kẽ lan rộng. Các triệu chứng ít gặp hơn gồm đau ngực, sụt cân, ho ra máu, sốt, nhiễm trùng hô hấp dưới... [117-119]. Khi nghe phổi có thể thấy ran nổ ở cuối thì hít vào hoặc tiếng wheezing. Có thể gặp ngón tay dùi trống, tuy nhiên tỷ lệ dưới 25%. NB đã từng/đang hút thuốc nhiều năm [120].

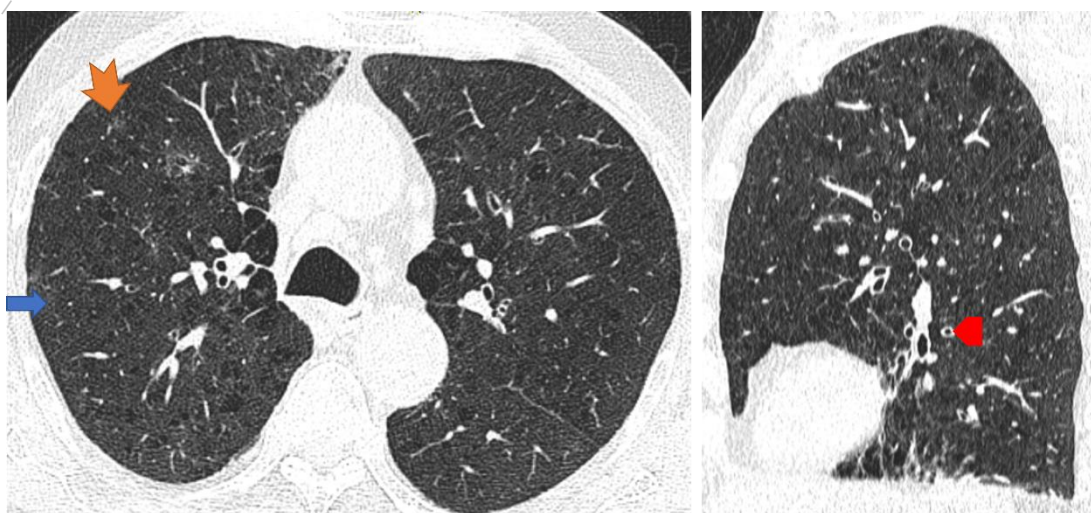
Cận lâm sàng

Chẩn đoán hình ảnh

Chẩn đoán hình ảnh chủ yếu dựa vào HRCT với đặc điểm là các nốt nhỏ ở trung tâm tiểu thùy và tổn thương kính mờ, giãn phế quản và dày thành phế quản. Tổn thương hay gặp ở thùy trên hoặc phân thùy trên thuộc thùy dưới hai phổi. Các tổn thương kính mờ thường có liên quan tới tăng huy động đại thực bào ở các tiểu phế quản tận và phế nang. Các tổn thương nốt nhỏ thường là tổn thương thâm nhiễm ở lân cận tiểu phế quản và ở lòng tiểu phế quản. Tổn thương kèm theo hay gặp là ứ khí phế nang và giãn phế nang trung tâm tiểu thùy, những dấu hiệu hay gặp ở NB hút thuốc lá lâu năm [22, 121].



Hình 5.6. Từ trái qua phải: Phân bố tổn thương RBILD trên phim HRCT, đặc điểm hình ảnh trên HRCT và minh họa tổn thương kính mờ (vùng màu xám) và tổn thương nốt nhỏ ở trung tâm tiểu thùy (vùng các chấm đỏ)[22]



Hình 5.7. Đặc điểm hình ảnh trên HRCT với tổn thương kính mờ (mũi tên →) và tổn thương nốt nhỏ ở trung tâm tiểu thùy (mũi tên màu →) và dày thành phế quản (mũi tên →)

Chức năng thông khí

Ở những NB có ít triệu chứng thường thấy DLCO giảm nhẹ đến trung bình. Ở những NB có nhiều triệu chứng hoặc triệu chứng nặng có thể gặp cả rối loạn thông khí tắc nghẽn và rối loạn thông khí hạn chế hoặc đôi khi gặp tăng thể tích khí cặn đơn lẻ[22]. Chức năng thông khí của RB – ILD phụ thuộc vào mức độ khí phế thũng trung tâm tiểu thùy và mức độ tiến triển của bệnh.

Nội soi phế quản

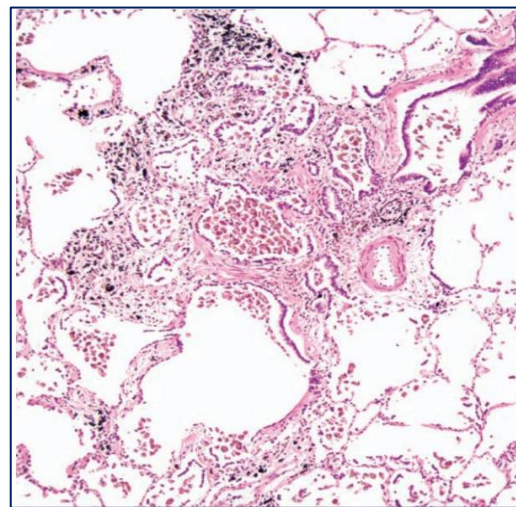
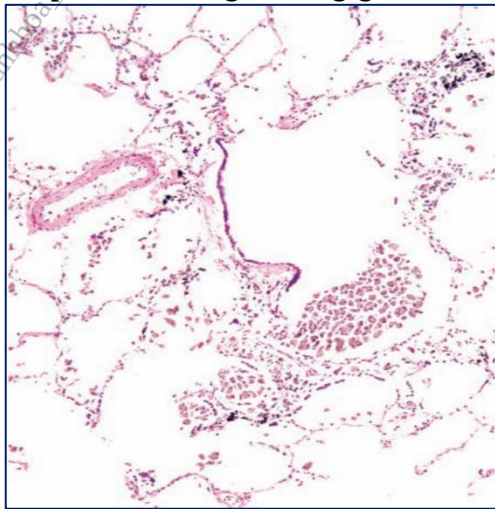
Xét nghiệm thành phần dịch rửa phế quản phế nang (BAL) ở NB RB-ILD thường không có khác biệt so với ở những người hút thuốc khỏe mạnh. Sinh thiết xuyên thành phế quản có thể hữu ích trong chẩn đoán phân biệt RB-ILD với viêm phổi quá tăng cảm (HP) hoặc bệnh sarcoidosis, nhưng không phải do bệnh phổi kẽ.

Mô bệnh học

- Thứ nhất: Hình ảnh sự tích tụ của các đại thực bào hút thuốc (smoker's macrophages) trong lòng các tiểu phế quản, ống phế nang và phế nang, đại thực bào có màu vàng

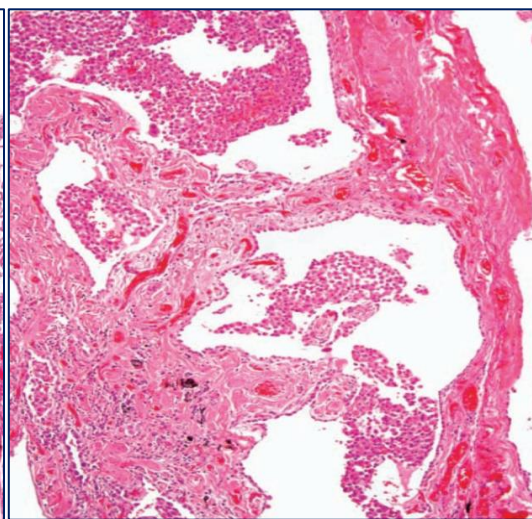
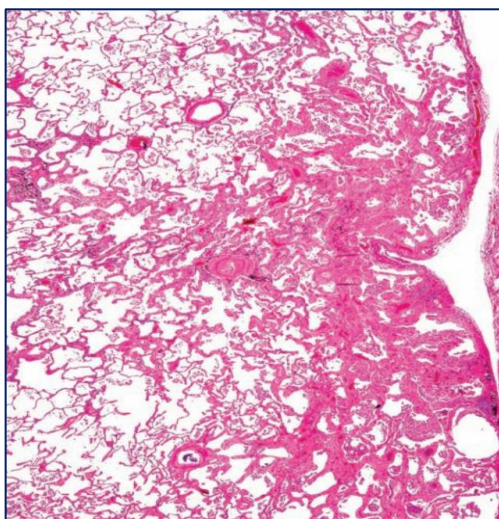
nhạt hoặc nâu nhạt. Các sắc tố trong đại thực bào hút thuốc có chứa silicat nhôm có nguồn gốc từ khói thuốc; nó có dạng hạt mịn khi nhuộm HE và có màu đỏ trên nền xanh của chất sắt. Sắc tố thuốc lá cần phân biệt với thể hemosiderin, thường là dạng hạt thô và ăn màu nhuộm sắt đậm.

- Thứ hai: Hình ảnh xơ hóa ở thành của các tiểu phế quản hô hấp, đôi khi lan rộng tới những tiểu phế quản gần màng phổi. Tổn thương xơ hóa này khi khu trú ở sát màng phổi tạo hình ảnh giống với viêm phổi kẽ không đặc hiệu dạng xơ hóa, hoặc viêm phổi kẽ dạng bong vẩy nếu có nhiều đại thực bào trong phế nang nhưng với sự khác biệt quan trọng là tổn thương loại này thường khu trú, hầu hết thường hình thành một vùng xơ hóa hình nêm kéo dài từ các tiểu phế quản bị ảnh hưởng đến màng phổi, xơ hóa được hyalin hóa rõ rệt. Ổ nguyên bào sợi rất hiếm gặp ở viêm tiểu phế quản hô hấp (RB) và bệnh phổi kẽ viêm tiểu phế quản hô hấp (RB-ILD). Nếu thấy hình ảnh xơ hóa loang lổ với các nguyên bào sợi ngay sát dưới màng phổi nên nghĩ tới viêm phổi kẽ thông thường giai đoạn sớm (UIP).



Hình 5.8. Hình ảnh bệnh phổi kẽ viêm tiểu phế quản hô hấp (RB-ILD)

Hai hình ảnh đặc trưng: Ứ đọng các đại thực bào thuốc lá trong lòng tiểu phế quản và xơ hóa thành tiểu phế quản hô hấp[35]



Hình 5.9. Xơ hóa trong bệnh phổi kẽ viêm tiểu phế quản hô hấp (RB-ILD)

Có dạng góc cạnh, ở vách các tiểu phế quản hô hấp và kéo dài tới sát màng phổi [35]

Chẩn đoán xác định

Chẩn đoán xác định RB-ILD dựa vào có triệu chứng hô hấp kết hợp hình ảnh tổn thương trên HRCT điển hình ở người đang hút thuốc. Trong trường hợp nghi ngờ ILD không phải RB-ILD cần dựa vào mô bệnh học qua sinh thiết xuyên thành phế quản hoặc sinh thiết mở, tuy nhiên mô bệnh học chỉ mang tính chất gợi ý.

5.2.3.2. Điều trị

Chỉ định điều trị RB-ILD thường ít và không có thuốc điều trị đặc hiệu. Cai thuốc lá là biện pháp không thuốc quan trọng trong quản lý RB-ILD, trong khi Corticosteroid chưa thấy có lợi ích rõ ràng trong điều trị RB-ILD. Cai thuốc lá có thể giảm đáng kể các triệu chứng, giảm nốt nhỏ ở trung tâm tiểu thùy và tổn thương kính mờ, cải thiện về DLCO và PaO₂[122-124].

5.2.3.3. Tiên lượng

Hầu hết NB RB-ILD đều có diễn biến lâm sàng ổn định, tuy nhiên bệnh có xu hướng tiến triển và không cải thiện được chức năng thông khí dù cai thuốc lá và điều trị thuốc. Khả năng kéo dài thời gian sống có thể hy vọng ở hầu hết NB RB-ILD và tỷ lệ tử vong thứ phát sau bệnh ILD tiến triển là rất hiếm. Khoảng 75% NB dự kiến sẽ sống sót từ 7 năm trở lên[124].

5.2.4. Viêm phổi kẽ bong vảy (Desquamative Interstitial Pneumonia - DIP)

5.2.4.1. Đại cương

Viêm phổi kẽ bong vảy (DIP) là một dạng hiếm gặp của bệnh viêm phổi kẽ vô căn (IIP), như phân loại theo hướng dẫn phân loại quốc tế. Theo các hướng dẫn hiện hành, chẩn đoán DIP dựa trên sự đồng thuận của Hội đồng đa chuyên khoa (MDT), tích hợp bệnh sử, chẩn đoán hình ảnh, cũng như rửa phế quản phế nang (BAL), các dấu hiệu bệnh lý khác, và sinh thiết phổi ngoại khoa nếu có thể. Dữ liệu về các đặc điểm lâm sàng và căn nguyên của DIP còn hạn chế và thậm chí ít được biết đến liên quan đến tiên lượng và hiệu quả của các chiến lược điều trị.

Trong khi hút thuốc được công nhận là yếu tố liên quan chính, nhiều báo cáo ca bệnh đã mô tả mối liên quan của DIP với nhiễm Cytomegalovirus và viêm gan C, tiếp xúc với nhôm, độc tố nấm mốc, nitrofurantoin, khói cần sa và các hạt vô cơ. Ngoài ra, bệnh lupus ban đỏ hệ thống, bệnh xơ cứng bì hệ thống, viêm khớp dạng thấp, hội chứng rối loạn sinh tủy và bệnh lơ xê mi dòng mono có liên quan đến DIP[8].

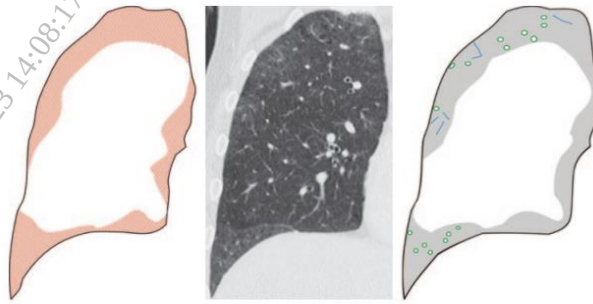
5.2.4.2. Triệu chứng lâm sàng[8]

NB DIP có độ tuổi trung bình là từ hơn 35 tuổi đến 45 tuổi, nam và nữ có tỷ lệ như nhau. Triệu chứng cơ năng phổ biến nhất là ho khan. Ngoài ra, một số ít trường hợp có biểu hiện toàn thân là giảm cân và mệt mỏi. Khám phổi có thể thấy ran nổ. Các biểu hiện khác có thể gặp là ngón tay dùi trống hay thậm chí là biến chứng tràn khí màng phổi. NB đã từng/đang hút thuốc lá nhiều năm.

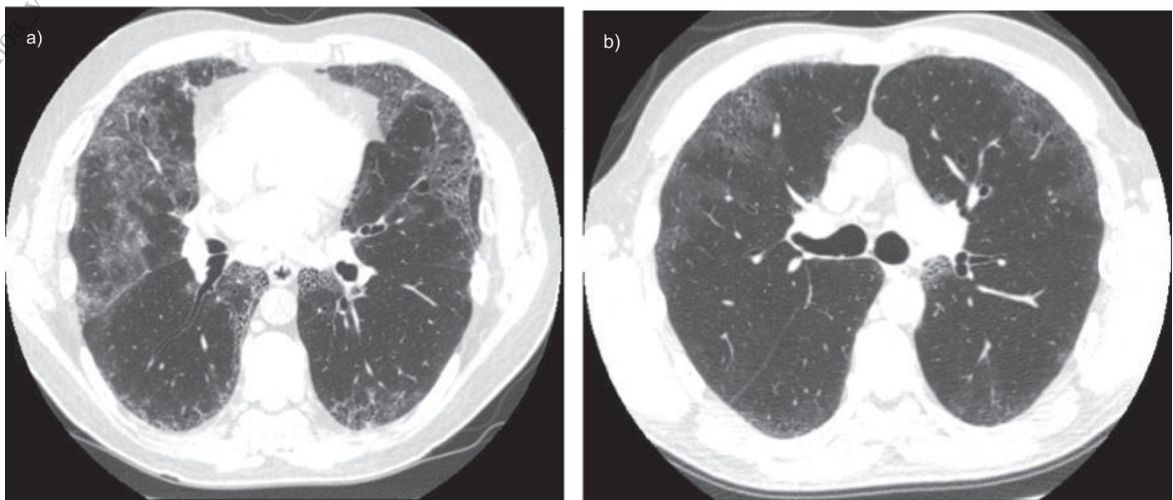
5.2.4.3. Chẩn đoán hình ảnh[8, 22]

Phim HRCT có vai trò quan trọng trong chẩn đoán với các tổn thương kính mờ lan tỏa không đồng nhất tương ứng với các tổn thương thâm nhập đại thực bào ở phế nang và dày các vách liên phế nang. Có thể phối hợp tổn thương xơ hóa tổ chức kẽ với các tổn

thương kén nhỏ hoặc các dải xơ. Phân bố các tổn thương thường ở ngoại vi sát thành ngực và ở phần thấp của phổi.



Hình 5.10. Từ trái qua phải: Phân bố tổn thương (vùng màu cam). Tổn thương trên HRCT với tổn thương kính mờ (vùng xám), Các dải xơ và kén khí nhỏ (màu xanh dương và xanh lá cây)[125].



Hình 5.11. Hình ảnh chụp cắt lớp vi tính lớp mỏng độ phân giải cao của DIP: tổn thương kính mờ ở vùng ngoại vi hai bên và phân bố đối xứng cùng với các tổn thương mờ dạng dải[126]

Chức năng hô hấp

Hầu hết NB có rối loạn thông khí hạn chế với dung tích phổi toàn phần (TLC) và dung tích sống gắng sức (FVC) giảm. DLCO giảm ở hầu hết mọi NB. Hiếm khi gặp rối loạn thông khí tắc nghẽn.

Mô bệnh học[8]

Đặc điểm trên hình ảnh mô bệnh học là sự thâm nhiễm đồng đều của các đại thực bào sắc tố trong khoang phế nang. Các đại thực bào này có bào tương màu nâu vàng, các hạt mịn màu đen. Sự thâm nhiễm này được phân bố đều trong khu vực tổn thương, dẫn đến mô tả ban đầu về DIP trên hình ảnh mô bệnh học là tính đồng nhất đơn điệu. Chính sự đồng nhất của các tổn thương giúp phân biệt DIP với RB-ILD. Các tổn thương trong lòng phế nang đi kèm với sự dày lên của vách phế nang lan tỏa và đồng đều. Sự dày lên của vách phế nang đi kèm với sự lắng đọng collagen và tăng sản của các tế bào phế nang loại 2. Cấu trúc phế nang được duy trì, rất hiếm khi xảy ra hiện tượng xơ hóa nhiều hoặc tổn thương dạng tổ ong. Dạng tổn thương phản ứng giống như DIP khu trú đôi khi có thể gặp những người hút thuốc được chẩn đoán với các bệnh phổi kẽ khác như IPF, RB-ILD, viêm phổi kẽ không đặc hiệu (NSIP), viêm phổi tăng bạch cầu ái toan, xuất huyết phổi mạn tính.

5.2.4.4.Chẩn đoán[8, 125]

Tương tự như RB-ILD, chẩn đoán xác định DIP dựa vào các biểu hiện lâm sàng, tiền sử hút thuốc và tổn thương trên giải phẫu bệnh từ bệnh phẩm sinh thiết ngoại khoa. Vì tổn thương giống DIP có thể gặp ở các bệnh phổi lan tỏa khác, nên phải xem xét khả năng xảy ra sai sót khi lấy mẫu. Khi không có bằng chứng trên giải phẫu bệnh, chẩn đoán dựa vào các dấu hiệu lâm sàng và các tổn thương trên HRCT. Tiền sử hút thuốc chủ động là một thông tin hỗ trợ cho chẩn đoán, nhưng có đến 20% số NB DIP là người không hút thuốc.

5.2.4.5.Điều trị và tiên lượng[8]

Việc ngừng hút thuốc là rất quan trọng và cần được khuyến khích ở tất cả những NB DIP đang hút thuốc. Phần lớn NB DIP cho thấy sự ổn định hoặc cải thiện khi điều trị bằng corticosteroid. Tuy nhiên, khi giảm hoặc ngừng sử dụng corticosteroid, tất cả NB đều tái phát. Ý kiến chuyên gia hiện tại ủng hộ thử nghiệm điều trị corticosteroid liều vừa phải (40–60 mg prednisone) trong 2 tháng, sau đó giảm dần trong 2 tháng sau đó.

DIP có tiên lượng tốt. Tỷ lệ sống sót sau 10 năm được báo cáo lên đến 100% với thời gian sống thêm trung bình là 12 năm kể từ khi chẩn đoán. Tuy nhiên, một số ít NB có thể tiến triển thành xơ hóa với tổn thương dạng tổ ong và làm giảm thời gian sống thêm. Một số trường hợp phát hiện ung thư phổi trong quá trình theo dõi sau khi được chẩn đoán, có khả năng do cùng chia sẻ yếu tố nguy cơ chung là hút thuốc lá.

5.3.Bệnh phổi kẽ trong bệnh lý mô liên kết (CTD-ILD)

5.3.1.Bệnh phổi kẽ trong viêm khớp dạng thấp

5.3.1.1.Khái niệm chung

- Viêm khớp dạng thấp (RA) là bệnh lý viêm khớp tự miễn, đặc trưng bởi tình trạng viêm mạn tính màng hoạt dịch ở nhiều khớp và những tổn thương ngoài khớp.
- Bệnh phổi kẽ (ILD) là tổn thương phổi thường gặp nhất trong RA. Bệnh phổi kẽ liên quan đến RA (RA-ILD), không bao gồm độc tính phổi do thuốc, thường có sự kết hợp của một số dạng tổn thương mô học với bệnh cảnh khác nhau về lâm sàng, hình ảnh học, đáp ứng điều trị và diễn tiến. Các yếu tố nguy cơ mắc RA-ILD: Bệnh RA nặng, nam giới, tuổi cao, hút thuốc lá, nồng độ cao các tự kháng thể RF và anhti-CCP, bất thường gen *MUC5B*[127, 128].
- Các dạng tổn thương bệnh học RA-ILD thường gặp nhất là viêm phổi kẽ thông thường (UIP) và viêm phổi kẽ không đặc hiệu (NSIP). Các dạng khác: viêm phổi tổ chức hóa (OP), viêm phổi kẽ lympho bào, viêm phổi kẽ bong vảy và tổn thương phế nang, liên quan với viêm phổi kẽ cấp.

5.3.1.2.Dịch tể học của RA-ILD

- RA-ILD thường không triệu chứng và tỷ lệ ghi nhận phụ thuộc vào phương pháp đánh giá và mức độ nặng của RA trong các quần thể nghiên cứu.
- Tỷ lệ RA-ILD theo các nghiên cứu dao động từ 5-50%. RA-ILD có ý nghĩa lâm sàng chiếm ~10% NB RA[127, 128].

5.3.1.3.Đặc điểm lâm sàng[128]

- RA-ILD thường xuất hiện ở NB đã có bệnh RA được xác lập rõ và xuất hiện sau khởi phát bệnh khớp trong vòng 5 năm. Các triệu chứng của ILD thường khởi phát xung quanh 50-60 tuổi. Khoảng ~20% NB ILD xuất hiện trước biểu hiện khớp.

- Biểu hiện lâm sàng của RA-ILD phụ thuộc mức độ tổn thương phổi. Triệu chứng thường xuất hiện từ từ, bao gồm khó thở khi gắng sức và ho khan kéo dài. Nhận diện khó thở khi gắng sức có thể chậm trễ do NB thường có hạn chế vận động, một khi gắng sức do bệnh lý khớp.
- Ở NB thể UIP, các triệu chứng thường xuất hiện muộn khi xơ phổi đã lan rộng. Ngược lại, khởi phát rầm rộ, cấp tính được ghi nhận ở một số NB có hội chứng Hamman-Rich tiến triển nhanh, có dạng tổn thương bệnh lý của viêm phổi kẽ cấp tính. Ít gặp hơn, NB có thể có sốt, đau ngực.
- Các dấu hiệu thực thể thường không thấy ở giai đoạn sớm. Rạn nổ đáy phổi hiện diện ở trên 75% NB; các dấu hiệu của tăng áp phổi và suy hô hấp có thể xuất hiện muộn trong quá trình của bệnh. Ngón tay dùi trống thường thấy ở NB có RA-ILD dạng UIP, nhưng rất hiếm gặp ở NB có các dạng RA-ILD khác.

5.3.1.4. Cận lâm sàng

Xét nghiệm máu[128]

Công thức máu có thể thấy các bất thường như tăng bạch cầu do nhiễm khuẩn, giảm bạch cầu (do thuốc), tăng bạch cầu ái toan (khả năng phản ứng thuốc)

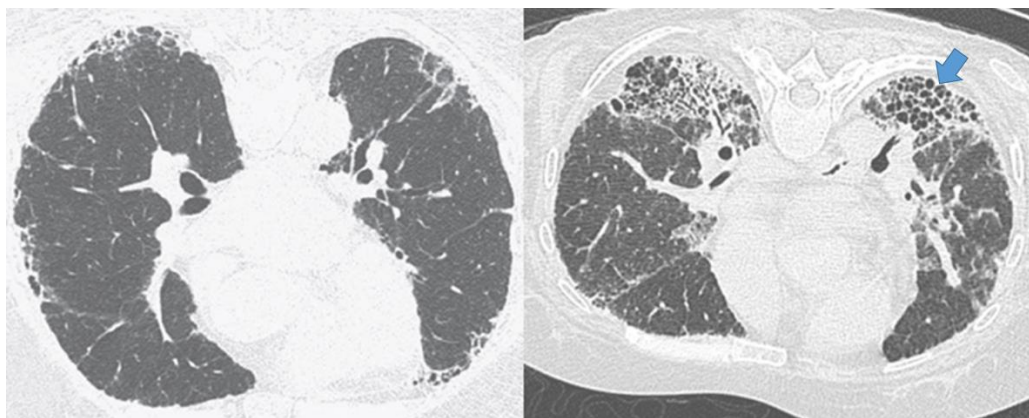
- Xét nghiệm RF, anti-CCP và các tự kháng thể khác nếu cần. Hầu hết (>90%) NB RA kèm ILD có RF và anti-CCP dương tính.
- Các dấu ấn viêm như tốc độ lắng máu, CRP có tương quan với mức độ hoạt động của RA, tuy nhiên vai trò trong đánh giá ILD chưa rõ.

X quang ngực

- X quang có thể bình thường với ILD nhẹ hoặc giai đoạn sớm.
- Các bất thường có thể thấy gồm các thâm nhiễm kiểu kính mờ đáy phổi, hình ảnh mờ dạng lưới và hình ảnh tổ ong. Ở giai đoạn trễ, có thể có các thay đổi gợi ý tăng áp phổi.

HRCT[109, 129]

- Thường cần thiết chụp HRCT cho mọi NB có triệu chứng, bất thường chức năng hô hấp, hoặc có bất thường X quang ngực gợi ý bệnh lý nhu mô phổi lan tỏa.
- Các thay đổi có thể thấy gồm giãn phế quản (do co kéo), hình ảnh kính mờ, kính mờ hình giải, hình ảnh tổ ong. Hình thái hay gặp nhất trên HRCT là UIP, kế đến là NSIP.



Hình 5.12. Hình ảnh tổn thương xơ phổi dạng tổ ong (mũi tên) và dày tổ chức kẽ dạng lưới vùng ngoại vi phổi sát thành ngực ở NB viêm khớp dạng thấp (hình thái UIP)

Đo chức năng hô hấp

Các bất thường liên quan đến ILD gồm suy giảm các thể tích phổi, giảm dung tích khuếch tán đối với carbon monoxide (DL_{CO}), giảm bão hòa oxy khi gắng sức hoặc ở giai đoạn trễ giảm oxy máu lúc nghỉ. Khi đánh giá theo thời gian, những thay đổi có ý nghĩa lâm sàng bao gồm giảm $FVC \geq 10\%$ hoặc giảm $DL_{CO} \geq 15\%$.

Rửa phế quản phế nang (BAL)

Vai trò chính của BAL là để loại trừ bệnh lý phổi lan tỏa khác ngoài RA-ILD, chẳng hạn viêm phổi bạch cầu ái toan cấp, xuất huyết phế nang, bệnh ác tính, nhiễm khuẩn cơ hội hoặc không điển hình. BAL thường có bất thường trong RA-ILD, nhưng không đặc hiệu. Ở NB có bằng chứng lâm sàng của RA-ILD, thường thấy tăng số lượng tế bào, tăng bạch cầu trung tính và đôi khi có bạch cầu ái toan.

Sinh thiết phổi

Do thay đổi trên HRCT tương quan chặt chẽ với các dạng tổn thương mô bệnh học ILD, sinh thiết phổi hiếm khi cần thiết trong RA-ILD. Tuy vậy, khi các thăm dò khác không cho phép chẩn đoán chắc chắn thể bệnh ILD (ví dụ UIP) và bệnh phổi có biểu hiện đáng kể trên lâm sàng hoặc tiến triển, việc sinh thiết phổi có thể cần thiết.

5.3.1.5. Chẩn đoán

Chẩn đoán RA

Để chẩn đoán sớm RA, thông thường dựa vào tiêu chuẩn phân loại của Hội Thấp khớp học Hoa Kỳ (ACR) và Liên đoàn chống Thấp khớp Châu Âu (EULAR) năm 2010[130].

Bảng 5.4. Tiêu chuẩn chẩn đoán RA theo ACR/EULAR 2010

Đối tượng là các NB: 1) Có ít nhất 1 khớp được xác định viêm màng hoạt dịch trên lâm sàng và 2) Viêm màng hoạt dịch khớp không do các bệnh lý khác.	
Tổn thương khớp (0-5 điểm)	
• 1 khớp lớn (khớp vai, khuỷu tay, háng, gối, cổ chân)	0
• 2-10 khớp lớn	1
• 1-3 khớp nhỏ (khớp cổ tay, bàn ngón tay, ngón gàn, bàn ngón chân)	2
• 4-10 khớp nhỏ (không tính khớp lớn)	3
• >10 khớp (ít nhất 1 khớp nhỏ)	5
Huyết thanh học (0-3 điểm)	
• RF <u>và</u> anti-CCP âm tính	0
• RF <u>hoặc</u> anti-CPP (+) thấp	2
• RF <u>hoặc</u> anti-CPP (+) cao (>3 lần giới hạn trên bình thường)	3
Đáp ứng viêm cấp (0-1 điểm)	
• CRP <u>và</u> tốc độ máu lắng bình thường	0

•CRP <u>hoặc</u> tốc độ máu lắng bất thường	1
<i>Thời gian có triệu chứng (0-1 điểm)</i>	
•<6 tuần	0
•≥6 tuần	1
<i>Chẩn đoán xác định RA nếu ≥6 điểm. Nếu số điểm <6: NB có thể đáp ứng đủ tiêu chuẩn nếu các triệu chứng dần dần xuất hiện thêm (tích lũy).</i>	

Chẩn đoán RA-ILD:

Nhìn chung chẩn đoán chủ yếu dựa trên sự kết hợp lâm sàng, HRCT và loại trừ các bệnh lý khác như nhiễm khuẩn, độc tính phổi do thuốc và bệnh ác tính. Thường nghi ngờ RA-ILD khi NB RA xuất hiện khó thở, ho, có ran khi nghe phổi, hoặc bất thường khi đo chức năng hô hấp hoặc trên X quang ngực.

Trong 1 số trường hợp, ILD là biểu hiện đầu tiên của bệnh, BN chưa có các triệu chứng tổn thương khớp, cần thực hiện các xét nghiệm tự kháng thể để tiếp cận chẩn đoán. Trong các trường hợp đó, triệu chứng khớp có thể xuất hiện sau đó 2 – 3 năm.

Đánh giá NB nghi ngờ bị RA-ILD bao gồm xét nghiệm, chẩn đoán hình ảnh, đo chức năng hô hấp và đôi khi rửa phế quản, rất hiếm khi phải sinh thiết phổi. Phân loại thể bệnh RA-ILD có thể dựa vào tổn thương điển hình trên HRCT hoặc sinh thiết phổi[109, 129, 131].

Chẩn đoán phân biệt

- **Độc tính phổi do thuốc:** Tổn thương phổi do thuốc có thể xuất hiện với hầu hết các thuốc điều trị RA, như NSAIDs, methotrexate và các thuốc sinh học (ức chế TNF, IL-6, rituximab). Bước quan trọng khi đánh giá khả năng độc tính phổi do thuốc là tạm ngưng thuốc nghi ngờ và quan sát xem có sự cải thiện trong vòng vài ngày hoặc vài tuần sau đó hay không.
- **Nhiễm khuẩn cơ hội:** Nhiễm khuẩn cơ hội là biến chứng được biết rõ của các liệu pháp ức chế miễn dịch điều trị RA.
- **Viêm phổi tăng cảm:** Lâm sàng, hình ảnh học và đặc trưng mô bệnh học của viêm phổi tăng cảm mạn tính tương tự như kiểu UIP của RA-ILD. Bất thường điển hình trên chẩn đoán hình ảnh của viêm phổi tăng cảm bán cấp (vì nốt lan tỏa, kính mờ) cũng có thể thấy ở một số NB RA và viêm phổi tổ chức hóa.

5.3.1.6. Điều trị

Điều trị Viêm khớp dạng thấp: theo hướng dẫn của ACR/EULAR

Điều trị RA-ILD

Các nguyên tắc chung

- NB cần được tư vấn bỏ hút thuốc.
- Điều trị và chiến lược theo dõi RA-ILD có thể dựa trên cách tiếp cận mới trong các hướng dẫn cho viêm phổi kẽ vô căn[127, 128, 132],
- + **NB không triệu chứng và có RA-ILD nhẹ:** Theo dõi và không cần điều trị đặc hiệu, ngoài điều trị bệnh lý khớp. Theo dõi qua đánh giá lâm sàng, đo chức năng hô hấp, x quang ngực (HRCT nếu cần) mỗi 6-12 tháng, hoặc sớm hơn nếu triệu chứng xấu đi.
- + **NB có dạng UIP/IPF và ổn định về triệu chứng, chức năng hô hấp và HRCT:** Có thể theo dõi mà không cần điều trị đặc hiệu ngoại trừ điều trị bệnh lý khớp. Tuy nhiên, cần theo dõi chặt chẽ để phát hiện bệnh xơ phổi tiến triển. Thông thường nhóm bệnh này là những người lớn tuổi và bệnh RA-ILD ít khả năng đáp ứng với glucocorticoid (GC) hoặc thuốc ức chế miễn dịch. Cần duy trì các thuốc điều trị bệnh khớp nếu có chỉ định, có thể ngừng bất kỳ thuốc nào nếu nghi ngờ gây độc tính phổi.

Tiếp cận điều trị với GC và thuốc ức chế miễn dịch[132]

- Các yếu tố giúp tiên đoán việc điều trị RA-ILD với GC và/hoặc ức chế miễn dịch có thể bao gồm tuổi còn trẻ, dạng tổn thương mô bệnh học không phải UIP và xu hướng xấu đi của các triệu chứng, chức năng hô hấp hoặc HRCT trong vòng 3-6 tháng trước đó. Quyết định điều trị cũng phụ thuộc vào bệnh lý đồng mắc.
- Một số chuyên gia chủ trương điều trị cả những NB chọn lọc có RA-ILD và dạng UIP trên chẩn đoán hình ảnh, tuổi trẻ, thời gian mắc ILD ngắn và chức năng hô hấp xấu đi và không có bệnh lý đồng mắc phức tạp.
- NB với các dạng RA-ILD viêm phổi tổ chức hóa, NSIP và viêm phổi kẽ lympho bào có khả năng đáp ứng với điều trị GC và thuốc ức chế miễn dịch.

Liệu pháp GC

- *Chỉ định:* NB RA-ILD có triệu chứng, có bằng chứng của suy giảm chức năng hô hấp tiến triển, dạng tổn thương mô bệnh học khả quan (không phải UIP trên HRCT hoặc sinh thiết) và không bằng chứng nhiễm khuẩn ở phổi.
- *Liều lượng:* Uống liều tương đương prednisolon ~0,5 mg/kg/ngày, không nên quá 60 mg/ngày. Đáp ứng nếu có thường thấy trong vòng 1-3 tháng. Giảm liều GC dần tới liều duy trì ~10 mg/ngày khi bắt đầu có đáp ứng, dựa vào thay đổi triệu chứng và đo chức năng hô hấp. Trong trường hợp bệnh nặng, tiến triển nhanh, sau khi loại trừ nhiễm khuẩn, có thể dùng GC liều cao tĩnh mạch hoặc liều xung (pulse), giống thể bệnh cấp tính.

Thuốc ức chế miễn dịch[127, 132]

- NB không đáp ứng với GC đơn thuần có thể có ích khi phối hợp thêm với thuốc ức chế miễn dịch như mycophenolate, azathioprine, hoặc cyclophosphamide (CYC).
- Sau khi loại trừ nhiễm khuẩn, hoặc độc tính do thuốc là nguyên nhân của thất bại đáp ứng điều trị, có thể thêm 1 thuốc ức chế miễn dịch với liều GC đang dùng. Việc bổ sung thuốc ức chế miễn dịch cũng có thể giúp NB giảm được liều GC.
- + Azathioprine: Liều thông thường ~2 mg/kg/ngày, uống; nên bắt đầu với liều 25-50 mg/ngày, tăng dần liều sau 2 tuần, tối đa 3 mg/kg (200 mg)/ngày.
- + Mycophenolate mofetil: Ban đầu 250 mg x 2/ngày, sau tăng lên 1.5 - 2 g/ngày
- + Cyclophosphamide: Truyền tĩnh mạch (500-1000 mg/m²/tháng x 6 tháng); hoặc uống (1-2 mg/kg/ngày). Do khả năng độc tính, CYC chỉ nên dành cho các trường hợp nặng hoặc kháng trị, thời gian điều trị nên giới hạn 6 tháng.

Việc sử dụng các thuốc chống thấp khớp làm thay đổi bệnh (DMARDs)

- Methotrexate (MTX): Trước đây thường khuyến cáo tránh dùng MTX cho NB RA có ILD do lo ngại thuốc có thể thúc đẩy xơ hóa phổi tiến triển. Thực ra tình trạng tăng cảm với MTX là rất hiếm và các bằng chứng sau này cho thấy MTX không làm RA-ILD xấu đi; thậm chí, thuốc có thể có tác dụng bảo vệ khỏi sự xuất hiện của bệnh lý ILD. Vì vậy không cần thiết phải tránh MTX cho NB RA-ILD nếu thấy việc sử dụng là thích hợp và hiệu quả để điều trị bệnh lý khớp.
- Hydroxychloroquine (HCQ): HCQ được sử dụng hiệu quả với mycophenolate, nhưng không bao giờ sử dụng đơn độc cho RA-ILD.

Xơ phổi tiến triển[127, 132, 133]

Với NB có đặc điểm của bệnh xơ phổi tiến triển (dựa trên lâm sàng, HRCT, FVC) xem xét chỉ định thuốc kháng xơ. Một số bằng chứng từ thử nghiệm lâm sàng cho thấy liệu

pháp kháng xơ với nintedanib làm chậm suy giảm FVC ở NB ILD có kiểu hình xơ phổi tiến triển, trong đó có RA-ILD. Liều nintedanib cho NB RA-ILD tương tự như với IPF (150 mg x 2 lần/ngày).

Thể bệnh cấp tính

Một số ít NB xuất hiện ILD tiến triển nhanh hoặc viêm phổi tổ chức hóa như là biến chứng của RA, sau khi loại trừ nhiễm khuẩn và độc tính phổi do thuốc có thể tiếp cận điều trị phác đồ cho các thể đặc biệt của ILD (viêm phổi kẽ cấp, viêm phổi tổ chức hóa). NB thường có hoặc có nguy cơ suy hô hấp cấp, điều trị bao gồm liệu pháp xung methylprednisolone 1g/ngày, truyền TM trong 3 ngày, sau đó duy trì liều GC trung bình đến thấp. Có thể phối hợp với thuốc ức chế miễn dịch như cyclophosphamide hoặc azathioprine.

Các liệu pháp điều trị khác

- Các thuốc sinh học có hiệu quả trong điều trị RA (rituximab, anti-TNF, tocilizumab) cũng có bằng chứng cho thấy có thể có ích trong cải thiện RA-ILD[134].
- Ghép phổi: Ghép phổi có thể là một lựa chọn cho giai đoạn cuối của RA-ILD.
- Các biện pháp hỗ trợ: Liệu pháp oxy, trị liệu và phục hồi chức năng hô hấp, điều trị các biến chứng và bệnh lý kèm theo.

5.3.1.7. Theo dõi và tiên lượng

Theo dõi

- Theo dõi đáp ứng điều trị mỗi một đến 3 tháng qua khám lâm sàng, X quang ngực và đo chức năng hô hấp, nghiệm pháp 6 phút đi bộ kèm theo dõi bão hòa oxy. HRCT có thể xem xét mỗi 1-2 năm hoặc sớm hơn tùy diễn biến lâm sàng.
- Theo dõi các tác dụng phụ của thuốc: Độc tính trên huyết học, gan, thận tiết niệu, độc tính phổi do thuốc, nhiễm khuẩn, dự phòng loãng xương, bệnh ác tính.

Tiên lượng

Tiên lượng RA-ILD phụ thuộc vào hình thái tổn thương bệnh học và mức độ nặng của suy giảm chức năng hô hấp, mức độ xơ phổi trên HRCT. Nhìn chung, thể UIP trên chẩn đoán hình ảnh có nguy cơ cao bị ILD tiến triển. Tốc độ suy giảm chức năng hô hấp ở NB theo dõi trung vị sau 3,3 năm: 1/3 đòi hỏi liệu pháp oxy, 40% xuất hiện DL_{CO} <40%, 22% xuất hiện FVC<50% trong vòng 5 năm sau khi chẩn đoán ILD[131, 135].

5.3.2. Bệnh phổi kẽ trong xơ cứng bì toàn thể

5.3.2.1. Khái niệm

Xơ cứng bì toàn thể hay còn gọi là bệnh xơ cứng hệ thống là một bệnh mô liên kết tự miễn với các rối loạn miễn dịch và xơ hóa tiến triển gây xơ cứng da và tổn thương các tạng[136].

Bệnh phổi kẽ là một biểu hiện lâm sàng thường gặp trong xơ cứng bì, là một trong hai loại tổn thương phổi chủ yếu thường gặp ở NB và là những nguyên nhân chủ yếu gây tử vong cho NB[11, 136].

5.3.2.2. Dịch tễ học

Xơ cứng bì được xếp vào nhóm bệnh hiếm gặp với tỷ lệ gặp trung bình trên thế giới từ 40 đến 320 trường hợp trên một triệu người tùy từng vùng địa lý. Bệnh phổi kẽ là biểu hiện thường gặp ở NB xơ cứng bì với biểu hiện từ 30-40% trên lâm sàng, 80% trên chụp phổi cắt lớp vi tính độ phân giải cao và tới 90% các trường hợp trên tử thi[11, 136, 137].

5.3.2.3. Yếu tố nguy cơ

Hiện nay, các nguy cơ được biết làm tăng khả năng tổn thương và tiến triển bệnh phổi nói chung và bệnh phổi kẽ trong xơ cứng bì bao gồm[11, 136, 137]:

- Nam giới, hút thuốc, người nhiều tuổi, ở những NB có biểu hiện lâm sàng viêm khớp, loét ngón, giãn thực quản, tăng áp lực động mạch phổi, xơ da tiến triển nhanh, có bệnh thận đi kèm và xơ cơ tim.
- Các chất sinh học bao gồm IL-10, kháng nguyên carbohydrate 15-3, CRP, sản phẩm phân đoạn của nitric oxide, protein hóa hướng động monocyte 1.

5.3.2.4. Chẩn đoán

Lâm sàng

Ngoài các biểu hiện lâm sàng thường gặp của xơ cứng bì như xơ cứng da, viêm khớp, hội chứng Raynaud, nuốt nghẹn... NB xơ cứng bì có bệnh phổi kẽ thường biểu hiện mệt mỏi, khó thở khi gắng sức hoặc khi nghỉ, ho khan. Tuy nhiên, cần lưu ý có một tỷ lệ nhất định NB không có triệu chứng gì về hô hấp trên lâm sàng, nhất là giai đoạn sớm của bệnh[136].

Khám thực thể có thể thấy rale nổ ở phổi kèm với các tổn thương trên da ở vùng ngực trong xơ cứng bì[11, 136].

Do chức năng hô hấp có giảm dung tích sống gắng sức. Khả năng trao đổi khí giảm thể hiện sự thay đổi khả năng khuếch tán khí carbon monoxide ở các mức độ khác nhau. Trường hợp giảm dung tích sống gắng sức và khả năng khuếch tán khí không tỷ lệ với nhau có thể do tổn thương mạch máu phổi đi kèm[11, 136].

Chụp cắt lớp vi tính độ phân giải cao (HRCT)

Các tổn thương thường gặp của bệnh phổi kẽ ở NB xơ cứng bì trên chụp cắt lớp vi tính phổi độ phân giải cao bao gồm:

Viêm phổi kẽ không đặc hiệu (NSIP) gặp trong 80% các trường hợp với hình ảnh kính mờ vùng ngoại vi và đáy phổi nhưng không xuất hiện ở vùng sát màng phổi (subpleural sparing), đôi khi có xen kẽ các tổn thương dạng lưới nốt hay xơ hóa phổi tập trung chủ yếu ở ngoại vi phổi hoặc dưới màng phổi[11, 138]. Tổn thương tập trung chủ yếu ở thùy dưới và phía sau phổi, có thể có dày màng phổi và tràn dịch khoang màng phổi. Có thể có các nốt nhỏ ở trung tâm tiểu thùy thực chất là tình trạng giãn phế quản thể nang. Thường kèm theo tình trạng giãn thực quản. Hầu hết các dấu hiệu hình ảnh đều tiến triển khá chậm theo thời gian [138].



Hình 5.13. Hình ảnh HRCT tổn thương phổi ở NB xơ cứng bì toàn thể với hình ảnh NSIP, gồm kính mờ, xơ hóa tổ chức kẽ liên tiểu thùy phân bố chủ yếu ở ngoại vi phần thấp hai phổi[138]

Giải phẫu bệnh

Xét nghiệm dịch rửa phế quản có thể giúp hỗ trợ chẩn đoán bệnh phổi kẽ trong xơ cứng bì. Biểu hiện viêm phế nang thể hiện qua việc tăng số lượng tế bào đại thực bào phế nang, tăng số lượng và tỷ lệ phần trăm bạch cầu đa nhân trung tính và bạch cầu ái toan[11].

Sinh thiết phổi không cần thiết trong chẩn đoán bệnh phổi kẽ trong bệnh xơ cứng bì và các tổn thương cũng chỉ phản ánh đặc điểm trên các thăm dò hình ảnh. Tổn thương thường gặp nhất trên sinh thiết phổi là thể viêm phổi kẽ không đặc hiệu (NSIP) thể hiện qua các tổn thương tổ chức kẽ phế nang lan tỏa, đồng nhất, ở các mức độ khác nhau qua việc thâm nhiễm mạn tính tế bào lympho và tổ chức xơ. Trong đó thể viêm phổi kẽ xơ hóa gặp nhiều hơn thể viêm phổi kẽ thâm nhiễm tế bào. Viêm phổi kẽ thông thường có tỷ lệ cao thứ hai với các đặc điểm tổn thương dạng mảng với tình trạng xơ hóa không đồng nhất tạm thời, tăng sợi collagen, hình tổ ong và các ổ tập trung nguyên bào sợi. (Xem thêm Chương 2, mục 2.2)

Chẩn đoán xơ cứng bì toàn thể: dựa vào tiêu chuẩn ACR/EULAR 2013. Chẩn đoán bệnh phổi kẽ dựa vào các biểu hiện lâm sàng, đánh giá chức năng hô hấp và các thăm dò hình ảnh đặc biệt là HRCT. Trong một số trường hợp khó khăn có thể cần đến kết quả giải phẫu bệnh dịch rửa phế quản và sinh thiết phổi.

Bảng 5.5. Tiêu chuẩn chẩn đoán xơ cứng bì ACR/EULAR 2013

Nhóm	Phân nhóm	Điểm
Dày da các ngón tay hai bên, lan tỏa gần khớp bàn ngón (TC đủ)		9
Dày da các ngón tay (chỉ tính điểm cao hơn)	Sưng phù các ngón tay	2
	Viêm các ngón tay (xa các khớp bàn ngón nhưng gần các khớp ngón gần)	4
Tổn thương đầu ngón (chỉ tính điểm cao hơn)	Loét đầu ngón	2
	Sẹo đầu ngón	3
Giãn mạch		2

Bất thường mao mạch nền móng		2
Tăng áp lực động mạch phổi và/hoặc bệnh phổi kẽ (tối đa 2 điểm)	Tăng áp lực động mạch phổi Bệnh phổi kẽ	2 2
Raynaud		3
Kháng thể tự miễn liên quan đến SSc (kháng dây tơ, kháng topoisomerase I, anti-Scl-70, kháng RNA polymerase III)	Kháng dây tơ Kháng topoisomerase I [anti-Scl-70] Kháng RNA polymerase III	3
NB có ≥ 9 điểm được chẩn đoán xơ cứng bì		

Sàng lọc bệnh phổi kẽ do xơ cứng bì

Do tình trạng nặng và tỷ lệ tử vong cao của bệnh phổi kẽ trong xơ cứng bì, quá trình sàng lọc chẩn đoán đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán sớm bệnh và điều trị hiệu quả bệnh. NB cần được sàng lọc qua hỏi và khám lâm sàng kỹ lưỡng, đánh giá chức năng hô hấp, chụp cắt lớp vi tính phổi lớp mỏng độ phân giải cao.

NB mới được chẩn đoán xơ cứng bì nên được đánh giá chức năng hô hấp và kiểm tra lại 3 - 6 tháng 1 lần trong 3 - 5 năm tiếp theo. 3 - 5 năm sau khi phát hiện bệnh, NB nên được kiểm tra bằng hô hấp kế và khuếch tán khí mỗi năm một lần hoặc thường xuyên hơn ở các NB đã được chẩn đoán bệnh phổi kẽ tùy thuộc vào tình trạng lâm sàng của NB[136].

5.3.2.5. Điều trị

Dự phòng chung: Các NB bị bệnh phổi kẽ do xơ cứng bì cần được điều trị và dự phòng một số bệnh lý có liên quan hoặc làm nặng thêm tình trạng tổn thương phổi[136].

Điều trị hội chứng trào ngược dạ dày thực quản bằng điều chỉnh lối sống, dùng thuốc ức chế bơm proton hoặc kháng thụ thể histamine 2. Tiêm vaccine phòng influenza và phế cầu. Thở ô xy hỗ trợ chỉ định tương tự các trường hợp bệnh phổi khác. Các biện pháp phục hồi chức năng.

Thuốc ức chế miễn dịch

- Glucocorticoid liều thấp đến trung bình (tương đương 30 mg prednisolone) có hiệu quả làm ổn định và cải thiện tình trạng bệnh. Liều cao glucocorticoid có thể chỉ định trong một số trường hợp bệnh nặng, tiến triển. NB cần được theo dõi sát để phòng tổn thương thận do sử dụng glucocorticoid kéo dài, đặc biệt với liều trung bình và cao[11, 136, 137].
- Cyclophosphamide đường uống với liều tối đa 2 mg/kg cân nặng/ngày hoặc đường truyền tĩnh mạch với liều 500 - 1.000 mg/m²/tháng từ 6 tháng đến 1 năm
- Mycophenolate mofetil với liều có thể tới 3 g/ngày trong 12 - 24 tháng[11, 136, 139].
- Azathioprine liều khởi đầu 50 mg/ngày, sau đó tăng lên 100 mg/ngày[11, 136, 139].

Thuốc sinh học

- Rituximab, thuốc ức chế lympho B có tác dụng cải thiện tổn thương phổi và chức năng hô hấp ở NB bệnh phổi kẽ do xơ cứng bì trong một số thử nghiệm lâm sàng gần đây[11, 136, 137].
- Tocilizumab, thuốc ức chế interleukin 6 cũng cho thấy hiệu quả tốt trong cải thiện tổn thương phổi kẽ trong xơ cứng bì ở một số nghiên cứu được công bố[11, 136, 137].

Thuốc chống xơ hóa

Nintedanib là thuốc ức chế tyrosine kinase, được chỉ định trong các trường hợp bệnh phổi kẽ nguyên phát cũng cho thấy có tác dụng với tổn thương phổi kẽ trong xơ cứng bì với liều 150 mg, 2 lần/ngày[11, 136].

Ghép phổi

Là biện pháp điều trị cuối cùng được chỉ định cho các trường hợp bệnh phổi kẽ và tăng áp lực động mạch phổi nặng, không đáp ứng với các biện pháp điều trị thông thường[11, 137].

5.3.2.6. Tiên lượng

Bệnh phổi kẽ trong xơ cứng bì nếu được chẩn đoán và điều trị sớm có kết quả tốt, thời gian sống trung bình có thể đạt 15 năm sau khi chẩn đoán.

Cần chú trọng và giảm nhẹ những yếu tố nguy cơ nặng bệnh trong quá trình chẩn đoán và điều trị.

Các NB có biểu hiện lâm sàng nặng như xơ da tiến triển, viêm nhiều khớp, viêm ngón, tổn thương thực quản; chức năng hô hấp giảm; tổn thương xơ hóa nhiều trên HRCT, tăng áp lực động mạch phổi thường có tiên lượng xấu. Chẩn đoán sớm và điều trị tích cực có thể giúp cải thiện tiên lượng bệnh ở những NB này[11, 137, 139].

5.3.3. Viêm phổi kẽ trong viêm đa cơ và viêm da cơ

5.3.3.1. Khái niệm

Viêm đa cơ và viêm da cơ thuộc nhóm bệnh lý viêm cơ tự miễn nguyên phát, là một nhóm bệnh tổ chức liên kết ít gặp và có biểu hiện triệu chứng lâm sàng đa dạng, không đồng nhất. Bệnh ảnh hưởng đến hệ cơ và nhiều cơ quan khác trong cơ thể như khớp, phổi và tim mạch. Phổi là một trong các tổn thương ngoài cơ hay gặp nhất ở NB viêm đa cơ và viêm da cơ. Mặc dù, viêm phổi kẽ thường kèm theo các biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm của viêm cơ tự miễn, tuy nhiên ở một số ít NB, những biểu hiện về cơ có thể không rõ ràng hoặc xuất hiện muộn. Viêm phổi kẽ cũng có thể là biểu hiện duy nhất của bệnh.

Dịch tể học

Tỷ lệ bị viêm phổi kẽ trong viêm đa cơ và viêm da cơ giao động trong khoảng từ 20-86% tùy theo kết quả của từng nghiên cứu. Ở những nghiên cứu, chụp cắt lớp phổi lớp mỏng có độ phân giải cao (HRCT) được chỉ định để phát hiện sớm bệnh phổi kẽ, thấy có đến 78% các NB có viêm phổi kẽ ở những mức độ khác nhau.

Các yếu tố nguy cơ của viêm phổi kẽ trong viêm đa cơ và viêm da cơ

Cho đến nay, nguyên nhân chính xác của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ chưa rõ ràng. Theo một số nghiên cứu, các tác nhân gây nhiễm trùng, thuốc và một số yếu tố của môi

trường có thể là nguyên nhân gây khởi phát bệnh. Yếu tố gen cũng có một vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của bệnh.

5.3.3.2. Chẩn đoán viêm phổi kẽ trong viêm đa cơ và viêm da cơ

Lâm sàng

Các biểu hiện lâm sàng của viêm phổi kẽ trong viêm đa cơ và viêm da cơ rất đa dạng, từ xơ phổi không có biểu hiện triệu chứng lâm sàng đến viêm phổi kẽ tiến triển nhanh, cấp tính kèm theo hội chứng suy hô hấp cấp (ARDS- adult respiratory distress syndrome). Triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất là ho khan và khó thở khi gắng sức. Không có mối liên quan giữa mức độ nặng của viêm phổi kẽ và mức độ hoạt động của tình trạng viêm cơ. Các biểu hiện lâm sàng của viêm phổi kẽ trong viêm cơ tự miễn thường tiến triển theo 3 thể sau:

- Viêm phổi kẽ tiến triển nhanh và cấp tính trong vài tuần đến vài tháng. NB có hội chứng suy hô hấp cấp (ARDS), tương ứng với bệnh học là tổn thương các phế nang lan tỏa. Chủ yếu gặp ở những NB viêm da cơ thể không điển hình và có kháng thể kháng MDA5 trong huyết thanh.
- Viêm phổi kẽ tiến triển bán cấp hoặc mạn tính, tương ứng với bệnh học là viêm phổi tổ chức hóa hoặc viêm phổi tổ chức hóa kết hợp với viêm phổi kẽ không đặc hiệu. Thể này thường đáp ứng tốt với điều trị corticosteroid.
- Viêm phổi kẽ có xơ phổi tiến triển mạn tính, tương ứng với bệnh học là viêm phổi kẽ không đặc hiệu có xơ phổi hoặc viêm phổi kẽ thông thường. Thể này thường đáp ứng kém với điều trị corticosteroid và các thuốc ức chế miễn dịch (UCMD).

Ngoài những triệu chứng ở phổi, NB có biểu hiện các triệu chứng lâm sàng khác của bệnh viêm cơ tự miễn. Toàn thân: sốt, sút cân. Tổn thương ban ở da trong viêm da cơ: Ban sẩn Gottron, ban màu đỏ tím quanh hốc mắt, bàn tay thợ cơ khí, dấu hiệu khăn choàng ở cổ, loét ở da. Cơ: Yếu cơ vùng góc chi đối xứng 2 bên, có dấu hiệu ghé đầu. Khớp: Đau khớp, viêm khớp.

Các kháng thể kết hợp với viêm phổi kẽ trong viêm đa cơ và viêm da cơ

Trong những kháng thể đặc hiệu của bệnh viêm cơ tự miễn, nhóm kháng thể kháng synthetase và kháng thể kháng MDA5 có liên quan chặt chẽ với sự xuất hiện của viêm phổi kẽ ở các NB viêm đa cơ và viêm da cơ [140, 141].

- Nhóm kháng thể kháng synthetase: Gồm 8 kháng thể khác nhau (Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, KS, Ha, Zo), trong đó hay gặp nhất là kháng thể kháng Jo-1. Trong những kháng thể đặc hiệu của viêm cơ tự miễn, nhóm kháng thể kháng synthetase chiếm tỷ lệ cao nhất.
- Kháng thể kháng MDA5 (CADM-140): Gặp chủ yếu ở những NB viêm da cơ có tổn thương da điển hình nhưng không có hoặc có ít dấu hiệu của viêm cơ trên lâm sàng. Tuy nhiên, khi sinh thiết cơ hoặc làm các xét nghiệm men cơ vẫn có biểu hiện của viêm cơ tự miễn. NB thường có viêm phổi kẽ thể tiến triển nhanh, cấp tính, có thể dẫn đến tử vong. Xét nghiệm chỉ số ferritin trong huyết thanh tăng cao.

Chẩn đoán hình ảnh

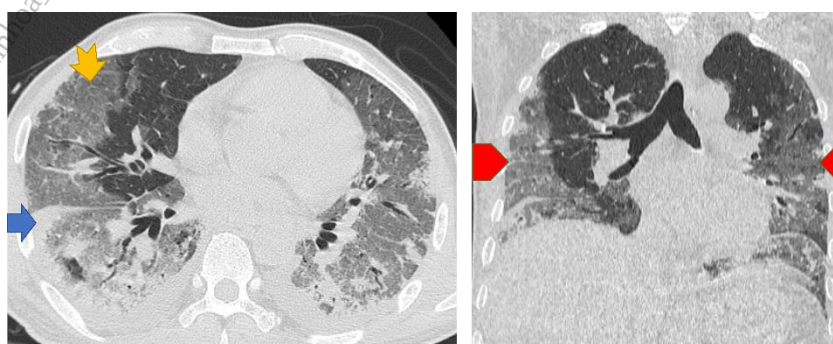
- Chụp Xquang phổi: Có độ nhạy và độ đặc hiệu thấp trong chẩn đoán và theo dõi sự tiến triển của bệnh phổi kẽ ở các NB viêm cơ tự miễn.
- Chụp HRCT: Giúp phát hiện sớm và chẩn đoán chính xác viêm phổi kẽ ở những NB viêm cơ tự miễn. Trên phim HRCT, các tổn thương nhu phổi thường không đồng

nhất gồm: thường gặp nhất là dạng viêm phổi tổ chức hóa (OP) và viêm phổi kẽ không đặc hiệu (NSIP) hoặc chồng lấp 2 dạng. Thâm nhiễm ở vùng đáy và phía sau, hình ảnh đông đặc gặp nhiều hơn hình ảnh tổ ong. Có thể tiến triển xơ phổi.

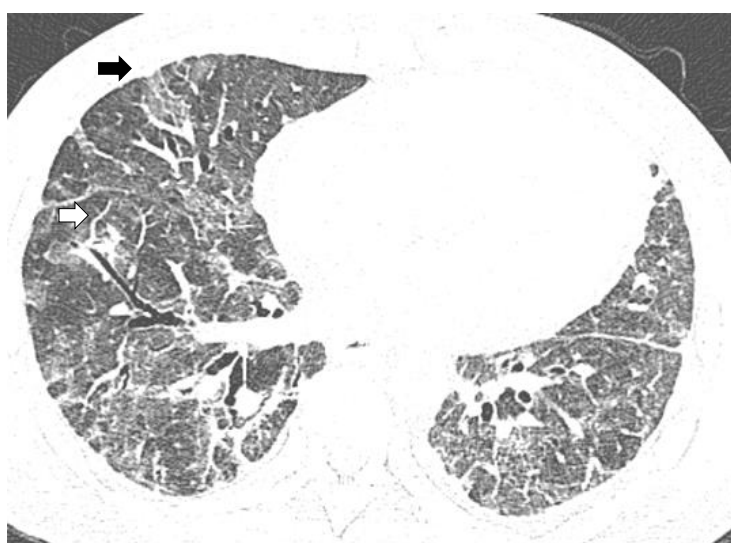
+ Hình ảnh NSIP với tổn thương kính mờ, sự dày lên ở xung quanh các mạch máu và phế quản, dày các tổ chức lưới. Những tổn thương khác như hình tổ ong, giãn phế quản khu trú ít gặp hơn. Trong viêm phổi tổ chức hóa, có những vùng đông đặc ở phổi kết hợp với bờ mạch máu- phế quản bị xóa. Sự kết hợp giữa những vùng đông đặc và dày tổ chức lưới ở phổi rất thường gặp trong viêm phổi kẽ ở NB viêm đa cơ và viêm da cơ, đặc biệt khi NB có khởi phát bệnh cấp tính hoặc bán cấp.

+ Những hình ảnh tổn thương trên phim HRCT có thể giúp tiên lượng viêm phổi kẽ ở NB viêm cơ tự miễn. Tổn thương DAD/AIP ít gặp, có tiên lượng xấu và tỷ lệ tử vong cao. Những tổn thương OP thường đáp ứng với điều trị glucocorticoid và thuốc UCMD.

Xem thêm chương 2, mục 2.1.



Hình 5.14. Phân bố tổn thương AIP chủ yếu ở ngoại vi phần thấp của phổi (mũi tên đỏ) với tổn thương kính mờ lan tỏa (mũi tên vàng) kèm đông đặc nhu phổi (mũi tên xanh)



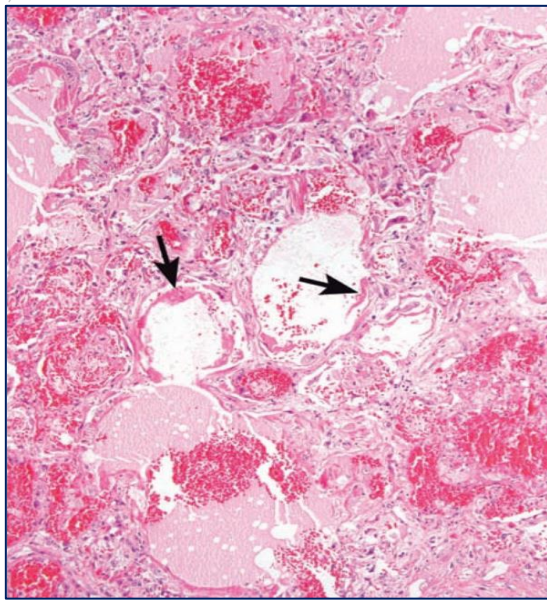
Hình 5.15. Hình ảnh tổn thương phổi trên HRCT ở NB viêm da cơ / viêm đa cơ: Tổn thương kính mờ (mũi tên màu đen) và đông đặc nhu phổi (mũi tên màu trắng)

Mô bệnh học của viêm phổi kẽ trong viêm đa cơ và viêm da cơ

- Tổn thương bệnh học hay gặp nhất của viêm phổi kẽ trong viêm đa cơ và viêm da cơ là thể viêm phổi kẽ không đặc hiệu (NSIP), chiếm tỷ lệ khoảng 80%. Tổn thương đặc trưng gồm: sự thâm nhiễm đồng nhất của các tế bào viêm ở tổ chức kẽ của phổi, lắng đọng collagen ở mức độ trung bình, cấu trúc của phổi vẫn được bảo toàn, hiếm thấy các tế bào xơ non. Trên phim HRCT, có hình ảnh đông đặc kính mờ ở vùng ngoại vi của phổi và sự dày lên của vách nhỏ, xơ hóa ít gặp.
- Thể viêm phổi kẽ thông thường (UIP): Có tình trạng xơ hóa rất nhiều và sự lắng đọng collagen không đồng nhất, trái ngược với viêm phổi kẽ không đặc hiệu. Cấu trúc của phổi bị phá hủy, các tế bào xơ non tập trung thành ổ, có hình ảnh tổ ong và

sự thâm nhiễm các tế bào viêm ở mức độ trung bình. Trên phim HRCT, có hình ảnh tổ ong ở vùng ngoại vi và đáy phổi, sự dày lên lan tỏa của các vách và tình trạng giãn phế quản do co kéo. Trong bệnh viêm cơ tự miễn, thể viêm phổi kẽ thông thường ít gặp hơn, có tiên lượng xấu hơn và ít đáp ứng với các thuốc ức chế miễn dịch so với thể viêm phổi kẽ không đặc hiệu.

- Thể tổn thương các phế nang lan tỏa (DAD/AIP): Là thể tiến triển nhanh nhất và có tiên lượng xấu nhất. Các tế bào viêm thâm nhiễm lan tỏa ở tổ chức kẽ của phổi, có tình trạng phù và tạo thành các màng hyaline, dẫn đến xơ phổi tổ chức hóa. Trên phim HRCT, có hình ảnh đông đặc kính mờ lan tỏa và ở giai đoạn muộn có hình ảnh giãn phế quản do co kéo và hình tổ ong. Bất kỳ một tổn thương nào đầu tiên ở phổi trong bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ cũng có thể tiến triển thành thể tổn thương các phế nang lan tỏa, gây hội chứng ARDS và làm NB tử vong.



Hình 5.16. Hình ảnh tổn thương phế nang lan tỏa: Vách phế nang bị vỡ, lòng chứa nhiều hồng cầu, tế bào viêm và xuất hiện các màng hyalin (mũi tên) [35]

- Thể viêm phổi tổ chức hóa (OP): Đặc trưng bởi sự xuất hiện của các ổ tổ chức hạt trong phế nang và có thể tiến triển gây tắc nghẽn các đường thở nhỏ. Trên phim HRCT, có hình ảnh viêm phổi tổ chức xơ hóa và sự thâm nhiễm khu trú ở 2 bên phổi. Thể này có tiên lượng tốt nhất và đáp ứng với các thuốc ức chế miễn dịch.

Xem thêm Chương 2, mục 2.2.

Các biện pháp thăm dò khác

- Nội soi phế quản và xét nghiệm dịch phế quản: giúp loại trừ các nguyên nhân có thể gây viêm phổi kẽ trong viêm cơ tự miễn như bệnh lý nhiễm trùng, ung thư, tăng phản ứng quá mẫn với thuốc.
- Sinh thiết phổi qua nội soi phế quản: Có thể chỉ định trong những trường hợp chưa rõ chẩn đoán.
- Đo chức năng hô hấp: Ở những NB viêm đa cơ và viêm da cơ có viêm phổi kẽ, khi đo chức năng hô hấp có rối loạn thông khí hạn chế. Những thay đổi bất thường trong chỉ số FVC, TLC và FEV1 cũng có thể do yếu cơ hô hấp ở NB viêm cơ tự miễn. Yếu cơ hô hấp biểu hiện bằng tăng thể tích cận và tỷ lệ FEV1/FVC trong giới hạn bình thường.

5.3.3.3. Điều trị viêm phổi kẽ trong viêm đa cơ và viêm da cơ

Trong điều trị viêm phổi kẽ ở những NB viêm đa cơ và viêm da cơ, glucocorticoid là 1 nhóm thuốc được lựa chọn đầu tiên và thường kết hợp với các thuốc ức chế miễn dịch.

Glucocorticoid

Là thuốc điều trị nền tảng và được lựa chọn đầu tiên trong điều trị viêm phổi kẽ ở NB viêm đa cơ và viêm da cơ.

Prednisolone: Liều lượng 0,5-1mg/kg/ngày, đường uống, trong 3- 8 tuần, sau đó giảm liều từ từ. Trong thể viêm phổi kẽ tiến triển nặng, có thể dùng liệu pháp truyền tĩnh mạch liều cao: Methylprednisolone 500- 1000 mg/ngày trong 3 ngày.

Azathioprine

Là thuốc ức chế miễn dịch, dùng đường uống, liều lượng 2- 3 mg/kg/ngày.

Theo kết quả của các nghiên cứu, 75% NB viêm cơ tự miễn có viêm phổi kẽ đáp ứng tốt với azathioprine khi thuốc được chỉ định đầu tiên và dùng kết hợp với glucocorticoid.

Methotrexat

Thuốc dùng theo đường uống, liều lượng 0,2- 0,3 mg/kg/1 tuần.

Cyclosporine A

Dùng thuốc theo đường uống, liều lượng 2- 4 mg/kg/ngày. Tác dụng phụ: Độc tính với thận nên phải theo dõi chức năng thận thường xuyên khi dùng thuốc.

Tacrolimus

Liều lượng: 0,075mg/kg/ngày, đường uống.

Mycophenolate mofetil

Là thuốc UCMD, thường dùng kết hợp với glucocorticoid. Khoảng 80% các NB viêm đa cơ và viêm da cơ có viêm phổi kẽ đáp ứng với điều trị bằng mycophenolate mofetil.

Liều lượng: 2- 3 g/ngày, đường uống.

Cyclophosphamide

Chỉ định: Các NB viêm đa cơ và viêm da cơ có viêm phổi kẽ thể tiến triển nhanh, hoặc viêm phổi kẽ kháng trị với glucocorticoid và những thuốc ức chế miễn dịch khác.

Truyền tĩnh mạch, liều lượng 600- 700mg/m² da/1 lần truyền- 1 tháng/1 lần trong 6 tháng liên tục, sau đó giãn 2- 3 tháng/1 lần truyền tĩnh mạch. Tổng cả đợt điều trị là 11- 12 lần truyền tĩnh mạch. Tác dụng phụ: Viêm bàng quang chảy máu, viêm- teo buồng trứng, giảm bạch cầu máu, nhiễm trùng cơ hội, ung thư thứ phát.

Rituximab

Là một thuốc sinh học, một kháng thể đơn dòng kháng kháng nguyên CD20 trên bề mặt của tế bào lympho B dẫn đến giảm sự hoạt hóa và chức năng của các tế bào lympho B. Chỉ định: NB viêm cơ tự miễn có viêm phổi kẽ mức độ nặng, tiến triển nhanh hoặc viêm phổi kẽ kháng trị với glucocorticoid và những thuốc ức chế miễn dịch khác. Thường dùng kết hợp với glucocorticoid.

Truyền tĩnh mạch 2 liều, cách nhau 2 tuần, liều lượng 700mg/m² da/1 lần truyền hoặc 1000mg/1 lần truyền. Sau mỗi 6 tháng, có thể truyền thuốc nhắc lại phụ thuộc vào mức độ đáp ứng với điều trị của NB. Tác dụng phụ: Nhiễm trùng cơ hội, rối loạn nhịp tim.

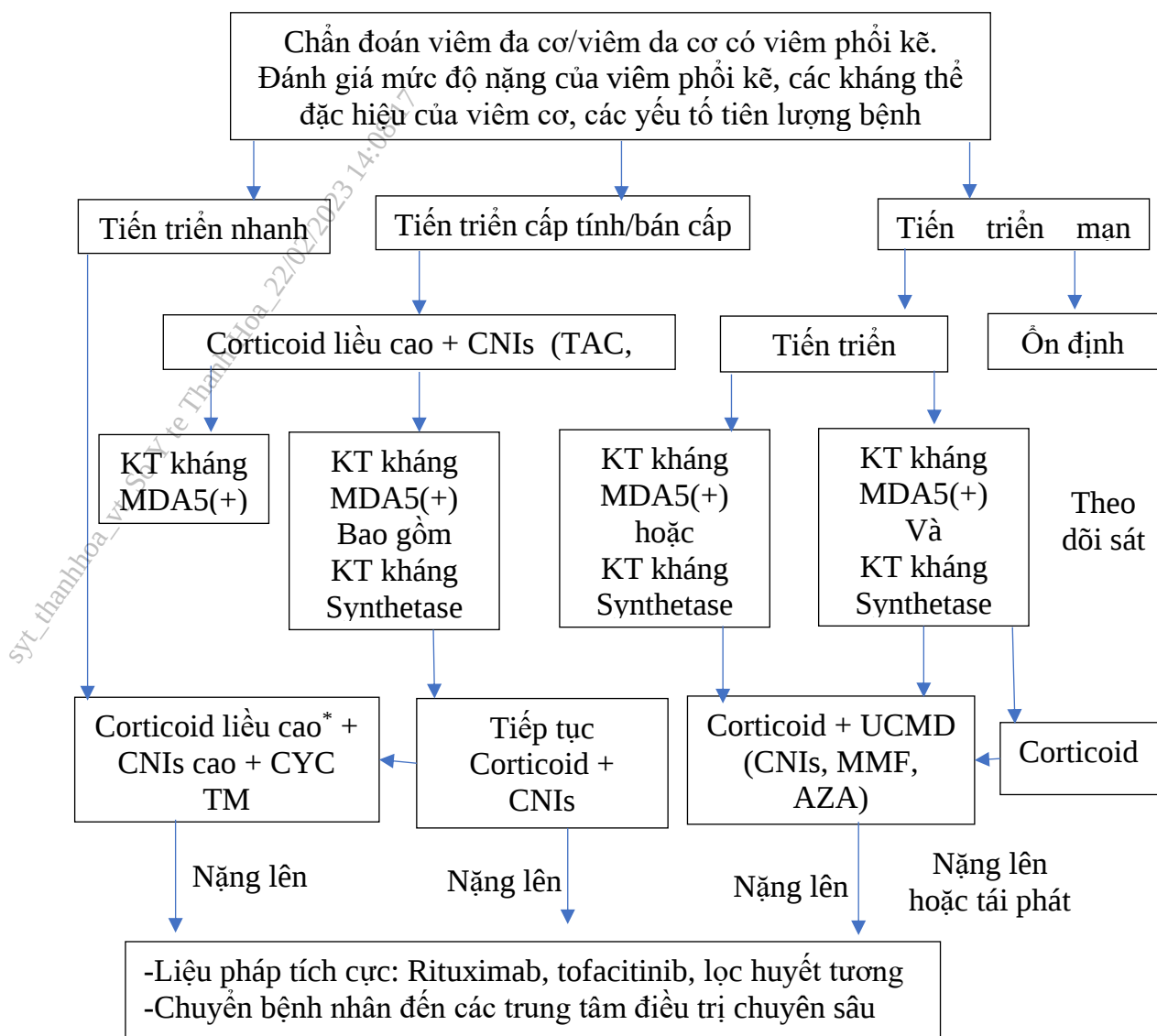
Sự kết hợp các thuốc ức chế miễn dịch trong điều trị viêm phổi kẽ ở NB viêm đa cơ và viêm da cơ

Sự lựa chọn thuốc trong điều trị viêm phổi kẽ ở NB viêm đa cơ và viêm da cơ phụ thuộc vào mức độ nặng và mức độ tiến triển của bệnh ở thời điểm chẩn đoán, thường điều trị kết hợp glucocorticoid liều cao với các thuốc ức chế miễn dịch [142]. Trong điều trị viêm phổi kẽ thể tiến triển nhanh, ưu tiên chọn cyclophosphamide truyền tĩnh mạch hoặc cyclosporine A. Trong điều trị viêm phổi kẽ thể tiến triển mạn tính, ưu tiên chọn methotrexat, mycophenolate mofetil hoặc azathioprine. Immunoglobulin truyền tĩnh mạch ít có hiệu quả trong điều trị viêm phổi kẽ ở NB viêm đa cơ và viêm da cơ nên thuốc ít được chỉ định. (Xem thêm lưu đồ lựa chọn thuốc điều trị).

Có thể kết hợp 2 loại thuốc ức chế miễn dịch để tăng hiệu quả điều trị như: Methotrexat kết hợp với cyclophosphamide, mycophenolate mofetil kết hợp với methotrexat, cyclophosphamide kết hợp với tacrolimus, mycophenolate mofetil kết hợp với cyclophosphamide.

5.3.3.4. Tiên lượng

Ở các NB viêm đa cơ và viêm da cơ, viêm phổi kẽ là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong, đặc biệt với những NB có viêm phổi kẽ thể tiến triển nhanh. Tỷ lệ tử vong trung bình của những NB viêm cơ tự miễn có viêm phổi kẽ là khoảng 14% và tỷ lệ này sẽ cao hơn ở những NB viêm da cơ, có thể lên đến 45%. Trong các thể bệnh của viêm phổi kẽ, thể tiến triển nhanh, cấp tính có tiên lượng xấu nhất do tổn thương nhu phổi lan tỏa, dẫn đến suy hô hấp cấp, có kèm theo hoặc không viêm cơ tiến triển cấp tính. Tỷ lệ tử vong cao giao động từ 50- 75%. Tiên lượng của viêm phổi kẽ ở những NB viêm đa cơ và viêm da cơ có thể thay đổi, phụ thuộc vào sự xuất hiện của các kháng thể có trong huyết thanh của NB. Các kháng thể có tiên lượng xấu gồm kháng thể kháng MDA5 và nhóm kháng thể kháng synthetase.



* liệu pháp pulse methylprednisolon truyền tĩnh mạch 1000mg/ngày – 3 ngày liên tục. UCMD: ức chế miễn dịch, CNIIs calcineurin inhibitors, TAC tacrolimus, CYC cyclophosphamid, CsA cyclosporin A, MMF mycophenolate mofetil, AZA azathioprin, TM tĩnh mạch, KT kháng thể

Sơ đồ 5.1. Lưu đồ lựa chọn điều trị [143]

5.3.4. Bệnh phổi kẽ ở người bệnh lupus ban đỏ hệ thống

5.3.4.1. Khái niệm

Định nghĩa

Bệnh lupus ban đỏ hệ thống (SLE) là một bệnh lý không đồng nhất, bệnh chưa rõ căn nguyên. Tổn thương phổi kẽ là đặc trưng bởi việc sản xuất các tự kháng thể chống lại các kháng nguyên và các phức hợp miễn dịch. Trong các hình thái tổn thương phổi ở NB lupus ban đỏ hệ thống, tổn thương phổi kẽ không thường gặp như viêm màng phổi. Phân loại viêm phổi kẽ dựa trên mô bệnh học bao gồm: Viêm phổi kẽ không đặc hiệu (NSIP), viêm phổi kẽ thông thường (UIP), viêm phổi kẽ lympho bào (LIP) và viêm phổi tổ chức hóa (OP), viêm phổi kẽ cấp tính hoặc viêm phổi không phân loại được. NISP là

kiểu tổn thương phổ biến nhất, trong khi UIP không phổ biến ở NB lupus ban đỏ hệ thống.

Dịch tể

Tỷ lệ tổn thương phổi trong bệnh lupus ban đỏ hệ thống tương đối cao, 24% đến 70%, bao gồm các tổn thương như tràn dịch màng phổi, viêm màng phổi, bệnh phổi kẽ (ILD), tăng áp động mạch phổi, xuất huyết phế nang lan tỏa, thuyên tắc phổi,...

Yếu tố nguy cơ

Tổn thương phổi kẽ phổ biến nhất gặp ở những NB bị SLE lâu năm (> 10 năm), nhóm khởi phát muộn (≥ 50 tuổi) có tỷ lệ mắc tổn thương phổi kẽ cao hơn 2,56 lần so với nhóm khởi phát sớm (<18 tuổi)[144, 145].

Mức độ hoạt động của SLE là có mối quan hệ với dạng tổn thương của tổn thương phổi kẽ khi khởi đầu. Điểm SLEDAI-2K cao hơn đáng kể ở những NB bị tổn thương phổi kẽ cấp tính hoặc bán cấp so với những người tổn thương phổi kẽ mãn tính.

Nồng độ protein phản ứng C cao, thiếu máu và sự hiện diện của cryoglobulin cũng có liên quan đến ILD.

5.3.4.2. Chẩn đoán

Lâm sàng

Các triệu chứng lâm sàng thường gặp của NB SLE-ILD là sốt, ho, khạc đờm, tức ngực, ho khan và khó thở. Một số triệu chứng không điển hình như sốt, ho và đờm hầu hết liên quan đến việc sử dụng lâu dài glucocorticoid, thuốc ức chế miễn dịch và các loại thuốc khác sau khi chẩn đoán SLE, dẫn đến rối loạn chức năng miễn dịch và có khả năng gây nhiễm trùng thứ phát.

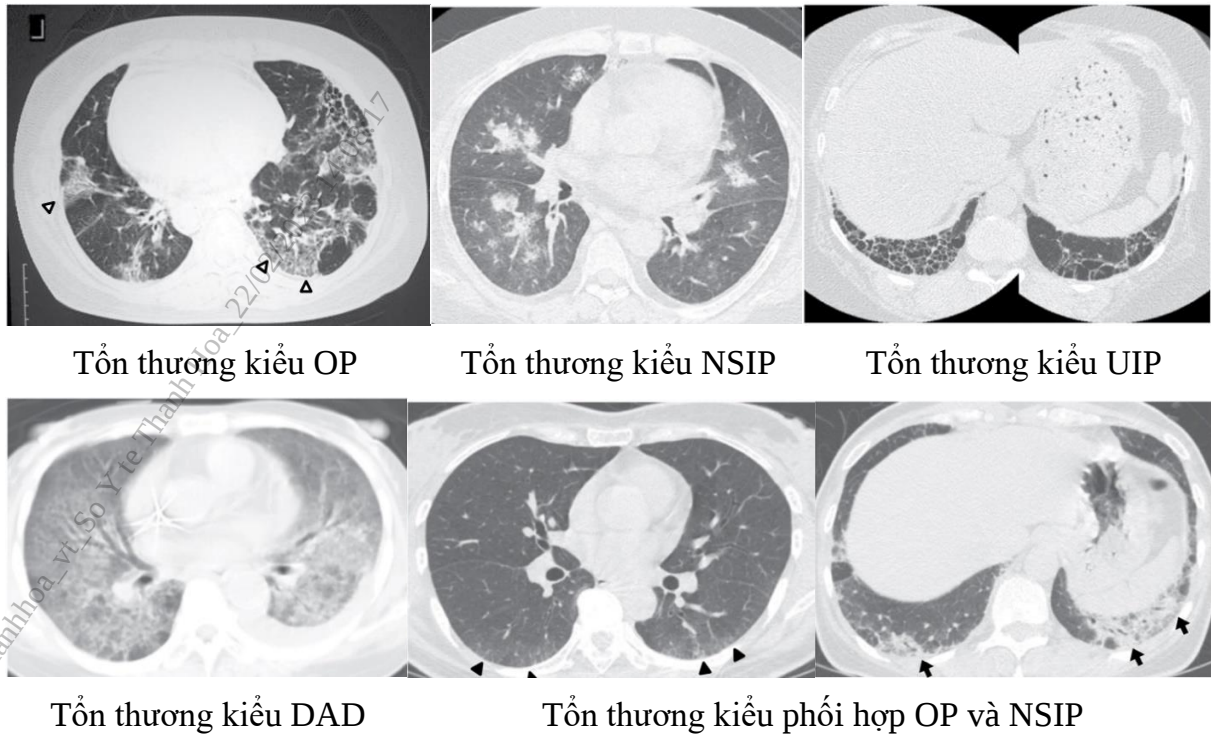
Dấu hiệu nghe tim phổi bất thường phổ biến nhất trong nhóm SLE-ILD là ran nổ ở phổi. Ran Velcro là ral điển hình của viêm phổi kẽ. Tuy nhiên, đa số NB viêm phổi kẽ không có triệu chứng tại phổi, trong nghiên cứu tại Trung Quốc, có đến 75,28 % nghe phổi không có bất thường[146].

HRCT

Trong một nghiên cứu của Lian và cộng sự, báo cáo rằng tổn thương dạng kính mờ là thay đổi trên HRCT phổ biến nhất ở NB SLE-ILD, chiếm khoảng 84,4% và các thay đổi hình ảnh còn lại là mờ dạng nốt (21,1%), mờ tổ ong (15,6%) và giãn phế quản co kéo (12,8%). Trong nghiên cứu này, các bất thường được ghi nhận là kính mờ vùng đáy (46,07%) và dày vách trong tiểu thùy (17,98%). Tổn thương cả hai phổi chiếm 84,27%[147].

Ngoài ra có thể gặp chảy máu phế nang lan tỏa với hình ảnh kính mờ lan tỏa (DAD/DAH)

Theo dõi hình ảnh dài hạn cho thấy hầu hết bệnh của NB tiến triển chậm, và hầu hết các chỉ số chức năng phổi có thể được duy trì.



Hình 5.17. Tổn thương phổi kẽ ở NB lupus ban đỏ hệ thống trên HRCT

(Nguồn: www.nature.com/scientificreports)

Giải phẫu bệnh

Sinh thiết được khuyến nghị nếu chẩn đoán không chắc chắn mặc dù đã làm các xét nghiệm không xâm lấn[148].

NSIP: loại phổ biến nhất. Thâm nhiễm lymphocytic mãn tính (tế bào lympho / tương bào), không có xơ hóa.

UIP: các mảng xơ hóa có tái tạo cấu trúc phổi, viêm kẽ mãn tính mức độ vừa.

LIP: thâm nhiễm rõ mô kẽ lan tỏa bởi tế bào lympho, tương bào và mô bào.

Các bất thường giải phẫu bệnh có liên quan khác ít phổ biến hơn: thoái hóa amyloidosis và viêm phổi tổ chức hóa không rõ căn nguyên cũng đã được báo cáo.

5.3.4.3. Điều trị

Chăm sóc

Cũng như đối với việc quản lý tất cả các loại bệnh phổi, việc cai thuốc lá là quan trọng. Liệu pháp oxy được chỉ định ở những NB có độ bão hòa oxy khi nghỉ ngơi hoặc tập thể dục <89 %. Tiêm phòng cúm và phế cầu.

Điều trị thuốc

Bảng 5.6. Các liệu pháp điều trị bằng thuốc trong bệnh phổi kẽ SLE

Hình thái tổn thương phổi	Điều trị corticoid	Thuốc ức chế miễn dịch
SLE-ILD phổ biến nhất (ví dụ: NSIP, LIP)	Glucocorticoid toàn thân, prednisone 0,5 đến 1 mg / kg/ngày[149]. Điều trị nền, phối hợp ức chế miễn dịch.	ILD nhẹ đến trung bình, mycophenolate hoặc azathioprine là lựa chọn đầu tiên hợp lý; Tổn thương nặng hơn hoặc tiến triển nhanh ưu tiên sử dụng cyclophosphamide hoặc rituximab.
ILD cấp tính (Flare – ILD) Flare- ILD tiến triển và nặng (đặc trưng bởi giảm oxy máu và giảm nghiêm trọng chức năng phổi)	Khởi đầu bằng glucocorticoid liều cao (methylprednisolone tĩnh mạch 1 g mỗi ngày trong ba ngày, hoặc prednisone 1 đến 2 mg / kg / ngày ở những NB ít cấp tính hơn) Sau đó chuyển sang điều trị phối hợp cùng ức chế miễn dịch	Cyclophosphamide đường tĩnh mạch hoặc rituximab điều trị trong 6 – 12 tháng, sau đó chuyển sang azathioprine hoặc mycophenolate mofetil. Đối với những người mắc bệnh ít nghiêm trọng hoặc không dung nạp tốt cyclophosphamide, có thể điều trị với azathioprine hoặc mycophenolate.
Viêm phổi tổ chức hóa	Prednisone đường uống (1 mg/kg mỗi ngày trong một tháng sau đó giảm dần).	Ức chế miễn dịch thường dùng phối hợp để giảm liều prednisone
ILD xơ hóa	Viêm phổi kẽ thông thường và NSIP xơ là những ILD xơ làm phức tạp bệnh lý lupus ban đỏ hệ thống. Không có phương pháp điều trị cụ thể nào cho bệnh phổi xơ trong SLE. Tuy nhiên, một thử nghiệm lâm sàng về chất chống xơ hóa, nintedanib, ở những NB có ILD xơ hóa tiến triển, bao gồm cả bệnh ILD liên quan đến bệnh tự miễn, cho thấy làm giảm tốc độ suy giảm chức năng phổi. Nintedanib đã được FDA chấp thuận để sử dụng trong bệnh phổi kẽ xơ hóa tiến triển (Xem mục 5.7).	

Ngoài ra, ghép phổi có thể là một lựa chọn cho những người mắc bệnh ở giai đoạn nặng.

5.3.4.4. Tiên lượng

Diễn biến bệnh có thể thay đổi nhưng thay đổi chậm; hiếm khi tiến triển và có xu hướng ổn định theo thời gian. Một loạt các báo cáo những thay đổi không đáng kể trong các thông số xét nghiệm chức năng hô hấp. Theo phân loại mô học, thường gặp nhất là NSIP (41%), với tỷ lệ tử vong là 24%[150].

5.3.5. Bệnh phổi kẽ với đặc điểm tự miễn

5.3.5.1. Khái niệm

Định nghĩa[151]:

Bệnh phổi kẽ với đặc điểm tự miễn (IPAF) là một phân loại do Hội Hô hấp Châu Âu và Hội lồng ngực Hoa Kỳ đề xuất năm 2015 về các dạng không phân biệt được của bệnh phổi kẽ liên quan bệnh mô liên kết. Đây là những NB bị bệnh phổi kẽ có các biểu hiện tự miễn nhưng không đáp ứng các tiêu chuẩn chẩn đoán cho một bệnh mô liên kết cụ thể.

Định nghĩa đồng thuận về bệnh phổi kẽ với đặc điểm tự miễn do Fischer và cộng sự đề xuất năm 2015 bao gồm ba tiêu chí:

1. Bằng chứng X quang hoặc mô bệnh học của viêm phổi kẽ và,
2. Đánh giá lâm sàng đầy đủ loại trừ các căn nguyên khác của viêm phổi kẽ và,
3. Không đủ đặc tính xác định một bệnh mô liên kết.

Dịch tễ học[152]:

Thực tế có một tỷ lệ khá lớn NB mắc bệnh phổi kẽ có các đặc điểm lâm sàng, huyết thanh và / hoặc X quang gợi ý bệnh mô liên kết, nhưng thiếu các đặc điểm đáp ứng các tiêu chuẩn chẩn đoán cho một bệnh mô liên kết xác định[152]. Mức độ phổ biến của bệnh phổi kẽ với đặc điểm tự miễn nói chung thay đổi từ 7 đến 34% tất cả các bệnh phổi kẽ, phụ thuộc chủ yếu vào dân số được nghiên cứu và tiêu chuẩn tuyển chọn NB[153].

Về đặc điểm nhân khẩu học, độ tuổi trung bình thay đổi từ 60 đến 65 tuổi, với giới tính bằng nhau, mặc dù một số nghiên cứu báo cáo tuổi trung bình trẻ hơn (~55 tuổi) và phụ nữ da trắng không hút thuốc chiếm ưu thế.

Sinh bệnh học[153]:

Sinh lý bệnh của bệnh phổi kẽ với đặc điểm tự miễn hiện vẫn chưa thật sự rõ ràng, vì không có các nghiên cứu đã được thực hiện và người ta giả định rằng các con đường sinh bệnh học tham gia vào xơ phổi vô căn và / hoặc trong bệnh phổi kẽ liên quan bệnh mô liên kết sẽ tham gia vào bệnh phổi kẽ với đặc điểm tự miễn. Rất khó thiết kế các nghiên cứu sinh lý bệnh trong trường hợp không có ranh giới chẩn đoán rõ ràng. Tuy nhiên, có thể lập luận rằng việc xác định các con đường có liên quan cụ thể đến bệnh phổi kẽ với đặc điểm tự miễn trên thực tế có thể góp phần xác định bệnh phổi kẽ với đặc điểm tự miễn như một thực thể.

5.3.5.2. Chẩn đoán[154]

Triệu chứng lâm sàng:

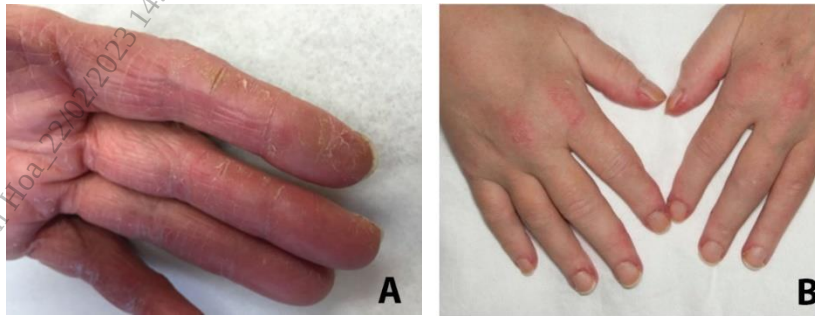
47-63% NB có ít nhất một triệu chứng lâm sàng. Các dấu hiệu lâm sàng phổ biến nhất là hiện tượng Raynaud (28–39%), tiếp theo là bàn tay thợ cơ khí (4–29%), viêm khớp hoặc cứng khớp buổi sáng (16–23%) và dấu hiệu Gottron (5–18%).

1. Nứt phần xa của ngón tay (bàn tay thợ cơ khí)
2. Loét đầu ngón
3. Viêm khớp hoặc cứng nhiều khớp buổi sáng > 60 phút
4. Dẫn mạch gan bàn tay

5. Hiện tượng Raynaud

6. Phù ngón tay không giải thích được

7. Phát ban cố định ở mặt dưới của ngón tay không giải thích được (dấu hiệu Gottron)



Hình 5.18. A. Bàn tay thợ cơ khí B. Dấu hiệu Gottron

Xét nghiệm huyết thanh:

Hơn 90% NB có ít nhất một trong số các tiêu chí huyết thanh học. Tự kháng thể chính được tìm thấy là kháng thể kháng nhân hiệu giá cao (48–82%). Anti-SSa, antisynthetase, yếu tố thấp hiệu giá cao cũng thường có.

1. Kháng thể kháng nhân (ANA: antinuclear antibody) hiệu giá $\geq 1: 320$, khuếch tán, đốm, đồng nhất hoặc

a) ANA nucleolar (bất kỳ hiệu giá nào) hoặc

b) ANA centromere (bất kỳ hiệu giá nào)

2. RF (Yếu tố thấp) $\geq 2 \times$ giới hạn trên của bình thường

3. Anti-CCP

4. Anti-dsDNA

5. Anti-Ro (SS-A)

6. Anti-La (SS-B)

7. Anti-ribonucleoprotein

8. Anti-Smith

9. Anti-topoisomerase (Scl-70)

10. Anti-tRNA synthetase (vd, Jo-1, PL-7, PL-12; EJ, OJ, KS, Zo, tRS)

11. Anti-PM-Scl

12. Anti-MDA-5

Chẩn đoán hình ảnh và mô bệnh học:

Kiểu hình viêm phổi kẽ không đặc hiệu (NSIP) trên chụp cắt lớp vi tính độ phân giải cao và / hoặc mô bệnh học (tương ứng 41 và 25%) là biểu hiện thường gặp nhất theo nhiều nghiên cứu.

1. Chụp cắt lớp vi tính độ phân giải cao: có thể thấy các hình ảnh

a) Viêm phổi kẽ không đặc hiệu (NSIP: non-specific interstitial pneumonia)

b) Viêm phổi tổ chức hóa (OP: organizing pneumonia)

c) Viêm phổi kẽ không đặc hiệu chồng lấp Viêm phổi tổ chức hóa

d) Viêm phổi kẽ lympho (LIP: lymphoid interstitial pneumonia)

2. Mô bệnh học qua sinh thiết phổi ngoại khoa: có thể thấy các hình ảnh

a) Viêm phổi kẽ không đặc hiệu

b) Viêm phổi tổ chức hóa

c) Viêm phổi kẽ không đặc hiệu chồng lấp Viêm phổi tổ chức hóa

d) Viêm phổi kẽ lympho

e) Kết tập bạch huyết mô kẽ với trung tâm mầm

f) Thâm nhiễm lymphoplasmacytic lan tỏa (có hoặc không có nang bạch huyết)

3. Ảnh hưởng nhiều khoang (ngoài viêm phổi kẽ):

a) Tràn dịch hoặc dày màng phổi không rõ nguyên nhân

b) Tràn dịch hoặc dày màng ngoài tim không rõ nguyên nhân

c) Bệnh lý nội tại đường hô hấp không giải thích được

d) Bệnh mạch máu phổi không rõ nguyên nhân

Để đạt tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh phổi kẽ với đặc điểm tự miễn, cần phải đáp ứng ba tiêu chí trong định nghĩa bệnh phổi kẽ với đặc điểm tự miễn, ngoài ra cần tối thiểu một đặc điểm của ít nhất hai trong ba lĩnh vực: lâm sàng (các đặc điểm lâm sàng cụ thể), huyết thanh (tự kháng thể lưu hành đặc hiệu), hình thái (các đặc điểm hình ảnh HRCT cụ thể, các đặc điểm mô bệnh học, hoặc liên quan đến các khoang).

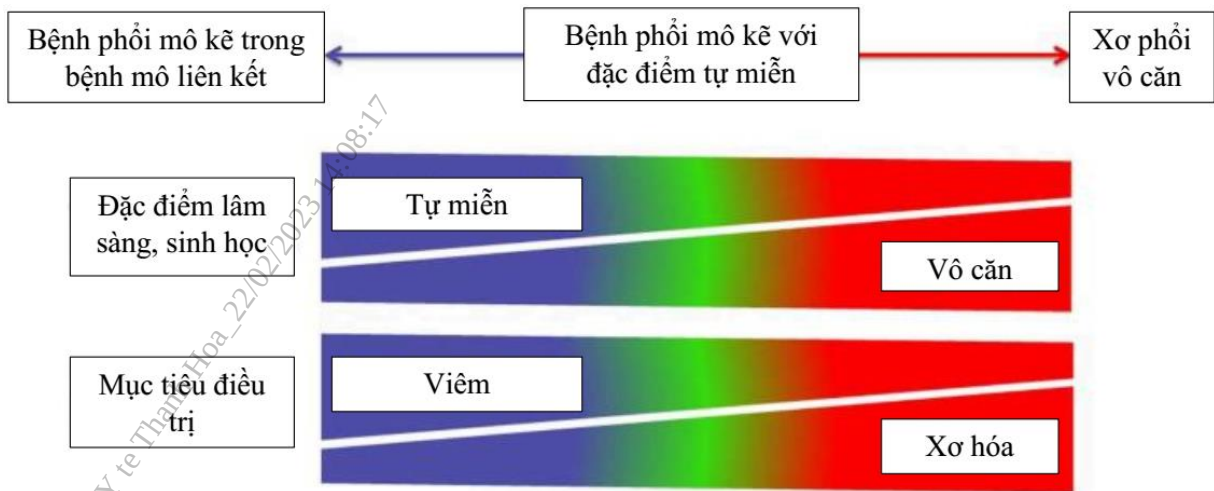
5.3.5.3. Điều trị [153]

Dữ liệu liên quan đến điều trị bệnh phổi kẽ với đặc điểm tự miễn đến nay chỉ giới hạn trong báo cáo loạt trường hợp, và cần nghiên cứu sâu hơn để xác định chiến lược điều trị tối ưu cho bệnh phổi kẽ với đặc điểm tự miễn. Vì bệnh phổi kẽ với đặc điểm tự miễn là một tuyên bố đồng thuận chứ không phải là một căn bệnh hoặc một thực thể được xác định rõ ràng, nên chưa xác định được mức độ cần thiết của một hội đồng chuyên biệt như với xơ phổi vô căn, và cần nghiên cứu để giải quyết câu hỏi này. Các biện pháp điều trị nói chung gồm:

Liệu pháp miễn dịch, chống xơ:

Hiện tại, quyết định điều trị ở những NB được phân loại là bệnh phổi kẽ với đặc điểm tự miễn phải dựa trên việc đánh giá cẩn thận tỷ lệ lợi ích - nguy cơ cho từng NB và lý tưởng là nên được thảo luận đa chuyên khoa để quyết định điều trị cho từng trường hợp cụ thể. Không có các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng hỗ trợ điều hòa miễn dịch trong bệnh phổi kẽ với đặc điểm tự miễn, và các chiến lược điều trị được đề xuất được ngoại suy từ nghiên cứu về bệnh phổi kẽ trong bệnh mô liên kết. Nhân khẩu học, lâm sàng và các tính chất tự miễn, cũng như kiểu hình nên được xem xét.

Điều trị cụ thể: xem bài Bệnh phổi kẽ trong bệnh mô liên kết và bài Xơ phổi vô căn.



Hình 5.19. Minh họa đặc điểm bệnh và điều trị IPAF

Các liệu pháp khác:

Oxy liệu pháp nếu có chỉ định, phục hồi chức năng phổi thích hợp, điều trị trào ngược dạ dày - thực quản nếu có chỉ định, ngăn ngừa nhiễm trùng và đánh giá tình trạng của xương trong quá trình điều trị.

5.3.5.4. Tiên lượng[153]

Bệnh phổi kẽ với đặc điểm tự miễn có xu hướng có khả năng sống còn cao hơn so với những người không có đặc điểm tự miễn, ngắn hơn so với NB bệnh phổi kẽ trong bệnh mô liên kết, nhưng tốt hơn so với NB xơ phổi vô căn.

Khi phân tầng theo chụp cắt lớp vi tính độ phân giải cao, NB bệnh phổi kẽ với đặc điểm tự miễn không có kiểu hình viêm phổi kẽ thông thường có tiên lượng rất giống với những người bị bệnh phổi kẽ trong bệnh mô liên kết, trong khi sự tiến triển của NB có kiểu hình viêm phổi kẽ thông thường giống như NB bị xơ phổi vô căn.

5.4. Viêm phổi tăng cảm

5.4.1. Định nghĩa

Viêm phổi tăng cảm (HP: hypersensitivity pneumonitis) là một bệnh lý viêm và/hoặc xơ của nhu mô phổi và đường dẫn khí nhỏ. Đây là hậu quả từ phản ứng trung gian miễn dịch khi hít phải dị nguyên trên cơ địa NB tăng nhạy cảm.

Mặc dù bệnh viêm phổi tăng cảm được đặc trưng bởi tình trạng tiếp xúc dị nguyên đường hít, nhưng sự phơi nhiễm nhiều khi không được xác định dù đã được đánh giá kỹ lưỡng ở những NB có các đặc điểm viêm phổi tăng cảm điển hình. Tình huống này cũng đặt ra câu hỏi là các trường hợp này là do không xác định được phơi nhiễm hay chỉ đơn thuần là tình trạng “sinh bệnh” từ bên trong (nội sinh) mà không cần phơi nhiễm với dị nguyên[2, 13].

Mặc dù hầu như tất cả các bệnh đều xảy ra ở “những người nhạy cảm”, cụm từ này đã được đưa vào định nghĩa để nhấn mạnh tầm quan trọng của sự nhạy cảm trong cơ chế bệnh sinh của viêm phổi tăng cảm[13].

5.4.2. Dịch tễ học:

Chưa có nhiều nghiên cứu về HP và ước tính có khoảng 1.67-2.71/100.000 dân bị mắc mỗi năm tại Mỹ. HP thể xơ hóa là một trong các bệnh hay gặp trong thể ILD xơ hóa tiến

triển PF-ILD (nhóm ILD xơ hóa khác xơ phổi vô căn IPF). Một số y văn ước tính HP mạn chiếm 20% ILD[2, 13].

5.4.3. Phân loại:

Cách phân chia cũ thành 3 loại cấp, bán cấp và mạn dựa vào thời gian mắc bệnh không còn phù hợp nên cách phân chia mới thành viêm phổi tăng cảm xơ hoá hay không xơ hoá dựa vào hình ảnh học hay mô bệnh học được ATS đề nghị từ năm 2020[13].

5.4.4. Triệu chứng và dấu hiệu

Các triệu chứng và dấu hiệu phổ biến của cả loại không xơ hoá và xơ hoá bao gồm khó thở, ho và tiếng rít cuối thì hít vào (squeak). Các triệu chứng ít gặp hơn như sụt cân hay triệu chứng giả cúm (ớn lạnh, sốt nhẹ và khó chịu), tức ngực và thở khô khè. Khám lâm sàng có thể phát hiện ran ở phổi. Khởi phát triệu chứng có thể cấp tính (phát triển trong vài ngày đến vài tuần, đôi khi kèm theo tràn dịch màng phổi) hoặc cũng có thể âm ỉ (phát triển và xấu đi trong nhiều tháng đến nhiều năm) và có các đợt tái phát. Mặc dù biểu hiện cấp tính có hoặc không có các triệu chứng tiếp diễn có vẻ phù hợp hơn với thể không xơ hoá và biểu hiện âm thầm có vẻ phù hợp hơn với thể xơ hoá nhưng thời gian biểu hiện triệu chứng không liên quan chặt chẽ đến tình trạng xơ hoá. Tỷ lệ nhiễm HP cao nhất ở những người lớn tuổi (tức là từ 65 tuổi trở lên, với tuổi trung bình là 50-60 tuổi). Tuy nhiên bệnh cũng có thể được chẩn đoán ở người trẻ và trẻ em. NB HP xơ hoá thường lớn tuổi, không xác định được tác nhân phơi nhiễm và có FVC, DLCO và tỷ lệ tế bào lympho trong dịch BAL thấp hơn so với NB thể không xơ hoá[13].

5.4.5. HRCT

Khi nghi ngờ HP, NB cần chụp HRCT ngực không cản quang ở 2 thì hít vào hết sức và khi thở ra hết sức (nhằm phát hiện hình ảnh gián tiếp của tổn thương đường thở nhỏ và bẫy khí). Biểu hiện trên HRCT của HP tùy thuộc vào giai đoạn bệnh (về mô bệnh học) nhưng có đặc trưng là tổn thương dạng kính mờ trung tâm tiểu thùy hay dạng nốt có kèm dấu hiệu bẫy khí ở vùng giữa và trên của phổi[13].

Bảng 5.7. Các tiêu chuẩn hình ảnh HP trên HRCT theo ATS 2020 và CHEST 2021

HP không xơ hóa	Thể điển hình	Thể phù hợp	Thể ko XD
ATS/JRS/A LAT 2020	<u>Cần:</u> -Ít nhất một dấu hiệu của tổn thương thâm nhiễm nhu mô trên HRCT* <u>Và:</u> -Ít nhất một dấu hiệu tổn thương đường dẫn khí nhỏ* <u>Và:</u> -Các tổn thương phải phân bố lan tỏa*	Các hình thái tổn thương nhu mô không đặc hiệu nhưng đã được mô tả trong HP*	

HP không xơ hóa	Thẻ điển hình	Thẻ phù hợp	Thẻ ko XD
CHEST 2021	Một trong các dấu hiệu: -Nốt kính mờ trung tâm tiểu thùy, ranh giới không rõ lan tỏa toàn bộ các vùng phổi -Dấu hiệu “ba tỷ trọng” trên phim chụp thì hít vào -Hình khảm và bầy khí trên phim thì hít vào kèm theo nốt trung tâm tiểu thùy Và: - Không có các dấu hiệu gợi ý chẩn đoán khác	Một trong các dấu hiệu: -Nốt kính mờ trung tâm tiểu thùy nhưng <u>không phân bố lan tỏa và không kèm theo hình thẻ khảm hoặc bầy khí tiểu thùy</u> -Hình kính mờ lan tỏa hoặc thành mảng -Hình khảm hoặc bầy khí tiểu thùy không kèm theo nốt trung tâm tiểu thùy hoặc kính mờ Và: -Không có các dấu hiệu gợi ý chẩn đoán khác	
HP xơ hóa	Thẻ điển hình	Thẻ phù hợp	Thẻ ko XD
ATS/JRS/A LAT 2020	Cần: -Xơ hóa phổi theo 1 trong 3 kiểu phân bố* Và: -Ít nhất một dấu hiệu tổn thương đường dẫn khí nhỏ*	Hình thái và/hoặc phân bố tổn thương xơ hóa không giống với dạng điển hình; các dấu hiệu xơ hóa có <u>kèm theo dấu hiệu của tổn thương đường thở nhỏ</u>	Hình thái tổn thương không tương đồng với HP điển hình hoặc phù hợp HP
CHEST 2021	<u>Dấu hiệu xơ phổi trên HRCT kèm theo các dấu hiệu sau</u> -Nốt kính mờ trung tâm tiểu thùy, ranh giới không rõ lan tỏa toàn bộ các vùng phổi -Dấu hiệu “ba tỷ trọng” trên phim chụp thì hít vào Và: - Không có các dấu hiệu gợi ý chẩn đoán khác	<u>Dấu hiệu xơ phổi trên HRCT kèm theo một trong các dấu hiệu:</u> -Hình kính mờ lan tỏa hoặc thành mảng -Nốt kính mờ trung tâm tiểu thùy rải rác hoặc thành đám -Hình khảm hoặc bầy khí tiểu thùy nhưng không đủ để xếp vào HP xơ hóa điển hình Và: - Không có các dấu hiệu gợi ý chẩn đoán khác	Xơ hóa phổi nhưng không kèm theo các dấu hiệu gợi ý HP

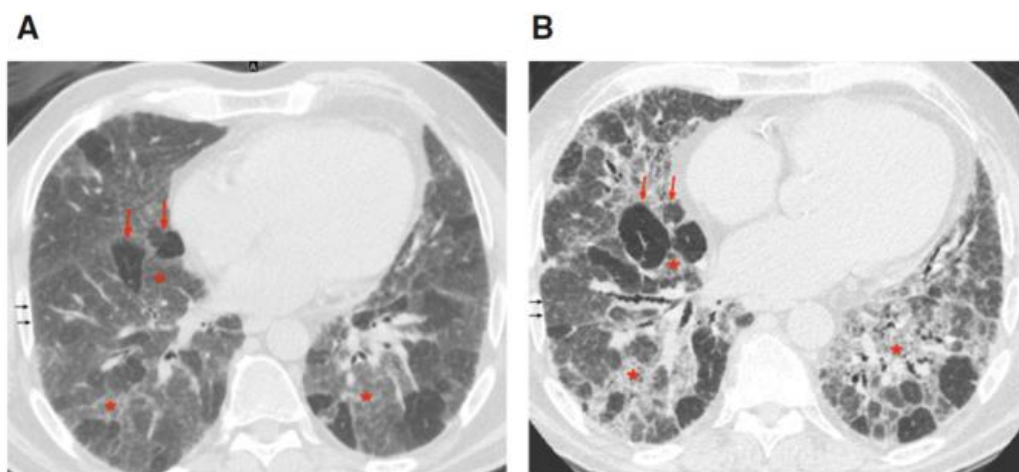
HP không xơ hoá

Tổn thương thâm nhiễm phổi lan toả trên HRCT (tổn thương kính mờ, tổn thương thể khảm) kèm ít nhất một bất thường HRCT gợi ý đến tổn thương đường dẫn khí nhỏ. Các bất thường gợi ý tổn thương đường dẫn khí nhỏ bao gồm tổn thương dạng nốt nhỏ trung tâm tiểu thùy (<5 mm) thì hít vào và bẫy khí trên hình ảnh thì thở ra. Trong thể không xơ hoá, thể khảm biểu hiện hỗn hợp của các tiểu thùy phổi bị viêm, tiểu thùy phổi bình thường và những vùng phổi bị tắc nghẽn tiểu phế quản. Các tổn thương trên thường lan toả, đôi xứng 2 bên. Mặc dù sự kết hợp của các bất thường nhu mô và đường thở nhỏ gợi ý nhiều đến HP không xơ hoá nhưng bẫy khí đơn độc có thể là một biểu hiện có thể gặp ở HP. Ngoài ra, 3 đặc điểm sau đây có thể gặp trên HP không xơ hoá: Thể khảm đồng nhất và kín đáo, đông đặc phế nang và các kén phổi. Phối hợp đặc điểm HRCT và bệnh cảnh cụ thể giúp chẩn đoán bệnh trong những trường hợp nhất định [13].

HP xơ hoá

Biểu hiện chính là xơ phổi và tắc nghẽn đường dẫn khí nhỏ. Xơ phổi là biểu hiện thường gặp nhất với đặc điểm tổn thương lưới mịn hay thô không đều kèm biến dạng cấu trúc phổi và đôi khi có dày các vách ngăn có hay không có giãn phế quản do co kéo trong vùng phổi bị tổn thương thể khảm. Tổn thương tổ ong có thể có và thường là nhỏ nhưng dạng dạng lớn cũng có thể xảy ra trong các thể HP xơ hoá nặng. Tổn thương xơ phổi nặng nhất ở vùng giữa hoặc giữa và dưới phổi hoặc phân bố đều ở ba vùng phổi với vùng đáy phổi tương đối ít hơn. Trên mặt phẳng dọc (axial) thường không có dạng xơ trung tâm hay ngoại biên ưu thế [13].

Tắc nghẽn tiểu phế quản biểu hiện với một số đặc điểm HRCT ở HP thể xơ hoá. Giống như ở thể HP không xơ hoá, nốt trung tâm tiểu thùy kém xác định (bờ không rõ) và thể khảm là hay gặp. Hình ảnh HRCT có ba mức đậm độ phổi khác nhau (thể khảm, các tiểu thùy giảm đậm độ và mạch máu và phổi bình thường) và đây là dấu hiệu có độ đặc hiệu cao với HP thể xơ hoá (dấu hiệu 3 tỷ trọng triple density) [13].



Hình 5.20. “Ba thành phần tăng đậm độ, giảm đậm độ và mô phổi bình thường” trên HRCT của HP mạn thể xơ hóa

A khi hít vào và B khi thở ra. Kính mờ (hình sao đỏ), tăng sáng (mũi tên đỏ) và phổi bình thường (mũi tên đen) (theo Guidelines ATS 2020) [13]

5.4.6. Giải phẫu bệnh

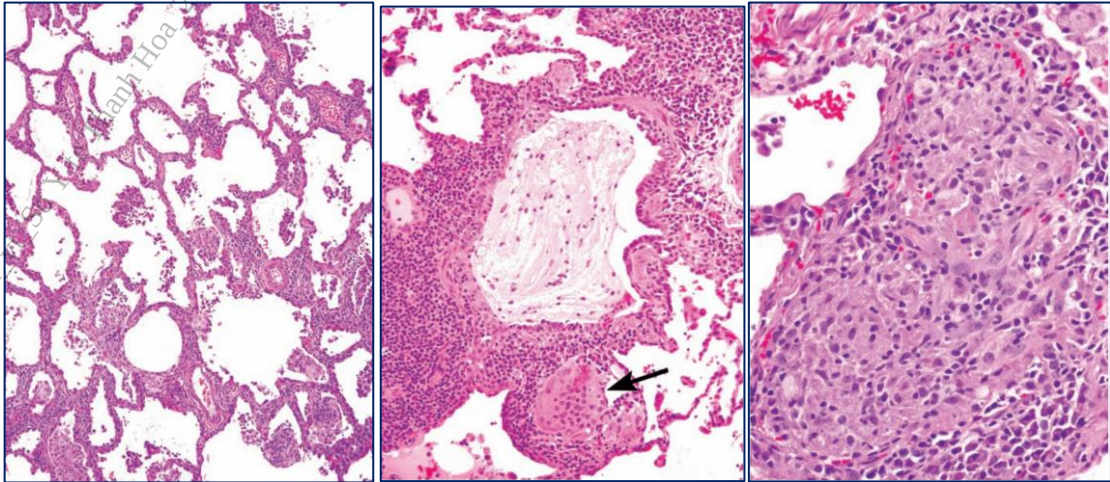
HP không xơ hoá – 3 biểu hiện kinh điển về mô học như sau [13]:

(1) Viêm phổi kẽ trung tâm tiểu thùy

- (2) Viêm tiểu phế quản trung tâm tiểu thụ
- (3) U hạt không hoại tử, nhỏ, hình dạng không rõ

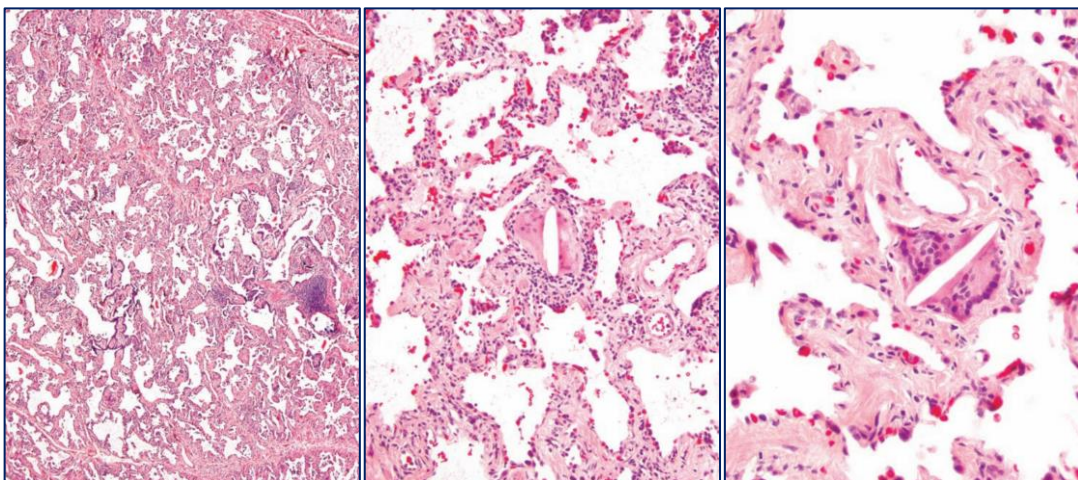
HP xơ hoá – Mô học của HP mạn xơ hoá có thể bao gồm các đặc tính như sau[13]:

- (1) Viêm phổi kẽ xơ hoá mạn tính
- (2) Xơ trung tâm đường thở
- (3) U hạt không hoại tử hình dạng không rõ.



Hình 5.21. Viêm phổi tăng cảm không xơ hóa

Thâm nhiễm tế bào viêm ở trung tâm tiểu thụ và quanh các tiểu phế quản (mũi tên), tạo mô hạt. [35]



Hình 5.22. Viêm phổi tăng cảm xơ hóa (fHP)

Các hình ảnh có độ phóng đại tăng dần với tổn thương giống viêm phổi kẽ không đặc hiệu dạng xơ hóa nhưng có hiện diện đại thực bào nhiều nhân ở mô kẽ [35]

5.4.7. Các cận lâm sàng khác

Xét nghiệm miễn dịch học: kháng thể đặc hiệu lưu hành IgG (precipitins) với dị nguyên được xem là tiêu chuẩn vàng nhưng nay chỉ có ý nghĩa có phơi nhiễm hơn là gây bệnh.. Ở giai đoạn mạn, các precipitins cũng có thể âm tính[13].

Dịch rửa phế quản phế nang BAL, điển hình trong HP là lympho bào chiếm ưu thế, nhưng có thể có các bất thường khác như tăng bạch cầu ái toan hay đa nhân trung tính. Giai đoạn mạn tính xơ hóa có thể không có[13].

5.4.8.Chẩn đoán:

Theo ATS 2020, việc chẩn đoán HP bắt đầu HRCT phổi kết hợp với các yếu tố khác (sơ đồ hình bên dưới) như xác định phơi nhiễm và/hoặc IgG huyết thanh, BAL có hay không lympho bào tăng và bệnh phẩm bệnh học, mô học từ sinh thiết phổi. Tùy theo mỗi từng trường hợp sẽ cho kết quả với mức độ tin cậy khác nhau, từ chẩn đoán xác định chắc chắn đến không thể loại trừ HP[13].

Kết quả Cắt lớp vi tính lồng ngực độ phân giải cao (HRCT)						
Tiền sử phơi nhiễm và/hoặc Xét nghiệm IgG huyết thanh	Hình ảnh điển hình cho HP (Typical)		Hình ảnh phù hợp với HP (Compatible)		Hình ảnh không xác định cho HP (Indeterminate)	
	Phơi nhiễm +	Phơi nhiễm -	Phơi nhiễm +	Phơi nhiễm -	Phơi nhiễm +	Phơi nhiễm -
Không có dịch rửa PQ-PN/ Có dịch rửa PQ-PN nhưng Không tăng lymphocyte và Không có mô bệnh học/ Mô bệnh học cho KQ không xác định.	Độ chắc chắn trung bình	Độ chắc chắn thấp	Độ chắc chắn thấp	Không loại trừ được	Không loại trừ được	Không loại trừ được
Dịch rửa PQ - PN tăng lymphocyte nhưng Không có Mô bệnh học	Độ chắc chắn cao	Độ chắc chắn trung bình	Độ chắc chắn trung bình	Độ chắc chắn thấp	Độ chắc chắn thấp	Không loại trừ được
Dịch rửa PQ – PN tăng lymphocyte và Mô bệnh học cho KQ không xác định	Chẩn đoán xác định	Độ chắc chắn cao	Độ chắc chắn trung bình	Độ chắc chắn trung bình	Độ chắc chắn thấp	Không loại trừ được
Mô bệnh học cho KQ có thể HP	Chẩn đoán xác định	Độ chắc chắn cao	Độ chắc chắn cao	Độ chắc chắn trung bình	Độ chắc chắn trung bình	Độ chắc chắn thấp
Mô bệnh học cho KQ HP điển hình	Chẩn đoán xác định	Chẩn đoán xác định	Chẩn đoán xác định	Chẩn đoán xác định	Chẩn đoán xác định	Độ chắc chắn cao

Sơ đồ 5.2. Kết hợp HRCT và các yếu tố khác trong chẩn đoán HP[13]

5.4.9.Chẩn đoán phân biệt[13]

Cần chẩn đoán phân biệt HP thể xơ hóa với:

- IPF: Thường NB lớn tuổi, không thấy nguyên nhân, tổn thương UIP trên HRCT
- fNSIP (Viêm phổi kẽ không đặc hiệu thể xơ hóa) NB thường trẻ tuổi, có bệnh mô liên kết, HRCT tổn thương kính mờ, xơ hóa, tổn thương 2 phổi ở đáy nhiều nhưng thường không chạm vào màng phổi (có tính đặc hiệu cao).
- Xơ phổi do thuốc gây ra: cần lưu ý không bỏ sót, nhất là khi NB có dùng những thuốc có nguy cơ gây độc tính cho phổi.

5.4.10.Điều trị[2]

- Ngừng tiếp xúc dị nguyên là rất quan trọng. Tuy nhiên việc xác định được dị nguyên rất khó khăn,
- Corticoid: Mặc dù có bằng chứng ủng hộ yếu nhưng trong HP cấp có thể dùng corticoid với liều 0,5mg/kg/ngày trong một tháng và giảm liều dần đến khi đạt ở liều

duy trì 10-15 mg/ngày. Dừng corticoid nếu NB được xem là được điều trị khỏi hay không đáp ứng trên lâm sàng. Nếu lâm sàng xấu hơn khi giảm liều cần phải duy trì liều thích hợp. Trong thể mạn tính tiến triển, việc sử dụng corticoid chưa có nhiều bằng chứng ủng hộ và một vài nghiên cứu thấy không có hiệu quả.

- **Ức chế miễn dịch:** Một số nghiên cứu cho thấy Mycophenolate Mofetil và Azathioprine cải thiện DLCO trong HP mạn nhưng không cải thiện FVC và không cải thiện tỷ lệ sống còn.
- **Thuốc chống xơ đang được nghiên cứu chỉ định trong trường hợp xơ hóa tiến triển.**
- **Ghép phổi:** chuyển NB HP mạn giai đoạn cuối đi ghép phổi nếu NB không đáp ứng điều trị corticoid có hay không ức chế miễn dịch kèm theo.

5.4.11. Tiên lượng

Tỷ lệ tử vong chung là 28% trong 4 năm và 52% trong 7 năm ở NB HP có xơ hoá. Việc tiếp xúc dị nguyên lặp đi lặp lại là yếu tố tiên lượng xấu. Các yếu tố khác như NB lớn tuổi, nam giới, chức năng phổi xấu khi được phát hiện và ngay trên mẫu sinh thiết đã có tổn thương xơ là yếu tố tiên lượng xấu cho HP có liên quan đến tỉ lệ tử vong[2].

5.5. Bệnh phổi kẽ do thuốc và liên quan đến nghề nghiệp

5.5.1. Bệnh phổi kẽ do thuốc

5.5.1.1. Khái niệm

Định nghĩa: Bệnh phổi kẽ do thuốc (Drug induced Interstitial Lung Disease) gây 90% tác dụng ngoại ý trên đường hô hấp gây bởi thầy thuốc (10% còn lại do các thủ thuật) chỉ các trường hợp có tổn thương phổi kẽ (hay bệnh nhu mô phổi lan tỏa) có nguyên nhân là các tác dụng ngoại ý của thuốc (triệu chứng/ tổn thương phổi kẽ xuất hiện mới hoặc nặng thêm do thuốc)[155]. Tất cả các đường dùng dù là uống, tiêm, bôi dưới da, đặt phụ khoa, nhỏ mắt hoặc hít, hút thuốc lá, cần sa, thuốc lá điện tử đều có tiềm năng gây tác dụng ngoại ý trên đường hô hấp[155]. Các loại thuốc thường gặp gây tổn thương phổi kẽ là thuốc hóa trị; nitrofurantoin; thuốc điều trị thấp khớp bao gồm kháng viêm không steroid; thuốc tim mạch như amiodarone, statin; kháng sinh; truyền máu; xạ trị; các thuốc trọng lượng phân tử nhỏ ức chế tyrosin kinase; các kháng thể đơn dòng...

Dịch tễ học: Tần suất bệnh phổi kẽ do thuốc có tần suất từ <1% đến 60% cho một thuốc riêng lẻ[156]. Ở mức cộng đồng, một nghiên cứu từ cơ sở dữ liệu Clinical Practice Research Database (Anh quốc) trong khoảng 1997-2008 báo cáo tần suất mới mắc 4.1 / triệu người / năm qua ghi nhận 128 NB gồm NB bệnh phổi kẽ do thuốc (22 trường hợp) và bệnh phổi kẽ do xạ (106 trường hợp)[157]. Mới đây, số liệu của Greater Paris ghi nhận tần suất mới mắc bệnh phổi kẽ do thuốc là 12.4 ca / triệu người/ năm[155]. Trong tất cả NB bệnh phổi kẽ, tần suất bệnh phổi kẽ do thuốc dao động trong khoảng 2,6-5,0%[8]. Thuốc là nguyên nhân của 10%-30% thâm nhiễm phổi có tăng eosinophil, 10%-14% ARDS, 11%-18% xuất huyết phế nang và 28% viêm phổi tổ chức hóa[156]. Như vậy cần tầm soát nguyên nhân do thuốc trên mọi NB bệnh phổi kẽ[8].

Yếu tố nguy cơ

Các yếu tố nguy cơ bệnh phổi kẽ do thuốc gồm[8]:

- Tuổi (các cực lớn quá hoặc nhỏ quá dẫn đến chức năng thận suy giảm)
- Giới (nam với EGFR TKI, pemetrexed, methotrexate và amiodarone)
- Chủng tộc (với một số thuốc như Nhật, người gốc Phi)
- Liều sử dụng thuốc cao

- Tổn thương phổi (bệnh phổi kẽ, xơ phổi vô căn) sẵn có trước đó.
- Hút thuốc lá, nghiện rượu và bệnh đồng mắc cũng làm gia tăng nguy cơ bệnh phổi do thuốc.

5.5.1.2. Lâm sàng và cận lâm sàng bệnh phổi kẽ do thuốc

Lâm sàng

Lâm sàng phong phú và không đặc hiệu[8]. NB có thể biểu hiện bất kỳ triệu chứng cơ năng và thực thể nào của đường hô hấp như ho, khó thở, khô khè, nặng ngực, ran ngáy, ran nổ...nhưng thường nhất là ho khan, khó thở khi gắng sức, ran nổ[156]. Chẩn đoán chỉ được nghĩ đến khi bác sĩ lâm sàng luôn đặt nghi ngờ ở mức cao[8]. NB mô tả các triệu chứng này mới xuất hiện hoặc nặng lên sau dùng thuốc[8]. Đôi khi các tổn thương ngoài phổi do thuốc có thể gợi ý căn nguyên do thuốc cho bệnh phổi: tổn thương gan và tủy giáp trên NB dùng amiodarone, hội chứng DRESS phản ứng do thuốc có tăng eosinophil và triệu chứng toàn thân, viêm mạch máu, chuột rút do statin, vết bỏng da ngón tay NB sử dụng cocaine, ...[156]

Cận lâm sàng cơ bản

Hình ảnh học cơ bản như X quang ngực thẳng giúp phát hiện các hình mờ phế nang hoặc mô kẽ như hình kính mờ hoặc đông đặc xảy ra sau tiếp xúc với thuốc[8]. Lưu ý 25-75% X quang ngực thẳng bình thường[8].

Hô hấp ký điển hình có thể phát hiện giảm dung tích sống gắng sức (FVC) hoặc khả năng khuếch tán (DLCO)[157].

Xét nghiệm máu các kháng thể tự miễn (ANA, ANCA...) có thể giúp gợi ý tổn thương phổi do lupus do thuốc hoặc viêm mạch ANCA do hydralazine, minocycline, propylthiouracil PTU (MPO-ANCA) hoặc levamisole cocaine (MPO và PR3 ANCA)[8].

HRCT

Là hình ảnh học cơ bản, được chọn lựa và quan trọng trong bệnh phổi do thuốc[155]. Các tổn thương HCRT có thể phân loại và mô tả theo các tổn thương bệnh lý cơ bản với tần suất thường gặp giảm dần như viêm phổi tổ chức hóa (OP), viêm phổi kẽ không đặc hiệu (NSIP), viêm phổi tăng cảm (HP) và tổn thương phế nang lan tỏa (DAD)[155]. Các tổn thương này tương thích ít nhiều với tổn thương giải phẫu bệnh, giúp tiên lượng bệnh đáp ứng với corticosteroids hay không (trừ DAD)[155]. Một số tổn thương ít gặp hơn như tổn thương dạng lưới kèm giảm thể tích có thể liên quan viêm phổi kẽ không đặc hiệu xơ hóa (fibrotic NSIP) hoặc viêm phổi kẽ thông thường (UIP)[155]. Bệnh phổi kẽ do thuốc có thể gây tất cả các loại tổn thương phổi kẽ dù là hiếm gặp khác như viêm phổi tăng eosinophil, viêm u hạt ở phổi, mô bào Langerhans, bệnh tích protein phế nang và viêm phổi kẽ đại thực bào và tróc vảy[155]. Tổn thương kiểu dày vách liên tiểu thùy kiểu hình ảnh lát đá có thể gặp và liên quan đến suy tim[155].

Hình ảnh học trong một số trường hợp có thể gợi ý nguyên nhân do thuốc[8]:

- Hình mờ phổi đậm độ cao do các phân tử iod của amiodarone trong bệnh phổi amiodarone pulmonary, thuyên tắc động mạch phổi do xi măng, thủy ngân, hít sặc barium, nhiễm talc ở người nghiện hút và calci hóa phổi lan tỏa
- Hình mờ phổi đậm độ thấp do viêm phổi hydrocarbon (viêm phổi người nuốt lửa) hoặc viêm phổi do chất béo

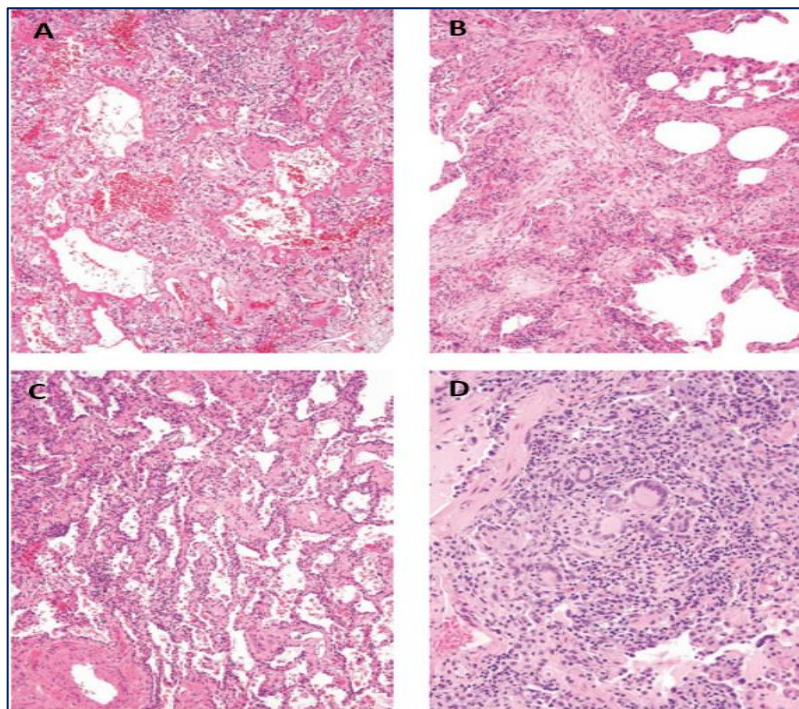
- Sự phân bố các hình mờ phổi theo các trường xạ trị gợi ý viêm phổi do xạ, phân bố dưới màng phổi nghĩ đến viêm phổi tăng eosinophil, dọc theo bề mặt màng phổi trên tạo bờ bao nhu mô phổi trong pleuro-parenchymal fibroelastosis, dày màng phổi kèm bệnh phổi kẽ trong biến đổi phổi màng phổi do ergoline
- Các hình mờ di chuyển liên quan đến viêm phổi tổ chức hóa do thuốc hoặc do xạ

Tế bào học dịch rửa phế quản

Tiếp cận nội soi phế quản rất thường quy trong bệnh lý nhu mô phổi lan tỏa giúp loại trừ các bệnh lý khác như ung thư và nhiễm trùng[8]. Rửa phế quản phế nang qua nội soi giúp chẩn đoán hội chứng xuất huyết phế nang, lấy mẫu định danh tác nhân nhiễm khuẩn (ví dụ Pneumocystic) và chẩn đoán xác định ung thư[156]. Với bệnh phổi kẽ, dịch rửa phế quản phế nang nhiều eosinophil (viêm phổi tăng eosinophil) và/hoặc tế bào lympho (cellular NSIP hoặc viêm phổi kẽ mô hạt) gợi ý tình trạng viêm phế nang tương ứng và tiên lượng được khả năng đáp ứng với corticoid khi điều trị bệnh phổi kẽ do thuốc[8]. Tăng neutrophil thường thấy trong ARDS[8]. Hiện diện tế bào bọt gợi ý amiodarone và đại thực bào ăn lipid có không bào trong viêm phổi lipid ngoại sinh[8].

Mô bệnh học

Rất có giá trị nhưng do nhiều nguy cơ khi sinh thiết nên không luôn sẵn có. Không tối cần thiết trong bệnh phổi kẽ do thuốc nhưng đôi khi cần đặc biệt trong những trường hợp cần loại trừ các chẩn đoán phân biệt như ung thư[156]. Mọi thương tổn bệnh phổi kẽ đều có thể gặp gồm viêm phổi tăng cảm (HP), viêm phổi tổ chức hóa (OP), tổn thương phế nang lan tỏa (DAD), viêm phổi kẽ không đặc hiệu (NSIP), viêm phổi tăng eosinophil, viêm phổi tổ chức hóa kèm viêm tiểu phế quản tắc nghẽn (BOOP), xuất huyết phế nang và viêm u hạt tại phổi. Hầu hết các thuốc cùng nhóm có thể gây cùng loại tổn thương trên phổi[8]; nhưng đôi khi một thuốc có thể gây nhiều loại tổn thương mô bệnh học trên cùng một bệnh[8]. Mô bệnh học thường không giúp xác nhận chẩn đoán căn nguyên do thuốc[8].



Hình 5.23. Hình ảnh viêm phổi kẽ do thuốc metotrexate

(A) Tổn thương phế nang cấp tính (B) Viêm phổi tổ chức hóa (C) Viêm phổi kẽ không đặc hiệu dạng xơ hóa (D) Viêm phổi kẽ tạo mô hạt [35]

5.5.1.3. Các dạng lâm sàng thường gặp

Các dạng lâm sàng thường gặp rất phong phú từ tổn thương phổi kẽ cấp đến bán cấp và mạn tính; tương tự các đặc điểm của các bệnh phổi kẽ có và không có nguyên nhân khác[157]. Các thể lâm sàng có thể gặp là:

- Bệnh phổi kẽ do thuốc có suy hô hấp cấp
- Viêm phổi kẽ không đặc hiệu giàu tế bào (cellular NSIP); có thể có dạng viêm hạt
- Viêm phổi tăng eosinophil cấp
- Tổn thương phế nang lan tỏa DAD
- Phù phổi cấp
- Xuất huyết phế nang lan tỏa
- Độc tính trên phổi cấp do amiodarone
- Viêm phổi tổ chức hóa và xơ huyết cấp (AFOP)
- Xơ hóa phổi tiến triển (accelerated pulmonary fibrosis) và Xơ phổi do thuốc (drug induced pulmonary fibrosis)
- Viêm phổi do các chất hoá học (paraffin, long não, kerosene, dầu diesel, hơi thuốc, hơi chlorine, hơi kim loại như thủy ngân và các chất hữu cơ, thuốc lá điện tử, cannabis, cần sa...)
- Bệnh phổi kẽ bán cấp/mạn tính

Bảng 5.8. Mô tả các nguyên nhân một số dạng lâm sàng thường gặp viêm phổi do thuốc[8]

Hội chứng lâm sàng	Nguyên nhân khả dĩ
Viêm tiểu phế quản tắc nghẽn	Cyclophosphamid, methotrexat, lomustin, penicillamin
Phù phổi không do tim	Dẫn chất morphin, salicylat, thuốc liệt cơ, hydrochlorothiazid, protamin
Bệnh phổi do quá mẫn	Kháng sinh β lactam, thuốc chứa nhóm sulfa, nitrofurantoin, methotrexate, bleomycin, phenytoin
Viêm phổi tổ chức hóa	Amiodaron, bleomycin, carbamazepin
Viêm phế nang mạn	Bleomycin, amiodaron, cyclophosphamid
Lupus do thuốc	Hydralazin, procainamid, quinin, isoniazid, penicillamin
Xuất huyết phế nang	Kháng đông uống, amiodaron, cocain

5.5.1.4. Tiếp cận chẩn đoán và điều trị:

Chẩn đoán bệnh phổi kẽ do thuốc là chẩn đoán loại trừ[8]. Chẩn đoán dễ dàng nếu NB phơi nhiễm với một thuốc có tiềm năng gây bệnh phổi kẽ, có triệu chứng cơ năng và thực thể mới và giảm hoặc mất các biểu hiện này khi dừng thuốc[157]. Trên thực tế quá trình chẩn đoán cần thông qua tuần tự các bước sau[8]:

- NB và người chăm sóc (gia đình và nhân viên y tế) cần được thông báo và cần biết tác dụng không mong muốn do thuốc trên đường hô hấp luôn có thể xảy ra ngay cả với NB ít nguy cơ và/hoặc thuốc ít nguy cơ. Luôn nghi ngờ và cảnh giác tổn thương phổi do thuốc nhất là khi không đáp ứng điều trị hoặc có thêm triệu chứng mới ở đường hô hấp.
- Một khi đã nghi ngờ có thể có tác dụng ngoại ý do thuốc trên đường hô hấp, hỏi kỹ bệnh sử, khám lâm sàng cẩn thận thu thập tất cả thuốc đang dùng, thời điểm dùng thuốc, liều lượng, thông tin thời điểm khởi đầu triệu chứng. Thuốc gây bệnh luôn được dùng trước khi có triệu chứng. Các kết quả hình ảnh học, hô hấp ký hiện tại và trong quá khứ đặc biệt trước khi dùng thuốc là tối quan trọng. Thời điểm khởi phát triệu chứng sau dùng thuốc dao động từ tức thì đến nhiều tháng sau và thường trong khoảng thời gian báo cáo trên pneumotox.com[155].
- Tra cứu pneumotox.com[155] để tìm các biến chứng trên phổi của các thuốc đã và đang sử dụng; đánh giá sự phù hợp các bệnh cảnh đã được mô tả theo y văn với biểu hiện lâm sàng. Đồng thời tiếp cận lâm sàng, cận lâm sàng hình ảnh học, hô hấp ký và dịch rửa phế quản phế nang (đôi khi mô bệnh học) để đánh giá toàn diện bệnh cảnh tìm nguyên nhân triệu chứng/tổn thương mới tại phổi: do bệnh nền, do thuốc hoặc bệnh mới mắc trên phổi trùng hợp. Tiếp cận 2 chiều giúp chẩn đoán cả những bệnh phổi do thuốc cũ và mới.
- Cần nhắc xem chẩn đoán bệnh phổi kẽ do thuốc có chắc chắn hay không. Loại trừ tất cả bệnh phổi khác bao gồm nhiều trùng, ung thư, tự miễn hoặc bệnh phổi vô căn đồng mắc trùng hợp. Nếu xác suất bệnh phổi kẽ do thuốc cao và các chẩn đoán phân biệt ít khả năng, cần nghĩ nhiều đến bệnh phổi kẽ do thuốc và xem xét hai tiếp cận giúp chẩn đoán và điều trị đồng thời: sử dụng corticoid và ngừng thuốc nghi ngờ.

- Cần cân nhắc hậu quả nếu tiếp tục dùng thuốc, các hậu quả khi điều trị bằng corticoids, các hậu quả khi cần ngưng thuốc (bệnh nền, những lựa chọn thay đổi điều trị) và qua đó quyết định lựa chọn cách tiếp cận nào tốt nhất: corticoid hoặc ngưng thuốc. Thông thường ngưng thuốc là lựa chọn ưu tiên. Nếu NB nặng và/hoặc không đáp ứng việc ngưng thuốc, corticoid có chỉ định sử dụng.
- Theo dõi sát tiến triển bệnh lý mới trên phổi, tiến triển bệnh nền với việc ngưng thuốc và/hoặc ngưng corticoid. Nếu các điều trị này có thể giải quyết gần hoàn toàn hoặc hoàn toàn triệu chứng/tổn thương phổi mới và bệnh nền không có cách điều trị thay thế, việc tái lập tình trạng bệnh phổi kể do thuốc được dự đoán không ảnh hưởng nghiêm trọng đến sức khỏe NB, có thể cân nhắc tái sử dụng thuốc để chẩn đoán.

5.5.1.5. Tiên lượng

Bệnh phổi kẽ do thuốc có thể gây tử vong. Tử vong do bệnh phổi liên quan đến amiodarone và bleomycin cần nhập viện có thể cao tới mức lần lượt là 37% và 28%[8]. Tử vong ở NB ARDS do thuốc khoảng 20%. Tử vong ở NB tổn thương phế nang lan tỏa DAD có thể đạt 45%[157]. Với những thuốc có nguy cơ cao tổn thương phổi kẽ nặng do thuốc cần báo trước các dấu hiệu giúp nhận biết, chẩn đoán sớm qua đó có thể phát hiện bệnh khi mới khởi đầu tránh phát hiện trễ khiến NB nặng và/hoặc có tổn thương không hồi phục dễ dẫn đến tử vong[156].

5.5.2. Bệnh bụi phổi

5.5.2.1. Khái niệm:

Định nghĩa:

Bệnh bụi phổi là một nhóm bệnh phổi kẽ gây ra do hít phải những loại bụi nhất định dẫn đến tổn thương phổi. Bụi có thể là vô cơ hoặc hữu cơ, dạng hạt hoặc dạng sợi[158, 159]. Bệnh thường gặp nhất liên quan đến bụi tại môi trường làm việc, rất ít khi phơi nhiễm bụi từ môi trường[160]. Từ những năm 1567, Paracelsus (Thụy Sĩ) là người đầu tiên viết và xuất bản cuốn Y học nghề nghiệp và bệnh của thợ mỏ, tiếp theo đó đã có nhiều ấn bản về các bệnh liên quan đến bụi. Cùng với sự ra đời của cách mạng công nghiệp thế kỷ 18-19, nhiều người đã chết do hít phải bụi, chất độc hại do các ngành công nghiệp gây ra: đào mỏ, tàu hơi nước, than, dệt... Nửa đầu thế kỷ 19, Charles Thackran xuất bản một cuốn sách liên quan đến sức khỏe nghề nghiệp với tiêu đề “Sự ảnh hưởng của nghề thuật, thương mại, nghề nghiệp ở thành thị và lối sống” được coi như văn bản toàn diện ban đầu về bệnh nghề nghiệp tại Anh. Trong những thập kỷ cuối của thế kỷ 19, y học nghề nghiệp của Đức ra đời. Thuật ngữ “pneumoconiosis” (bụi phổi) được xuất hiện trong bách khoa thư về bệnh nghề nghiệp từ thời điểm đó. Bảo hiểm bồi thường cho người lao động đầu tiên được giới thiệu ở Đức từ năm 1884[161].

Dịch tễ học:

Phơi nhiễm bụi thường gặp nhất do bệnh nghề nghiệp nhưng đôi khi có thể là môi trường, chủ yếu là bụi vô cơ[161]. Bệnh bụi phổi là một trong những bệnh nghề nghiệp phổ biến nhất trên thế giới, đặc biệt là ở các nước đang phát triển. Các bệnh bụi phổi phổ biến nhất là bệnh bụi phổi silic (silicosis), bệnh bụi phổi ở công nhân than (Coal Worker’s Pneumoconiosis), và bệnh bụi phổi amiăng (asbestosis), bụi bông (Byssinosis). Báo cáo Trung Quốc năm 2016 có 28.000 ca mắc bụi phổi mới[162]. Bệnh gặp nhiều ở nam hơn nữ, tỷ lệ mắc bệnh tăng theo tuổi và năm tiếp xúc[163]. Theo nghiên cứu Gánh nặng bệnh tật toàn cầu năm 2010, bệnh bụi phổi gây ra 125.000 ca tử vong, năm 2016 có 3495 ca tử vong do bệnh bụi phổi amiăng[159, 164]. Số trường hợp

mắc bệnh từ năm 1990 đến năm 2017 tăng 81,1% cho cả hai giới. Bụi bông gặp rất phổ biến trong công nghiệp dệt, với tỷ lệ 30-50% tùy từng quốc gia. Tại Việt Nam Theo báo cáo của Bộ Y tế (2017) về phòng chống bệnh nghề nghiệp tính đến năm 2017 Việt Nam có 29.928 người lao động mắc bệnh nghề nghiệp đã được cấp sổ bảo hiểm và được đền bù, trong đó hơn 75% là nhóm các bệnh bụi phổi (bụi phổi silic, bụi phổi than, bụi phổi bông...)[165]. Các nghiên cứu cho thấy bệnh bụi phổi silic thường gặp ở các công nhân có phơi nhiễm với bụi silic như trong ngành khai thác đá, sản xuất vật liệu xây dựng, sản xuất gạch ngói, sửa chữa đóng tàu. Trong ngành xây dựng, đặc biệt là các khu vực sản xuất vật liệu xây dựng, tình hình ô nhiễm khá trầm trọng, đồng thời tỷ lệ mắc rất cao chiếm tới 21,9-39,9%[166-169].

Yếu tố nguy cơ:

- Tiếp xúc với bụi: nguy cơ mắc bệnh tỷ lệ thuận với thời gian tiếp xúc bụi và nồng độ bụi tại vị trí làm việc. Vị trí làm việc cụ thể cho các thông tin định hướng về nồng độ bụi, thời gian tiếp xúc bụi, tiên lượng bệnh đơn giản hay phức tạp. Khoan bụi bằng kỹ thuật khoan khô tạo ra nhiều bụi hơn và nguy hiểm hơn cho công nhân so với kỹ thuật khoan ướt. Có tương quan chặt giữa thời gian làm việc, tuổi nghề, thời gian tiếp xúc, nồng độ bụi với nguy cơ mắc bệnh bụi phổi.
- Tùy vào điều kiện làm việc, môi trường khác nhau có các loại bụi khác nhau. Một số nghề nhất định có những yếu tố phơi nhiễm nhất định.
- Bụi silic phát sinh ra trong hoạt động như là nghiền đá, nghiền quặng, phun cát vv. Công nhân làm việc ở những nơi như là các mỏ, khu vực khai thác đá, đúc, xây dựng, ở các phân xưởng kính, gốm, các phân xưởng mài, phân xưởng nề có nguy cơ bị bệnh này cao.
- Công nhân làm nghề khoan, đập, khai thác, tán nghiền sàng quặng đá có amiăng, chải, kéo, dệt sợi amiăng, sản xuất sửa chữa tấm amiăng có nguy cơ mắc bệnh bụi phổi do amiăng. Công nhân làm trong các lĩnh vực sản xuất vật liệu cách nhiệt, cách âm, lò nấu sôi, thợ sửa ống nước, thợ hàn, xây dựng, đóng tàu có nguy cơ mắc bệnh bụi phổi do amiăng
 - + Công nhân làm ở các mỏ than, chế biến nghiền sàng, vận chuyển, sử dụng than trong các lò nung, lò luyện hoặc tiếp xúc với bụi than có nguy cơ mắc bệnh bụi than.
 - + Công nhân làm nghề thu hoạch, chế biến bông, gai, lanh đay hay sản xuất sợi chỉ, dệt vải, may mặc, có tiếp xúc với bụi bông có nguy cơ mắc bệnh bụi phổi bông.

5.5.2.2.Chẩn đoán

Lâm sàng:

- Việc xác định có tiếp xúc với yếu tố phơi nhiễm là một bằng chứng rất quan trọng để chẩn đoán bệnh bụi phổi. Trước khi chẩn đoán viêm phổi kẽ vô căn cần loại trừ bệnh bụi phổi. Máu chốt để chẩn đoán bệnh bụi phổi là phát hiện yếu tố phơi nhiễm. Hỏi bệnh cụ thể, chi tiết sẽ giúp tìm ra các bằng chứng về yếu tố phơi nhiễm. Câu hỏi đầu tiên khai thác về nghề nghiệp NB đang làm. Cần hỏi thật chi tiết để biết được NB làm cụ thể việc gì, có tiếp xúc với chất gì? Ví dụ khi một người trả lời rằng tôi làm nghề công nhân xây dựng sẽ không cung cấp đủ thông tin bằng việc nói tôi làm công nhân xây dựng, tôi trộn xi măng và cát để tạo vữa. Câu hỏi thứ hai cần quan tâm là NB làm công việc đó trong bao lâu, trong điều kiện thế nào. Công nhân làm việc trong môi trường bụi khô sẽ tiến triển nhanh chóng đến bệnh bụi phổi hơn rất nhiều lần so với làm việc trong môi trường làm ướt bụi. Thời gian làm việc, số giờ tiếp xúc mỗi ngày cung cấp các thông tin chi tiết với thời gian và hàm lượng phơi

nhiễm. Các thông tin như có được bảo hộ, đeo khẩu trang, điều kiện làm việc cung cấp các đầu mối cụ thể về yếu tố phơi nhiễm. Các thông tin cần khai thác tiếp theo là biểu hiện các triệu chứng hô hấp diễn ra cấp tính hay từ từ. Diễn biến cấp tính có thể do thay đổi môi trường làm việc hoặc mới có một nghề mới. Diễn biến từ từ thường xuất hiện do tiếp xúc thời gian dài với các loại bụi vô cơ, hữu cơ, hay bụi kim loại. Khai thác thông tin có đồng nghiệp hoặc người nhà có cùng các triệu chứng bệnh sẽ rất hữu ích để phát hiện các yếu tố phơi nhiễm. Cuối cùng việc khai thác thông tin về lối sống và sở thích có thể cung cấp những đầu mối quan trọng để tìm ra yếu tố phơi nhiễm. Ví dụ NB có sở thích làm gốm hoặc mài đá có tiếp xúc với bụi silic gây Silicosis...

- Triệu chứng bệnh bụi phổi không đặc hiệu. Các triệu chứng thường gặp là ho, khạc đờm và khó thở, mức độ các triệu chứng phụ thuộc bệnh đơn giản hay phức tạp. Bệnh đơn giản nếu bụi chỉ gây tổn thương xơ sẹo ít trên phổi, bệnh phức tạp do quá trình xơ phát triển mạnh gây nên rất nhiều sẹo ở trên phổi. Bệnh do bụi amiăng thường diễn biến thầm lặng với biểu hiện khó thở khi gắng sức, ho thường ít gặp. Bệnh bụi phổi silic, bụi phổi than, NB có biểu hiện giống như COPD với các triệu chứng ho khạc đờm hoặc ho khan. Khó thở diễn biến từ từ, biểu hiện khi gắng sức. Bụi phổi phức tạp các triệu chứng lâm sàng biểu hiện rầm rộ hơn với triệu chứng khó thở thường xuyên liên tục, ho, thở rít. Khám thường nghe thấy các tiếng ran nổ cuối thì hít vào, ran rít ngáy ưu thế phần trên 2 phổi.
- **Bụi phổi silic** biểu hiện 3 dạng: cấp tính, tiến triển và mạn tính.
 - + Dạng cấp tính xảy ra sau vài tuần cho tới 5 năm kể từ khi tiếp xúc với bụi, gặp ở người tiếp xúc với bụi ở nồng độ cao, nồng độ bụi từ 1-10mg/m³/năm. Lâm sàng diễn biến rầm rộ với các triệu chứng suy hô hấp, mệt mỏi, sút cân, đau ngực. Suy hô hấp tiến triển xấu nhanh do suy giảm chức năng trao đổi khí của phổi.
 - + Dạng Silicosis tiến triển thường gặp với người làm việc trong môi trường có nồng độ bụi từ vừa đến cao. Bệnh thường biểu hiện trong vòng 10 năm kể từ khi tiếp xúc, kể cả NB đã không còn tiếp xúc với bụi. Thể này thường liên quan đến các bệnh tự miễn ở người tiếp xúc bụi.
 - + Dạng Silicosis mạn tính là thể thường gặp nhất. Bệnh xảy ra ở người có tiếp xúc với nồng độ bụi từ thấp đến vừa, sau 10 năm kể từ khi tiếp xúc. NB có thể biểu hiện ở dạng đơn giản với chỉ có tổn thương nốt trên phổi hoặc ở dạng phức tạp với các tiến triển xơ trên phổi. NB thể đơn giản thường không có triệu chứng. Ngược lại thể phức tạp biểu hiện với các triệu chứng suy hô hấp mạn tính, hầu hết các biểu hiện xảy ra sau khi NB đã dừng tiếp xúc với bụi. Dạng Silicosis mạn tính phức tạp thường do các tổ chức xơ phát triển co kéo, gây xoắn vặn các cấu trúc của phổi. Trên lâm sàng có thể biểu hiện như COPD với ho khạc đờm, khó thở, thở rít hoặc biểu hiện tăng áp động mạch phổi, tâm phế mạn, tràn khí màng phổi. Ngón tay dùi trống có gặp nhưng không phổ biến, cần phân biệt với biến chứng ung thư phổi ở NB Silicosis.
- **Bụi phổi than (CWP)**: bụi than được sinh ra trong quá trình sản xuất than. Khi lượng bụi tích tụ trong phổi vượt quá khả năng làm sạch của cơ thể sẽ dẫn đến bệnh bụi phổi. Tuổi mắc bệnh phụ thuộc vào nồng độ bụi và thời gian tiếp xúc bụi, bệnh thường xuất hiện ít nhất sau 10 năm tiếp xúc, các trường hợp chẩn đoán bụi than trước 10 năm tiếp xúc cần được loại trừ các bệnh khác. Bệnh bụi phổi than có 2 dạng biểu hiện: dạng đơn giản và dạng phức tạp (còn gọi thể xơ phổi tiến triển) tùy thuộc mức độ nặng của tổn thương và mức độ phát triển xơ phổi. Thể đơn giản thường ít các triệu chứng hô hấp nặng hoặc không có triệu chứng lâm sàng. Thể phức tạp biểu hiện các triệu chứng hô hấp nặng: ho, khạc đờm đen, khó thở, thở rít, suy hô hấp,

thường kèm theo viêm phổi. Ở giai đoạn muộn xuất hiện các biến chứng của bệnh: tâm phế mạn,...

- **Bệnh bụi phổi do amiăng (Asbestosis)** biểu hiện bệnh phụ thuộc vào liều tiếp xúc, thông thường sau 15-30 năm phơi nhiễm. Lâm sàng các triệu chứng thường gặp nhất là khó thở, ho khan hoặc ho đờm, ho ra máu lẫn đờm, đau ngực. Rạn nổ cuối thì hít vào ở đáy và phân thùy sau 2 phổi. Ngón tay dùi trống gặp ở khoảng 32-42% số trường hợp. Giãn nở lồng ngực hạn chế.
- **Bệnh bụi phổi bông (Byssinosis):** các biểu hiện lâm sàng thường chỉ gặp ở những công nhân làm nhiều năm trong ngành dệt, thường gặp sau 20-25 năm làm việc, rất hiếm có trường hợp biểu hiện trước 10 năm tiếp xúc. Triệu chứng của bệnh là cảm giác khó thở, nặng ngực vào ngày đầu tiên của tuần làm việc sau ngày nghỉ cuối tuần. Các triệu chứng này nặng nề nhất ở ngày đầu tiên và giảm đi ở các ngày tiếp theo.

Chẩn đoán hình ảnh:

Xquang phổi:

Cho đến nay Xquang ngực vẫn là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán bệnh bụi phổi. Tổ chức Lao động quốc tế (International Labour Organization-ILO) đã xuất bản Hướng dẫn phân loại tổn thương trên Xquang ngực chẩn đoán bệnh bụi phổi. Mục tiêu của hướng dẫn này là chuẩn hoá phương pháp, và kỹ thuật để có thể so sánh dữ liệu dịch tễ, nghiên cứu trên toàn cầu. Năm 2011, ILO xuất bản bộ phim tiêu chuẩn kỹ thuật số là bộ phim tiêu chuẩn mẫu với các dạng và mức độ tổn thương để các bác sĩ có thể đọc và so sánh. Các hình mờ tổn thương nhu mô được ký hiệu được ký hiệu p, q, r cho các nốt dạng tròn có kích thước đường kính tương ứng là: <1.5mm; 1.5-3mm; >3mm.

Ký hiệu s, t, u cho đường mờ bất thường với kích thước tương ứng là <1.5mm; 1.5-3mm; >3mm.

Mức độ tập trung của tổn thương chia làm 12 mức độ từ 0/-, 0/0, 0/1 đến 3/2, 3/3 và 3+ (so sánh trên phim tổn thương tiêu chuẩn).

Các nốt mờ nhu mô có đường kính lớn hơn 1cm được coi là tổn thương bụi phổi phức tạp với 3 mức độ phân loại A, B, C.

- Mức độ A: 1 hình mờ có cạnh lớn nhất <5cm hoặc tổng các cạnh lớn nhất của nhiều nốt mờ <5cm.
- Mức độ B: Một hình mờ có cạnh lớn nhất vượt 5cm nhưng không vượt quá thùy trên phổi phải hoặc nhiều hình mờ có tổng các cạnh lớn nhất vượt 5cm nhưng không vượt quá thùy trên phổi phải.
- Mức độ C: một hoặc nhiều hình mờ có tổng kích thước lớn hơn thùy trên phổi phải.

Tổn thương dày màng phổi được phân loại a,b,c với tiêu chuẩn tương ứng là: a=<5mm; 5<b<10mm, c>=10mm.

Mức độ lan rộng với màng phổi được phân loại 1, 2, 3. Tương ứng: ¼, ¼-½, và >½ của lồng ngực.

HRCT ngực:

Phim CT ngực ngày càng được sử dụng rộng rãi trong chẩn đoán bệnh bụi phổi, đặc biệt có giá trị khi có sự không đồng thuận giữa các người đọc trên phim phổi tiêu chuẩn và được ghi nhận có độ nhạy cao hơn trong chẩn đoán bệnh bụi phổi đơn giản ở các trường hợp không phát hiện được tổn thương trên Xquang ngực chuẩn. Ở các trường hợp tổn

thương phức tạp có thể thấy các tổn thương thứ phát của cấu trúc phổi bị xoắn vặn do quá trình xơ hoá như giãn phế nang. Tổn thương ưu thế thùy trên hai phổi.

Giải phẫu bệnh:

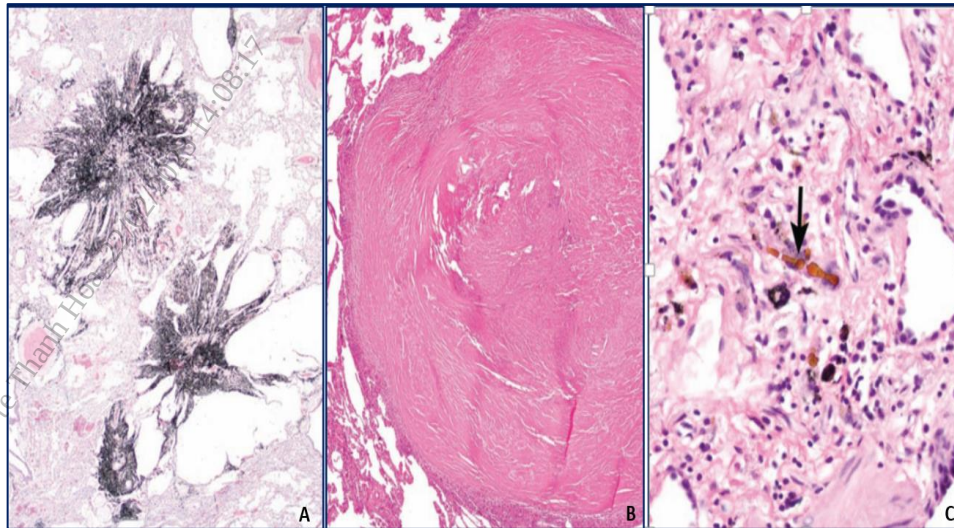
Chẩn đoán giải phẫu bệnh là không phổ biến để chẩn đoán bụi phổi.

Biểu hiện mô bệnh học của các bệnh lý bụi phổi bao gồm các hình ảnh sau:

- Bệnh bụi phổi đơn giản (Simple Pneumoconiosis): phát hiện các hạt bụi hoặc nốt bụi có kích thước lên tới 1 cm, trong phế nang, ống phế nang hay tiểu phế quản.
- Bụi phổi biến chứng (Complicated pneumoconiosis): phát hiện các hạt bụi hoặc nốt bụi có kích thước lên tới 10 cm, trong phế nang, ống phế nang, tiểu phế quản hay mô kẽ.
- Viêm và xơ hóa mô kẽ lan tỏa (Diffuse Interstitial Inflammation and Fibrosis): Các biểu hiện giúp ích trong chẩn đoán viêm và xơ hóa mô kẽ lan tỏa do tiếp xúc với bụi là (1) Sự hiện diện một lượng lớn chất các sắc tố và lưỡng chiết bụi trong nhu mô phổi; (2) Sự hiện diện của các tinh thể sắt; (3) Sự hiện diện của các hạt bụi hay nốt bụi xen kẽ trong các vùng viêm / xơ hóa.
- Bụi khoáng gây viêm tiểu phế quản (Mineral dust-induced bronchiolitis): Viêm tiểu phế quản do bụi khoáng có thể do tiếp xúc với bụi silic, oxit sắt, oxit nhôm và amiăng. Khói thuốc lá có thể tạo ra những bất thường tương tự, đặc biệt là ở vách các tiểu phế quản.

Bảng 5.9. Tóm tắt biểu hiện bệnh bụi phổi theo tác nhân [35]

Tác nhân/Bệnh lý	Bệnh bụi phổi đơn giản	Bệnh bụi phổi biến chứng	Viêm & xơ hóa mô kẽ lan tỏa	Bụi khoáng gây viêm tiểu phế quản	Bệnh tích protein phế nang
Bệnh bụi phổi than (CWP: coal worker's pneumoconiosis)	Có	Có	Không thường xuyên	Có	Không
Xơ hóa phổi do bụi silic hay hỗn hợp (Silica/silicosis and mixed dust fibrosis)	Có	Có	Không thường xuyên	Có	Có
Bụi phổi silicate (Silicates (e.g., talc/talcosis)	Có	Có	Có	Có	Không
Bụi phổi amiăng (Asbestos/asbestosis)	Không	Không	Có	Có	Không
Bệnh do kim loại nặng (Hard metal disease)	Không	Không	Có	Có	Không



Hình 5.24. Các hình ảnh mô học bụi phổi

(A) Bệnh bụi phổi than (*coal worker's pneumoconiosis*) (B) Bệnh bụi phổi silic (C) Bệnh bụi phổi amiăng với thể amiăng (mũi tên) [35]

Chức năng hô hấp:

Chỉ số về chức năng phổi không chỉ đánh giá mức độ suy giảm chức năng hô hấp mà còn theo dõi mức độ tiến triển của bệnh. NB thể bụi phổi đơn giản thường ít phát hiện thấy suy giảm chức năng phổi. Nhưng ở thể phức tạp rối loạn thông khí hạn chế phổi hợp với suy giảm chỉ số FEV1, DLCO giảm nặng, 6 phút đi bộ giảm.

5.5.2.3. Điều trị

- Bệnh bụi phổi là bệnh không điều trị khỏi, các tổn thương không có khả năng hồi phục. Cho tới nay chưa có một thuốc nào được phê chuẩn điều trị bụi phổi. Phát hiện bệnh sớm qua khám định kỳ, hạn chế tiếp xúc bụi để hạn chế các tổn thương phổi là điều quan trọng. Điều trị cho các NB ở thể đơn giản hay phức tạp đều là điều trị triệu chứng. Các biện pháp hỗ trợ giảm mắc viêm phổi hoặc các nhiễm trùng tái phát bao gồm bỏ thuốc lá, tiêm phòng cúm, phế cầu[170].
- Thở oxy dài hạn khi NB có suy hô hấp
- Các thuốc điều trị triệu chứng bao gồm: các thuốc khí dung thuốc giãn phế quản, giảm nhẹ triệu chứng hô hấp

5.5.2.4. Tiên lượng

- Tiên lượng bệnh phụ thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm tuổi chẩn đoán bệnh, tiền sử hút thuốc, biểu hiện lâm sàng, các bệnh đồng mắc, mức độ tổn thương trên Xquang.
- NB mắc thể bụi phổi phức tạp có tiên lượng xấu với suy hô hấp, biến chứng tràn khí màng phổi, nhiễm trùng và tử vong.
- Khả năng mắc lao ở NB bụi phổi silic cao gấp 8-20 lần so với quần thể dân số chung.
- Dự phòng mắc bệnh bụi phổi là điều quan trọng, cần đảm bảo các điều kiện làm việc theo qui định, khám sức khỏe định kỳ để phát hiện bệnh sớm. Rửa sạch tay, mặt và các vùng da tiếp xúc bụi, loại bỏ bụi khỏi quần áo an toàn là những biện pháp hữu hiệu giảm nguy cơ mắc bệnh.

5.6. Các bệnh phổi kẽ hiếm gặp

5.6.1. Bệnh mô bào Langerhans phổi (PLCH)

5.6.1.1. Khái niệm:

- **Định nghĩa:** Bệnh mô bào Langerhans (Langerhans Cell Histiocytosis – LCH) là bệnh hiếm gặp chưa rõ nguyên nhân được đặc trưng bởi sự thâm nhiễm các cơ quan của các tế bào dòng tủy biệt hóa có chung các đặc điểm về hình thái và các thụ thể bề mặt của tế bào Langerhans. LCH là một rối loạn của tế bào đuôi gai (tế bào trình diện kháng nguyên) bao gồm biểu hiện ở nhiều cơ quan khác nhau như phổi, gan, lách, hệ thống thần kinh trung ương, da, hạch, tủy xương và một số vị trí hiếm gặp khác như tuyến giáp, tuyến ức với đặc điểm chung là sự lắng đọng tế bào ở hệ thống lưới nội chất trong mô và các cơ quan. Bệnh LCH được chia làm 2 nhóm, bệnh LCH đơn cơ quan và đa cơ quan (có từ 2 cơ quan bị bệnh trở lên).

Bệnh mô bào Langerhans ở phổi (Pulmonary Langerhans cell histiocytosis – PLCH) là một trong những dạng bệnh LCH phổ biến hay gặp ở những người trẻ tuổi.

Dịch tễ học:

Bệnh mô bào Langerhans ở phổi có tuổi khởi phát thường từ 20 – 40 tuổi và hầu như không có sự khác biệt giữa 2 giới nam và nữ [171]. Nhìn chung nếu nữ giới nhiễm bệnh thì khởi phát muộn hơn [172]. Một nghiên cứu từ Nhật Bản tỷ lệ mắc PLCH ở nam giới là 0,27/100.000 người còn tỷ lệ này ở nữ là 0,07/100.000 [173]. Nghiên cứu khác từ Italia xác định chỉ có 40 trường hợp trong 10 năm qua [174]

Yếu tố nguy cơ:

Các nghiên cứu đều xác định rằng thuốc lá là một trong những yếu tố nguy cơ hiện hữu của bệnh PLCH. Hơn 90% NB PLCH đã từng, đang hút thuốc lá (thường > 20 điếu/ngày) [171, 175]. Nguyên nhân do các tác nhân hít khác cũng được ghi nhận nhưng với tỷ lệ nhỏ.

Chủng tộc không ảnh hưởng tới khả năng mắc PLCH.

Rất ít trường hợp PLCH được báo cáo mang tính chất gia đình, một vài trường hợp có thể mắc PLCH sau khi xạ trị điều trị u lympho và sau ung thư phổi [176-178].

5.6.1.2. Chẩn đoán

Lâm sàng:

PLCH ở người trưởng thành biểu hiện ở 3 thể chính khác nhau [175, 179]

- Khởi phát với các triệu chứng hô hấp gặp ở 2/3 số NB:
- Ho khan không rõ nguyên nhân (56 – 70%) và khó thở (40 -87%)
- Các triệu chứng toàn thân khác có thể gặp như sốt, mệt mỏi, sụt cân 10 -25%.
- Khởi phát cấp tính với tràn khí màng phổi tự phát chiếm 10 – 25% các trường hợp
- Phát hiện tình cờ trên chụp Xquang ngực 5 – 25%.
- Ho ra máu hiếm khi xảy ra và ít biểu hiện trong PLCH.
- 10 – 15% PLCH được chẩn đoán do bệnh lý ngoài phổi [179]. Các biểu hiện ngoài phổi hay gặp như đái tháo nhạt (10%), tổn thương xương, da và hạch (15%).
- Lâm sàng không đặc trưng hoàn toàn có thể nhầm với các chẩn đoán khác.

HRCT

- HRCT là công cụ quan trọng giúp định hướng tổn thương PLCH khi nghi ngờ. Tổn thương cơ bản trên HRCT là các u hạt tiến triển ở quanh tiểu phế quản tận với đặc điểm hình thái không đồng nhất, phân bố chủ yếu ở thùy trên và thùy giữa.
- Giai đoạn sớm biểu hiện bởi tổn thương dạng nốt nhỏ tương ứng với các u hạt trong PLCH:
- Trong giai đoạn viêm các nốt nhỏ này được bao quanh bởi các tổn thương kính mờ, thâm nhiễm mô kẽ xung quanh. Các nốt thường hình sao hoặc hình bầu dục, ở ngoại vi, không đều về số lượng và kích thước có, đường kính từ 1- 10mm.
- Khi giai đoạn viêm giảm thì tổn thương kén chiếm ưu thế. Các kén ban đầu thành dày (> 2mm) sau đó thành mỏng dần (<2mm). Các kén ban đầu có kích thước nhỏ, thường trên nền các nốt u hạt trước đó, nhưng càng về sau càng giãn hơn và có thể hợp nhất với một số kén tạo thành các kén kích thước lớn hơn, các kén lớn này thường méo mó.
- Giai đoạn muộn xơ hóa, chỉ còn lại hình ảnh nhiều kén thành mỏng tập trung ở thùy trên và thùy giữa [180]



Hình 5.25. Hình ảnh PLCH với các tổn thương dạng nốt chuyển dạng kén thành dày kích thước nhỏ 1-10mm xen lẫn rải rác các kén lớn thành mỏng, méo mó do hợp lưu của các kén nhỏ trước đó.

Giải phẫu bệnh.

Tổn thương giải phẫu bệnh của PLCH phụ thuộc vào các giai đoạn bệnh khác nhau:

Bảng 5.10. Các dấu hiệu mô học bệnh mô bào Langerhans ở phổi

Các tổn thương sớm
Các tế bào tập trung tạo các nốt sần quanh các tiểu phế quản hô hấp
Đôi khi có các tổn thương mô kẽ

Hiện diện nhiều loại tế bào: tế bào Langerhans, bạch cầu ái toan, tế bào viêm mạn tính và thực bào thuốc lá

Có thể có tổn thương nang

Nhuộm hóa mô miễn dịch S-100 và CD1a (+)

Có thể có ít bạch cầu ái toan

Các tổn thương giai đoạn muộn

Các tổn thương xơ hóa dạng nốt hay dải xơ không đều

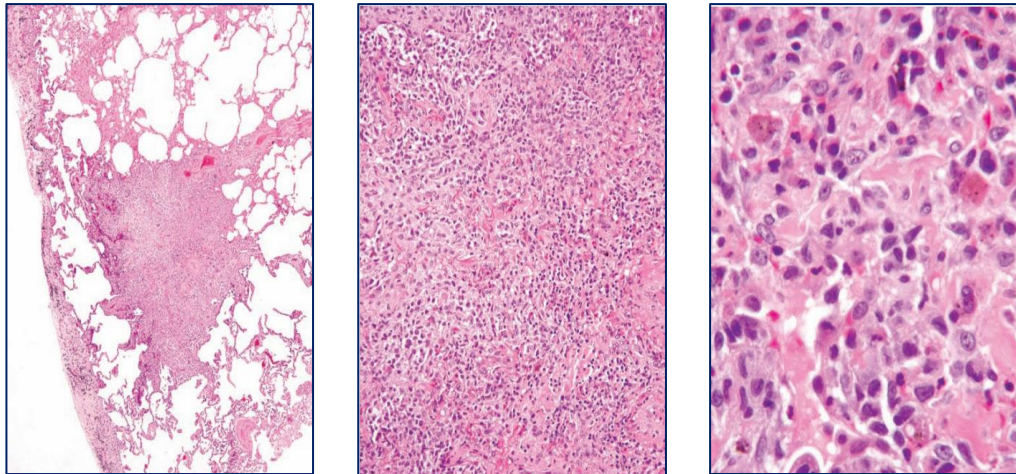
Mô xơ hóa tập chung quanh các tiểu phế quản hô hấp

Không tập trung dưới màng phổi

Vách các nang cũng xơ hóa

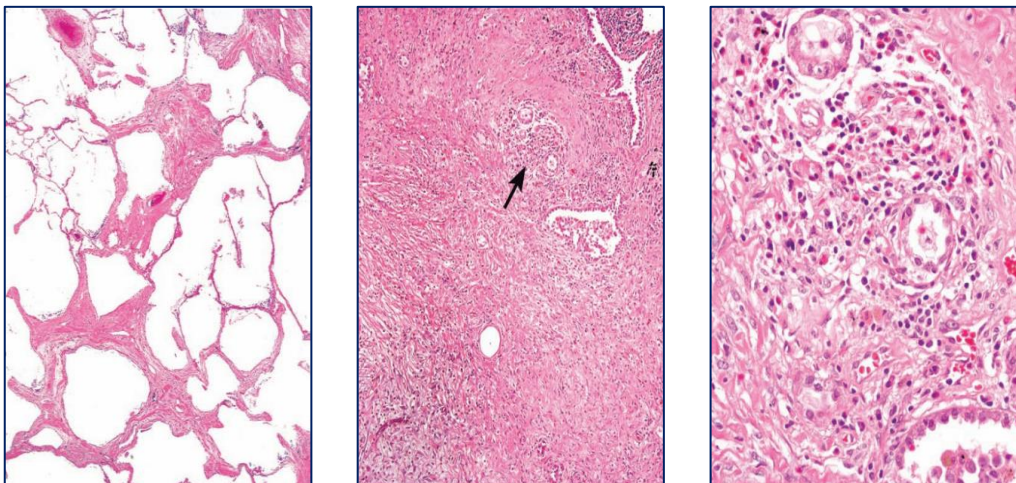
Đôi khi S-100 và CD1a (+) yếu hay (-)

Các tiểu phế quản hô hấp và nhánh các động mạch phổi có thể bị tắc nghẽn



Hình 5.26. Bệnh mô bào Langerhans ở phổi giai đoạn sớm (Early Stage PLCH)

Bao gồm các hình ảnh: nốt sẩn tế bào ở phổi có nhiều góc cạnh, tập trung dày đặc nhiều loại tế bào (bạch cầu ái toan, bạch cầu đa nhân trung tính, lymphocytes, tương bào, tế bào Langerhans...)[35]



Hình 5.27. Bệnh mô bào Langerhans ở phổi giai đoạn muộn (Late Stage PLCH)

Bao gồm các hình ảnh: mô sẹo phổi ở vùng trung tâm tiểu thùy, quanh các tiểu phế quản và mạch máu với nhiều hình dáng méo mó; trong nốt sẹo tập trung nhiều tế bào Langerhans và bạch cầu ái toan (mũi tên và hình bên phải) [35]

Nội soi phế quản:

Nội soi phế quản và rửa phế quản phế nang là một công cụ hỗ trợ trong chẩn đoán PLCH. Nội soi phế quản sinh thiết niêm mạc không có giá trị trong chẩn đoán nhưng có vai trò trong chẩn đoán loại trừ.

Rửa phế quản, phế nang hỗ trợ trong chẩn đoán PLCH. CD1a+ > 5% trong dịch rửa phế quản phế nang và CD 207 dương tính là gợi ý quan trọng trong chẩn đoán PLCH [181]. Tuy nhiên khi CD1a+ < 5% không có giá trị trong việc chẩn đoán loại trừ PLCH.

Sinh thiết phổi mở: Đây tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán đối với những trường hợp nghi ngờ. Thường được chỉ định sớm khi triệu chứng không điển hình và bệnh ở giai đoạn sớm. Ở giai đoạn muộn có thể có nhiều biến chứng như tràn khí màng phổi, chảy máu và suy hô hấp [182]

Đo chức năng hô hấp: DLCO giảm có thể có rối loạn thông khí hạn chế, dung tích phổi giảm trong TLC.

5.6.1.3. Điều trị

Điều trị không thuốc:

Hầu hết các bệnh PLCH liên quan tới thuốc lá (>90%). Do đó một trong những biện pháp can thiệp đầu tiên là cai thuốc lá và tránh khói thuốc. Việc cai thuốc lá cũng góp phần làm giảm triệu chứng của bệnh và có thể là một biện pháp điều trị duy nhất [174].

Tập phục hồi chức năng hô hấp rất quan trọng trong hỗ trợ NB PLCH ở giai đoạn muộn.

Ngoài ra cần tiêm vaccin cúm và phế cầu định kỳ.

Liệu pháp điều trị tối ưu cho PLCH chưa được xác định trong thể PLCH tiến triển.

Điều trị thuốc:

- **Glucocorticoid** đường toàn thân có vai trò hạn chế.
 - + Chỉ định trong PLCH ở giai đoạn nốt sần, tiến triển;
 - + Liều prednisone 0,25 - 1 mg/kg ngày hoặc 30 mg/ngày sau đó giảm dần trong 6 tháng [179].
- Một số thuốc đang nghiên cứu như: Cladribine, vinblastine
- **Ghép phổi** là một trong những hướng điều trị hiệu quả trong đợt tiến triển của PLCH. Tiên lượng sau ghép phổi tương đối tốt: tỷ lệ NB còn sống 76,9% sau 1 năm và 53,7% sau 10 năm [183]. Tỷ lệ tái phát sau ghép phổi ước tính 10% và tỷ lệ tái phát chủ yếu ở nhóm PLCH có tổn thương ngoài phổi.

5.6.1.4. Tiên lượng

Tiên lượng của PLCH hiện tại chưa rõ ràng tùy thuộc vào thể bệnh của NB. Nghiên cứu đa trung tâm trên 102 NB PLCH được chẩn đoán bằng sinh thiết phổi có thời gian sống thêm trung bình 10,2 năm [179].

Tiên lượng phụ thuộc vào nhiều yếu tố [184].

- Giảm phế nang, khí phế thũng, FEV1 thấp, FVE1/VC thấp và RV/TLC cao là các yếu tố tiên lượng xấu. 1/3 số lượng bệnh nhân có sự giảm chức năng FEV1 theo thời gian ở những NB PLCH. Khoảng 40 % NB PLCH có thể tiến triển thành COPD.
- Tăng áp lực động mạch phổi (trung bình 45 mmHg) là một trong những tiên lượng dự đoán tỷ lệ tử vong.
- Yếu tố tiên lượng nặng là sự xuất hiện của các khối u thứ phát sau PLCH đặc biệt là u lympho Hodgkin, ung thư phổi.
- Nếu ghép phổi thành công trên những NB PLCH thì tiên lượng tốt hơn.

5.6.2. Bệnh tích protein phế nang (PAP)

5.6.2.1. Đại cương

Bệnh tích protein phế nang (PAP) được mô tả lần đầu năm 1957 là một bệnh lý hiếm gặp với tần suất 1-7 ca/triệu dân, đặc trưng bởi sự tích tụ của lipoprotein vô định hình trong các khoảng khí ở xa. Có rất ít hoặc không có viêm phổi, cấu trúc mô phổi được bảo tồn. Lipoprotein được cấu tạo chủ yếu từ surfactant phospholipid và apoprotein[185, 186].

Hiện tại PAP được phân loại theo cơ chế bệnh sinh thành nguyên phát, thứ phát hoặc bẩm sinh[186, 187]

Trong PAP nguyên phát, có sự thay đổi trong hoạt hóa của đại thực bào và bạch cầu trung tính, gây ra bởi sự rối loạn chức năng truyền tín hiệu của yếu tố kích thích tế bào hạt – đại thực bào (GM-CSF), dẫn đến sự suy giảm thanh thải surfactant và do đó gây tích tụ surfactant. PAP nguyên phát có thể là tự miễn hoặc di truyền: Dạng tự miễn chiếm 90% tổng số các trường hợp PAP, và việc phát hiện các tự kháng thể kháng GM-CSF đã thay đổi cách tiếp cận trên lâm sàng và thử nghiệm với bệnh hô hấp hiếm gặp này; dạng di truyền là kết quả của các đột biến liên quan đến thụ thể GM-CSF (trong các gen CSF2RA hoặc CSF2RB mã hóa cho các chuỗi α và β tương ứng)

PAP thứ phát là hậu quả của các bệnh lý nền khác nhau có thể ảnh hưởng đến số lượng và/hoặc chức năng của đại thực bào phế nang. Nó chủ yếu là hậu quả của rối loạn huyết học nhưng cũng đã được báo cáo liên quan đến thuốc ức chế miễn dịch, bệnh lý ác tính, tình trạng viêm mạn tính hoặc tiếp xúc với các chất độc hại

PAP bẩm sinh được xác định do đột biến gen mã hóa protein surfactant hoặc protein liên quan đến sản xuất surfactant; kết quả là chất surfactant rối loạn chức năng và không thể hoàn thành vai trò sinh lý của nó. Đôi khi, không xác định rõ căn nguyên của PAP.

5.6.2.2. Triệu chứng lâm sàng

Trong số những người trưởng thành mắc PAP, tuổi biểu hiện điển hình là 40 đến 50 tuổi. Có tỷ lệ nam và nữ là 2: 1. Khoảng 50 đến 80 phần trăm NB PAP tự miễn dịch là những người đang / đã từng hút thuốc lá[186, 188].

Một số ít NB cũng mắc các bệnh tự miễn khác bao gồm: thiếu máu tán huyết, viêm đa cơ, viêm loét đại trực tràng và bệnh lý u hạt kèm theo viêm đa vi mạch[188].

- **Triệu chứng cơ năng:** PAP thường tiến triển thầm lặng, các triệu chứng thường gặp là: khó thở khi gắng sức, ho khan, ít khi khạc đờm. Các NB PAP thứ phát do rối loạn sinh tủy có thể có sốt dai dẳng[188].
- **Triệu chứng thực thể:** triệu chứng thường gặp nhất là rale nổ hai phổi, ngón tay dùi trống và tím gan ở khoảng 25% NB.

5.6.2.3. Cận lâm sàng

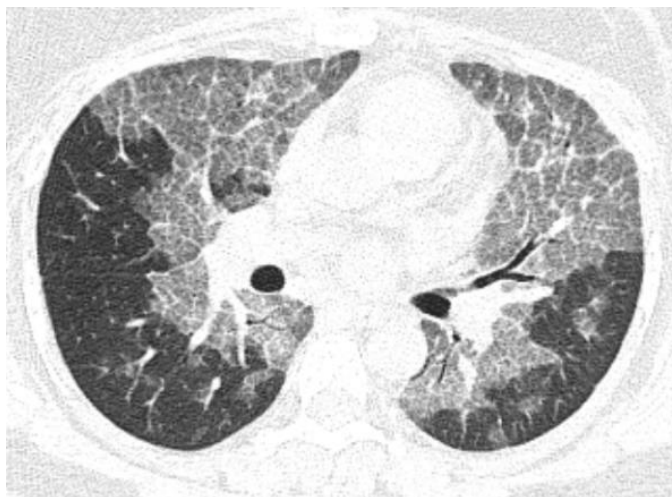
XQ ngực

Hình mờ đối xứng hai bên, tập trung ở thùy giữa và thùy dưới, thường phân bố theo kiểu “cánh dơi”. Ngoài ra có thể gặp các hình ảnh:

- Tổn thương dạng nốt đơn độc
- Có thể có hình ảnh phế quản hơi
- Xẹp phổi từng phần do tắc nghẽn tiểu phế quản gây ra bởi lắng đọng lipoprotein
- Tổn thương dạng lưới gấp ở vùng bị lấp đầy phế nang không hoàn toàn
- Hình ảnh dải sáng mỏng ngăn cách cơ hoành và tim tương ứng với sự mất cấu trúc phổi cạnh các cơ quan này[186].

Chụp cắt lớp vi tính lớp mỏng độ phân giải cao (HRCT)

Hình ảnh kính mờ đồng nhất, cộng với sự dày lên của các cấu trúc nội tiểu thùy và vách liên tiểu thùy tạo nên hình ảnh các đa giác xếp cạnh nhau (hình ảnh “lát đá”). Hình ảnh “lát đá” thường gặp ở PAP tự miễn trong khi hình ảnh kính mờ đồng nhất gặp nhiều hơn ở PAP thứ phát. Một điểm cần lưu ý rằng hình ảnh “lát đá” không đặc hiệu cho PAP, hình ảnh này có thể gặp trong các bệnh lý viêm phổi tổ chức hóa, hội chứng suy hô hấp cấp tiến triển, viêm phổi tăng cảm...[189]



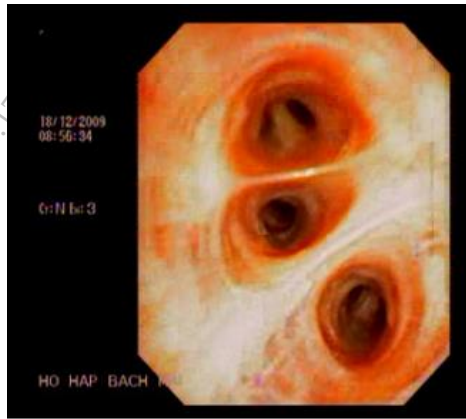
Hình 5.28. Tổn thương lát đá ở BN tích protein phế nang với hình ảnh kính mờ đồng nhất kết hợp với dày các vách liên tiểu thùy tạo thành các hình đa giác nằm cạnh nhau.

Đo chức năng hô hấp

- Rối loạn chức năng hô hấp thường gặp là: rối loạn thông khí hạn chế kèm theo sự sụt giảm của DLCO

Nội soi phế quản

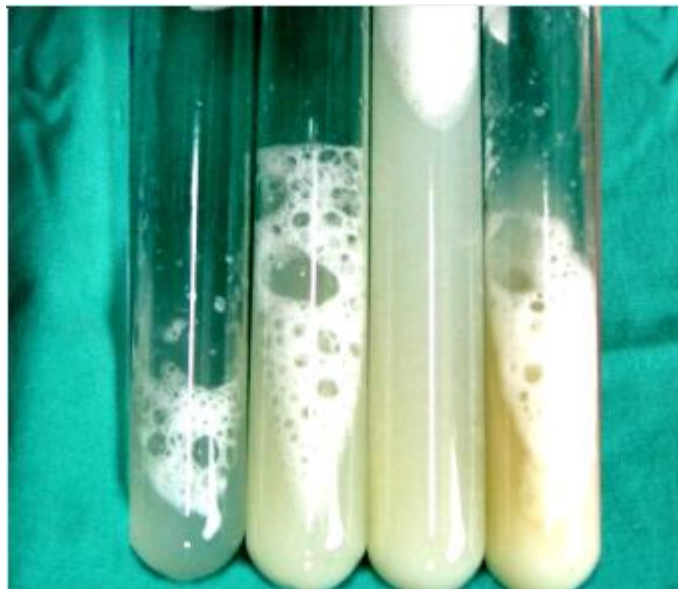
Nội soi phế quản đóng vai trò quan trọng khi chẩn đoán PAP bằng các xét nghiệm dịch rửa phế quản phế nang (BAL) và sinh thiết xuyên vách (TBLB)



Hình 5.29. Hình ảnh nội soi phế quản

Đặc trưng của BAL trong PAP[186, 188]:

- Hình ảnh đại thể dịch trắng đục như sữa do lắng đọng của lipoprotein
- Hình ảnh tế bào học khi nhuộm PAS là sự căng phồng của đại thực bào phế nang với một số lượng lớn chất protein và các thể bạch cầu ái toan
- Nhuộm Papanicolaou cho thấy các hạt cầu lớn có màu xanh lục, cam hoặc cam với viền xanh lục

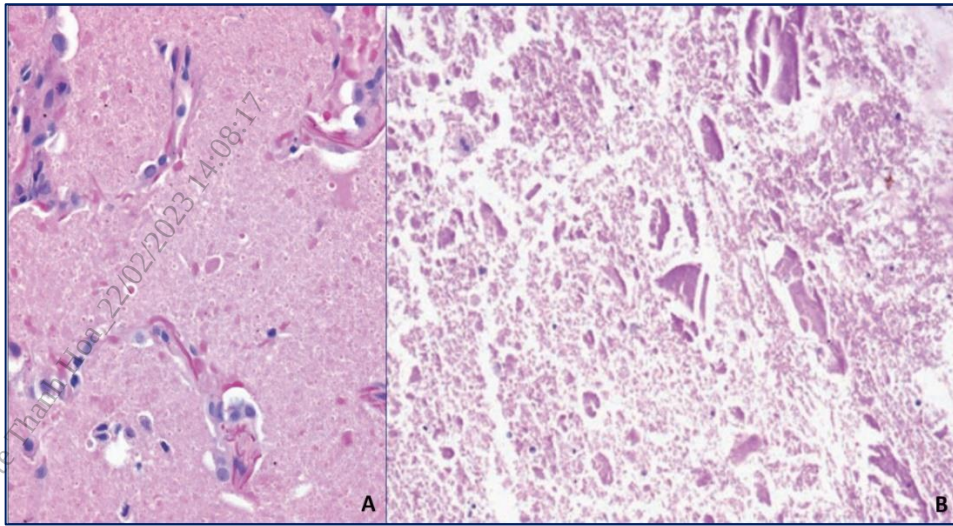


Hình 5.30. Dịch rửa phế quản phế nang (BAL)

Xét nghiệm dịch BAL để loại trừ các căn nguyên nhiễm trùng có thể gây PAP thứ phát

Mô bệnh học

- Cấu trúc bình thường của phế nang được bảo tồn mặc dù có sự dày lên của vách phế nang do tăng sản phế bào typ II
- Có rất ít hoặc không có thâm nhiễm tế bào viêm
- Các tiểu phế quản và phế nang tận cùng chứa đầy lipoprotein dạng hạt bắt màu hồng khi nhuộm PAS, bên trong lớp lipoprotein có thể thấy các đại thực bào và các khe nhỏ rải rác của các tinh thể cholesterol có thể gây ra phản ứng của các tế bào khổng lồ



Hình 5.31. Bệnh tích protein phế nang (PAP)

(A) Mẫu mô sinh thiết xuyên phế quản với các phế nang bị lấp đầy các vật chất dạng hạt mịn (B) Dịch rửa phế quản có nhiều vật chất dạng hạt, ái toan và nhuộm PAS (+) [35]

Xét nghiệm

Có một số xét nghiệm đặc hiệu trong chẩn đoán các thể PAP như tìm kháng thể kháng yếu tố kích thích dòng tế bào hạt – đại thực bào (GM-CSF) trong huyết thanh, xét nghiệm này có độ nhạy và độ đặc hiệu đạt 100% cho PAP tự miễn hoặc định lượng STAT5 phosphorylation trong máu. Xét nghiệm tìm biến thể di truyền GATA2 có thể hữu ích ở các NB có sự kết hợp của hội chứng rối loạn sinh tủy gia đình và PAP. NB bị PAP di truyền do các biến thể di truyền hiếm gặp ở tiểu đơn vị alpha hoặc beta của thụ thể GM-CSF (CSF2RA và CSF2RB) có nồng độ GM-CSF trong huyết thanh cao, giảm STAT5-PI huyết thanh và chức năng thụ thể bất thường. Giải trình tự gen xác nhận sự hiện diện của các biến thể di truyền lặn CSF2RA và CSF2RB. NB bị PAP do biến thể gen liên quan đến chất hoạt động bề mặt (ví dụ, protein hoạt động bề mặt B và C, ATP-binding cassette A [ABCA3], NK homeobox-1 [NKX2,1]) thường có STAT5-phosphoryl hóa bình thường. Tuy nhiên, những rối loạn này thường xuất hiện ở thời thơ ấu, vì vậy người lớn mắc PAP thường không yêu cầu xét nghiệm các biến thể gen hoạt động bề mặt. Tuy nhiên các xét nghiệm (XN) này hầu hết chưa thực hiện được ở Việt Nam[186].

Các xét nghiệm để chẩn đoán bệnh lý huyết học như: công thức máu, huyết tủy đồ, sinh thiết tủy xương... khi nghi ngờ PAP thứ phát. Một vài xét nghiệm có thể gặp trong PAP như: tăng protein surfactan A và D ở phổi (SP-A, SP-D), tăng LDH...

5.6.2.4. Chẩn đoán

Chẩn đoán xác định

- Chẩn đoán xác định dựa vào hình ảnh mô bệnh học điển hình trên tiêu bản sinh thiết xuyên vách hoặc sinh thiết qua phẫu thuật
- Ngoài ra, có thể chẩn đoán PAP dựa vào hình ảnh HRCT và đặc điểm của dịch rửa phế quản phế nang
- Định lượng nồng độ kháng thể kháng GM-CSF trong huyết thanh, xác định bất thường chức năng của receptor GM-CSF, giải trình tự gene, tiền sử tiếp xúc khói bụi và các bằng chứng về các bệnh huyết học để phân biệt PAP tự miễn, PAP bẩm sinh hay PAP thứ phát

Chẩn đoán phân biệt

Cần đưa ra chẩn đoán phân biệt trên các NB có hình ảnh HRCT tương tự bao gồm: nhiễm trùng (viêm phổi do PCP hoặc Mycoplasma), phù phổi, viêm phổi do lipid, viêm phổi tổ chức hóa, viêm phổi tăng cảm do thuốc và tổn thương phế nang lan tỏa chồng lên viêm phổi kẽ thông thường.

5.6.2.5. Điều trị[186]

- Phương pháp điều trị PAP dựa trên nguyên tắc loại bỏ lipoprotein dư thừa và các đại thực bào bọt ra khỏi phế nang bằng cách rửa phổi cộng với việc điều trị hỗ trợ và một số phương pháp điều trị đặc thù cho từng thể PAP.
- Phương pháp điều trị dựa trên mức độ nặng của NB: Nếu NB không có triệu chứng hoặc triệu chứng mức độ nhẹ chỉ cần theo dõi lâm sàng, ngược lại nếu tình trạng bệnh nặng hơn sẽ cần đến các biện pháp điều trị kịp thời.

Rửa phổi toàn bộ

- **Nguyên lý:** Dưới gây mê toàn thân, NB được đặt nội khí quản hai nòng để cô lập hai phổi; trong khi thông khí một bên, lá phổi còn lại sẽ được rửa sạch lipoprotein trong phế nang bằng một lượng lớn dung dịch muối đẳng trương được ủ ấm bằng nhiệt độ

của cơ thể. Quá trình rửa phổi được tiến hành đến khi màu sắc dịch ra khỏi phổi trở nên trong, không còn dấu vết của lipoprotein.

- **Hiệu quả:**

- + Sau thủ thuật, NB sẽ tiến triển rất tốt về cải thiện triệu chứng, chức năng hô hấp, khí máu động mạch
- + 30-50% NB chỉ cần rửa phổi một lần, những NB còn lại sẽ cần rửa phổi lặp lại một hoặc nhiều lần tùy vào triệu chứng của NB

- **Biến chứng:**

- + Suy giảm oxy quá mức do tình trạng tổn thương phổi nặng kèm theo việc thông khí 1 bên phổi trong quá trình làm thủ thuật
- + Hạ thân nhiệt nếu dịch rửa không được làm ấm
- + Nước muối tràn sang bên phổi được thông khí
- + Biến chứng của gây mê toàn thân
- + Phù phổi sau thủ thuật do chưa hút hết nước muối rửa trong phổi

Một số phương pháp điều trị khác

- Đối với PAP tự miễn, ngoài rửa phổi toàn bộ có thể dùng GM-CSF tái tổ hợp qua đường tiêm dưới da hoặc đường hít; dùng liệu pháp ức chế miễn dịch bằng Rituximab hoặc lọc huyết tương để loại bỏ kháng thể kháng GM-CSF.
- PAP thứ phát: cần điều trị căn nguyên gây bệnh như: điều trị các bệnh lý huyết học, tránh xa các yếu tố phơi nhiễm... Hiệu quả điều trị của rửa phổi toàn bộ cho nhóm này còn nhiều tranh cãi.
- Ghép phổi khi bệnh tiến triển đến giai đoạn nặng, không đáp ứng với các liệu pháp điều trị thông thường.

Điều trị hỗ trợ

- Tiêm phòng cúm, phế cầu
- Bỏ thuốc lá
- Tránh khói bụi
- Thở oxy dài hạn nếu NB có chỉ định
- Tập phục hồi chức năng hô hấp

5.6.3.Sarcoidosis

5.6.3.1. Khái niệm

Sarcoidosis là bệnh viêm hạt không có hoại tử bã đậu (hoại tử), tổn thương có thể gặp ở nhiều cơ quan, thường nhất là ở phổi và hạch trong lồng ngực nguyên nhân không rõ ràng. Bệnh hay gặp ở người trẻ tuổi, ở tất cả các chủng tộc trên thế giới. Điều trị tùy thuộc vào mức độ nặng của triệu chứng vì vậy khoảng 1/2 NB không cần điều trị gì; các NB khác có thể được điều trị kháng viêm và/hoặc ức chế miễn dịch.

Dịch tễ học:

Tần suất lưu hành Sarcoidosis ước tính khoảng 10-20/100.000 dân, tỉ lệ mới mắc hàng năm không rõ. Tỉ lệ mắc bệnh rất khác nhau giữa các khu vực địa lý, có tính chất gia đình và chủng tộc.

Người da đen hay gặp hơn người da trắng, tỉ lệ cao gấp 3-4 lần. Người da đen có xu hướng bị bệnh nặng, cấp tính hơn, còn người da trắng có xu hướng mắc bệnh mãn tính và không triệu chứng.

5.6.3.2. Chẩn đoán

Lâm sàng:

Khám toàn diện để phát hiện các triệu chứng giúp chẩn đoán và loại bỏ các chẩn đoán phân biệt, đánh giá mức độ nặng của phổi và tìm các cơ quan ngoài phổi bị bệnh.

NB Sarcoidosis có thể không triệu chứng hoặc chỉ triệu chứng toàn thân như mệt mỏi, sụt cân, khó chịu, trầm cảm... Triệu chứng các cơ quan hiện diện tùy cơ quan nào tổn thương. Tại phổi, NB có thể có ho, khò khè, khó thở, đau ngực. Các cơ quan khác có thể biểu hiện hồng ban nút, các vết lupus pernio (sẩn nâu đỏ má, cằm, mũi, tai); gan lách to, đau bụng, nôn ói; trống ngực hoặc loạn nhịp tim, đau cơ, sưng tuyến nước bọt, tổn thương thần kinh (nhức đầu, chóng mặt, rối loạn thị giác, co giật, ảo giác ảo tưởng, đau thần kinh, tâm trạng kém...) Hội chứng Lofgren bao gồm tam chứng viêm khớp cấp có sốt, hạch lympho lớn (ngực, cổ cầm bẹn nách) và hồng ban nút (có thể kèm tổn thương mắt).

Thanh thiếu niên và người lớn:

- Tuổi từ 20-60 tuổi; bệnh khởi phát ở người da đen sớm hơn người da trắng khoảng 10 năm [190]. Khoảng một nửa số NB được phát hiện tình cờ khi chụp Xquang phổi trước khi xuất hiện các triệu chứng.
- Sarcoidosis thường có biểu hiện ở phổi, nhưng có đến 30% NB có biểu hiện Sarcoidosis ngoài lồng ngực [191]. Bệnh phổi kẽ lan tỏa phổ biến nhất; các biểu hiện phổi khác ít gặp hơn bao gồm sarcoidosis khí phế quản, tràn khí màng phổi, dày dính màng phổi, tràn đường chấp màng phổi và tăng áp động mạch phổi.
- Các triệu chứng hô hấp thường gặp: ho, khó thở và đau ngực; các triệu chứng toàn thân đi kèm: mệt mỏi, khó chịu, sốt và sụt cân. NB trên 70 tuổi thường dễ xuất hiện các triệu chứng toàn thân như mệt mỏi, chán ăn; đi đôi với khó thở và ho [192].
- Cần khám và hỏi các triệu chứng da, nhìn mờ, khô mắt hoặc miệng, sưng mang tai, đánh trống ngực, ngất, đau hoặc sưng khớp, hoặc yếu cơ.
- Ngay cả khi có tổn thương ở nhu mô phổi, khi nghe phổi thường không nghe thấy ran nổ. Có thể thấy thở khò khè, móng tay khum hiếm gặp khi có xơ phổi tiến triển.

Trẻ em:

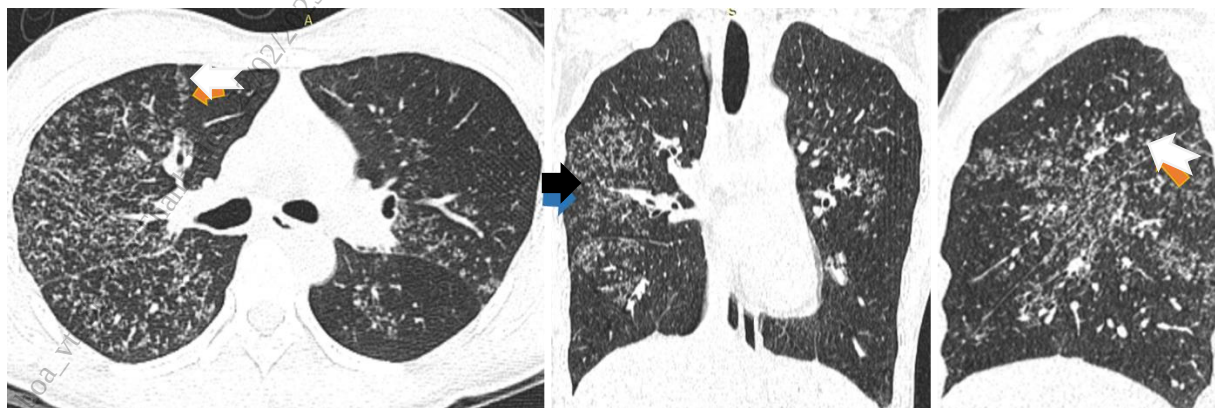
- Bệnh Sarcoidosis có triệu chứng hiếm gặp ở trẻ em. Trẻ em gốc Phi mắc bệnh nặng và tổn thương nhiều tạng hơn so với trẻ em gốc Da trắng hoặc châu Á.
- Trẻ em trong độ tuổi từ 8 đến 15 mắc bệnh ở nhiều cơ quan như người lớn.
- Trẻ nhỏ hơn thường có biểu hiện phát ban trên da, viêm khớp và viêm màng bồ đào mà không có biểu hiện phổi rõ ràng [62]
- Trẻ em người Mỹ gốc Phi có xu hướng mắc các bệnh liên quan đến hạch bạch huyết, tăng globulin huyết và tăng calci huyết cao hơn.

Cận lâm sàng:

HRCT

Hình ảnh điển hình của chụp cắt lớp vi tính trong sarcoidosis là hạch cạnh khí quản và hạch rốn phổi hai bên to. Tổn thương nhu mô phổi trên phim HRCT là các tổn thương nốt nhỏ phân bố theo các bạch mạch đối xứng hai bên phổi. Các tổn thương nằm dọc theo

các vách liên thùy, liên tiểu thùy chủ yếu ở nửa trên và phần giữa phổi. Một số trường hợp có dày các vách liên tiểu thùy phổi hay rãnh liên thùy. Tổn thương u hạt trong sarcoidosis thường là các nốt nhỏ dọc theo bó mạch phế quản. Ở giai đoạn muộn hơn có thể có tổn thương xơ hóa phổi với các tổn thương dạng lưới và tổn thương giãn phế quản [12, 25]

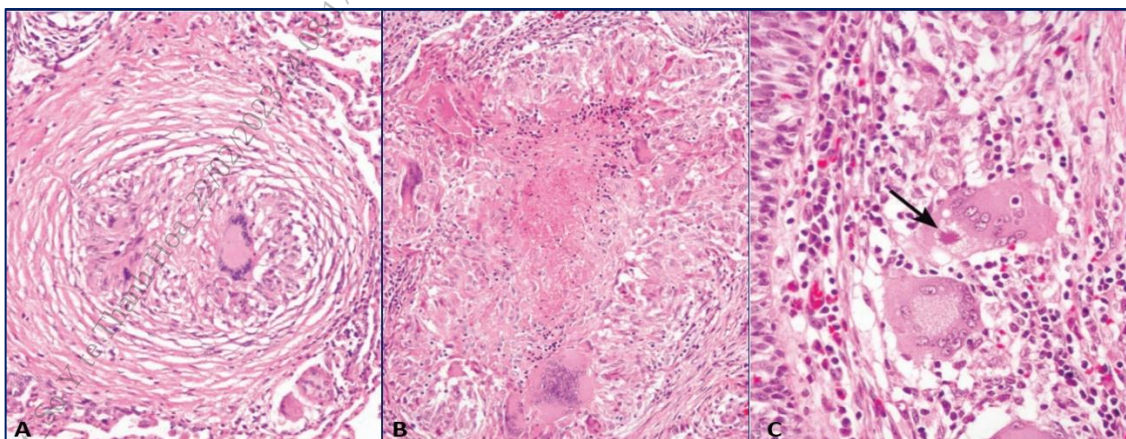


Hình 5.32. Hình ảnh tổn thương phổi trong bệnh sarcoidosis với nhiều tổn thương nốt nhỏ dọc theo các vách liên thùy hay liên tiểu thùy phổi (mũi tên trắng), tổn thương kính mờ lan tỏa (mũi tên đen)

Giải phẫu bệnh

- Lựa chọn vị trí sinh thiết: các tổn thương dễ tiếp cận nhất như: da, nốt dưới da, hạch bạch huyết, tuyến mang tai, kết mạc, tuyến lệ, hoặc một số tổn thương mắt khác. Nếu không có vị trí khác mới lấy các tổ chức trong lồng ngực.
- Một số NB có u hạt không hoại tử ngoài phổi, vẫn cần nội soi phế quản, để loại trừ lao, nấm trước khi điều trị, hay những trường hợp có hạch trung thất không điển hình.
- Các trường hợp Sarcoidosis có tổn thương nhu mô phổi, nhưng không có hạch trung thất hoặc tạng ngoài phổi, quyết định giữa sinh thiết phổi qua nội soi phế quản và sinh thiết mở phụ thuộc vào mức độ nghi ngờ bệnh Sarcoidosis. Nghi ngờ nhiều sarcoid thì nên nội soi phế quản. Ngược lại, sinh thiết mở khi khả năng mắc bệnh sarcoid thấp hơn và cần một mẫu lớn hơn để chẩn đoán.
- Hình ảnh mô học u hạt Sarcoid bao gồm các tế bào khổng lồ, tế bào dạng biểu mô và tế bào viêm mạn tính. U hạt Sarcoid thường được bao quanh bởi các lớp collagen đồng tâm và đây là đặc tính quan trọng trong chẩn đoán phân biệt với viêm phổi tăng cảm hay bệnh u hạt do nhiễm trùng (lao) và hiếm gặp trong u hạt truyền nhiễm (các bệnh lý này không có ứ đọng lớp collagen quanh mô hạt. Đôi khi có thể thấy một ít chất hoại tử trong sarcoid hoại tử. Một số trường hợp thấy được thể Schaumann (Schaumann body) hay thể hình sao (Asteroid body):
- Viêm mô hạt ở mô kẽ không có hoại tử.
- Thường có hiện tượng xơ hóa hyaline đồng tâm xung quanh mô hạt.
- Mô hạt có thể chứa các thể hình sao, thể Schaumann hoặc tinh thể canxi oxalate hoặc photphat. Nhưng những dấu hiệu này không đặc hiệu với bệnh sarcoid.
- Mô hạt đi theo các mạch bạch huyết: bó mạch-phế quản, vách gian tiểu thùy và màng phổi.

- Thường ít có thâm nhiễm tế bào viêm ở mô kẽ.
- Viêm phổi tổ chức hóa không phải là nét đặc trưng cho bệnh sarcoid (Đôi khi có).



Hình 5.33. Bệnh sarcoidosis

(A) Mô hạt với mô xơ hóa dạng lá, đồng tâm (B) Mô hoại tử trong bệnh sarcoid thể hoại tử (C) Thể hình sao (mũi tên) [35]

Nội soi phế quản

- Có thể có các tổn thương nội phế quản: như mảng thâm nhiễm đỏ hoặc nốt, u hạt. Tổn thương nội phế quản gặp khoảng 40% NB giai đoạn I và khoảng 70% NB giai đoạn II hoặc III [193]. Sinh thiết 4-6 mảnh niêm mạc phế quản, tốt nhất là ở khu vực niêm mạc có ban đỏ hoặc chựa phế quản thể hệ thứ nhất, thứ 2 nếu niêm mạc bình thường. Sinh thiết niêm mạc phế quản kết hợp với sinh thiết xuyên vách làm tăng hiệu quả chẩn đoán [194].
- Sinh thiết xuyên vách phế quản hiệu quả chẩn đoán cao (50-75%).
- Chọc hút xuyên thành phế quản dưới hướng dẫn của siêu âm vào tổ chức hạch trung thất ở NB nghi Sarcoidosis có hiệu quả chẩn đoán khoảng 80-90%.
- XN BAL: hỗ trợ chẩn đoán Sarcoidosis khi số lượng tế bào CD8 giảm, tỷ lệ CD4 trên CD8 tăng và lượng tế bào T hoạt hóa, tế bào CD4, globulin miễn dịch và IgG tăng [195]. BAL giúp loại trừ nhiễm trùng và bệnh ác tính.

Bộ ba tỷ lệ $CD4:CD8 > 4:1$, lympho $\geq 16\%$, sinh thiết xuyên vách phế quản có u hạt không hoại tử là xét nghiệm đặc hiệu nhất cho bệnh Sarcoidosis với giá trị chẩn đoán dương tính 100% (PPV).

Tỷ lệ $CD4/CD8 < 1$ có giá trị dự đoán âm tính 100% đối với bệnh Sarcoidosis. Tuy nhiên, cần thận trọng trong trường hợp Sarcoidosis chiếm ưu thế CD8.

Dịch BAL $> 2\%$ bạch cầu trung tính hoặc $> 1\%$ bạch cầu ái toan: không nghĩ tới sarcoid.

XN D-dimer trong dịch BAL cũng hỗ trợ chẩn đoán bệnh Sarcoidosis.

Sinh thiết hạch trung thất và phổi mở qua nội soi trung thất hoặc nội soi lồng ngực hoặc mở ngực nếu các xét nghiệm ít xâm lấn không có chẩn đoán.

Đo chức năng hô hấp: chức năng thông khí, thể tích toàn phổi (TLC), khả năng khuếch tán carbon monoxide (DLCO) và test đi bộ trong sáu phút (6MWT) để đánh giá mức độ nặng của suy hô hấp và để theo dõi diễn biến của bệnh.

- Khoảng 20% NB mắc sarcoid giai đoạn I có chức năng hô hấp bất thường. 40-70% giai đoạn II đến IV [196], gồm RLTK hạn chế, giảm DLCO. Bệnh Sarcoidosis nội phế quản có thể dẫn đến tắc nghẽn đường thở.
- Test đi bộ 6 phút giảm ở phần lớn NB và tương quan với giảm FVC và độ bão hòa oxy máu. Test đi bộ 6 phút cho đánh giá tổng thể hơn về bệnh Sarcoidosis vì còn đánh giá cả các yếu tố ngoài phổi như sức cơ, tình trạng mệt mỏi và chức năng tim [197].

Khí máu động mạch có thể bình thường, hoặc giảm oxy máu và giảm CO₂ máu [198].

Điện tâm đồ: đánh giá tổn thương tim

Khám mắt: đánh giá tổn thương mắt

Huyết học: thiếu máu ít gặp, thường là hậu quả của bệnh mãn tính, cường lách, do tủy xương hoặc thiếu máu tan máu tự miễn, Giảm bạch cầu (5-10%), tăng bạch cầu ái toan (3%) và giảm tiểu cầu (hiếm gặp) [63]. Máu lắng thường tăng cao, nhưng ít ý nghĩa.

Sinh hóa máu:

- CRP tăng nhẹ ở khoảng 1/3 NB Sarcoidosis [41].
- Tăng calci niệu thường thấy hơn tăng calci huyết.
- Nồng độ phosphatase kiềm huyết thanh tăng gợi ý sự tham gia của u hạt lan tỏa ở gan.
- Tăng gamaglobulin máu (30-80%) và có thể có yếu tố dạng thấp dương tính.

Test Tuberculin hoặc xét nghiệm quantiferon để loại trừ bệnh lao.

5.6.3.3. Chẩn đoán xác định

Không có xét nghiệm chẩn đoán xác định cho bệnh Sarcoidosis.

Chẩn đoán bệnh Sarcoidosis dựa vào ba yếu tố:

- Biểu hiện lâm sàng và Xquang.
- Loại trừ các bệnh khác có biểu hiện tương tự
- Mô bệnh học là u hạt không có hoại tử.

Có nhiều cơ quan có tổn thương thì khả năng chẩn đoán cao hơn.

Các trường hợp giai đoạn I không cần sinh thiết, nên theo dõi. Đây là biểu hiện của hội chứng Lofgren: sốt, ban đỏ nốt, viêm khớp và hạch rốn phổi hai bên. Chỉ sinh thiết nếu nghi ngờ chẩn đoán khác, các triệu chứng tự hết nhanh chóng. Lưu ý, không nên sinh thiết các tổn thương hồng ban nút, vì mô bệnh học sẽ là viêm mô tế bào chứ không phải u hạt, ngay cả khi có Sarcoidosis [199].

5.6.3.4. Điều trị

Hầu hết NB Sarcoidosis phổi không cần điều trị, vì tỷ lệ cao không có triệu chứng, không tái phát hoặc tự thuyên giảm. Đối với những NB có tổn thương phổi nặng, điều trị Sarcoidosis nhằm giảm viêm, ngăn xơ phổi, đồng thời tránh độc tính của thuốc.

Liệu pháp ban đầu: Glucocorticoid uống là thuốc được sử dụng phổ biến nhất để làm giảm các triệu chứng và các tổn thương phổi, ngay cả khi không chữa khỏi bệnh. Trước khi điều trị, cần đánh giá các bệnh đồng mắc vì bệnh đồng mắc làm nặng thêm các triệu chứng và gây kháng với glucocorticoid đặc biệt phải loại trừ lao.

Chỉ định điều trị

Bệnh Sarcoidosis ở phổi [200]:

- Các triệu chứng ở phổi: ho, khó thở, đau ngực hoặc mệt mỏi, ho máu.
- Chức năng phổi suy giảm. Đánh giá định kỳ 3-6 tháng: TLC giảm từ 10% trở lên; FVC giảm từ 15% trở lên; DLCO giảm từ 20% trở lên; hoặc trao đổi khí kém đi khi nghỉ ngơi (giảm độ bão hòa oxy từ 4% trở lên) hoặc khi gắng sức.
- Tiến triển trên phim phổi: tổn thương kẽ nặng lên, phát triển các hang, tiến triển xơ hóa dạng tổ ong, hoặc tăng áp động mạch phổi nặng lên.
- Hiếm khi NB đến khám ban đầu có đủ tiêu chuẩn để điều trị luôn mà thường điều trị sau một thời gian theo dõi thấy bệnh diễn biến nặng lên.

Bệnh Sarcoidosis ngoài phổi: một số NB Sarcoidosis ở phổi không đủ nặng để điều trị, nhưng có tổn thương ngoài phổi đồng thời có thể cần điều trị. Quyết định điều trị bệnh Sarcoidosis ngoài phổi dựa trên các tạng bị ảnh hưởng và mức độ nặng. Điều trị Sarcoidosis ở mắt, thần kinh, cơ tim hoặc thận hoặc tăng calci huyết ngay cả khi các triệu chứng nhẹ, vì có thể mất thị lực nghiêm trọng, loạn nhịp tim gây tử vong hoặc tổn thương thận [201].

Các chỉ định điều trị khác: rất khó chịu hoặc sốt, suy nhược, mệt mỏi, đau khớp, bệnh da, suy gan [202].

Liều lượng và cách dùng: Chưa có liều tối ưu của glucocorticoid, chọn liều dựa vào hiệu quả và nguy cơ tác dụng phụ. Có thể tham khảo phác đồ sau:

- Điều trị ban đầu: prednisone uống: 0,3-0,6 mg/kg cân nặng (20 – 40 mg/ngày), tùy thuộc vào mức độ nặng của bệnh[203].
- Liều tấn công: 4-6 tuần và sau đó đánh giá lại. Nếu tiến triển tốt hoặc ổn định thì giảm liều 5-10 mg/mỗi 4-12 tuần xuống 0,2-0,4 mg/kg (10-15 mg/ngày).
- Nếu các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng không cải thiện sau 4-6 tuần ở liều ban đầu, nên tiếp tục liều đó thêm bốn đến sáu tuần [200].
- Glucocorticoid uống liều cao (80-100 mg/ngày) chỉ định ở những NB suy hô hấp cấp hoặc có biểu hiện ở tim, thần kinh, mắt [204]. Liều này được duy trì cho đến khi bệnh được kiểm soát (4-12 tuần), sau đó giảm liều.
- Điều trị duy trì: liều duy trì prednisone 0,25- 0,4 mg/kg (10-15 mg)[203]. Đánh giá lại sau 4 -12 tuần. duy trì trong ít nhất 3- 6 tháng, tổng thời gian điều trị khoảng một năm, một số ít NB cần điều trị duy trì lâu dài hoặc suốt đời [205].
- Điều trị tái phát: Khoảng một phần ba sẽ tái phát phải điều trị lại, thông thường nên điều trị một đợt ngắn liều cao hơn 10-20 mg so với liều duy trì trong 2-4 tháng để giảm các triệu chứng tái phát sau đó về lại liều duy trì.
- Đáp ứng tốt với điều trị:
 - + Giảm các triệu chứng, đặc biệt là khó thở, ho, ho ra máu, đau ngực hoặc mệt mỏi.
 - + Giảm hoặc xóa các bất thường trên X quang.
 - + Cải thiện chức năng hô hấp: tăng 10% FVC hoặc TLC, tăng 20% trở lên DLCO hoặc cải thiện trao đổi khí.
 - + Ổn định các tổn thương trên X quang và chức năng phổi trong thời gian dài (3-6 tháng) cũng là đáp ứng với điều trị.
 - + Việc đánh giá hiệu quả của glucocorticoid nhiều khi khó khăn do một số lượng lớn NB mắc bệnh Sarcoidosis tự thuyên giảm hoặc diễn biến lâm sàng lành tính.

Sử dụng sớm glucocorticoid toàn thân có thể làm tăng khả năng tái phát bệnh [206].

–Tái phát thường được đặc trưng bởi:

- + Khó thở, ho hoặc tức ngực nặng hơn
- + FVC hoặc TLC giảm 10% trở lên
- + Tổn thương phổi nặng hơn trên phim, đặc biệt khi phát triển các hang, hình ảnh tổ ong hoặc các dấu hiệu của tăng áp động mạch phổi.
- + Giảm trao đổi khí khi nghỉ ngơi hoặc gắng sức.
- Những NB cải thiện và ổn định trong hơn một năm sau khi ngừng điều trị có tỷ lệ tái phát thấp [204].
- Không đáp ứng điều trị: Đối với những NB không đáp ứng hoặc không dung nạp glucocorticoid xem xét điều trị thuốc ức chế miễn dịch.

Glucocorticoid hít: kết quả chưa rõ ràng [207]. Có thể điều trị thử (4-8 tuần) glucocorticoid hít:

- Ho có hoặc không có tăng tiết đường thở
- Giai đoạn I hoặc II chỉ có các triệu chứng phổi nhẹ hoặc bất thường chức năng phổi nhẹ.
- Sử dụng thay thế cho prednisone liều thấp dài hạn (5-10mg/ngày)

ACTH: không hiệu quả hoặc an toàn hơn glucocorticoid đường uống [200].

Tiên lượng:

Thuyên giảm tự phát ở 60-80% NB giai đoạn I trên phim phổi, 50-60% bệnh giai đoạn II và dưới 30% bệnh giai đoạn III. Tỷ lệ tử vong chung do Sarcoidosis là dưới 5% [208].

Nguyên nhân tử vong trong bệnh Sarcoidosis:

- Xơ phổi tiến triển và rối loạn nhịp tim.
- Chảy máu phổi do aspergillomas phát triển trong mô phổi bị tổn thương.
- Do bệnh cơ tim.

Điều trị thuốc ức chế miễn dịch

Chỉ định:

- Tiến triển của bệnh mặc dù đã điều trị bằng glucocorticoid đầy đủ.
- Không dung nạp được glucocorticoid.
- Các NB cần điều trị glucocorticoid lâu dài, không hạ được liều xuống dưới 10-15 mg/ngày và đã có ít nhất một tác dụng phụ của glucocorticoid.
- NB từ chối dùng glucocorticoid.

Lựa chọn thuốc: Các thuốc có hiệu quả nhất trong bệnh Sarcoidosis phổi: methotrexate (MTX), azathioprine, leflunomide và mycophenolate. Thuốc ức chế hoại tử u alpha (TNF- α) có nhiều hứa hẹn.

- MTX là thuốc hàng hai phổ biến nhất, không chỉ định cho NB mắc bệnh gan. Những NB thất bại hoặc không dung nạp MTX thường được chuyển sang một thuốc ức chế miễn dịch hàng hai khác hoặc kết hợp, chẳng hạn như MTX và leflunomide.
- Nếu không thuốc nào trong số các thuốc hàng hai, một mình hoặc kết hợp, có hiệu quả, thì bước tiếp theo thường là thuốc ức chế TNF, thường là infliximab hoặc adalimumab. Chưa có khuyến cáo sử dụng kết hợp thuốc hàng hai và thuốc ức chế TNF.
- Nếu chống chỉ định với thuốc ức chế TNF-alpha (viêm gan hoặc nhiễm nấm aspergillus) hoặc không thành công, thì có thể chỉ định hydroxychloroquine hoặc một trong các thuốc được chỉ định trong các loại bệnh phổi tự miễn khác như mycophenolate, cyclophosphamide, hoặc rituximab.
- Đáp ứng điều trị: giống như đánh giá đáp ứng điều trị với corticoid.

Methotrexate (MTX), là chất ức chế miễn dịch nonglucocorticoid được sử dụng phổ biến nhất cho bệnh Sarcoidosis.

Hiệu quả: tỷ lệ đáp ứng với MTX từ 40- 60% ở NB Sarcoidosis ở phổi [209].

- Chống chỉ định: Bệnh gan, viêm gan B, C. suy thận với MLCT < 30 mL/phút, có thai, cho con bú.
- Liều lượng và cách dùng: uống hoặc tiêm bắp. Thường bắt đầu bằng uống với liều 5 -7,5 mg/tuần, tăng dần (2,5mg/2 tuần) cho đến khi đạt liều 10-15 mg mỗi tuần [210]. Chuyển sang dùng MTX tiêm bắp khi NB buồn nôn, khó chịu hoặc không đạt được hiệu quả sau 3-6 tháng điều trị bằng đường uống. Đánh giá sau 6 tháng điều trị.
- Axit folic liều 1 mg mỗi ngày hoặc 5 mg hàng tuần cho NB điều trị bằng MTX kéo dài để giảm tỷ lệ suy tủy[210].
- Theo dõi: men gan ALT, AST, creatinine, và công thức máu [210].
- Xét sinh thiết gan khi tổng liều vượt quá 1g hoặc sau 18- 24 tháng điều trị, tăng men gan.
- Tác dụng ngoại ý:
- Tác dụng phụ nặng nhất là xơ gan, giảm bạch cầu và viêm phổi kẽ, dẫn đến xơ phổi [209].
- Các độc tính khác bao gồm buồn nôn, rụng tóc và phát ban trên da, có thể gây quái thai và yếu sinh lý tạm thời [209].

Các thuốc thay thế methotrexate

- Azathioprine: Azathioprine là một thuốc hàng hai cho bệnh Sarcoidosis ở phổi, là một thuốc bổ sung cho glucocorticoid hơn là dùng đơn độc [211].
 - + Liều lượng và cách dùng: Liều khởi đầu 50mg/ngày, tăng liều từ từ 25 mg/2-3 tuần cho đến khi đạt được liều mong muốn. Liều duy trì là 2mg/kg (tối đa là 200mg/ngày).
 - + Đáp ứng điều trị đánh giá sau 3-6 tháng.
- Leflunomide: là chất chống chuyển hóa giống MTX nhưng ít độc hơn trên đường tiêu hóa.
 - + Hiệu quả: ít hiệu quả cho Sarcoidosis phổi, có hiệu quả hơn ở Sarcoidosis ngoài phổi [212].

- + Chuẩn bị trước điều trị: giống điều trị MTX. Chống chỉ định với NB viêm gan B hoặc C.
- + Cả phụ nữ và nam giới nên tránh thai trong và sau điều trị hai năm sau.
- + Liều lượng và cách dùng: ban đầu 20mg/ngày. Có thể bắt đầu với liều 10mg/ngày và tăng lên 20mg [212]. Cần 6-12 tuần để đánh giá hiệu quả.
- Mycophenolate mofetil (MMF): một chất ức chế sự tăng sinh và hoạt động của tế bào lympho, được sử dụng để điều trị nhiều loại bệnh phổi kẽ liên quan đến bệnh thấp khớp. Vai trò của MMF trong bệnh sarcoid còn chưa rõ ràng.

Điều trị kết hợp: Đối với NB mắc Sarcoidosis phổi tiến triển khi điều trị đơn trị một hoặc hai trong số các thuốc ức chế miễn dịch hàng hai thì có thể kết hợp hai trong số các thuốc, chẳng hạn như methotrexate và leflunomide [213].

Không đáp ứng điều trị

Với NB không đáp ứng điều trị, bước tiếp theo là thuốc đối kháng yếu tố hoại tử u-alpha (TNF-a). Hiệu quả của từng thuốc trong điều trị bệnh sarcoid khác nhau.

- Infliximab có tác dụng tăng FVC, các tác dụng phụ thường gặp nhất là nhiễm trùng đường hô hấp trên, ho, khó thở và viêm phế quản.
- Adalimumab là một loại kháng thể chống TNF-a hoàn toàn của con người.
- Etanercept

Liều lượng và cách dùng:

- Infliximab truyền tĩnh mạch 3-5 mg/kg vào các tuần 0, 2, 6 và 12 [212]. Điều trị tiếp theo 6 tuần/liều.
- Adalimumab tiêm dưới da. Liều tối ưu trong bệnh Sarcoidosis phổi chưa được biết, nhưng liều thông thường 40 mg/tuần hoặc cách tuần [214].

Kết hợp thuốc: Kết hợp của infliximab (hoặc một chất ức chế TNF-a khác) với MTX hoặc azathioprine trong Sarcoidosis chưa có khuyến cáo rõ ràng. Tuy vậy có thể tham khảo phối hợp infliximab hoặc adalimumab kết hợp với liều thấp glucocorticoid hoặc MTX liều thấp để ngăn chặn sự hình thành kháng thể.

Tác dụng ngoại ý: tăng tính nhạy cảm với nhiễm trùng và phản ứng truyền dịch. Các tác dụng phụ khác: rụng tóc, nhiễm nấm Candida miệng, viêm mô tế bào, viêm phổi, giảm thị lực, tắc động mạch phổi [215].

Các thuốc khác

Một số loại thuốc đã được đề xuất để sử dụng trong bệnh sarcoid dựa trên cơ chế hoạt động, nhưng không được sử dụng phổ biến cho bệnh sarcoid ở phổi.

Cyclophosphamide: hiếm khi được sử dụng do đặc tính độc tính của thuốc, đây là thuốc "hàng thứ ba" khi các thuốc khác không dung nạp hoặc không tác dụng.

Liều lượng và cách dùng: Cyclophosphamide uống với liều duy nhất hàng ngày, liều 25-50 mg/ngày và tăng dần, tăng dần 25 mg, liều không vượt quá 150 mg/ngày. Cyclophosphamide tĩnh mạch ít sử dụng, liều thông thường là 500-1000mg tiêm tĩnh mạch trong 30 -60 phút/2-4 tuần; Đánh giá hiệu quả điều trị sau 3-6 tháng.

Golimumab và *ustekinumab*: Golimumab là một kháng thể đơn dòng ức chế TNF-a, có hiệu quả đối với bệnh viêm khớp dạng thấp; ustekinumab là một kháng thể đơn dòng đối với interleukin (IL) -12 / IL-23 được sử dụng trong bệnh vẩy nến.

Rituximab: một kháng thể đơn dòng nhắm vào CD-20 trên tế bào lympho B, dẫn đến suy giảm tế bào lympho B. Vì bệnh Sarcoidosis có liên quan đến tăng glucaglobulin máu, nên liệu pháp điều trị hướng tế bào lympho B có thể có hiệu quả [216].

Hydroxychloroquine và *chloroquine*: là thuốc trị sốt rét có đặc tính điều hòa miễn dịch. Hiệu quả trên điều trị Sarcoidosis chưa rõ ràng. Thường để điều trị bệnh sarcoid ở da [217].

-Liều lượng và cách dùng: Xét nghiệm trước điều trị: Nồng độ Glucose-6-phosphate dehydrogenase, khám mắt. Liều hydroxychloroquine: 5mg/kg, không quá 400mg/ngày; liều chloroquine khoảng 250 mg/ngày (liều tối đa hàng ngày $\leq 2,3$ mg/kg) [218].

Ghép phổi

Chỉ định:

- Tồn thương phổi trên phim giai đoạn IV.
- FVC < 1,5 L (hoặc <50%)
- Thở oxy bổ xung hoặc có tăng áp động mạch phổi [219].

Ghép phổi hai bên có thời gian sống thêm lâu hơn ghép phổi 1 bên. Nếu BN có u nấm hoặc giãn phế quản nặng nên ghép phổi hai bên. Cần khảo sát Sarcoidosis ngoài phổi trước phẫu thuật để loại trừ nguy cơ tai biến, hoặc xét ghép cả tim, phổi [220].

Có thể có tái phát Sarcoidosis sau ghép phổi, nhưng không nặng và thường biến mất trong vòng ba tháng, không có di chứng [221].

Các thuốc hiệu quả không rõ ràng:

Một số thuốc có độc tính và ít hiệu quả với sarcoid ở phổi tránh dung: colchicine, chlorambucil, cyclosporine, thuốc chống viêm không steroid, tetracycline và thalidomide.

5.6.4.Bệnh u cơ trơn bạch mạch (LAM - Lymphangioleiomyomatosis)

5.6.4.1.Định nghĩa

Bệnh u cơ trơn bạch mạch (LAM) là một bệnh hiếm gặp, biểu hiện ở nhiều cơ quan, hay gặp ở phụ nữ trẻ [222]. Trước đây sinh thiết mở là cách để chẩn đoán LAM, thì hiện nay đã có các phương pháp ít xâm lấn hơn để chẩn đoán bệnh.

Thuật ngữ LAM lẻ tẻ (sporadic LAM) được sử dụng cho những NB bị LAM không liên quan đến bệnh xơ cứng củ (TSC), TSC-LAM dùng để chỉ LAM có liên quan đến TSC.

5.6.4.2. Lâm sàng

Các triệu chứng của LAM khác nhau tùy thuộc vào các cơ quan bị bệnh. Thông thường, NB hay có các triệu chứng của phổi, nhưng cũng có thể xuất hiện với các triệu chứng ngoài phổi [223]. Hay gặp phụ nữ lứa tuổi tiền mãn kinh (khoảng 2/3)[224]. Tuổi trung bình 35-45, tuy nhiên có thể gặp từ tuổi vị thành niên đến người cao tuổi (> 80 tuổi). LAM gặp ở tất cả các chủng tộc, hay gặp hơn ở phụ nữ da trắng[224].

Biểu hiện tại phổi:

Các biểu hiện hay gặp [222]

- Mệt mỏi (2/3 trường hợp)
- Khó thở tăng dần (2/3 trường hợp).
- Tràn khí màng phổi tự phát (1/3 trường hợp) và thường tái phát [224].
- Tràn dưỡng chấp màng phổi (1/4 trường hợp).

Các biểu hiện ít gặp:

- Đau ngực (<15%)
- Ho khan hoặc có đờm (<15%)
- Tăng áp động mạch phổi (<7%)
- Khạc dưỡng chấp (<10%)
- Tràn dưỡng chấp màng bụng (4%).
- Tràn dưỡng chấp màng tim (<1%).
- Đái dưỡng chấp, chảy dưỡng chấp âm đạo, phân (<10%).
- Ho ra máu (<5%).

Khám thực thể: thường bình thường, có thể thấy thở khò khè, lồng ngực hình thùng, hội chứng 3 giảm khi có tràn dưỡng chấp màng phổi, ran nổ (khi có ứ bạch huyết), cổ chướng. Móng tay khum rất hiếm.

Biểu hiện ngoài phổi

U cơ mỡ mạch thận - U cơ mỡ mạch thận (AML) là những khối lành tính có chứa mạch máu, mô cơ và mỡ, gặp ở khoảng 30% LAM lẻ tẻ (so với > 80% TSC-LAM) AML thận thường không có triệu chứng, trừ những NB có các khối u lớn, hoặc có chảy máu trong nang thì có thể đau bụng và sờ thấy khối, hiếm khi AML phát triển đến kích thước khổng lồ [224].

Các biểu hiện hệ bạch huyết:

Tràn dưỡng chấp màng phổi, màng bụng: tràn dưỡng chấp màng phổi là biểu hiện bạch huyết phổ biến nhất của LAM (10-30%) [223]. NB có biểu hiện tràn dịch màng phổi hoặc khạc dưỡng chấp.

Các khối u bạch huyết và hạch bạch huyết hay gặp sau phúc mạc và khung chậu, ít gặp ở trung thất, là các khối u lành tính chứa đầy dịch bạch huyết, 16- 38% NB LAM có các u bạch huyết [225], 25-77% NB LAM ở phổi có hạch to. NB có thể không có triệu chứng hoặc biểu hiện buồn nôn, chướng bụng, đau bụng, phù chân hoặc các triệu chứng tiết niệu.

LAM ở tử cung và các cơ quan khác: Một số trường hợp LAM ở tử cung, buồng trứng và phần phụ, màng não, AML của gan, lách, và xương [226].

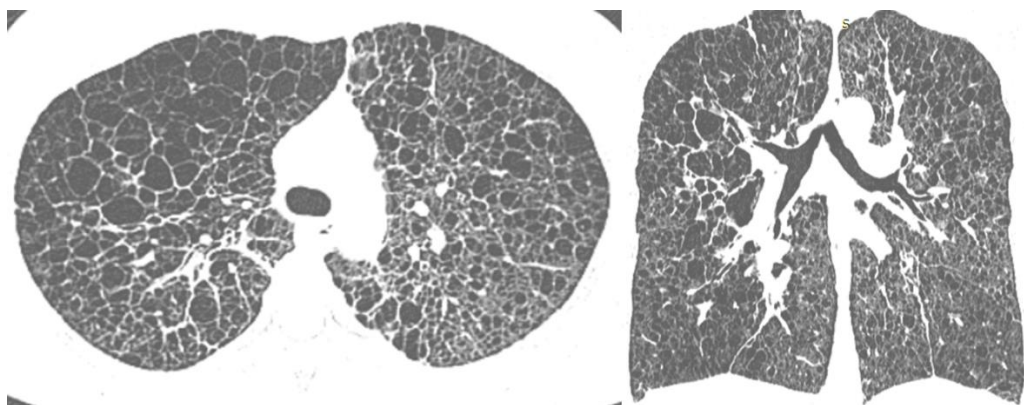
5.6.4.3. Cận lâm sàng

Chức năng hô hấp (PFTs): gồm các xét nghiệm: đo chức năng thông khí, dung tích toàn phổi (TLC) và khả năng khuếch tán carbon monoxide (DLCO). PFTs không đặc hiệu về chẩn đoán nhưng quan trọng trong đánh giá mức độ nặng và theo dõi NB LAM [227].

- CNTK bình thường (30-60%)
- RLTK tắc nghẽn (25-66%)
- Rối loạn thông khí hạn chế hoặc hỗn hợp (<1/4)
- Giảm DLCO (60-90%)
- Khoảng 30% NB có test HPPQ (+)
- TLC thể tích khí cận (RV) và tỷ lệ RV / TLC có thể tăng. Tuy nhiên, thể tích phổi cũng có thể bình thường hoặc giảm.
- DLCO giảm ở nhiều NB LAM, ngay cả ở những người có CNTK bình thường [224].
- Test đi bộ 6 phút: chỉ định với NB khó thở gắng sức hoặc DLCO giảm.

HRCT:

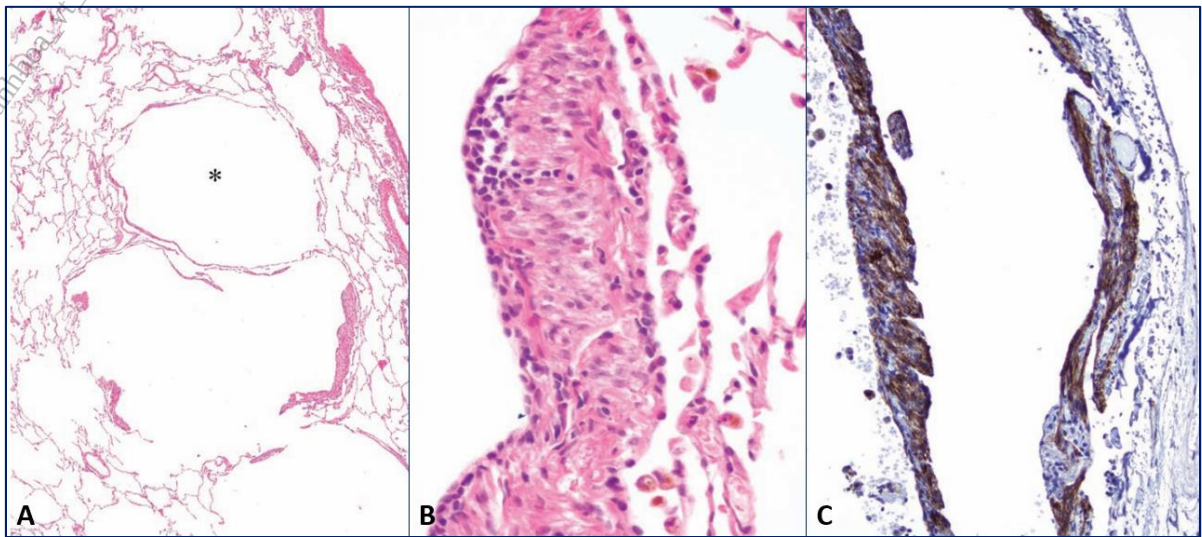
Hình ảnh đặc trưng của LAM trên HRCT là các tổn thương kén khí nhỏ hình tròn, thành mỏng lan tỏa khắp phổi ưu thế phần trên và giữa của phổi. Tổn thương kén khí thường phân bố đối xứng hai phổi. Kích thước các kén khí thường to nhỏ không đều dao động từ 2-20mm. Có thể có tràn khí hoặc tràn dịch khoang màng phổi [18, 228].



Hình 5.34. Hình ảnh LAM trên HRCT với nhiều tổn thương kén khí có thành mỏng lan tỏa khắp nhu mô phổi

Chẩn đoán giải phẫu bệnh:

- Hình ảnh vi thể của bệnh lý cơ trơn bạch mạch:
 - + Đặc điểm xác định của bệnh lý cơ trơn bạch mạch trong phổi là sự hiện diện của các tổn thương nang với vách là các tế bào cơ trơn bạch mạch.
 - + Các tế bào cơ trơn bạch mạch thường có bào tương rõ ràng hơn một chút hoặc có không bào khác với các tế bào cơ trơn thông thường. Các tế bào này xếp khá dày đặc ở thành các nang, nhưng trong một số trường hợp chỉ có những nốt sần mỏng nhỏ ở thành nang và có những trường hợp khác rất giống khí phế thũng chỉ cần chú ý kỹ phát hiện các tế bào cơ trơn bạch mạch ở các thành nang để chẩn đoán bệnh. Các tế bào cơ trơn bạch mạch có thể phát triển thành các đường dẫn khí nhỏ và mạch máu nhỏ, có chứa hemosiderin.
- Nhuộm hóa mô miễn dịch: tế bào cơ trơn bạch mạch dương tính với Desmin, HMB-45 và β -Catenin.



Hình 5.35. Mô bệnh học bệnh lý cơ trơn bạch mạch (LAM)

(A) Các tổn thương nang nằm cạnh các phế nang bình thường (dấu hoa thị) (B) Các tế bào cơ trơn bạch mạch ở vách các nang (C) Các tế bào cơ trơn bạch mạch nhuộm HMB-45 (+) [35]

Xét nghiệm:

- Yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu-D (VEGF-D) (+) cho LAM khi ≥ 800 pg/mL. VEGF-D: 600 đến <799 pg/mL: ít chắc chắn hơn. Xét nghiệm VEGF-D chỉ khuyến cáo cho chẩn đoán, chưa khuyến cáo cho theo dõi điều trị.
- Định lượng alpha-1 antitrypsin (AAT)
- Xét nghiệm tự kháng thể đối với các bệnh mô liên kết: yếu tố dạng thấp (RF), kháng thể kháng nhân (ANA), điện di protein trong nước tiểu và huyết thanh, và các kháng thể liên quan đến Sjögren (kháng thể SSA/Ro và SSB/La).
- Hạch bạch huyết nên chọc hút bằng kim, tránh sinh thiết cắt bỏ vì nguy cơ dò đường chấp. Chẩn đoán u bạch huyết có thể dựa trên chẩn đoán hình ảnh, không khuyến khích sinh thiết hoặc phẫu thuật.
- Chọn sinh thiết xuyên vách phế quản hay sinh thiết phổi mở: sinh thiết xuyên vách phế quản có hiệu suất xấp xỉ 60% và sinh thiết phổi mở, có hiệu suất gần 100%. Việc lựa chọn tùy thuộc vào từng trường hợp cụ thể [229].

- Rửa phế quản phế nang ít có giá trị chẩn đoán LAM, có giá trị trong chẩn đoán phân biệt.
- Chụp cắt lớp hoặc MRI bụng - chậu để tìm kiếm các u mạch thận (AML)[225]. Hạch to trong ổ bụng, dịch ổ bụng, các u bạch huyết trong ổ bụng.
- Siêu âm tim tìm tăng áp động mạch phổi
- Đo mật độ xương tìm loãng xương
- Khám võng mạc, chụp hệ thần kinh trung ương: trong những trường hợp xơ cứng củ.
- Chụp CLVT não hoặc cộng hưởng từ não tìm u bạch huyết ở màng não.

5.6.4.4. Chẩn đoán

Nguyên tắc chung:

Chẩn đoán xác định LAM phổi phụ thuộc vào hình ảnh các kén khí điển hình trên phim cắt lớp phổi lớp mỏng độ phân giải cao. Tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán xác định LAM là tìm thấy tế bào LAM qua sinh thiết phổi mở hoặc các cơ quan bị bệnh hoặc dịch cơ thể. Tuy nhiên, có thể chẩn đoán xác định dựa vào các xét nghiệm ít xâm lấn hơn như: lâm sàng, X quang và xét nghiệm [230].

Chẩn đoán LAM thường bị muộn vì tính chất không đặc hiệu của các triệu chứng và mức độ hiếm của bệnh [224].

Chẩn đoán LAM dựa trên các yếu tố sau:

Cách xuất hiện: Cách tiếp cận chẩn đoán LAM thay đổi tùy theo cách xuất hiện.

Thể điển hình:

- Có kén khí phổi điển hình và có phức hợp xơ cứng củ [TSC] hoặc u cơ mỡ mạch thận hoặc có hạch bạch huyết LAM đã xác định về mặt mô bệnh hoặc tế bào học không cần phải làm sinh thiết phổi.
- NB có kén khí phổi điển hình và có VEGF-D >800 pg/mL có thể có hoặc không có hạch và u bạch huyết.
- NB có kén khí phổi điển hình và tràn dưỡng chấp màng phổi, màng bụng có nhiều khả năng bị LAM. Tuy nhiên cần XN các dịch để loại trừ các nguyên nhân khác gây tràn dưỡng chấp.

Thể không điển hình: cá thể hóa, xét cách tiếp cận chẩn đoán tùy từng trường hợp.

- Kén khí đặc trưng đơn thuần trên chụp cắt lớp vi tính và không có bất kỳ dấu hiệu khẳng định nào khác nên sinh thiết phổi [229].
- Kén khí có phân bố, kích thước hoặc hình thái không đặc trưng, NB không có triệu chứng với ít nang và chức năng phổi bình thường hoặc kèm theo tổn thương kẽ, VEGF-D ở mức giới hạn (600-799 pg/mL), nam giới thì nên theo dõi, làm các xét nghiệm xâm lấn ít hoặc sinh thiết phổi nếu bệnh tiến triển.

Khả năng điều trị: Quyết định sinh thiết phổi cần cân nhắc đến khả năng điều trị sẵn có.

Cân nhắc giữa rủi ro và lợi ích của việc làm xét nghiệm chẩn đoán

Nguyện vọng của NB

Chẩn đoán phân biệt:

Chẩn đoán phân biệt với bệnh phổi: Các bệnh phổ biến nhất giống LAM lẻ tẻ là khí phế thũng, bệnh nguyên bào nuôi tế bào Langerhans ở phổi (PLCH), viêm phổi kẽ tế bào lympho (LIP)/ viêm tiểu phế quản dạng nang (FB) và hội chứng Birt-Hogg-Dubé (BHD).

Khí phế thũng: chẩn đoán phân biệt bằng phim CLVT ngực.

Hội chứng Birt-Hogg-Dubé (BHD): bệnh di truyền trội do đột biến gen. Đây là một rối loạn đa cơ quan. Kén khí ở phổi gặp ở hơn 80% NB BHD, thường ở đáy hoặc quanh mạch, dưới màng phổi, và hình lưới liềm hoặc hình elip. Chẩn đoán bằng sinh thiết và xét nghiệm gen FLCN, sinh thiết phổi không thể phân biệt BHD với các nguyên nhân khác gây giãn phế nang.

Bệnh mô bào Langerhans ở phổi: PLCH (còn được gọi là u hạt bạch cầu ái toan) có tổn thương dạng kén khí chủ yếu ở thùy trên, hình dạng khác hơn, tập trung ở tiểu phế quản phế nang và có thành dày hơn so với kén khí của LAM. Ngoài ra, PLCH có liên quan chặt chẽ với việc hút thuốc lá (90-100%), không có khuynh hướng phụ nữ. Chẩn đoán xác định PLCH cần có mô bệnh qua sinh thiết xuyên phế quản.

Viêm phổi kẽ lympho bào/viêm tiểu phế quản: Các tổn thương dạng kén khí có thể thấy ở 2/3 số NB bị viêm phổi kẽ tế bào lympho/viêm tiểu phế quản dạng kén khí (LIP/FB). Bệnh hay gặp ở phụ nữ trung niên và có liên quan đến bệnh tự miễn (hội chứng Sjögren, lupus ban đỏ hệ thống), hoặc suy giảm miễn dịch (HIV, bệnh suy giảm MD khác). Tổn thương dạng kén khí có thành mỏng lan tỏa mà không có thâm nhiễm mô kẽ có thể là biểu hiện của bệnh lupus hoặc LIP/FB liên quan đến Sjögren và có thể gần giống với LAM.

Bệnh lắng đọng chuỗi nhẹ (LCDD) là bệnh phổi có kén khí tiến triển có thể dẫn đến suy hô hấp. Hình ảnh trên phim cắt lớp vi tính ngực của LCDD có thể thay đổi từ nhiều nang tròn nhỏ lan tỏa giống LAM đến các kén lớn kèm tổn thương dạng lưới giống PLCH [231]. Về mặt mô học, LCDD được đặc trưng bởi sự lắng đọng chuỗi nhẹ kappa trong thành phế nang, đường thở nhỏ và mạch kèm theo những thay đổi khí phế thũng và giãn phế quản.

Bệnh sarcoidosis thể bệnh phổi kẽ tiến triển: Bệnh sarcoidosis tiến triển có thể có các kén phổi phân bố quanh rốn phổi hoặc thùy trên và có liên quan đến xơ hóa. Hạch rốn phổi hai bên.

Các nguyên nhân khác: Các nguyên nhân ít phổ biến hơn gây ra kén khí gồm tiền sử nhiễm trùng *Pneumocystis jirovecii*, nấm *paracoccidioidomycosis* mãn tính hoặc *coccidiomycosis*, nhiễm vi rút u nhú, chấn thương, hoặc các khối u (sarcoma di căn, u biểu mô hoặc u lympho). Ngoài ra, hội chứng tăng immunoglobulin E, amyloidosis, u xơ thần kinh, hội chứng Marfan và hội chứng Ehlers-Danlos cũng có kén khí phổi.

Chẩn đoán phân biệt tràn dưỡng chấp màng phổi: chấn thương, ung thư hạch và các dị tật hệ bạch huyết bẩm sinh.

5.6.4.5. Điều trị

Các biện pháp chung

Chăm sóc hỗ trợ:

- Tránh hút thuốc lá

- Sử dụng vắc xin cúm và phế cầu
- Oxy bổ sung: chỉ định ở những NB suy hô hấp mạn tính.
- Phục hồi chức năng hô hấp: chỉ định ở các NB LAM, đặc biệt là những người bị hạn chế hoạt động do khó thở.
- Dinh dưỡng: nên ăn uống lành mạnh và duy trì cân nặng bình thường [232]
- Hỗ trợ tâm lý.
- Thuốc giãn phế quản và glucocorticoid hít: Ở những NB có rối loạn thông khí tắc nghẽn, thuốc giãn phế quản hít có thể làm giảm triệu chứng, mặc dù không có tác dụng đối với giãn phế nang [233]
- Mang thai và tránh thai: phụ nữ mắc bệnh LAM có các nguy cơ gia tăng bệnh và biến chứng khi mang thai. Phụ nữ bị LAM không nên có thai.

Điều trị thuốc: phương pháp điều trị chính bệnh phổi do LAM lẻ tẻ là ức chế rapamycin (mTOR).

Chức năng phổi bình thường hoặc suy giảm nhẹ: điều trị hỗ trợ, điều trị các biến chứng khi phát sinh và theo dõi. Những người mắc bệnh tiến triển nhanh, có thể điều trị sớm.

Thuốc ức chế hoạt hóa mTOR (first line): giúp ổn định chức năng phổi, cải thiện chất lượng cuộc sống là một liệu pháp ức chế chứ không phải chữa bệnh và suy giảm chức năng phổi thường tiếp tục sau khi ngừng thuốc [234]

Xét sử dụng thuốc cho NB có FEV1 bình thường hoặc giảm nhẹ khi có một hoặc nhiều các rối loạn sau:

Rối loạn chức năng phổi và /hoặc tiến triển do LAM:

- FEV1 giảm nhanh (FEV1 giảm hơn 100 mL/năm)
- Tăng thể tích khí cặn (> 120%)
- Giảm DLCO (<80%)
- Bất thường trao đổi khí do LAM:
- Giảm bão hòa oxy khi gắng sức (<89%)
- Giảm oxy máu khi nghỉ ngơi (PaO2 động mạch <70 mmHg)

-Có các biến chứng đáp ứng với thuốc (tràn dưỡng chấp màng phổi, màng bụng, u cơ mỡ mạch thận > 4 cm).

Theo dõi đáp ứng lâm sàng:

- Kiểm tra chức năng phổi: Đo chức năng thông khí từ 3-6 tháng/lần, và chức năng phổi 1 lần/ năm. Giảm FEV1 <50 ml /năm được coi là biểu hiện ổn định bệnh.
- Chẩn đoán hình ảnh: cân nhắc chụp cắt lớp phổi độ phân giải cao định kỳ, nên thực hiện ở những NB tiến triển hoặc đặc điểm không điển hình.
- Đánh giá kích thước u cơ mỡ mạch thận trên CT bụng và/ hoặc siêu âm để xem đáp ứng điều trị với thuốc.

Everolimus (thuốc hàng hai): chỉ định cho các NB không dung nạp hoặc không đáp ứng với thuốc hàng 1. Everolimus có thời gian bán hủy ngắn hơn (30 so với 62 giờ) [235]

Liều lượng:

- Everolimus không được chỉ định cho LAM lẻ tẻ, liều 2,5 mg/ngày tăng lên 10 mg/ngày, nhằm mục tiêu mức đáy từ 5-15 ng/mL[236]. Nguyên tắc dò liều thấp nhất có hiệu quả duy trì sự ổn định chức năng phổi.
- Nói chung everolimus có thể có tác dụng tương tự như thuốc hàng 1.
- Everolimus chỉ định cho AML, khối u hệ thần kinh trung ương và động kinh do TSC.

Các thuốc khác: Đối với những NB không đáp ứng với hoặc không thể dung nạp các chất ức chế mTOR, hoặc everolimus, chỉ điều trị hỗ trợ, điều trị các biến chứng và ghép phổi [237].

Ghép phổi:

- Những NB mắc bệnh LAM giai đoạn cuối có thể phải ghép phổi vì suy hô hấp tiến triển. Tiêu chuẩn lựa chọn, loại ghép phổi và kết quả tương tự như các bệnh phổi mãn tính khác [229]

LAM tái phát trong allograft xảy ra ở một số NB [238]

- Sử dụng thuốc hàng 1 trước và sau ghép phổi:
 - + Trước ghép: sử dụng liều thấp, ngừng trước ghép trong vòng 5-7 ngày[239]. Everolimus có thời gian bán hủy ngắn hơn và hết trong 3-4 ngày sau ngừng thuốc[240]
 - + Sau khi ghép phổi: không sử dụng trong giai đoạn sau cấy ghép cho đến khi vết thương lành hoàn toàn (thường ít nhất vài tháng) [241]

Điều trị biến chứng trong LAM

Tràn khí màng phổi: Khoảng 2/3 NB LAM bị tràn khí màng phổi. nguy cơ tái phát (khoảng 70%). Do đó nên gây dính màng phổi sau lần tràn khí màng phổi đầu tiên [229]

- Có thể gây dính màng phổi bằng hóa chất: tetracycline, betadine, bleomycin, talc hoặc gây dính màng phổi bằng phẫu thuật. Gây dính màng phổi bằng bột talc có tỷ lệ tái phát thấp nhất. Gây dính bằng mài màng phổi là lựa chọn ban đầu, để hạn chế dính khi cần ghép phổi.
- Mài màng phổi và gây dính màng phổi bằng bột talc thường được dành cho những trường hợp tái phát sau khi đã gây dính màng phổi trước đó.
- Không cắt kén khí khi gây dính màng phổi để tránh dò khí kéo dài ở NB LAM.

Tràn dưỡng chấp màng phổi và màng bụng:

- Thuốc ức chế mTOR là phương pháp điều trị ban đầu cho tràn dưỡng chấp màng phổi, màng bụng, có triệu chứng, u bạch huyết và các biểu hiện bạch huyết khác của LAM.
- Liều và thời gian dùng phải tương tự như liều dùng cho bệnh phổi.
- Để thấy được hiệu quả phải chờ từ 1-12 tháng, do đó, trong một số trường hợp, có thể cần đặt dẫn lưu màng phổi tạm thời.
- Thay đổi chế độ ăn uống với chế độ ăn giảm chất béo, giàu chất béo trung tính, cần lưu ý NB mất ngon miệng và giảm cân.
- Ở những NB có biến chứng tràn dưỡng chấp kháng thuốc hàng 1: xét điều trị everolimus và gây dính hoặc mở shunt màng phổi ổ bụng.

Bệnh u cơ trơn bạch huyết khác

- NB bị u cơ trơn bạch mạch: Tránh sinh thiết hoặc phẫu thuật cắt bỏ các u bạch huyết do nguy cơ rò rỉ kéo dài, dẫn đến tràn dưỡng chấp ổ bụng. các thuốc có hiệu quả để điều trị ngay cả những u bạch huyết lớn.
- Hạch to: thường khỏi hoặc cải thiện khi điều trị bằng thuốc ức chế mTOR cho bệnh phổi.
- U cơ mỡ mạch thận: Hầu hết AML ở NB LAM lẻ tẻ không cần điều trị vì thường đơn độc và tiến triển chậm. Với những trường hợp u lớn có thể điều trị ức chế mTOR, nút mạch, cắt bằng điện đông cao tần, hoặc cắt một phần thận khi không đáp ứng điều trị thuốc hoặc những khối u có nguy cơ chảy máu cao [242].
- AML ở gan nói chung không cần điều trị đặc hiệu [243]

5.6.4.6. Tiên lượng

Suy giảm chức năng phổi: FEV1 ở những NB không được điều trị dao động từ 40-120 mL/năm và cao hơn. Chức năng phổi suy giảm nhanh chóng có thể xảy ra ngay từ đầu hoặc trong suốt quá trình bệnh [244]

Tỷ lệ tử vong: thời gian sống trung bình của NB LAM là 8-10 năm kể từ khi chẩn đoán [245]

Các yếu tố tiên lượng:

Lâm sàng

- Tình trạng tiền mãn kinh: phụ nữ tiền mãn kinh có xu hướng suy giảm chức năng phổi nhanh hơn phụ nữ sau mãn kinh [234]
- Khó thở: khó thở khi gắng sức không do tràn khí màng phổi, có tiên lượng xấu hơn
- Biến thể lẻ tẻ: những phụ nữ mắc bệnh phức hợp xơ cứng củ (TSC) bị suy phổi nhẹ hơn những phụ nữ mắc bệnh LAM lẻ tẻ [241]

Điều trị hormone, đặc biệt là progesterone làm tăng nguy cơ tử vong, suy giảm nhanh DLCO [244]

Chức năng phổi

- Chức năng phổi ban đầu kém thì tiên lượng xấu [244]
- Rối loạn thông khí tắc nghẽn có hồi phục là một yếu tố dự báo mức độ nặng và tiến triển bệnh nhanh [233]
- Tỷ lệ suy giảm chức năng phổi trong tiền sử là yếu tố dự báo tốt nhất về tỷ lệ suy giảm chức năng phổi trong tương lai.

Tổn thương trên phim cắt lớp vi tính ngực: NB có kén khí chiếm ưu thế hơn hình ảnh kính mờ hoặc nốt, thì tiên lượng xấu hơn [233]

Nồng độ VEGF-D cao tương quan với việc điều trị oxy bổ xung, thuốc giãn phế quản và mức độ nặng của bệnh trong LAM [246].

Ngược lại, các đặc điểm tiên lượng tốt bao gồm tuổi già, mãn kinh, biểu hiện ban đầu với tràn khí màng phổi, và rối loạn chức năng phổi bình thường hoặc nhẹ.

5.6.5. Bệnh phổi tăng bạch cầu ái toan vô căn cấp tính

5.6.5.1. Khái niệm

Bệnh phổi tăng bạch cầu ái toan (BCAT) không rõ nguyên nhân là một trong những bệnh phổi liên quan đến tăng BCAT máu ngoại vi hoặc nhu mô phổi. Nhóm bệnh lý này bao gồm các thể bệnh: tăng BCAT đơn thuần ở phổi, viêm phổi tăng bạch cầu ái toan cấp tính, viêm phổi tăng bạch cầu ái toan mạn tính, hội chứng tăng bạch cầu ái toan vô căn[247-249].

Viêm phổi tăng BCAT vô căn cấp tính (Idiopathic acute eosinophilic pneumonia – AEP) được mô tả lần đầu tiên năm 1989, gây ra suy hô hấp cấp tính. Mặc dù không rõ căn nguyên nhưng triệu chứng và dấu hiệu giống AEP đã được đề cập đến sau hút thuốc, phơi nhiễm với bụi và khói sử dụng thuốc lá điện tử[250-252].

Việc chẩn đoán AEP được đề cập đến sau khi đã loại trừ các nguyên nhân gây viêm phổi tăng BCAT như: nấm phế quản phổi dị ứng, nhiễm ký sinh trùng, do thuốc, viêm mạch tăng bạch cầu ái toan...[249]

5.6.5.2. Chẩn đoán

Chẩn đoán xác định

Lâm sàng[247-249, 253-255]

Đánh giá ban đầu ở các BN nghi ngờ AEP là việc dùng thuốc, đặc biệt là các thuốc liên quan đến tăng BCAT trong phổi (cocain, daptomycin, gemcitabine, infliximab, ranitidine, sulfasalazine/mesalamine, venlafaxine), xạ trị vùng ngực trước đó, sống ở vùng có dịch tễ của ký sinh trùng hoặc nấm.

AEP có thể gặp ở các lứa tuổi, chủ yếu từ 20-40 tuổi, tỷ lệ NB nam gần gấp đôi so với NB nữ.

NB có thể có tiền sử dị ứng.

Khởi phát bệnh cấp tính từ vài ngày đến vài tuần (thường < 4 tuần).

Các triệu chứng thường gặp nhưng không đặc hiệu bao gồm: ho khan, khó thở, sốt và triệu chứng ít gặp hơn như mệt mỏi, đau cơ, ra mồ hôi đêm, ớn lạnh, đau ngực kiểu màng phổi.

Thăm khám thấy NB thường sốt cao và thở nhanh, ran nổ ở đáy phổi 2 bên, có thể có ran co thắt. Một số NB có biểu hiện suy hô hấp giảm oxy máu cần thông khí nhân tạo.

Cận lâm sàng[249, 253]

Không có xét nghiệm đặc hiệu cho AEP. Các xét nghiệm chung bao gồm tế bào máu ngoại vi, chức năng gan thận, phân tích nước tiểu, cấy máu.

Xét nghiệm máu: ban đầu có thể tăng bạch cầu trung tính, phần lớn BN có tỷ lệ BCAT ban đầu không tăng, nhưng tăng rõ trong diễn biến tiếp theo. Máu lắng, CRP tăng, nồng độ IgE tăng ở phần lớn NB.

Các XN có thể giúp chẩn đoán phân biệt[256]:

- Test antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA): để chẩn đoán phân biệt với u hạt có viêm đa tuyến (granulomatosis with polyangiitis - GPA) hoặc u hạt có viêm đa tuyến tăng BCAT (granulomatosis with polyangiitis - EGPA, Churg Strauss) (40-60% dương tính).
- Xét nghiệm miễn dịch liên kết enzym IgM và IgG đặc hiệu cho Coccidioides.

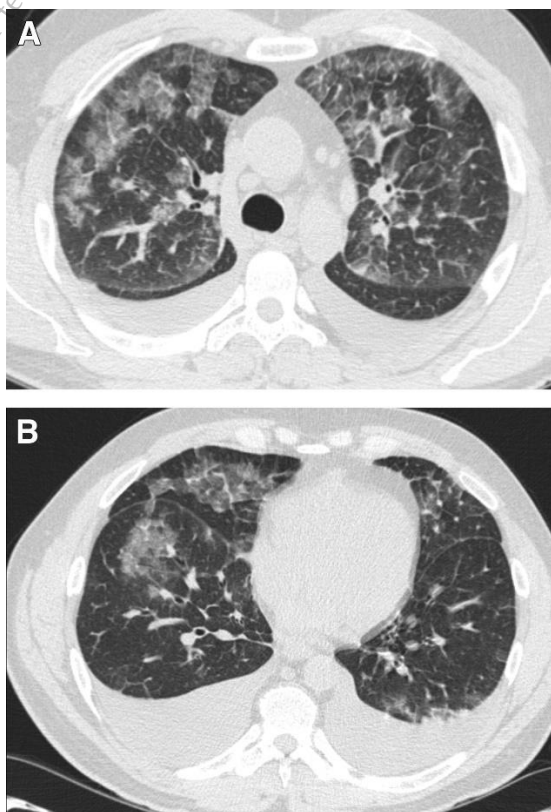
- Xét nghiệm ELISA hoặc test huyết thanh khác để chẩn đoán giun lươn hoặc sán lá phổi tùy theo nguy cơ phơi nhiễm.

Xét nghiệm đờm gây khác có một số BN tăng BCAT nhưng độ nhạy và độ đặc hiệu không được đánh giá.

Trường hợp BN có TDMP, phân tích tế bào dịch có thể thấy tăng BCAT (10-50%)[249].

Xquang ngực: tổn thương chủ yếu là mờ dạng lưới 2 bên (có hoặc không kèm theo hình ảnh đông đặc rải rác). Thường gặp hình ảnh tràn dịch màng phổi 2 bên, số lượng ít[247, 249, 253].

HRCT: thường gặp hình kính mờ rải rác 2 bên, thường kèm theo dày vách liên tiểu thùy và có thể có hình ảnh đông đặc phổi hoặc nốt mờ[248, 249, 253].

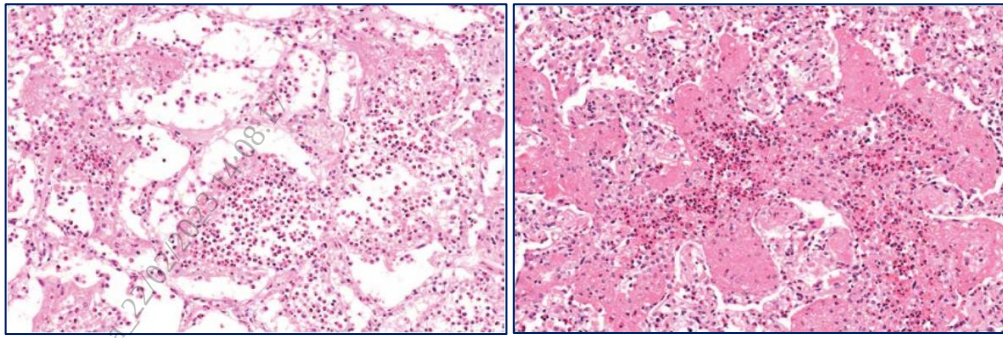


Hình 5.36. Tổn thương ở NB AEP: hình ảnh kính mờ từng đám lan tỏa 2 bên, dày vách ngăn tiểu thùy và tràn dịch màng phổi 2 bên [249].

Dịch phế quản: tăng BCAT trong dịch rửa phế quản, thường > 25%.

Mô bệnh học[248, 249, 254]:

- Các dấu hiệu chẩn đoán bao gồm tổn thương phế nang lan tỏa với các màng hyalin và phù mô kẽ, kèm thâm nhập bạch cầu ái toan trong lòng phế nang, tiểu phế quản và mô kẽ. Tuy nhiên, nhiều trường hợp giai đoạn đầu của bệnh phổi tăng bạch cầu ái toan vô căn cấp tính không có thâm nhập nhiều bạch cầu ái toan.
- Một đôi chỗ hay một vài trường hợp mẫu mô sinh thiết có hình ảnh mô học của bệnh phổi tăng bạch cầu ái toan vô căn mạn tính.



Hình 5.37. Mô bệnh học bệnh phổi tăng bạch cầu ái toan vô căn cấp tính (AIEP)

Tổn thương phế nang lan tỏa với các màng hyalin, phù mô kẽ và thấm nhập bạch cầu ái toan[247]

Tiêu chuẩn chẩn đoán[247, 249]

Chẩn đoán xác định AEP điển hình dựa vào các tiêu chuẩn sau:

- Sốt trong thời gian ngắn (thường không quá 1 tháng).
- Suy hô hấp giảm oxy máu ($SpO_2 < 90\%$ khi thở khí phòng hoặc $PaO_2 < 60$ mmHg).
- Tổn thương mờ dạng lưới lan tỏa trên phim chụp X quang phổi.
- Phân tích tế bào dịch rửa phế quản phế nang có tỷ lệ BCAT $> 25\%$.
- Không có các bệnh lý gây viêm phổi tăng bạch cầu ái toan khác bao gồm thuốc, nhiễm trùng, hen suyễn hoặc bệnh dị ứng.

Chẩn đoán phân biệt[247, 249]

- Bệnh u hạt tăng BCAT kèm theo viêm đa tuyến (EGPA, Churg Strauss): có biểu hiện như AEP với suy hô hấp tiến triển, sốt, tổn thương mờ trên Xquang ngực và tăng BCAT trong BAL. EGPA thường có BCAT máu ngoại vi $> 10\%$ và có tổn thương nhiều cơ quan khác. AEP ít gặp tăng BACT máu ngoại vi.
- Nhiễm nấm *Coccidioides immitis* và các loài nấm ký sinh có thể gây viêm phổi cấp tính tăng BCAT. Nhiễm nấm *aspergillus* xâm lấn có thể biểu hiện như AEP. Cần chú ý tiền sử dịch tể ở các NB.
- Nhiễm ký sinh trùng do giun đũa, sán lá phổi, giun lươn, và giun đũa chó mèo có thể gây ra các tổn thương phổi lan tỏa, tăng BACT máu ngoại vi và dịch phế quản.
- Viêm phổi tăng BCAT do thuốc, chất độc và xạ trị phổi.
- Các bệnh lý có biểu hiện lâm sàng tương tự nhưng không có tăng BCAT dịch phế quản bao gồm hội chứng suy hô hấp cấp tiến triển (ARDS), viêm phổi kẽ cấp tính, viêm phổi tổ chức hóa (COP), xuất huyết phế nang lan tỏa (DAH), u hạt với viêm đa tuyến (GPA).

5.6.5.3. Điều trị

Các biện pháp điều trị bao gồm:

- Glucocorticoid toàn thân: là liệu pháp điều trị cơ bản và không có dữ liệu đề cập đến điều trị thay thế glucocorticoid[247, 249, 254, 255].
- + BN có đáp ứng nhanh với liệu pháp glucocorticoid tĩnh mạch hoặc đường uống. Liều glucocorticoid và thời gian điều trị tùy theo mức độ nặng của bệnh. Một số BN có thể tự thoái triển bệnh sau khi ngừng hút thuốc mà không cần điều trị glucocorticoid.
- + Trường hợp giảm oxy máu nghiêm trọng hoặc suy hô hấp cần thở máy kết hợp glucocorticoid liều cao đường tĩnh mạch (Methylprednisolone liều 60 - 125 mg mỗi sáu giờ) kéo dài cho đến khi hết suy hô hấp.
- + Trường hợp không có suy hô hấp điều trị ban đầu prednisone đường uống, liều 40 - 60 mg mỗi ngày.
- + Liều duy trì Prednisone uống 40-60 mg mỗi ngày trong hai tuần khi các triệu chứng và bất thường trên X quang phổi thoái triển hoàn toàn. Sau đó có thể giảm liều 5 mg mỗi tuần cho đến khi ngừng điều trị hoàn toàn. Nếu NB có tình trạng lâm sàng ổn định và triệu chứng hồi phục nhanh chóng có thể giảm liều glucocorticoid sớm hơn mỗi 7-14 ngày. BN có suy hô hấp nặng, triệu chứng và bất thường Xquang phổi thoái triển chậm, prednisone có thể điều trị kéo dài hơn, sau đó giảm liều mỗi 2-4 tuần.
- BN không đáp ứng với glucocorticoid cần tìm các nguyên nhân khác.
- Chăm sóc hỗ trợ: liệu pháp oxy, có thể thông khí nhân tạo phổi hợp.
- Kháng sinh theo kinh nghiệm cho đến khi có kết quả cấy vi khuẩn.

5.6.5.4. Tiên lượng

BN AEP có triệu chứng và bất thường Xquang thoái triển nhanh, BN thường hồi phục sau 1-2 tháng điều trị với glucocorticoid.

Tái phát ít gặp và thường liên quan đến hút thuốc sau khi ngừng điều trị.

BN có tràn dịch màng phổi có thể hồi phục chậm hơn so với BN có tổn thương nhu mô phổi.

5.6.6. Bệnh phổi tăng bạch cầu ái toan vô căn mạn tính

5.6.6.1. Khái niệm

Viêm phổi tăng bạch cầu ái toan mạn tính (Chronic eosinophilic pneumonia - CEP) là một rối loạn tự phát với đặc trưng là thâm nhiễm bạch cầu ái toan (BCAT) trong khoảng kẽ và phế nang.

CEP là bệnh lý ít gặp, tỷ lệ mắc dưới 2,5% các trường hợp bệnh lý phổi kẽ, trong đó nữ giới gặp với tần suất gấp 2 lần nam giới[256, 257].

5.6.6.2. Chẩn đoán

Lâm sàng[248, 258]:

CEP thường ở lứa tuổi 30-40

NB có thể có tiền sử dị ứng, hen.

Khởi phát từ từ, từ lúc có triệu chứng đầu tiên đến khi có chẩn đoán khoảng 4-5 tháng với các triệu chứng thường gặp như ho khạc đờm, sốt, khó thở, gầy sút cân, ra mồ hôi đêm.

Khám phổi có thể thấy ran co thắt hoặc ran nổ.

Tất cả các NB nghi CEP cần xem xét tiền sử dùng thuốc liên quan đến tăng BCAT hoặc có nguy cơ phơi nhiễm với ký sinh trùng hoặc nấm.

Cận lâm sàng[248, 256, 257]

Các xét nghiệm máu thường quy bao gồm công thức máu, chức năng gan, thận và phân tích nước tiểu.

- Tế bào máu ngoại vi: Tăng BCAT máu ngoại vi được định nghĩa là có trên 500 BCAT/ μ l ($> 0,5 \times 10^9$ BCAT/l). 88-95% NB CEP có tăng BCAT, số lượng BCAT thường $> 1000/\mu$ l.
- + Định lượng immunoglobulin E (IgE) toàn phần tăng (khoảng 50% BN).
- + Máu lắng tăng, CRP tăng, thiếu máu thiếu sắt, tăng tiểu cầu.
- Xét nghiệm BCAT trong đờm ít giá trị chẩn đoán.

Chức năng hô hấp: giúp đánh giá mức độ ảnh hưởng của chức năng hô hấp, có thể gặp rối loạn thông khí tắc nghẽn hoặc hạn chế.

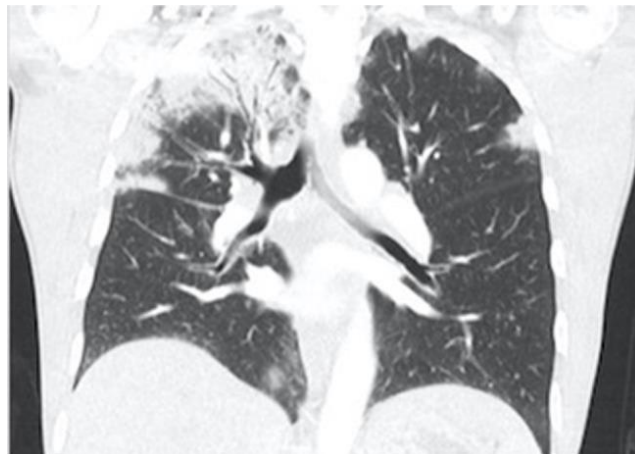
Xquang ngực: tổn thương mờ, sát màng phổi, không theo phân thùy, ở ngoại vi 2 phổi. Tuy nhiên hình ảnh này chỉ gặp khoảng $\frac{1}{4}$ NB và không đặc hiệu cho CEP.

HRCT: thường gặp tổn thương mờ thùy trên phổi và di chuyển, không theo phân thùy, ít gặp hình kính mờ, dạng nốt, hang và dạng lưới hay tràn dịch màng phổi.

(A)



(B)



Hình 5.38. (A) Xq ngực ở NB CEP với hình ảnh mờ ngoại vi. (B) Chụp cắt lớp phổi NB CEP có tổn thương đồng đặc sát màng phổi thùy trên phổi phải[257]

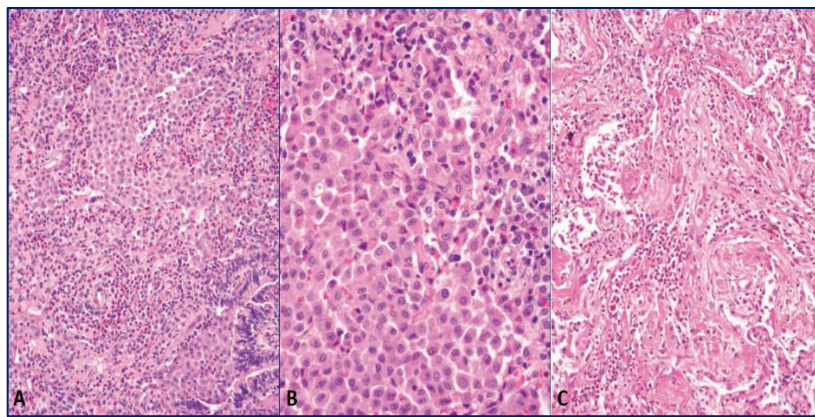
Nội soi phế quản:

- Rửa phế quản phế nang và phân tích đặc điểm tế bào để xác định chẩn đoán và loại trừ nhiễm trùng. Số lượng BCAT trong CEP thường $> 25\%$.
- Sinh thiết tổn thương phế quản hoặc sinh thiết xuyên thành phế quản có thể cho biết các đặc điểm của CEP nhưng hạn chế là mẫu bệnh phẩm nhỏ.

Sinh thiết phổi mở được chỉ định khi BAL không thấy tăng BCAT, hình ảnh học không điển hình hoặc BN không đáp ứng với glucocorticoid toàn thân.

Mô bệnh học:

- Hình ảnh cổ điển: thâm nhập bạch cầu ái toan và thực bào.
- Có thể có hoại tử bạch cầu ái toan với các tế bào khổng lồ nhiều nhân hoặc phản ứng tạo mô hạt.
- Một số trường hợp có viêm mô hạt không hoại tử.
- Viêm phổi tổ chức hóa vô căn có thể có trong một số trường hợp, với mô tổ chức hóa và xuất tiết fibrin có thâm nhập bạch cầu ái toan.
- Viêm phổi kẽ không đặc hiệu dạng tế bào cũng gặp trong một số trường hợp, với nhiều bạch cầu ái toan.
- Các mô sẹo không đều với nhiều bạch cầu ái toan.
- Một số nhỏ có viêm mạch máu bạch cầu ái toan.



Hình 5.39. Mô bệnh học bệnh phổi tăng bạch cầu ái toan vô căn mạn tính (CEP)

(A) & (B) Thâm nhập rất nhiều bạch cầu ái toan và thực bào (C) Hình ảnh kết hợp viêm phổi tổ chức hóa và xuất tiết fibrin [35]

Chẩn đoán xác định CEP dựa vào:

- Triệu chứng hô hấp tiến triển (thường trên 2 tuần).
- BCAT trong máu $\geq 1000/\text{mm}^3$ hoặc BACT trong dịch rửa phế quản phế nang $\geq 25\%$.
- Chẩn đoán hình ảnh với thâm nhiễm phổi, chủ yếu ở ngoại vi, sát màng phổi, thùy trên và thùy giữa.
- Mô bệnh học có thâm nhiễm BCAT.
- Loại trừ các nguyên nhân khác.

Chẩn đoán phân biệt: cần loại trừ các bệnh lý phổi tăng BCAT do nguyên nhân khác như nhiễm trùng, do thuốc, viêm mạch hoặc các bệnh lý phổi không tăng BCAT nhưng có biểu hiện lâm sàng, hình ảnh học giống với CEP[248, 256].

- VP tăng BCAT cấp tính: diễn biến cấp tính hoặc tối cấp (< 1 tháng), suy hô hấp giảm oxy máu, không tăng BCAT máu ngoại vi và hình ảnh mờ lan tỏa trên Xquang ngực hoặc cắt lớp phổi độ phân giải cao.
- Nấm phế quản phổi dị ứng (Allergic bronchopulmonary aspergillosis - ABPA): biểu hiện tương tự như CEP về các triệu chứng giống hen, tăng BCAT máu ngoại vi và bất thường thùy trên phổi. APBA có thể có tổn thương giãn phế quản trên phim chụp cắt lớp phổi. Chẩn đoán APBA dựa trên nồng độ IgE huyết thanh $> 1000 \text{ UI/l}$, IgG

đặc hiệu với *Aspergillus* dương tính. Trường hợp test lấy và test trong da với *Aspergillus* âm tính có thể loại trừ APBA.

- VP tăng BCAT do thuốc: một số thuốc có liên quan với VP tăng BCAT bao gồm NSAIDs, cocaine, nitrofurantoin, minocyclin, sulfonamids, ampicillin, daptomycin, diphenylhydantoin, methotrexate. Cần khai thác kỹ tiền sử dùng thuốc của NB trong quá trình chẩn đoán.
- VP tăng BCAT do nấm và ký sinh trùng: dựa vào yếu tố dịch tễ, các biểu hiện lâm sàng tại phổi và các cơ quan khác, xét nghiệm tìm nấm và ký sinh trùng trong đờm, dịch phế quản, bệnh phẩm đường tiêu hóa để chẩn đoán.
- Hội chứng Loeffler: liên quan đến sự di chuyển qua phổi của ấu trùng giun sán (phổ biến nhất là giun đũa). Trên phim chụp Xquang ngực thấy hình ảnh tổn thương thay đổi, di chuyển. Trong CEP, tổn thương trên phim ít thay đổi, tuy nhiên khoảng 25% BN có tổn thương thay đổi.
- Viêm phổi tổ chức hóa (Cryptogenic organizing pneumonia - COP) có thể có hình ảnh tổn thương Xquang tương tự như CEP nhưng không tăng BCAT trong BAL. COP đáp ứng với điều trị glucocorticoid toàn thân chậm hơn so với CEP.
- U hạt tăng bạch cầu ái toan với viêm đa tuyến (Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis - EGPA, Churg Strauss) là một rối loạn mạch máu đặc trưng bởi viêm xoang, hen suyễn và tăng bạch cầu ái toan trong máu ngoại vi. EGPA có thể biểu hiện lâm sàng như CEP nhưng tổn thương trên Xquang ngực và hình ảnh cắt lớp phổi độ phân giải cao thường ở thùy giữa và trung tâm tiểu thùy. EGPA có thể có biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng ở các cơ quan khác ngoài phổi (da, tim, thận).

5.6.6.3. Điều trị

Chỉ định điều trị khi có chẩn đoán xác định CEP và phải loại trừ các nguyên nhân khác gây VP tăng BCAT.

Liệu pháp glucocorticoid[257-259]

- **Điều trị ban đầu:**
 - + Thông thường bắt đầu điều trị với Prednisone liều 0,5mg/kg/ngày, duy trì liều này cho tới khi triệu chứng thuyên giảm (thường kéo dài 2 tuần) và tổn thương trên xquang thoái triển (thường là 4-6 tuần).
 - + Với BN tiến triển nhanh, có suy hô hấp, có thể sử dụng glucocorticoid liều cao 3-5mg/ngày (VD: methylprednisolone 250mg mỗi 6 giờ, truyền tĩnh mạch). Khi tình trạng BN ổn định, glucocorticoid được chuyển sang đường uống với liều như trên. Liều lượng glucocorticoid và thời gian điều trị khác nhau ở các BN.
- **Đánh giá đáp ứng:** BN thường đáp ứng nhanh với prednisone trong 48 giờ. Trường hợp không hoặc ít đáp ứng cần tìm các nguyên nhân khác. Việc đánh giá đáp ứng điều trị dựa vào các triệu chứng, thăm khám lâm sàng, xét nghiệm BCAT máu ngoại vi, độ bão hòa oxy máu động mạch, chức năng hô hấp và hình ảnh học. BN được đánh giá mỗi 2-4 tuần và sau đó giãn cách mỗi 3 đến 6 tháng. BN được coi là có đáp ứng với điều trị khi:
 - + Triệu chứng thuyên giảm: đặc biệt là khó thở, ho, sốt.
 - + Giảm BCAT máu ngoại vi.
 - + Bất thường trên Xquang ngực giảm rõ hoặc xóa hoàn toàn, nhưng trên phim chụp cắt lớp phổi độ phân giải cao bất thường có thể kéo dài vài tuần tới vài tháng.
 - + Cải thiện chức năng hô hấp đánh giá bởi độ bão hòa oxy mao mạch (SpO2), dung tích sống gắng sức (FVC), dung tích toàn phổi (TLC) và khả năng khuếch tán khí CO qua màng phế nang mao mạch (DLCO).

- + Đánh giá lại BAL khi BN ít đáp ứng hoặc tái phát để loại trừ các nguyên nhân khác hoặc đánh giá nhiễm trùng.
- **Thời gian điều trị:**
- + Mục tiêu điều trị duy trì là kiểm soát bệnh với glucocorticoid đường uống với liều nhỏ nhất để hạn chế các tác dụng phụ liên quan đến điều trị. Vì việc tái phát thường gặp nên thời gian duy trì liều glucocorticoid ít nhất 3 tháng, có thể kéo dài 6-9 tháng. Các BN đều đáp ứng với tái điều trị glucocorticoid. Phần lớn BN cần điều trị glucocorticoid kéo dài, có thể một vài năm, một số cần điều trị suốt đời
- + 4-6 tuần sau khi bắt đầu điều trị prednisone và khi triệu chứng, bất thường trên Xquang ngực thuyên giảm, có thể giảm liều prednisone 0,25 mg/kg mỗi ngày và duy trì liều trong tám tuần tiếp theo.
- + Tiếp tục giảm liều prednisone 5mg mỗi 4 tuần cho đến khi ngừng điều trị.
- **Điều trị bệnh tái phát:** Tái phát triệu chứng và tổn thương trên Xquang thường gặp (50-80% BN) sau khi ngừng điều trị hoặc khi giảm liều trong vài tháng đến vài năm. Khi tái phát cần xác chẩn lại chẩn đoán. Việc điều trị bệnh tái phát là tăng liều Prednisone 0,5mg/kg/ngày và duy trì trong 1-2 tuần để kiểm soát triệu chứng, sau đó giảm xuống 20mg/ngày và duy trì trong 4 tuần tiếp. Nếu bệnh thuyên giảm, liều được giảm dần mỗi 5mg trong 2-3 tuần để duy trì việc kiểm soát triệu chứng hoàn toàn.

Các liệu pháp điều trị thay thế

Điều trị thay thế được cân nhắc cho BN CEP tái phát liên quan đến tổn thương phổi với các lựa chọn: liều cao glucocorticoid dạng hít, omalizumab (kháng thể đơn dòng IgE), kháng thể đơn dòng với IL-5.

- Glucocorticoid dạng hít liều cao (1000 - 1500 mcg/24 giờ) không được khuyến cáo như điều trị đầu tay hoặc đơn trị liệu nhưng cho phép giảm liều glucocorticoid đường toàn thân[257].
- Omalizumab ức chế sự liên kết của IgE với thụ thể IgE ái lực cao trên bề mặt của tế bào mast và basophils và có hiệu quả ở những BN phụ thuộc kéo dài vào glucocorticoid toàn thân, những người cũng bị hen suyễn và thử nghiệm trên da dương tính với các chất gây dị ứng lâu năm như mạt bụi[260, 261].
- Kháng thể đơn dòng liên kết với interleukin (IL) -5 và ngăn không cho nó liên kết với thụ thể bề mặt của nó trên BCAT, được sử dụng cho thể hen có tăng BCAT và thử nghiệm trên các kiểu hình BCAT của COPD. Việc thử nghiệm thuốc này điều trị CEP đã cho thấy thuyên giảm triệu chứng, giảm tổn thương trên hình ảnh học, và giảm sử dụng glucocorticoid[262, 263].

5.6.6.4. Tiên lượng

- Khoảng < 10% BN CEP tự phục hồi nhưng có thể biểu hiện nặng hoặc xơ phổi không phục hồi.
- Phần lớn các BN CEP đáp ứng tốt với điều trị glucocorticoid mặc dù có nguy cơ tái phát hoặc có thể cần điều trị kéo dài[256, 257].

5.6.7. Viêm phổi kẽ bạch cầu lympho (LIP)

5.6.7.1. Khái niệm

Định nghĩa: Viêm phổi kẽ tăng bạch cầu lympho (Lymphoid interstitial pneumonia-LIP) là hình thái hiếm gặp của viêm phổi kẽ. Đặc trưng về mô bệnh học của bệnh là thâm nhiễm các tế bào lympho, tương bào và các thành phần khác của hệ bạch huyết vào khoảng kẽ và phế nang[109, 264].

Căn nguyên của LIP không rõ, có thể liên quan đến những thay đổi của hệ miễn dịch và/hoặc biểu hiện của nhiễm trùng tiềm ẩn (đặc biệt là virus). Ở các NB không nhiễm HIV, các trường hợp thường gặp nhất là tăng gamma globulin miễn dịch, hội chứng Sjögren, các bệnh lý tự miễn khác... Có khoảng dưới 20% các trường hợp LIP không rõ căn nguyên[265-267].

- LIP có liên quan đến bệnh mô liên kết và quá trình sản sinh tự kháng thể (đặc biệt ở những người có loạn dưỡng protein) bao gồm hội chứng Sjögren, viêm khớp dạng thấp, lupus ban đỏ hệ thống, không dung nạp gluten, nhược cơ, thiếu máu ác tính, viêm gan mạn tính hoạt động và xơ gan mật. Trong đó hội chứng Sjögren có liên quan đến khoảng 1/4 các ca bệnh LIP được báo cáo với biểu hiện bệnh lý gamma đơn dòng hoặc đa dòng.
- Thiếu hụt miễn dịch: một hình thái của viêm phổi kẽ lympho được biết là viêm hạt và bệnh phổi kẽ lympho (granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease - GLILD), được mô tả ở những NB suy giảm miễn dịch biến đổi (common variable immunodeficiency - CVID). Căn nguyên của GLILD không rõ nhưng có thể liên quan đến nhiễm trùng virus HHP8.
- Nhiễm trùng: LIP có thể gặp ở người trưởng thành nhiễm HIV, đặc biệt ở những người được điều trị thuốc kháng virus. Biểu hiện LIP ở những NB nhiễm HIV khoảng 27-59% với hội chứng thâm nhiễm lympho lan tỏa.
- Các nguyên nhân hiếm gặp khác của LIP được đề cập đến ở BN dùng diphenylhydantoin, ban xuất huyết lành tính do u máu Waldenström, bệnh amyloidosis phổi, và thiếu hụt protein C surfactant.

5.6.7.2. Chẩn đoán

Lâm sàng

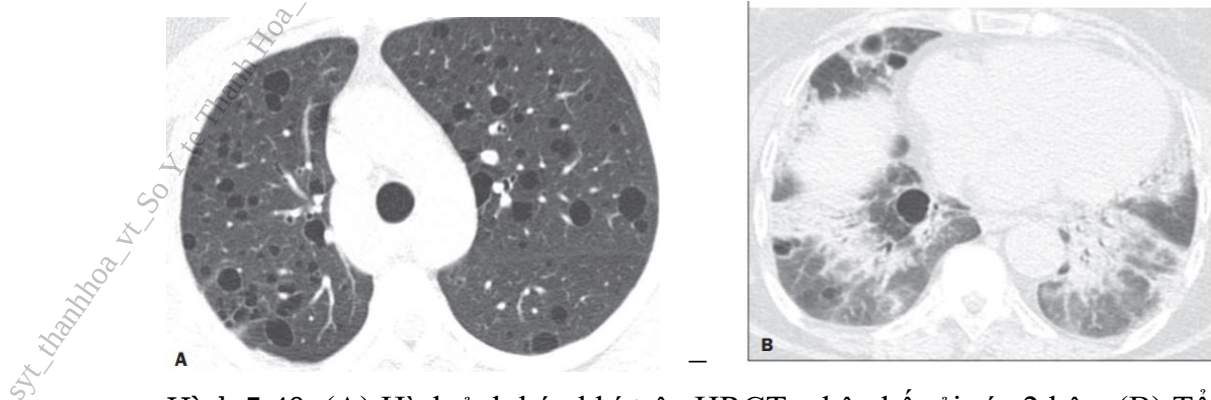
Bệnh tiến triển chậm qua nhiều tháng và ở một số trường hợp có thể tiến triển nhiều năm. Các triệu chứng thường gặp là ho và khó thở. Ngoài ra có thể gặp biểu hiện mệt, gầy sút cân, sốt, đau ngực kiểu màng phổi, đau khớp. Khám phổi có ran nổ ở hầu hết các NB. Các triệu chứng khác tùy thuộc vào cơ quan bị tổn thương, có thể gặp như gan lách, hạch to, phì đại tuyến mang tai và đau khớp. Tuy nhiên BN có thể không có triệu chứng[265, 268-270].

Xét nghiệm

Cần chú ý LIP ở NB có biểu hiện bệnh lý mô liên kết kèm theo (ví dụ, hội chứng Sjögren) và có các dấu hiệu đặc trưng trên Xquang. Việc đánh giá NB LIP tương tự như đánh giá NB nghi ngờ mắc các bệnh phổi kẽ khác và nên chú ý xác định bệnh lý toàn thân tiềm ẩn là nguyên nhân gây ra bất thường phổi.

- Xét nghiệm máu: kháng thể kháng nhân, yếu tố dạng thấp và test HIV. Việc chỉ định các xét nghiệm huyết thanh khác dựa vào biểu hiện lâm sàng và kết quả xét nghiệm ban đầu như: định lượng kháng thể kháng Ro/SSA, kháng thể kháng La/SSB, nồng độ globulin miễn dịch và điện di protein huyết thanh. Có khoảng 3/4 NB có bất thường protein huyết thanh. Rối loạn protein máu thường gặp nhất là bệnh lý gamma đa dòng, nhưng đôi khi có thể là bệnh gamma đơn dòng[268-270].
- + **Xquang ngực** có thể thấy tổn thương dạng lưới và nốt. Khi bệnh tiến triển, các phế nang bị tổn thương sẽ xuất hiện hình thái hỗn hợp của kính mờ và đông đặc. Dấu hiệu khí trong phế quản có thể thấy ở những tổn thương dạng khối lớn hơn. Dạng nốt sần gặp nhiều hơn ở NB HIV[269-271].

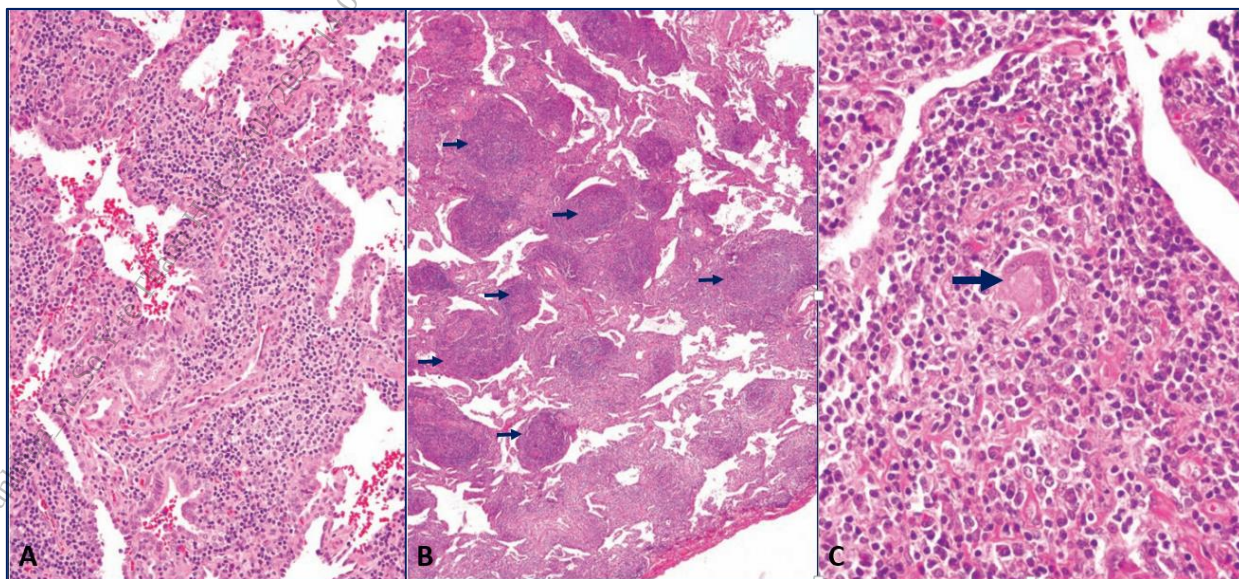
- + **Chụp cắt lớp vi tính độ phân giải cao (HRCT)** để xác định mức độ và vị trí tổn thương phổi, tổn thương màng phổi, trung thất. Hình ảnh thường gặp là kính mờ, nốt trung tâm tiểu thùy và dày kẽ, ưu thế thùy dưới. Kén phổi có thể gặp 68-82% NB LIP, có xu hướng riêng rẽ và phân bố quanh mạch máu phế quản. Dày màng phổi, tràn dịch màng phổi, hạch trung thất và hạch rốn phổi hiếm gặp trong LIP, những dấu hiệu này gợi ý một bệnh lý ác tính tiềm ẩn[270, 271].



Hình 5.40. (A) Hình ảnh kén khí trên HRCT, phân bố rải rác 2 bên. (B) Tổn thương ở NB LIP với kén khí, kính mờ và đông đặc [271]

- **Chức năng hô hấp:** NB LIP cho thấy giảm các thể tích phổi giảm (FVC, TLC, DLCO), giảm oxy máu[269, 270].
- **Rửa phế quản phế nang** cho phép tìm các nguyên nhân khác như nhiễm trùng, bệnh phổi nghề nghiệp, viêm phổi tăng bạch cầu ái toan mạn tính và bệnh lý ác tính. Giá trị xét nghiệm dịch rửa phế quản phế nang không đặc hiệu. Tổng số tế bào dịch tăng lên so với bình thường; tăng tế bào lympho khoảng 30%. Tỷ lệ tế bào lympho B và T khác nhau giữa các nghiên cứu. Tăng tế bào lympho trong dịch rửa phế quản phế nang cũng gặp trong các bệnh lý khác như: viêm phổi tăng cảm, sarcoidosis và bệnh berili mạn tính[267, 269, 272, 273].
- **Sinh thiết phổi** là cần thiết để chẩn đoán vì các đặc điểm lâm sàng, hình ảnh X quang, xét nghiệm dịch rửa phế quản phế nang không đặc hiệu cho LIP. Sinh thiết phổi qua nội soi lồng ngực hoặc sinh thiết phổi mở tốt hơn sinh thiết xuyên vách phế quản vì mẫu bệnh phẩm lớn hơn.
- **Mô bệnh học**[269, 272, 273]
 - + Biểu hiện mô học của viêm phổi kẽ lymphô bào là sự tăng sinh mô lymphô dày đặc ở mô kẽ phổi, chủ yếu ở vách các phế nang và chiếm một vùng lớn của phổi, trung tâm mầm có thể có hoặc không, nhưng dấu hiệu quan trọng để chẩn đoán xác định là sự dẫn rộng rõ rệt của các thành phế nang bởi các tế bào lymphô nhỏ và tương bào. Sự thâm nhập các tế bào viêm này có thể gây thay đổi cấu trúc của phổi, phá vỡ vách phế nang và làm chúng dính lại với nhau.
 - + Các lymphô bào B được tìm thấy trong các trung tâm mầm, còn các tế bào lymphô còn lại thường là loại lymphô bào T.
 - + Các mô hạt không hoại tử hoặc các tế bào khổng lồ nhiều nhân nằm riêng lẻ cũng rất hay gặp.
 - + Các tổn thương nang có thể được nhìn thấy với vách nang là hỗn hợp của các mô sợi và các tế bào viêm mạn tính.

- + Trong trường hợp bệnh tiến triển sẽ đưa đến xơ hóa mô kẽ và tổn thương tổ ong có thể xuất hiện.



Hình 5.41. Mô bệnh học viêm phổi kẽ lympho bào (LIP)

(A) Hình ảnh thâm nhập tế bào viêm ở vách các phế nang (B) Hình ảnh tạo nang lymphô ở vách phế nang (mũi tên) (C) Viêm mô hạt với đại thực bào nhiều nhân (mũi tên) [35]

Chẩn đoán xác định[109, 264, 269]

Chẩn đoán xác định LIP dựa vào mô bệnh học với bằng chứng thâm nhiễm vách phế nang lan tỏa với các tế bào lympho thường là tế bào B, đa dòng, tương bào và mô bào và có tính chất lành tính. Ở trẻ nhiễm HIV, biểu hiện lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh đủ để định hướng chẩn đoán và có thể không cần sinh thiết phổi.

Cần làm thêm các xét nghiệm để tìm nguyên nhân và các bệnh lý liên quan, tiền sử dùng thuốc (phenytoin) như:

- Điện di protein huyết thanh.
- Nồng độ globulin miễn dịch (Ig) G4 trong huyết thanh (xác định bệnh liên quan đến IgG4 nếu ≥ 2 lần giới hạn trên của mức bình thường).
- Xét nghiệm HIV.
- Kháng thể kháng nhân (ANA)
- Kháng thể kháng Ro/SSA và kháng La/SSB.
- Yếu tố dạng thấp

Chẩn đoán phân biệt[109, 267, 269]

Cần phân biệt LIP với các bệnh lý sau: giả u lympho, u hạt lympho, viêm tiểu phế quản dạng nang, u lympho phổi nguyên phát, u hạt trung tâm phế quản, bệnh liên quan đến IgG4 và viêm phổi tăng cảm. Các đặc điểm để chẩn đoán phân biệt LIP với các bệnh lý khác:

- Biểu hiện lâm sàng của bệnh thấp khớp tiềm ẩn (đặc biệt là hội chứng Sjögren), CIVD hoặc nhiễm HIV.
- Các đặc điểm mô bệnh học gợi ý tổn thương ác tính dòng lympho: tính chất đơn dòng, phân bố bạch huyết hoặc mạch máu phế quản, tổn thương màng phổi hoặc rốn

phổi, thâm nhiễm thành phế quản và mất cấu trúc trung tâm mầm. Xét nghiệm các kháng thể để phân biệt u lympho với LIP.

- Bệnh amyloidosis globulin miễn dịch chuỗi nhẹ của phổi: có thể gặp ở các BN có hội chứng Sjögren nguyên phát với biểu hiện ho và khó thở. Hình ảnh HRCT có các kén và nhiều nốt; NB không có tổn thương dạng lưới hoặc dày kẽ hoặc tổn thương đồng đặc. Tất cả NB đều có kháng thể kháng SS-A/Ro và kháng SS-B/La. Xác chẩn Amyloid bằng phương pháp nhuộm đỏ Congo với đặc điểm mô bệnh học là hiện tượng lưỡng chiết xanh dưới ánh sáng phân cực và nhuộm hóa mô miễn dịch của các mẫu sinh thiết phổi.
- LIP và viêm phổi tăng cảm có biểu hiện tương tự nhau. Viêm phổi tăng cảm có thể gặp ở NB có tiền sử tiếp xúc với các tác nhân được biết có liên quan đến rối loạn này, và đặc điểm tổn thương trên HRCT thường ưu thế ở thùy trên và giữa phổi.
- Phân biệt LIP với u hạt lympho phổi và viêm phế quản dạng nang dựa trên sự khác biệt về mô bệnh học. U hạt lympho phổi có tổn thương mô bệnh học đặc trưng bằng thâm nhiễm lymphoid đa hình, thâm nhiễm xuyên màng động mạch và tĩnh mạch bởi các tế bào lympho và các khu vực hoại tử khu trú thâm nhiễm lympho. Viêm phế quản thể nang có đặc điểm mô bệnh học bao gồm các nang lympho tăng sản với các trung tâm mầm phản ứng phân bố dọc theo các tiểu phế quản.
- Bệnh liên quan đến IgG4 có nhiều kiểu hình ảnh khác nhau trên HRCT như dạng kính mờ lan tỏa hoặc kính mờ tròn và các nốt đặc. Trong bệnh liên quan đến IgG4, mức IgG4 trong huyết thanh tăng cao (khoảng 85% NB). Đếm tế bào dòng chảy cho thấy tăng các nguyên tương bào trong máu gợi ý nhiều đến bệnh liên quan IgG4. Chẩn đoán xác định dựa trên nhuộm IgG4 trên mô bệnh học.
- Ở những NB nhiễm HIV, cần tìm các bệnh lý nhiễm trùng gây tổn thương hình kính mờ lan tỏa (viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii*, cytomegalovirus và lao).
- Chẩn đoán phân biệt bệnh phổi kẽ u hạt và lympho bào (GLILD) với sarcoidosis và viêm phổi tăng cảm. Sarcoidosis thường có nồng độ globulin miễn dịch huyết thanh bình thường hoặc tăng cao, thường có tổn thương hạch trên phim cắt lớp vi tính lồng ngực. Viêm phổi tăng cảm thường có nồng độ immunoglobulin bình thường và có phơi nhiễm với tác nhân được cho là căn nguyên.

5.6.7.3. Điều trị

LIP là bệnh ít gặp nên các hướng dẫn điều trị chủ yếu từ các báo cáo trường hợp bệnh. Việc điều trị LIP ở người lớn tùy thuộc vào mức độ nặng của triệu chứng, mức độ suy giảm chức năng phổi và có các bệnh khác kèm theo (bệnh mô liên kết, suy giảm miễn dịch, nhiễm HIV)[109, 269, 270]

Điều trị LIP ở NB có bệnh mô liên kết

Việc điều trị NB LIP có bệnh mô liên kết (hội chứng Sjögren, viêm khớp dạng thấp, lupus ban đỏ hệ thống) cần dựa trên mức độ nặng tổn thương phổi, bằng chứng tiến triển của bệnh và chỉ định điều trị của bệnh mô liên kết. Những NB này đáp ứng tốt với glucocorticoid đường uống, một số trường hợp cần phối hợp ức chế miễn dịch.

Điều trị ban đầu: chỉ định khi suy giảm chức năng phổi dựa trên FVC hoặc DLCO < 70% giá trị dự đoán hoặc có bằng chứng giảm FVC hoặc DLCO > 10%. Bắt đầu với glucocorticoid toàn thân.

Liều khởi trị prednisone đường uống (hoặc liều tương đương của prednisolone) 0,25 đến 0,5 mg/kg/ngày (không quá 60 mg/ngày). Duy trì trong 8 - 12 tuần, sau đó đánh giá lại NB. Nếu tình trạng NB ổn định hoặc có cải thiện, liều được giảm dần trong 6 - 8 tuần

đến 0,25 mg/kg/ngày và duy trì trong 6 - 12 tuần, giảm dần khi dung nạp. Thời gian điều trị thích hợp ở những NB đáp ứng với điều trị không xác định, có thể 6-12 tháng. Dừng điều trị sớm có thể gây tái phát ở những NB có đáp ứng ban đầu. Một số NB có thể cần điều trị kéo dài hơn với liệu pháp liều thấp (dưới 0,25 mg/kg mỗi ngày).

Khuyến cáo dự phòng viêm phổi PJP cho NB điều trị glucocorticoid liều trung bình đến cao (prednisone ≥ 20 mg/ngày) và những NB đang dùng phối hợp glucocorticoid liều cao và tác nhân ức chế miễn dịch khác.

LIP kháng trị: Khoảng 20% NB bị bệnh tiến triển mặc dù đã điều trị bằng glucocorticoid toàn thân. Việc điều trị với những NB này và những NB có tác dụng phụ do glucocorticoid, khuyến cáo phối hợp thuốc ức chế miễn dịch khác. Một số thuốc có thể sử dụng là azathioprine, cyclophosphamide, cyclosporine hoặc rituximab.

Bệnh LIP vô căn

Những NB có ít triệu chứng và những thay đổi trên xét nghiệm ở mức độ nhẹ, cần đánh giá kỹ trước khi điều trị bằng thuốc vì một số NB có thể tự thuyên giảm. NB có các triệu chứng hô hấp rõ và/hoặc suy giảm chức năng tại thời điểm chẩn đoán cần bắt đầu điều trị bằng glucocorticoid toàn thân dựa trên kinh nghiệm (xem mục 4.1.) Một số NB cũng cần phối hợp tác nhân ức chế miễn dịch.

Bệnh phổi kẽ u hạt lympho bào (GLILD) ở NB CVID có thể dẫn đến xơ phổi tiến triển và suy hô hấp nếu không được điều trị. Tuy nhiên, GLILD thường đáp ứng kém với điều trị glucocorticoid, và phương pháp điều trị tối ưu vẫn chưa được biết. Một số ít NB GLILD đã được điều trị thành công bằng thuốc kháng TNF- α , cyclosporin, hoặc kết hợp rituximab và azathioprine[266].

Điều trị LIP ở NB HIV

Quản lý LIP ở người trưởng thành nhiễm HIV tùy theo mức độ nặng của bệnh và có dùng thuốc kháng virus (liệu pháp ARV) hay không. Những NB LIP chưa dùng thuốc kháng virus, nên bắt đầu điều trị ARV. Nếu điều trị ARV không hiệu quả, nên xem lại phác đồ ART để tối ưu hóa điều trị kháng virus trước khi cân nhắc phối hợp glucocorticoid. Khuyến cáo dự phòng Pneumocystis ở NB LIP nhiễm HIV, những người cần điều trị glucocorticoid liều cao[268, 274].

5.6.7.4. Tiên lượng

Diễn biến tự nhiên và tiên lượng của bệnh viêm phổi kẽ lympho (LIP) chưa được hiểu rõ. Tiên lượng bệnh có thể là thoái triển tự phát, ổn định bệnh, hồi phục sau khi điều trị, tiến triển thành ung thư hạch, hoặc tiến triển nặng thành xơ phổi dẫn đến suy hô hấp và tử vong[269, 270].

5.7.Xơ phổi tiến triển (PPF)

5.7.1.Định nghĩa PPF

Theo hướng dẫn của ATS/ ERS/ JRS/ ALAT [275], ở một người bệnh mắc ILD có hoặc không rõ căn nguyên (ngoài IPF) có bằng chứng xơ phổi trên phim chụp, PPF được xác định khi có ít nhất 2 trong 3 tiêu chí sau xảy ra trong vòng 1 năm vừa qua mà không có nguyên nhân giải thích được:

1. Triệu chứng hô hấp xấu đi
2. Bằng chứng bệnh tiến triển trên thăm dò chức năng hô hấp:
 - Giảm FVC tuyệt đối $\geq 5\%$ trong vòng 1 năm theo dõi và/hoặc
 - Giảm DLCO tuyệt đối (đã hiệu chỉnh theo Hb) $\geq 10\%$ trong vòng 1 năm sau khi theo dõi
3. Bằng chứng bệnh tiến triển trên phim chụp (≥ 1 tiêu chí sau):
 - Tăng độ lan rộng hoặc độ nặng của giãn phế quản/giãn tiểu phế quản co kéo
 - Hình ảnh kính mờ kèm giãn phế quản co kéo mới xuất hiện
 - Hình ảnh lưới mịn mới xuất hiện
 - Tăng độ lan rộng hoặc độ nặng của tổn thương lưới
 - Hình ảnh tổ ong mới hoặc tăng lên
 - Giảm thể tích phổi nhiều hơn

PPF không phải 1 chẩn đoán bệnh, mà có thể coi là một thể tiến triển xơ hóa của các bệnh phổi kẽ khác nhau như viêm phổi tăng cảm (HP) xơ hóa, CTD-ILD nhất là SSc-ILD, RA-ILD...

Bệnh phổi kẽ là nhóm bệnh rất đa dạng, tuy nhiên, ước tính khoảng 1/3 số NB bệnh phổi kẽ có thể tiến triển thành hình thái xơ phổi [276]

Các yếu tố nguy cơ tiến triển xơ hóa có thể gặp như giới nam, tuổi, hút thuốc lá, phơi nhiễm dài hạn với các dị nguyên hữu cơ, vô cơ, yếu tố di truyền.

5.7.2.Triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng trong PPF

5.7.2.1.Bệnh cảnh lâm sàng

Đặc điểm lâm sàng của PPF là khó thở, các mức độ khác nhau từ khó thở khi gắng sức cho đến khó thở nặng hơn, ngay cả khi nghỉ ngơi, không dung nạp với gắng sức. Ngoài ra NB thường có ho khan, khám phổi có ral nổ 2 đáy, có các triệu chứng của suy hô hấp mạn, có thể có móng tay khum, ngón tay dùi trống.

Bên cạnh các triệu chứng thể hiện đặc điểm xơ hóa tiến triển kể trên, NB có các triệu chứng khác liên quan đến bệnh phổi kẽ của họ như bệnh các tổn thương da, cơ, khớp trong bệnh mô liên kết, tổn thương hạch hoặc các cơ quan ngoài phổi trong sarcoidosis, tiền sử phơi nhiễm dị nguyên đường hít trong viêm phổi tăng cảm...

5.7.2.2.Các thăm dò chẩn đoán

HRCT: biến dạng cấu trúc phổi với các dạng tổn thương lưới, giãn phế quản co kéo, hình thái tổn thương UIP (xơ phổi tiến triển); hoặc các dạng tổn thương không phải UIP trong đó thường gặp NSIP (với các tổn thương kính mờ chồng lấp với tổn thương lưới)

với các bằng chứng của xơ hóa tiến triển như định nghĩa ở mục 5.7.1. HRCT có các tổn thương đặc trưng trong bệnh phổi kẽ nền.

Do chức năng hô hấp: dung tích sống thở mạnh (FVC); tỷ lệ FEV1/FVC giữ nguyên hoặc tăng lên; dung tích phổi toàn phần (TLC) giảm; thể tích khí cặn (RV) giảm; khả năng khuếch tán của phổi đối với carbon monoxide (DLCO) giảm; thường, thể hiện rối loạn thông khí hạn chế, với các bằng chứng của bệnh tiến triển như định nghĩa ở mục 5.7.1.

Các thăm dò khác:

Các thăm dò khác như xét nghiệm các tự kháng thể, nội soi phế quản rửa phế quản phế nang, siêu âm nội phế quản với chọc hút kim xuyên phế quản để sinh thiết hạch, sinh thiết lạnh xuyên phế quản, hoặc sinh thiết phổi qua nội soi có thể chỉ định sau khi hội chẩn đa chuyên khoa để giúp chẩn đoán bệnh phổi nền. Điện tim, siêu âm tim, các xét nghiệm máu khác không có vai trò trong chẩn đoán PPF, nhưng có thể giúp đánh giá toàn diện NB và theo dõi điều trị.

Bảng 5.11. Một số thể bệnh phổi kẽ xơ hóa tiến triển thường gặp [277]

PPF	Tuổi/giới	HRCT	CNNH
iNSIP	Tuổi cao, nữ giới	NSIP xơ hóa	DLCO giảm 15% hoặc FVC giảm 10% trong 6-12 tháng
SSc-ILD	Nam giới	Tổ ong, tổn thương >20% thể tích phổi trên HRCT	FVC < 70% DLCO giảm
RA-ILD	Tuổi cao, nam giới	Tổ ong, UIP, tổn thương >20% thể tích phổi trên HRCT	FVC giảm DLCO giảm
HP	Tuổi cao	Tổ ong, UIP, tổn thương xơ hóa	FVC giảm DLCO giảm
Sarcoidosis	Nữ giới	Tổn thương >20% thể tích phổi trên HRCT	FVC giảm DLCO giảm
ILD không phân loại	Tuổi cao, nam giới	Tổ ong, UIP	FVC giảm DLCO giảm

5.7.3.Điều trị PPF

5.7.3.1.Nguyên tắc điều trị

Điều trị PPF bao gồm điều trị bệnh phổi kẽ nền nếu đã xác định được chẩn đoán. Khi đã tối ưu hóa liệu pháp điều trị bệnh phổi kẽ nền mà bệnh vẫn tiến triển thì cân nhắc thêm thuốc chống xơ. Tuy nhiên hiện các thử nghiệm lâm sàng liên quan đến điều trị chống xơ trong PPF còn nhiều hạn chế. Phối hợp nhiều phương pháp: điều trị thuốc và điều trị không dùng thuốc.

Điều trị thuốc:

- Corticosteroid, các thuốc ức chế miễn dịch tùy thuộc bệnh phổi kẽ nền

- Thuốc chống xơ khi bệnh tiếp tục tiến triển mặc dù đã tối ưu liệu pháp điều trị bệnh phổi kẽ nền: Nintedanib được khuyến cáo
- Điều trị không dùng thuốc:
 - Điều trị triệu chứng
 - Liệu pháp oxy
 - Phục hồi chức năng hô hấp
 - Tiêm phòng
 - Chăm sóc giảm nhẹ
 - Điều trị bệnh đồng mắc
 - Giáo dục sức khỏe
 - Ghép phổi

Xin xem các mục từ 5.2. đến 5.6. để biết thêm chi tiết về các liệu pháp điều trị bệnh phổi kẽ cụ thể.

5.7.3.2. Thuốc chống xơ trong điều trị PPF

Khi đã sử dụng các biện pháp điều trị bệnh phổi kẽ nền một cách tối ưu nhưng bệnh vẫn tiến triển nặng, có thể cân nhắc sử dụng thuốc chống xơ [67, 278] Tuy nhiên có nhiều bệnh chưa có hướng dẫn phác đồ tối ưu, vì vậy việc cân nhắc dùng thuốc chống xơ có thể khác nhau ở từng người bệnh, từng bệnh, từng địa phương.

Nintedanib: là một thuốc ức chế tyrosin kinase, giúp làm chậm tốc độ suy giảm FVC, giảm tốc độ tiến triển bệnh [98-100].

Liều dùng: 150mg x 2 lần/ngày, uống cách nhau 12 giờ, uống trong bữa ăn, không cần chỉnh liều ở NB suy thận nhẹ hoặc trung bình, chưa có thông tin ở NB suy thận với mức lọc cầu thận < 30ml/phút.

Chống chỉ định: phụ nữ có thai, những người dị ứng với các thành phần của thuốc trong đó có lạc, đậu nành. Thận trọng ở người suy gan, suy thận nặng.

Tác dụng phụ: Thường gặp tiêu chảy, buồn nôn, nôn, tăng men gan, có thể gặp giảm bạch cầu trung tính, nhiễm khuẩn, xuất huyết, hiếm gặp viêm tụy, suy gan, giảm tiểu cầu.

5.7.3.3. Các phương pháp điều trị không dùng thuốc

- Liệu pháp oxy.
- Phục hồi chức năng hô hấp.

Xin xem Mục 4.2. “Các phương pháp điều trị không thuốc”

5.7.4. Ghép phổi

Với NB PPF mức độ trung bình và nặng có thể cân nhắc liệu pháp ghép phổi. Tuy nhiên những NB nhiều bệnh đồng mắc nghiêm trọng hoặc có biến chứng nặng của bệnh phổi kẽ nền nhất là trong các bệnh mô liên kết có thể không đạt điều kiện để đưa vào danh sách chờ ghép phổi. Xin xem thêm Mục 4.3. “Ghép phổi”.

5.7.5. Tiên lượng

Nói chung, các bệnh phổi kẽ xơ hóa có tiên lượng xấu hơn. Trong đó bệnh có hình thái tổn thương UIP tiên lượng xấu hơn hình thái tổn thương NSIP xơ hóa, nói chung PPF tiên lượng tốt hơn IPF

Tiền lượng bệnh còn tùy thuộc vào bệnh phổi kẽ nền của NB. Có những bệnh có thể đáp ứng tốt với các liệu pháp corticosteroid, ức chế miễn dịch như CTD-ILD, iNSIP..., HP xơ hóa có thể giữ ổn định nếu loại bỏ được dị nguyên hít.

syt_thanhhoa_vt_So Y te Thanh Hoa_22/02/2023 14:08:37

TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN UIP TRÊN CLVT THEO ATS/ERS/JRS/ALAT 2018				
	UIP* điển hình	Có thể UIP	Không rõ UIP	Chẩn đoán khác
Phân bố	Ưu thế vùng đáy và dưới màng phổi, phân bố thường không đều	Ưu thế vùng đáy và dưới màng phổi, phân bố thường không đều	Ưu thế vùng đáy và dưới màng phổi	Quanh phế huyết quản. Quanh bạch mạch. Vùng thùy trên và giữa phổi
Dấu hiệu hình ảnh	Hình tổ ong kèm theo hoặc không giãn phế quản co kéo phía ngoại vi hoặc giãn phế quản	Dày tổ chức kẽ hình lưới kèm theo giãn phế quản co kéo ở ngoại vi, hoặc giãn phế quản. Có thể thấy hình kính mờ mức độ nhẹ	Tổn thương hình lưới kín đáo; có thể có hình kính mờ hoặc hình đảo lộn cấu trúc (giai đoạn sớm của UIP) Đặc điểm trên CLVT và/hoặc phân bố hình xơ phổi không gợi ý bất kỳ nguyên nhân đặc hiệu	Các dấu hiệu gợi ý chẩn đoán khác bao gồm 1. Đặc điểm CLVT - Hình nang - Hình khảm rõ - Hình kính mờ ưu thế - Hình nốt mờ nhỏ lan toả - Hình nốt mờ trung tâm tiểu thùy - Hình nốt - Hình đông đặc 2. Khác - Hình mảng màng phổi - Giãn thực quản - Hình ăn mòn đầu xa xương đòn - Hình hạch to lan toả - Tràn dịch/dày màng phổi
*UIP = viêm phổi kẽ thông thường. *IPF = xơ phổi vô căn. Dày tổ chức kẽ hình lưới thường đi kèm với tổn thương kính mờ, và trong những trường hợp này, nó thường là tổn thương xơ hóa. Tuy nhiên, tổn thương kính mờ thuần nhất không gặp trong UIP hoặc IPF và sẽ gợi ý tiến triển cấp tính, viêm phổi tăng cảm hoặc các tình trạng khác				

Theo khuyến cáo thực hành lâm sàng ATS / ERS / JRS / ALAT năm 2018 về IPF, xác định ba mức độ chẩn đoán UIP trên CT: UIP điển hình, có thể UIP, đặc điểm không rõ UIP (bảng 1). Phân tích tế bào trong dịch rửa phế quản phế nang hoặc sinh thiết phổi mở là cần thiết để xác định chẩn đoán mô bệnh học của UIP ở NB UIP có đặc điểm CT gợi ý có thể UIP hoặc không rõ UIP. Không nên loại trừ chẩn đoán UIP nếu không có hình ảnh tổn thương tổ ong khi tất cả các đặc điểm khác của UIP đều có (đặc biệt ưu thế vùng thấp và dưới màng phổi, có giãn phế quản co kéo).

PHỤ LỤC 02

PHÂN LOẠI TỔN THƯƠNG PHỔI KẼ VÔ CĂN

Hình thái tổn thương	Hội chứng lâm sàng liên quan	Tổn thương mô học	Đặc điểm CT và phân bố	Chẩn đoán phân biệt trên hình ảnh
Viêm phổi kẽ thông thường (UIP)	Xơ phổi vô căn	Các khu vực không đồng nhất của mô liên kết non, sẹo, tổ ong và phổi bình thường; các ổ nguyên bào sợi; phân bố dạng mảng, thường dưới màng phổi	Tổn thương hình lưới, tổ ong, phân bố dạng mảng, ưu thế phân bố vùng đáy phổi và ngoại vi	Bệnh mô liên kết, bệnh bụi phổi amiăng; Viêm phổi tăng cảm xơ hóa, NSIP
Viêm phổi kẽ không đặc hiệu (NSIP)	Viêm phổi kẽ không đặc hiệu	Dày vách ngăn phế nang do viêm hoặc xơ hóa; đồng nhất về không gian và thời gian	Tổn thương kính mờ, tổn thương dạng lưới, giãn phế quản co kéo, ưu thế phân bố vùng đáy phổi ± dấu hiệu không tổn thương dưới màng phổi “ <i>subpleural sparing</i> ”	Bệnh mô liên kết, bệnh bụi phổi amiăng; Viêm phổi tăng cảm xơ hóa, DIP, OP
Viêm phổi tổ chức hóa (OP)	Viêm phổi tổ chức hóa không rõ nguyên nhân (COP)	Xơ hóa tổ chức nội ống trong các tiểu phế quản, túi phế nang, và phế nang; phân bố dạng mảng (ô), đồng nhất	Đông đặc, tổn thương kính mờ, phân bố dạng mảng, ưu thế vùng đáy phổi và ngoại vi, quanh các bó phế huyết quản	Bệnh nhiễm trùng; viêm mạch máu; bệnh sarcoidosis; lymphoma; ung thư biểu mô tiểu phế quản, NSIP
Viêm phổi kẽ tróc vảy (DIP)	Viêm phổi kẽ tróc vảy (DIP)	Đại thực bào bên lớp dày trong khoảng trống phế nang; dày nhẹ tổ chức kẽ, thâm nhiễm đồng nhất	Tổn thương kính mờ; ± nang phổi, phân bố ưu thế vùng đáy phổi, ngoại vi phổi	Viêm phổi tăng cảm, NSIP, LIP
Bệnh phổi kẽ liên quan đến viêm tiểu phế quản hô hấp (RB-ILD)	Bệnh phổi kẽ liên quan đến viêm tiểu phế quản hô hấp (RB-ILD)	Phế quản trung tâm tích tụ bởi đại thực bào phế nang, xơ hóa tiểu phế quản	Nốt trung tâm tiểu thùy, tổn thương kính mờ, phân bố lan tỏa hoặc ưu thế vùng trên phổi	Viêm phổi tăng cảm
Viêm phổi kẽ cấp tính (AIP)	Viêm phổi kẽ cấp tính (AIP)	Cấp tính: phù, hyalin hóa màng; xen kẽ viêm nhiễm; tổ chức hóa vùng chứa khí	Cấp tính: kính mờ, đông đặc, tổ chức hóa: biến đổi cấu trúc, giãn phế quản co kéo	Phù phổi cấp; viêm phổi bạch cầu ái toan
Viêm phổi kẽ bạch cầu Lympho (LIP)	Viêm phổi kẽ bạch cầu Lympho (LIP)	Xâm nhập phế nang lan tỏa bởi tế bào lympho; thường tăng sản lympho	Nốt trung tâm tiểu thùy, tổn thương kính mờ, dày vách, nang khí, phân bố lan tỏa hoặc ưu thế vùng thấp	Bệnh sarcoidosis; PLCH ; NSIP; DIP

PHỤ LỤC 03**Một số đặc điểm xơ phổi do bệnh lý phổi kẽ**

Bệnh	Hình ảnh	Tiền lượng tử vong
IPF	Điển hình - Có thể- Không rõ	3 năm
Xơ cứng bì	Người trẻ, nữ > nam. Thường tổn thương NSIP> UIP. Sớm hình kính mờ, muộn tổ ong. Đáy dưới màng phổi, 4 góc tổn thương viêm xơ 2 bên, vùng trước trên thùy trên và sau trên thùy dưới, giãn phế quản hình ống. Tổn thương đa cơ quan (Giãn thực quản, tăng ALĐMP.)	10 năm
Viêm khớp dạng thấp	Tổn thương UIP> NSIP, tổn thương không rõ UIP, tổn thương nhiều thành phần khác (đường khí, màng phổi- TDMP...)	3 năm
Sarcoidosis giai đoạn xơ	Tổn thương thùy trên, tổ chức kẽ quanh mạch-khí phế quản, phân bố theo bạch mạch, mờ lưới, xơ đặc quanh rốn phổi, tạo hang, co kéo giãn phế quản	10 năm
Viêm phổi tăng cảm xơ hóa	Xơ lưới, tổ ong quanh phế huyết quản, đỉnh-giữa phổi, kính mờ với hình khảm và bầy khí	5 năm
Xơ phổi trên nhóm ILD không phân loại được	Không có tiêu chuẩn đặc hiệu, loại trừ các tiêu chuẩn khác	5 năm

PHỤ LỤC 4

CHƯƠNG TRÌNH TẬP PHỤC HỒI CHỨC NĂNG HÔ HẤP CHO NGƯỜI BỆNH MẮC BỆNH PHỔI KẼ

I. Các bước thực hiện một chương trình phục hồi chức năng hô hấp

1. Bước 1: Đánh giá NB

- Khai thác tiền sử, bệnh sử
- Đánh giá tình trạng hút thuốc và tình trạng dinh dưỡng
- Thực hiện đo chức năng hô hấp
- Đánh giá khả năng gắng sức: nghiệm pháp đi bộ 6 phút: thực hiện 2 lần ở thời điểm vào chương trình với khoảng thời gian nghỉ ít nhất 30 phút giữa 2 lần thực hiện (**Phụ lục 5, 6**).
- Đánh giá chất lượng cuộc sống: Bảng câu hỏi King's Brief (**Phụ lục 8**)
- Đánh giá tình trạng khó thở: thang điểm mMRC cho đánh giá mức độ khó thở khi thực hiện các chức năng hàng ngày, thang điểm Borg để đánh giá khó thở khi gắng sức (**Phụ lục 7**).
- Đánh giá mục tiêu của NB

2. Bước 2: Đào tạo tập luyện thể lực cho NB

- Thiết kế một chương trình tập luyện thể lực dựa trên kết quả đánh giá khả năng gắng sức của NB, bao gồm các bài tập (**Bảng 1**):
 - + Tập tăng sức bền chi dưới (đi bộ, đạp xe): quan trọng nhất
 - + Tập tăng sức bền chi trên (trọng lượng thấp, tần suất lặp lại cao)
 - + Tập tăng sức mạnh chi dưới (trọng lượng cao, tần suất lặp lại thấp)
 - + Tập tăng sức mạnh chi trên (trọng lượng cao, tần suất lặp lại thấp)
 - + Tập sự linh hoạt, kéo giãn, thăng bằng
- Xác định mức độ tập thích hợp: về tần suất, cường độ, loại bài tập, thời gian tập.
- Một chương trình tập thể lực lý tưởng nên kéo dài từ 6-12 tuần tập có giám sát, sau đó NB tiếp tục duy trì tự tập luyện tại nhà để đạt hiệu quả lâu dài.

3. Bước 3: Giáo dục sức khỏe cho NB, bao gồm:

- Vai trò và cách sử dụng thuốc điều trị đúng cách
- Các kỹ thuật tập thở và cách kiểm soát khó thở
- Thiết lập mục tiêu
- Tập luyện thể lực
- Dinh dưỡng/ ăn uống lành mạnh
- Các thông tin về bệnh phổi của họ
- Kiểm soát các vấn đề lo âu, trầm cảm và các cơn hoảng sợ
- Đối phó với bệnh phổi mạn tính và xây dựng kế hoạch tự quản lý bệnh
- Thông qua giáo dục sức khỏe, NB có thể có kỹ năng cao hơn trong hợp tác tự quản lý bệnh và tuân thủ chặt chẽ hơn các kế hoạch điều trị của họ.
- Giáo dục có thể được thực hiện theo nhóm hoặc cá nhân hoặc dưới dạng tài liệu phát tay
- Các vấn đề khác trong giáo dục có thể gồm: các kỹ thuật tăng tổng thải đờm, các kỹ thuật bảo tồn năng lượng, vấn đề tình dục, thở oxy, thở máy tại nhà,...
- **Bước 4: Đánh giá hiệu quả của chương trình:**
- Các tiêu chí chính về cải thiện khả năng gắng sức, chất lượng cuộc sống và tình trạng khó thở của NB
- Phản hồi của NB: sử dụng bộ câu hỏi đánh giá sự hài lòng của NB

4. Bước 5: Duy trì

- Tiếp tục cung cấp 1 buổi tập có giám sát mỗi tuần để duy trì (nếu có thể) hoặc chuyển đến các đơn vị phục hồi chức năng ở gần nơi NB sinh sống hoặc đánh giá định kỳ mỗi 6 tháng.
- Khuyến khích NB thực hiện một chương trình tập luyện thể lực tại nhà:
 - + Bắt đầu tập luyện tại nhà trong thời gian vẫn đang tham gia chương trình đào tạo có giám sát tại bệnh viện
 - + Khuyến khích 3 buổi tập tại nhà mỗi tuần

II. Chương trình PHCNHH tại nhà

- Chương trình này nên bắt đầu trong vòng 1-2 tuần sau khi bắt đầu chương trình đào tạo có giám sát tại bệnh viện/ cơ sở y tế để cho phép thảo luận và giải quyết mọi vấn đề khó khăn trong quá trình thực hiện chương trình tập tại nhà trong thời gian được giám sát.
- Thực hiện vào 2-3 ngày mỗi tuần (ngoài 2 -3 buổi tập có giám sát tại bệnh viện). Tổng cộng NB nên tập 4-5 ngày mỗi tuần. Sau khi chương trình PHCNHH tại bệnh viện/cơ sở y tế hoàn thành, NB nên được hướng dẫn tiếp tục tập luyện 4-5 ngày mỗi tuần.
- NB nên được cung cấp một tài liệu hướng dẫn chương trình tập luyện tại nhà bao gồm mô tả và hình ảnh của mỗi bài tập cùng với nhật ký tập luyện (**Bảng 1, Bảng 2, Bảng 3**).

❖ Chương trình tập luyện tại nhà nên bao gồm:

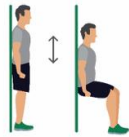
- Đi bộ khoảng 30 phút với tốc độ như trong chương trình có giám sát
- Một mạch bài tập bao gồm các bài tập giống hệt các bài tập đã hoàn thành trong các buổi tập có giám sát nếu có thể.
- Tiến trình của các bài tập trong chương trình tại nhà phải xảy ra cùng thời gian với tiến trình của các bài tập trong các buổi học có giám sát.

Chú ý:

- Không tập luyện khi cảm thấy không khỏe (ví dụ bị cúm, nhiễm trùng hô hấp) hoặc trong vòng 1-2 giờ sau bữa ăn.
- Hướng dẫn ngừng tập và nghỉ ngơi trong trường hợp có các triệu chứng sau: khó thở quá mức (nhiều hơn bình thường); đau ngực, cổ hoặc cánh tay không rõ nguyên nhân nên ngừng tập ngay; mệt mỏi quá mức (nhiều hơn bình thường); chóng mặt, buồn nôn, choáng váng; bất thường nhịp tim hoặc trống ngực mà chưa từng bị trước đó.

Bảng 1. Tóm tắt các bài tập chỉ định (ví dụ một số hình thức tập)

Các dạng bài tập	Hình thức tập, cường độ tập		Chế độ tập, thời gian, tần suất tập
Tập tăng sức bền chi dưới	Đi bộ trên đường bằng 80% tốc độ trung bình của nghiệm pháp đi bộ 6 phút (*) Khó thở ở mức 3 thang điểm Borg (trung bình)		-Liên tục hoặc ngắt quãng -30 phút -4-5 buổi/tuần, bao gồm 2 hoặc 3 buổi tập có giám sát và tập luyện tại nhà

Các dạng bài tập	Hình thức tập, cường độ tập		Chế độ tập, thời gian, tần suất tập
Tập tăng sức mạnh cơ chi dưới	Đi bộ trên máy chạy thảm lăn Giống như đào tạo đi bộ trên đường bằng nhưng giảm tốc độ xuống 0,5-1 km/h cho đến khi quen với máy chạy thảm lăn		-Liên tục hoặc ngắt quãng -30 phút -4-5 buổi/tuần, bao gồm 2 hoặc 3 buổi tập có giám sát và tập luyện tại nhà
	Đạp xe đạp lực kế (nếu có thể) Khó thở ở mức 3 thang điểm Borg (trung bình) (**) Hoặc kết hợp các hình thức tập trên với tổng thời gian là 30 phút		-Liên tục hoặc ngắt quãng -30 phút -4 hoặc 5 lần mỗi tuần bao gồm 2 hoặc 3 buổi tập có giám sát và tập luyện tại nhà
	Mở rộng đầu gối khi ngồi  Leo cầu thang hoặc sử dụng bậc để bước 	Động tác Squats  Động tác đứng lên ngồi xuống ghế 	-Liên tục hoặc ngắt quãng -10 lần lặp lại (1 hiệp) -2-3 buổi/ tuần với ít nhất 1 ngày nghỉ giữa các buổi tập
Tập tăng sức bền chi trên	Nâng gậy Giữ 1 cây gậy ngang đầu gối, sau đó nâng lên trên đầu rồi hạ xuống, hít vào khi nâng và thở ra khi hạ. 	Bài tập thể dục tay (có tạ hoặc không): hai tay dọc theo người, hít vào nâng hai tay ngang vai, thở ra đưa hai tay ra trước mặt, hít vào đưa hai tay sang ngang mức vai, thở ra hạ tay xuống 	Xác định trọng lượng mà NB chỉ nâng được 15 lần Khó thở ở mức điểm Borg 2 hoặc 3 (nhẹ hoặc trung bình) 15 lần lặp lại (1hiệp) 4-5 buổi mỗi tuần, bao gồm 2 hoặc 3 buổi tập có giám sát và tập luyện tại nhà

Các dạng bài tập	Hình thức tập, cường độ tập		Chế độ tập, thời gian, tần suất tập
Tập tăng sức mạnh cơ chi trên	Đẩy vai với tạ 	Gấp khuỷu tay với tạ 	10RM (RM: chỉ số sức mạnh cực đại) (***) 10 lần lặp lại (1 hiệp) 2-3 buổi/ tuần với ít nhất 1 ngày nghỉ giữa các buổi tập
Tập sự linh hoạt	Xoay người: nhẹ nhàng xoay người từ bên này sang bên kia 	Xoay vai: từ từ tạo vòng tròn bằng khuỷu tay 	Thực hiện mỗi bài tập ở mức độ có thể mà không gây đau/ khó chịu 2-3 lần lặp lại mỗi bài tập bằng các chuyển động chậm và nhịp nhàng
Kéo giãn	Kéo giãn cơ ngực 	Động tác căng gân Hamstring Stretch 	Kéo giãn cơ tam đầu  Nên kéo giãn dần dần đến mức có cảm giác như đang kéo căng cơ nhưng không có cảm giác đau. Sau khi đạt được điểm này nên “giữ ở đó” Giữ mỗi động tác kéo giãn từ 5-10 giây Lặp lại 2-3 lần

(*): Ví dụ NB thực hiện nghiệm pháp đi bộ 6 phút đi được quãng đường 324m, nếu thời gian dự định cho NB đi bộ trong buổi tập khởi đầu là 10 phút thì quãng đường NB cần đi được trong 10 phút là: $324\text{m}/6\text{phút} \times 10\text{phút} \times 80\% = 432\text{m}$. Sau đó cần có kế hoạch tăng dần thời gian tập đi bộ lên 15 phút sớm nhất có thể,...

(**): Sử dụng thang điểm Borg để thiết lập cường độ tập sao cho NB cảm thấy khó thở ở mức trung bình (3-4 điểm) trong quá trình tập. Tập đạp xe ở cường độ như vậy duy trì trong thời gian khoảng 10-15 phút. Sau đó cần có kế hoạch tăng dần thời gian tập lên 15-20 phút sớm nhất có thể,...

(***): $1\text{RM} = \text{Trọng lượng tạ nâng} / (1 + 0,033 \times \text{Số lần nâng tạ})$

Nhật ký tập luyện**Bảng 2. Nhật ký các bài tập tăng sức bền (ví dụ đi bộ)**

Tuần	Thứ	Ngày	Số phút tập liên tục	Tuần	Thứ	Ngày	Số phút tập liên tục
1	Mục tiêu đi bộ:			5	Mục tiêu đi bộ:		
	Thứ 2				Thứ 2		
	Thứ 3				Thứ 3		
	Thứ 4				Thứ 4		
	Thứ 5				Thứ 5		
	Thứ 6				Thứ 6		
	Thứ 7				Thứ 7		
	Chủ nhật				Chủ nhật		
2	Mục tiêu đi bộ:			6	Mục tiêu đi bộ:		
	Thứ 2				Thứ 2		
	Thứ 3				Thứ 3		
	Thứ 4				Thứ 4		
	Thứ 5				Thứ 5		
	Thứ 6				Thứ 6		
	Thứ 7				Thứ 7		
	Chủ nhật				Chủ nhật		
3	Mục tiêu đi bộ:			7	Mục tiêu đi bộ:		
	Thứ 2				Thứ 2		
	Thứ 3				Thứ 3		
	Thứ 4				Thứ 4		
	Thứ 5				Thứ 5		
	Thứ 6				Thứ 6		
	Thứ 7				Thứ 7		
	Chủ nhật				Chủ nhật		
4	Mục tiêu đi bộ:			8	Mục tiêu đi bộ:		
	Thứ 2				Thứ 2		
	Thứ 3				Thứ 3		
	Thứ 4				Thứ 4		
	Thứ 5				Thứ 5		
	Thứ 6				Thứ 6		
	Thứ 7				Thứ 7		
	Chủ nhật				Chủ nhật		

[illegible][illegible]

PHỤ LỤC 5**NGHIỆM PHÁP ĐI 6 PHÚT****I. CHỈ ĐỊNH**

Đánh giá khả năng gắng sức ở NB có bệnh lý hô hấp.

Đánh giá đáp ứng điều trị tại thời điểm trước và sau điều trị:

- Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, bệnh phổi nghề nghiệp, bệnh phổi kẽ, ...
- Phục hồi chức năng hô hấp
- Sau phẫu thuật cắt/ghép phổi
- Phẫu thuật giảm thể tích phổi
- Tăng áp lực động mạch phổi
- Suy tim
- Sau phẫu thuật, can thiệp tim mạch
- Phục hồi chức năng tim mạch

Đánh giá triệu chứng cơ năng tại một thời điểm:

- Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính
- Bệnh phổi kẽ
- Suy tim
- Bệnh mạch máu ngoại biên
- NB cao tuổi
- Hội chứng đau cơ xơ hóa

Dự báo khả năng thương tật và tử vong của bệnh lý hô hấp và tim mạch

II. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

1. Chống chỉ định tuyệt đối:

- Nhồi máu cơ tim trong 1 tháng trước.
- Bệnh mạch vành không ổn định hoặc đau thắt ngực trong tháng trước.

2. Chống chỉ định tương đối:

- Tần số tim > 120 CK/phút.
- Huyết áp tâm thu > 180mmHg; tâm trương > 100mmHg.
- Ngất liên quan gắng sức.
- Bệnh cơ, khớp làm giới hạn khả năng đi lại.

III. CHUẨN BỊ

1. Người thực hiện:

- 01 Bác sĩ.
- 01 điều dưỡng viên hoặc 1 kỹ thuật viên.

2. Phương tiện

- Chọn địa điểm: hành lang dài khoảng 30m, bằng phẳng, vắng người đi lại. Đánh dấu vạch xuất phát, mỗi 3-5 mét và cuối lối đi cắm cột mốc để NB quay đầu lại.
- Dụng cụ: đồng hồ đếm ngược 6 phút, thiết bị điện tử đếm số vòng đi được, hai cột mốc nhỏ để đánh dấu vị trí quay đầu, ghế ngồi cho NB tại vị trí gần vạch xuất

phát, băng kiểm, hệ thống oxy, dụng cụ đo SpO₂ cầm tay, máy đo huyết áp, điện thoại liên lạc cấp cứu, máy khử rung tự động.

- Thuốc: nitroglycerin ngâm dưới lưỡi, aspirin, ventoline xịt định liều cùng các thuốc cấp cứu trong trường hợp ngưng tuần hoàn, rối loạn nhịp tim.

3. Người bệnh

- NB được hướng dẫn trước và giải thích về mục đích của việc thực hiện nghiệm pháp. NB ký cam kết thực hiện thủ thuật.
- Trang phục nhẹ nhàng, dễ cử động.
- Nếu NB phải dùng gậy khi đi lại, vẫn cho NB tiếp tục dùng gậy khi thực hiện test.
- Tiếp tục dùng các thuốc đang sử dụng hàng ngày.
- Có thể ăn nhẹ trước buổi test đầu giờ sáng hoặc đầu giờ chiều.
- NB không nên gắng sức mạnh trong vòng hai giờ trước khi thực hiện test đi bộ.

4. Hồ sơ bệnh án:

Khám lâm sàng và chỉ định các xét nghiệm cần thiết: đo huyết áp, SpO₂ mạch, điện tim.

IV. CÁC BƯỚC TIẾN HÀNH

Bước 1: Kiểm tra trước test: nhịp tim, SpO₂, huyết áp, điện hồ sơ. Kẹp máy theo dõi mạch, SpO₂ vào tay NB. Đưa NB ra vạch xuất phát

Bước 2: Đưa ra các yêu cầu mà NB cần thực hiện trong khi đánh giá: NB không được nói chuyện trong suốt thời gian tham gia nghiệm pháp. NB sẽ đi hết khả năng của mình trong suốt quá trình làm nghiệm pháp...

Bước 3: Thực hiện

- Bấm giờ và ra hiệu lệnh: ĐI
- Người đánh giá: theo dõi và quan sát NB, đếm số vòng NB thực hiện được, mỗi khi kết thúc vòng đánh dấu vào bảng theo dõi.
- Người đánh giá thông báo cho NB mỗi khi kết thúc 1 phút
- Nếu NB ngừng đi và cần nghỉ ngơi, vẫn tiếp tục tính thời gian (không dùng bộ đếm thời gian) và để họ nghỉ ngơi cho đến khi có thể tiếp tục đi bộ lại.
- Nếu NB ngừng trước 6 phút và không thể tiếp tục đi bộ (hoặc nếu người thực hiện cho rằng họ không nên tiếp tục), hãy cho NB di chuyển bằng xe lăn và ghi rõ vào bảng theo dõi lý do dừng, thời gian dừng và khoảng cách đi bộ trong thời gian đó.
- Khi kết thúc 6 phút, yêu cầu NB phải dừng lại và đánh dấu vị trí dừng lại đó.
- Ghi SpO₂, nhịp tim, huyết áp và điểm Borg

Bước 4 - Tính kết quả

- Tính tổng khoảng cách đi bộ trong 6 phút của NB.
- So sánh kết quả với kết quả dự đoán lý thuyết.

V. THEO DÕI

Theo dõi sát trong quá trình làm nghiệm pháp: nhịp tim, thang điểm Borg, SpO₂, huyết áp.

VI. TAI BIẾN VÀ XỬ TRÍ

NB có thể có khó thở nặng lên hoặc xuất hiện đau ngực, chóng mặt, xiu... cần dừng nghiệm pháp, cho NB nghỉ ngơi, thở oxy, báo bác sĩ để xử trí theo phác đồ.

PHỤ LỤC 6
PHIẾU ĐÁNH GIÁ NGHIỆM PHÁP ĐI BỘ 6 PHÚT

Họ tên NB: Tuổi: Giới:

Chiều cao: Cân nặng: BMI:

Ngày thực hiện:

Thở oxy khi thực hiện nghiệm pháp: Có: / phút Không

Kỹ thuật viên/Điều dưỡng thực hiện:

	Trước NP (khi nghỉ ngơi)			Nghiệm pháp đi bộ 6 phút						Sau nghiệm pháp đi bộ 6 phút				
Thời gian (phút)	1	2	3	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5
SpO2														
Mạch														

Khoảng cách đi bộ 6 phút (6MWD) dự đoán: m

(Với nam giới: $6MWD(m) = 867 - (5,71 \times \text{tuổi theo năm}) + (1,03 \times \text{chiều cao cm})$)

Với nữ giới: $6MWD(m) = 525 - (2,86 \times \text{tuổi theo năm}) + (2,71 \times \text{chiều cao cm}) - (6,22 \times \text{BMI})$

Khoảng cách đi bộ 6 phút thực tế: m

Số lần nghỉ: lần Lý do nghỉ: Khó thở

Đau ngực

Đi bộ khó khăn

Lý do khác

Những điểm lưu ý khác:

SPO2 thấp nhất:

Thời gian hồi phục sau nghiệm pháp: phút

Thang điểm BORG:

Khó thở khi bắt đầu nghiệm pháp: 0-10 điểm

Khó thở khi kết thúc nghiệm pháp: 0-10 điểm

Biến chứng:

Xử trí biến chứng:

Kết luận:

PHỤ LỤC 7
THANG ĐIỂM BORG ĐÁNH GIÁ MỨC ĐỘ KHÓ THỞ KHI GẮNG SỨC

0 điểm	Không cảm thấy khó thở/ mệt	
0,5 điểm	Cảm thấy khó thở/ mệt rất rất ít	
1 điểm	Cảm thấy khó thở/ mệt rất ít	
2 điểm	Cảm thấy khó thở/ mệt ít	
3 điểm	Cảm thấy khó thở/ mệt mức độ trung bình	Duy trì cường độ tập luyện mức này
4 điểm	Cảm thấy khó thở/ mệt hơi nhiều	Dừng tập và nghỉ ngơi
5 điểm	Cảm thấy khó thở/ mệt nhiều	
6 điểm		
7 điểm	Cảm thấy khó thở/ mệt rất nhiều	
8 điểm		
9 điểm	Cảm thấy khó thở / mệt rất rất nhiều	
10 điểm	Cảm thấy khó thở/ mệt quá sức chịu đựng	

PHỤ LỤC 8

BẢNG CÂU HỎI KING'S BRIEF CHO BỆNH PHỔI KẼ (K-BILD)

Bảng câu hỏi King's Brief cho bệnh phổi kẽ (KBILD) là một bộ câu hỏi ngắn, đã được thẩm định có giá trị, gồm 15 câu đánh giá chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe, với câu trả lời theo thang Likert 7 điểm cho phép các NB mắc bệnh lý phổi kẽ tự trả lời để đo lường chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe [1]. Bảng câu hỏi này đã được dịch sang các phiên bản tiếng Anh, tiếng Ý, tiếng Thụy Điển, tiếng Pháp và tiếng Hà Lan trong một nghiên cứu đánh giá chất lượng cuộc sống của NB mắc bệnh phổi kẽ và cho thấy đã được NB đón nhận tích cực và chứng minh tính hợp lệ có thể so sánh với bản gốc bằng tiếng Anh [2]. Bảng câu hỏi King's Brief gồm ba lĩnh vực đánh giá về sức khỏe tâm thần, triệu chứng khó thở và các hoạt động, và các triệu chứng trong lồng ngực. Tổng số điểm thay đổi từ 0 đến 100; trong đó 100 điểm là tình trạng sức khỏe tốt nhất. Sự khác biệt lâm sàng quan trọng tối thiểu (MCID) của thang điểm King's Brief theo một số nghiên cứu gần đây là 3,9 đến 5 điểm tùy theo nghiên cứu [3],[4].

Bộ câu hỏi KBILD

Bộ câu hỏi này được thiết kế để đánh giá ảnh hưởng của bệnh phổi của bạn lên nhiều mặt trong cuộc sống của bạn. Hãy khoanh tròn vào câu trả lời đúng nhất với tình trạng của bạn cho mỗi câu trả lời.

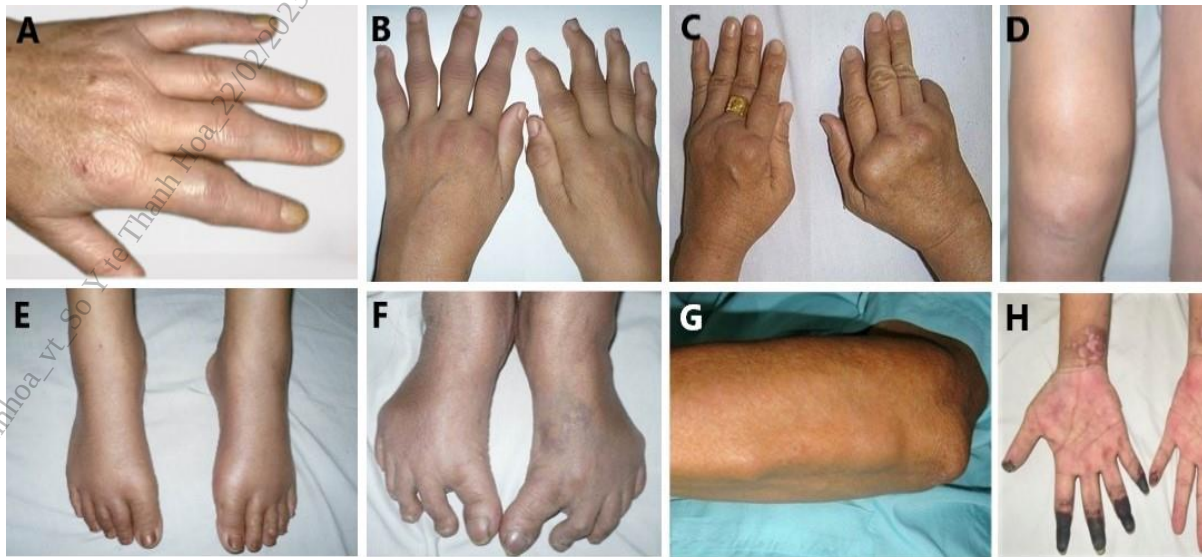
1.Trong vòng 2 tuần qua, tôi bị khó thở khi leo cầu thang hoặc đi bộ lên dốc hoặc đồi						
1.Tất cả các lần	2. Hầu hết các lần	3. Vài lần	4. Thỉnh thoảng	5. Đôi khi	6. Hiếm khi	7. Không bao giờ
2.Trong vòng 2 tuần qua, bệnh phổi làm tôi cảm thấy tức ngực						
1.Toàn bộ thời gian	2.Hầu hết thời gian	3.Khá nhiều lúc	4. Đôi lúc	5. Một chút thời gian	6. Hầu như không có lúc nào	7. Không có lúc nào
3.Trong vòng 2 tuần qua, bạn đã lo lắng về mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng phổi của mình?						
1.Toàn bộ thời gian	2.Hầu hết thời gian	3.Khá nhiều lúc	4. Đôi lúc	5. Một chút thời gian	6. Hầu như không có lúc nào	7. Không có lúc nào
4.Trong vòng 2 tuần qua, bạn đã tránh làm những việc khiến bạn khó thở?						
1.Toàn bộ thời gian	2.Hầu hết thời gian	3. Khá nhiều lúc	4. Đôi lúc	5. Một chút thời gian	6. Hầu như không có lúc nào	7. Không có lúc nào
5.Trong vòng 2 tuần qua, bạn đã cảm thấy kiểm soát được tình trạng bệnh phổi của mình chưa?						
1.Không có lúc nào	2.Hầu như	3. Một chút thời gian	4. Đôi lúc	5.Khá nhiều lúc	6. Hầu hết thời gian	7. Toàn bộ thời gian

	không có lúc nào					
6.Trong vòng 2 tuần qua, các triệu chứng bệnh phổi đã khiến bạn cảm thấy chán nản hoặc tuyệt vọng?						
1.Toàn bộ thời gian	2.Hầu hết thời gian	3.Khá nhiều lúc	4. Đôi lúc	5. Một chút thời gian	6. Hầu như không có lúc nào	7. Không có lúc nào
7.Trong vòng 2 tuần qua, tôi cảm thấy khó thở, cảm giác như “thiếu không khí”						
1.Toàn bộ thời gian	2.Hầu hết thời gian	3.Khá nhiều lúc	4. Đôi lúc	5. Một chút thời gian	6. Hầu như không có lúc nào	7. Không có lúc nào
8.Trong vòng 2 tuần qua, bệnh phổi làm tôi cảm thấy lo lắng						
1.Toàn bộ thời gian	2.Hầu hết thời gian	3.Khá nhiều lúc	4. Đôi lúc	5. Một chút thời gian	6. Hầu như không có lúc nào	7. Không có lúc nào
9.Trong vòng 2 tuần qua, bạn có thường xuyên thở ‘khò khè’ hoặc nghe thấy tiếng huyết sáo từ ngực của mình không?						
1.Toàn bộ thời gian	2.Hầu hết thời gian	3.Khá nhiều lúc	4. Đôi lúc	5. Một chút thời gian	6. Hầu như không có lúc nào	7. Không có lúc nào
10.Trong vòng 2 tuần qua, có bao nhiêu thời gian bạn cảm thấy bệnh phổi của mình trở nên tồi tệ hơn?						
1.Toàn bộ thời gian	2.Hầu hết thời gian	3.Khá nhiều lúc	4. Đôi lúc	5. Một chút thời gian	6. Hầu như không có lúc nào	7. Không có lúc nào
11.Trong vòng 2 tuần qua, bệnh phổi của bạn có ảnh hưởng đến công việc hoặc các công việc hàng ngày khác của bạn không?						
1.Toàn bộ thời gian	2.Hầu hết thời gian	3.Khá nhiều lúc	4. Đôi lúc	5. Một chút thời gian	6. Hầu như không có lúc nào	7. Không có lúc nào
12.Trong vòng 2 tuần qua bạn có nghĩ đến tình trạng bệnh phổi của mình sẽ trở nên tồi tệ hơn?						
1.Toàn bộ thời gian	2.Hầu hết thời gian	3.Khá nhiều lúc	4. Đôi lúc	5. Một chút thời gian	6. Hầu như không có lúc nào	7. Không có lúc nào
13.Trong vòng 2 tuần qua, có bao nhiêu thời gian bệnh phổi của bạn làm hạn chế mức độ bạn mang theo đồ đạc, ví dụ, hàng tạp hoá?						
1.Toàn bộ thời gian	2.Hầu hết thời gian	3.Khá nhiều lúc	4. Đôi lúc	5. Một chút thời gian	6. Hầu như không có lúc nào	7. Không có lúc nào

14.Trong vòng 2 tuần qua, tình trạng bệnh phổi có làm bạn suy nghĩ nhiều hơn về giai đoạn cuối cuộc đời của mình không?						
1.Toàn bộ thời gian	2.Hầu hết thời gian	3.Khá nhiều lúc	4. Đôi lúc	5. Một chút thời gian	6. Hầu như không có lúc nào	7. Không có lúc nào
15.Bạn có đang gặp khó khăn về tài chính vì tình trạng bệnh phổi của mình không?						
1.Một số lượng lớn	2.Một số lượng tương đối lớn	3.Một số lượng đáng kể	4.Một số tiền hợp lý	5.Một lượng nhỏ	6.Hầu như không	7.Không chút nào

Tài liệu tham khảo của phụ lục 8

- 1.Patel, A. S., Siegert, R. J., Brignall, K., Gordon, P., Steer, S., Desai, S. R., ... & Birring, S. S. (2012). The development and validation of the King's Brief Interstitial Lung Disease (K-BILD) health status questionnaire. *Thorax*, 67(9), 804-810.
- 2.Wapenaar, M., Patel, A. S., Birring, S. S., Domburg, R. T. V., Bakker, E. W., Vindigni, V., ... & Wijsenbeek, M. S. (2017). translation and validation of the King's Brief Interstitial Lung Disease (K-BILD) questionnaire in French, Italian, Swedish, and Dutch. *Chronic respiratory disease*, 14(2), 140-150.
- 3.Nolan, C. M., Birring, S. S., Maddocks, M., Maher, T. M., Patel, S., Barker, R. E., ... & Man, W. D. (2019). King's Brief Interstitial Lung Disease questionnaire: responsiveness and minimum clinically important difference. *European Respiratory Journal*, 5;54(3):1900281.
- 4.Sinha, A., Patel, A. S., Siegert, R. J., Bajwah, S., Maher, T. M., Renzoni, E. A., ... & Birring, S. S. (2019). The King's Brief Interstitial Lung Disease (KBILD) questionnaire: an updated minimal clinically important difference. *BMJ open respiratory research*, 6(1), e000363.

PHỤ LỤC 9**Một số hình ảnh minh họa tổn thương khớp điển hình trong viêm khớp dạng thấp**

Biểu hiện tổn thương khớp trong viêm khớp dạng thấp:

- A) Viêm khớp bàn ngón tay và liên đốt gần (giai đoạn sớm);
- B) Viêm các khớp ở cổ bàn tay;
- C) Biến dạng bàn tay (giai đoạn trễ);
- D) Viêm khớp gối;
- E) Viêm các khớp ở cổ bàn chân;
- F) Biến dạng bàn chân;
- G) Nốt thấp dưới da;
- H) Viêm mạch dạng thấp

PHỤ LỤC 10

SỰ ĐÁP ỨNG HỆ THỐNG TRONG SARCOIDOSIS

Cơ quan	Tần suất ước tính	Bình luận
Phổi	> 90%	U hạt hình thành ở vách phế nang, phế quản và thành phế quản, gây ra bệnh phổi lan tỏa, các biểu hiện ở cả động mạch và tĩnh mạch phổi. Thường không có triệu chứng Tự thoái triển ở nhiều NB nhưng có thể dẫn đến rối loạn chức năng phổi tiến triển, dẫn đến những hạn chế về thể chất, suy hô hấp, và tử vong ở một số ít
Hệ bạch huyết phổi	90%	Sự thâm nhiễm rốn phổi hoặc trung thất được phát hiện tình cờ ở hầu hết NB khi chụp xquang ngực, một số khác có hạch ngoại vi chắc hoặc hạch cổ.
Cơ	50–80%	Bệnh không triệu chứng kèm theo có hoặc không có tăng enzyme ở hầu hết NB Đôi khi có bệnh cơ cấp tính hay âm ỉ gây ra yếu cơ.
Gan	40–75%	Thường không có triệu chứng Biểu hiện: tăng nhẹ chức năng gan, tổn thương giảm tỷ trọng trên phim cắt lớp bằng thuốc cản quang Hiếm gặp, biểu hiện ứ mật hoặc xơ gan trên lâm sàng Không phân biệt được Sarcoidosis và viêm gan u hạt khi Sarcoidosis chỉ gây tổn thương đến gan.
Khớp	25–50%	Viêm khớp mắt cá chân, đầu gối, cổ tay và khuỷu tay (phổ biến nhất) Có thể là nguyên nhân của viêm khớp mạn tính với biến dạng Jaccoud hoặc viêm ngón tay. Hội chứng Löfgren (bộ ba gồm viêm đa khớp cấp tính, hồng ban nút, và hạch rốn phổi lớn)
Huyết học	< 5–30%	Giảm bạch cầu lympho Thiếu máu của bệnh mãn tính Thiếu máu do thâm nhiễm tủy xương, đôi khi gây ra giảm các dòng tế bào máu Cường lách làm giảm tiểu cầu Giảm bạch cầu
Da liễu	25%	Hồng ban nút •Nốt đỏ, cứng, mặt trước bàn cẳng chân. •Phổ biến hơn ở Châu Âu, Puerto Ricans và người Mexico •Thường phục hồi trong 1-2 tháng •Xung quanh khớp thường bị viêm (hội chứng Löfgren) •Có thể là dấu hiệu tiên lượng tốt

Cơ quan	Tần suất ước tính	Bình luận
		Sinh thiết tổn thương hồng ban nút là không cần thiết bởi vì không có những tổn thương u hạt đặc trưng của Sarcoidosis. Các tổn thương da phổ biến: mảng, vết và chấm nốt, nốt dưới da, giảm sắc tố và tăng sắc tố Lupus pernio: • Các mảng tím trên mũi, má, môi và tai • Phổ biến hơn ở người Mỹ da đen và người Puerto Rico • Thường đi kèm với xơ phổi Dấu hiệu tiên lượng xấu
Mắt	25%	Viêm màng bồ đào (phổ biến nhất), gây mờ mắt, sợ ánh sáng, và chảy nước mắt Có thể gây mù Tự thoái triển ở hầu hết NB Có thể biểu hiện với viêm kết mạc, viêm móng mắt, viêm võng mạc, viêm ống tuyến lệ, thâm nhiễm tuyến nước mắt gây khô mắt, viêm thần kinh thị giác, tăng nhãn áp, hoặc đục thủy tinh thể Sự xuất hiện tổn thương mắt phổ biến hơn ở người Mỹ da đen và người Mỹ gốc Nhật Bản Khám sàng lọc hàng năm được chỉ định để phát hiện bệnh sớm.
Tâm thần	10%	Trầm cảm (phổ biến), nhưng không chắc chắn liệu đó là biểu hiện chính của Sarcoidosis hay do ảnh hưởng của tiến trình kéo dài của bệnh và tái phát thường xuyên.
Thận	10%	Tăng calci niệu không triệu chứng (thường gặp nhất) Viêm thận kẽ Bệnh thận mãn tính do sỏi thận và calci hóa ống thận và cần thay thế thận (lọc máu hay ghép thận) gặp ở một số NB
Lách	10%	Thường không có triệu chứng Biểu hiện bằng đau hạ sườn trái và giảm tiểu cầu hoặc phát hiện tình cờ trên Xquang hoặc CT
Thần kinh	< 10%	Bệnh thần kinh sọ, đặc biệt là dây thần kinh thứ 7 (gây liệt thần kinh mặt) hoặc dây thần kinh thứ tám (gây mất thính giác) Bệnh lý thần kinh thị giác và mắt ngoại biên (thường gặp) Có thể ảnh hưởng đến bất kỳ dây thần kinh sọ nào Sự liên quan với hệ thần kinh trung ương, với tổn thương nốt hoặc viêm màng não điển hình ở tiểu não và thân não Bệnh đái tháo nhạt, chứng ăn nhiều và béo phì, rối loạn điều nhiệt và thay đổi sinh dục do vùng dưới đồi.
Xoang mũi	< 10%	Viêm hạt niêm mạc xoang cấp tính và mạn tính với các triệu chứng không thể phân biệt được với viêm xoang dị ứng và nhiễm trùng thông thường

Cơ quan	Tần suất ước tính	Bình luận
		Chẩn đoán được khẳng định bằng sinh thiết Phổ biến hơn ở NB lupus cronic
Tim mạch	5%	Rối loạn dẫn truyền và rối loạn nhịp tim (phổ biến nhất), đôi khi gây đột tử Suy tim do bệnh cơ tim hạn chế (tiền phát) hoặc tăng áp phổi (thứ phát) Rối loạn chức năng cơ nhú thoáng qua và viêm màng ngoài tim (hiếm gặp) Phổ biến hơn ở người Nhật, trong đó bệnh cơ tim phì đại là nguyên nhân thường gặp nhất gây tử vong do Sarcoidosis
Xương	5%	Tổn thương hủy xương hay u nang Loãng xương
Miệng	< 5%	Sung tuyến mang tai không triệu chứng (phổ biến nhất) Viêm tuyến mang tai do xerostomia Hội chứng Heerfordt (sốt uveoparotid), đặc trưng bởi viêm màng bồ đào, sung tuyến nước bọt mang tai 2 bên, liệt mặt và sốt kéo dài Tưa miệng, có thể làm biến dạng vòm miệng và có thể liên quan đến má, lưỡi và lợi
Dạ dày hoặc ruột	Hiếm	Hiếm khi có u hạt dạ dày Hiếm khi có biểu hiện ở ruột Hạch to mạc treo có thể là nguyên nhân của đau bụng.
Nội tiết	Hiếm	Thâm nhiễm vùng dưới đồi và tuyến yên, có thể là nguyên nhân của suy thùy trước tuyến yên. Có thể gây thâm nhiễm tuyến giáp mà không có rối loạn chức năng Suy tuyến thượng thận thứ phát do tăng calci huyết
Màng phổi	Hiếm	Nguyên nhân tràn dịch màng phổi dịch tiết giàu lympho bào thường đối xứng hai bên.
Sinh sản	Hiếm	Báo cáo ca lâm sàng có biểu hiện ở nội mạc tử cung, buồng trứng, dạ dày, và tinh hoàn Không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản Có thể giảm trong thời gian mang thai và tái phát sau khi sinh

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Antoniou, K.M., et al., *Interstitial lung disease*. Eur Respir Rev, 2014. **23**(131): p. 40-54.
2. Wijsenbeek, M. and V. Cottin, *Spectrum of Fibrotic Lung Diseases*. N Engl J Med, 2020. **383**(10): p. 958-968.
3. Duchemann, B., et al., *Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris*. Eur Respir J, 2017. **50**(2).
4. Olson, A.L., et al., *The epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis and interstitial lung diseases at risk of a progressive-fibrosing phenotype*. Eur Respir Rev, 2018. **27**(150).
5. Raghu, G., et al., *Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis in US adults 18-64 years old*. Eur Respir J, 2016. **48**(1): p. 179-86.
6. Valeyre, D., et al., *Sarcoidosis*. Lancet, 2014. **383**(9923): p. 1155-67.
7. Ryerson, C.J. and H.R. Collard, *Update on the diagnosis and classification of ILD*. Curr Opin Pulm Med, 2013. **19**(5): p. 453-9.
8. Thillai, M., D.R. Moller, and K.C. Meyer, *Clinical Handbook of Interstitial Lung Disease*. 2017: CRC Press.
9. Lederer, D.J. and F.J. Martinez, *Idiopathic Pulmonary Fibrosis*. N Engl J Med, 2018. **378**(19): p. 1811-1823.
10. Grunewald, J., et al., *Sarcoidosis*. Nat Rev Dis Primers, 2019. **5**(1): p. 45.
11. Perelas, A., et al., *Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease*. Lancet Respir Med, 2020. **8**(3): p. 304-320.
12. van den Hoogen, F., et al., *2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative*. Arthritis Rheum, 2013. **65**(11): p. 2737-47.
13. Raghu, G., et al., *Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline*. Am J Respir Crit Care Med, 2020. **202**(3): p. e36-e69.
14. Vasakova, M., et al., *Hypersensitivity Pneumonitis: Perspectives in Diagnosis and Management*. Am J Respir Crit Care Med, 2017. **196**(6): p. 680-689.
15. Hasan, A.A. and H.A. Makhoulf, *B-lines: Transthoracic chest ultrasound signs useful in assessment of interstitial lung diseases*. Annals of thoracic medicine, 2014. **9**(2): p. 99-103.
16. Majurin, M.L., et al., *High resolution CT of the lungs: Proper mA s settings for clinical use*. Technol Health Care, 1993. **1**(2): p. 143-53.
17. Radiology, A.C.o., *ACR-STR Practice Parameter for the Performance of High Resolution Computed Tomography (HRCT) of the Lung in Adults*. 2020.
18. Webb, R.W., N.L. Muller, and D.P. Naidich, *High Resolution CT of the Lung*. 5th ed. 2014: LWW.
19. GmbH, B.I., *Imaging atlas of interstitial lung diseases*. 2019.
20. Webb, W.R.H., Charles B, *Thoracic Imaging: Pulmonary and Cardiovascular Radiology*, ed. 3rd. 2016, Lippincott Williams & Wilkins: Lippincott Williams & Wilkins.

21. Lynch, D.A., et al., *Idiopathic interstitial pneumonias: CT features*. Radiology, 2005. **236**(1): p. 10-21.
22. Mueller-Mang, C., et al., *What every radiologist should know about idiopathic interstitial pneumonias*. Radiographics, 2007. **27**(3): p. 595-615.
23. Yamakawa, H., et al., *Impact of radiological honeycombing in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease*. BMC Pulmonary Medicine, 2020. **20**(1): p. 25.
24. Ferreira Francisco, F.A., et al., *Multiple cystic lung disease*. Eur Respir Rev, 2015. **24**(138): p. 552-64.
25. Antin-Ozerkis, D., et al., *Interstitial lung disease in the connective tissue diseases*. Clin Chest Med, 2012. **33**(1): p. 123-49.
26. Gotway, M.B., M.M. Freemer, and T.E. King, Jr., *Challenges in pulmonary fibrosis. 1: Use of high resolution CT scanning of the lung for the evaluation of patients with idiopathic interstitial pneumonias*. Thorax, 2007. **62**(6): p. 546-53.
27. Raghu, G., et al., *Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline*. Am J Respir Crit Care Med, 2018. **198**(5): p. e44-e68.
28. Desai, S.R., H. Prosch, and J.R. Galvin, *Plain Film and HRCT Diagnosis of Interstitial Lung Disease*, in *Diseases of the Chest, Breast, Heart and Vessels 2019-2022: Diagnostic and Interventional Imaging*, J. Hodler, R.A. Kubik-Huch, and G.K. von Schulthess, Editors. 2019: Cham (CH). p. 37-45.
29. Lynch, D.A., et al., *Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper*. Lancet Respir Med, 2018. **6**(2): p. 138-153.
30. Hovinga, M., et al., *CT Imaging of Interstitial Lung Diseases*, in *Multidetector-Row CT of the Thorax*. 2016, Springer. p. 105-130.
31. Nishino, M., H. Itoh, and H. Hatabu, *A practical approach to high-resolution CT of diffuse lung disease*. Eur J Radiol, 2014. **83**(1): p. 6-19.
32. Behr, J., *Approach to the diagnosis of interstitial lung disease*. Clin Chest Med, 2012. **33**(1): p. 1-10.
33. Criado, E., et al., *Pulmonary sarcoidosis: typical and atypical manifestations at high-resolution CT with pathologic correlation*. Radiographics, 2010. **30**(6): p. 1567-1586.
34. Xaubet, A., et al., *Guidelines for the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Sociedad Espanola de Neumologia y Cirugia Toracica (SEPAR) Research Group on Diffuse Pulmonary Diseases*. Arch Bronconeumol, 2013. **49**(8): p. 343-53.
35. Churg, A., *Atlas of interstitial lung disease pathology: pathology with high resolution CT correlations*. 2013: Lippincott Williams & Wilkins.
36. Pellegrino, R., et al., *Interpretative strategies for lung function tests*. Eur Respir J, 2005. **26**(5): p. 948-68.
37. Lama, V.N., et al., *Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia*. Am J Respir Crit Care Med, 2003. **168**(9): p. 1084-90.
38. Martinez, F.J. and K. Flaherty, *Pulmonary function testing in idiopathic interstitial pneumonias*. Proc Am Thorac Soc, 2006. **3**(4): p. 315-21.

39. Tighe, R.M., E.B. Meltzer, and P.W. Noble, *Idiopathic Pulmonary Fibrosis*, in *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*, 5e, M.A. Grippi, et al., Editors. 2015, McGraw-Hill Education: New York, NY.
40. Robbie, H., et al., *Evaluating disease severity in idiopathic pulmonary fibrosis*. Eur Respir Rev, 2017. **26**(145).
41. Raghu, G., et al., *An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management*. Am J Respir Crit Care Med, 2011. **183**(6): p. 788-824.
42. Kaunisto, J., et al., *Idiopathic pulmonary fibrosis--a systematic review on methodology for the collection of epidemiological data*. BMC Pulm Med, 2013. **13**: p. 53.
43. Laurenson, S., et al., *NICE guidance on nintedanib for treating idiopathic pulmonary fibrosis*. Lancet Respir Med, 2016. **4**(3): p. 176-7.
44. Bahmer, T., et al., *The use of auto-antibody testing in the evaluation of interstitial lung disease (ILD)--A practical approach for the pulmonologist*. Respir Med, 2016. **113**: p. 80-92.
45. Cotton, C.V., et al., *The utility of comprehensive autoantibody testing to differentiate connective tissue disease associated and idiopathic interstitial lung disease subgroup cases*. Rheumatology (Oxford), 2017. **56**(8): p. 1264-1271.
46. Jee, A.S., et al., *Role of Autoantibodies in the Diagnosis of Connective-Tissue Disease ILD (CTD-ILD) and Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features (IPAF)*. J Clin Med, 2017. **6**(5).
47. Carubbi, F., et al., *Laboratory Assessment of Patients with Suspected Rheumatic Musculoskeletal Diseases: Challenges and Pitfalls*. Curr Rheumatol Rev, 2019. **15**(1): p. 27-43.
48. Suresh, E., *Laboratory tests in rheumatology: A rational approach*. Cleve Clin J Med, 2019. **86**(3): p. 198-210.
49. Agmon-Levin, N., et al., *International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies*. Ann Rheum Dis, 2014. **73**(1): p. 17-23.
50. Fidler, L., et al., *Screening for Myositis Antibodies in Idiopathic Interstitial Lung Disease*. Lung, 2019. **197**(3): p. 277-284.
51. Meyer, K.C., et al., *An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease*. Am J Respir Crit Care Med, 2012. **185**(9): p. 1004-14.
52. Maldonado, F., et al., *Transbronchial Cryobiopsy for the Diagnosis of Interstitial Lung Diseases: CHEST Guideline and Expert Panel Report*. Chest, 2020. **157**(4): p. 1030-1042.
53. tế, B.Y., *Hướng dẫn quy trình kỹ thuật nội khoa chuyên hô hấp*. Nhà xuất bản Y học, 2016.
54. Hariri, L.P., et al., *The Role of Surgical Lung Biopsy in the Diagnosis of Fibrotic Interstitial Lung Disease: Perspective from the Pulmonary Fibrosis Foundation*. Ann Am Thorac Soc, 2021. **18**(10): p. 1601-1609.
55. tế, B.Y., *Phẫu thuật nội soi lồng ngực cắt một phần thùy phổi, kén – nang phổi*. Quy trình kỹ thuật chuyên ngành phẫu thuật nội soi, 2017.

56. Bush, A., et al., *European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children*. Thorax, 2015. **70**(11): p. 1078-84.
57. Cottin, V., et al., *Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases*. European Respiratory Review, 2018. **27**(150): p. 180076.
58. Cosgrove, G.P., et al., *Barriers to timely diagnosis of interstitial lung disease in the real world: the INTENSITY survey*. BMC Pulm Med, 2018. **18**(1): p. 9.
59. Bradley, B., et al., *Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society*. Thorax, 2008. **63 Suppl 5**: p. v1-58.
60. Yang S, R.G., *Diffuse parenchymal lung disease*. Clinical evaluation, ed. B. (Switzerland). 2007.
61. Khanna, D., et al., *Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. Lancet Respir Med, 2020. **8**(10): p. 963-974.
62. Pattishall, E.N. and E.L. Kendig, Jr., *Sarcoidosis in children*. Pediatr Pulmonol, 1996. **22**(3): p. 195-203.
63. Faverio, P., et al., *Management of acute respiratory failure in interstitial lung diseases: overview and clinical insights*. BMC Pulm Med, 2018. **18**(1): p. 70.
64. Faverio, P., et al., *Management of Chronic Respiratory Failure in Interstitial Lung Diseases: Overview and Clinical Insights*. Int J Med Sci, 2019. **16**(7): p. 967-980.
65. Johansson, K.A., et al., *Supplemental Oxygen in Interstitial Lung Disease: An Art in Need of Science*. Ann Am Thorac Soc, 2017. **14**(9): p. 1373-1377.
66. Visca, D., et al., *Effect of ambulatory oxygen on quality of life for patients with fibrotic lung disease (AmbOx): a prospective, open-label, mixed-method, crossover randomised controlled trial*. Lancet Respir Med, 2018. **6**(10): p. 759-770.
67. Raghu, G., et al., *An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline*. Am J Respir Crit Care Med, 2015. **192**(2): p. e3-19.
68. Nakazawa, A., N.S. Cox, and A.E. Holland, *Current best practice in rehabilitation in interstitial lung disease*. Ther Adv Respir Dis, 2017. **11**(2): p. 115-128.
69. Bolton, C.E., et al., *British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults*. Thorax, 2013. **68 Suppl 2**: p. ii1-30.
70. Spruit, M.A., et al., *An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation*. Am J Respir Crit Care Med, 2013. **188**(8): p. e13-64.
71. Nguyễn Hữu Ước, v.C., *Ứng dụng qui trình hiện hành trên thế giới thực hiện kỹ thuật ghép phổi trên người từ người cho đã tạt chết não tại bệnh viện Hữu nghị Việt Đức, in Đề tài KHCN Cơ sở bệnh viện Hữu nghị Việt Đức năm 2019*. Nghiệm thu 4/2020.
72. Nguyễn Hữu Ước, N.T.Q., *Ghép tạng _ Chẩn đoán và điều trị các bệnh ngoại khoa*, ed. N.G.d.V. Nam. 2013. 937-949.
73. Nguyễn Hữu Ước, V.V.T., Phạm Tiến Quân, Vũ Văn Giáp, Ngô Quý Châu, *Vai trò nội soi phế quản sau phẫu thuật ghép phổi từ người cho chết não*. Tạp chí Y học lâm sàng, 2019. **109**: p. 18-25.

74. Vigneswaran, W., E. Garrity, and J. Odell, *Lung transplantation: principles and practice*. 2016: CRC Press.
75. De Oliveira, N.C., et al., *Lung transplant for interstitial lung disease: outcomes for single versus bilateral lung transplantation*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2012. **14**(3): p. 263-7.
76. Nokes, B., E. Golts, and K. Afshar, *Lung Transplant for Interstitial Lung Diseases*, in *Interstitial Lung Diseases*. 2019, IntechOpen.
77. Flaherty, K.R. *Clinical manifestations and diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis*. 13/7/2020.
78. Young, L.R., G.B. Mallory, and A.G. Hoppin, *Approach to the infant and child with diffuse lung disease (interstitial lung disease)*. 2019.
79. Alalawi, R., et al., *Lung transplantation and interstitial lung disease*. Curr Opin Pulm Med, 2005. **11**(5): p. 461-6.
80. O'Beirne, S., I.P. Counihan, and M.P. Keane, *Interstitial lung disease and lung transplantation*. Semin Respir Crit Care Med, 2010. **31**(2): p. 139-46.
81. World Health, O., *National cancer control programmes : policies and managerial guidelines*. 2002, World Health Organization: Geneva.
82. Radbruch, L., et al., *Redefining Palliative Care-A New Consensus-Based Definition*. J Pain Symptom Manage, 2020. **60**(4): p. 754-764.
83. Richeldi, L., H.R. Collard, and M.G. Jones, *Idiopathic pulmonary fibrosis*. Lancet, 2017. **389**(10082): p. 1941-1952.
84. Wijnenbeek, M.S., et al., *Comprehensive Supportive Care for Patients with Fibrosing Interstitial Lung Disease*. Am J Respir Crit Care Med, 2019. **200**(2): p. 152-159.
85. Kreuter, M., et al., *Palliative care in interstitial lung disease: living well*. Lancet Respir Med, 2017. **5**(12): p. 968-980.
86. Thomeer, M., et al., *Registration of interstitial lung diseases by 20 centres of respiratory medicine in Flanders*. Acta Clin Belg, 2001. **56**(3): p. 163-72.
87. American Thoracic Society. *Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS)*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. **161**(2 Pt 1): p. 646-64.
88. Raghu, G., et al., *Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001-11*. Lancet Respir Med, 2014. **2**(7): p. 566-72.
89. Natsuzaka, M., et al., *Epidemiologic survey of Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis and investigation of ethnic differences*. Am J Respir Crit Care Med, 2014. **190**(7): p. 773-9.
90. Behr, J., et al., *Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: the INSIGHTS-IPF registry*. Eur Respir J, 2015. **46**(1): p. 186-96.
91. Raghu, G., et al., *High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis*. Eur Respir J, 2006. **27**(1): p. 136-42.
92. Sheng, G., et al., *Viral Infection Increases the Risk of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Meta-Analysis*. Chest, 2020. **157**(5): p. 1175-1187.

93. Allen, R.J., et al., *Genetic variants associated with susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis in people of European ancestry: a genome-wide association study*. *Lancet Respir Med*, 2017. **5**(11): p. 869-880.
94. Newton, C.A., et al., *Telomere-related lung fibrosis is diagnostically heterogeneous but uniformly progressive*. *Eur Respir J*, 2016. **48**(6): p. 1710-1720.
95. Borie, R., et al., *Prevalence and characteristics of TERT and TERC mutations in suspected genetic pulmonary fibrosis*. *Eur Respir J*, 2016. **48**(6): p. 1721-1731.
96. Ley, B., et al., *The MUC5B promoter polymorphism and telomere length in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis: an observational cohort-control study*. *Lancet Respir Med*, 2017. **5**(8): p. 639-647.
97. Armanios, M.Y., et al., *Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis*. *N Engl J Med*, 2007. **356**(13): p. 1317-26.
98. Hilberg, F., et al., *BIBF 1120: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy*. *Cancer Res*, 2008. **68**(12): p. 4774-82.
99. Richeldi, L., et al., *Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis*. *N Engl J Med*, 2011. **365**(12): p. 1079-87.
100. Richeldi, L., et al., *Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis*. *N Engl J Med*, 2014. **370**(22): p. 2071-82.
101. King, T.E., Jr., et al., *A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis*. *N Engl J Med*, 2014. **370**(22): p. 2083-92.
102. Noble, P.W., et al., *Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials*. *Lancet*, 2011. **377**(9779): p. 1760-9.
103. Lee, J.S., et al., *Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials*. *Lancet Respir Med*, 2013. **1**(5): p. 369-76.
104. Raghu, G. and K.C. Meyer, *Silent gastro-oesophageal reflux and microaspiration in IPF: mounting evidence for anti-reflux therapy?* *Eur Respir J*, 2012. **39**(2): p. 242-5.
105. Tobin, R.W., et al., *Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis*. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998. **158**(6): p. 1804-8.
106. Fujimoto, H., T. Kobayashi, and A. Azuma, *Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Treatment and Prognosis*. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*, 2015. **9**(Suppl 1): p. 179-185.
107. Raghu, G., et al., *An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011. **183**(6): p. 788-824.
108. Ley, B., et al., *A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis*. *Ann Intern Med*, 2012. **156**(10): p. 684-91.
109. Travis, W.D., et al., *An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013. **188**(6): p. 733-48.
110. Lee, J., et al., *Korean Guidelines for Diagnosis and Management of Interstitial Lung Diseases: Part 3. Idiopathic Nonspecific Interstitial Pneumonia*. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*, 2019. **82**(4): p. 277-284.

111. Keith C. Meyer, S.D.N., *Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Comprehensive Clinical Guide*. 2nd ed. ed. Respiratory Medicine. 2019: Springer International Publishing, Humana Press.
112. Paramothayan, S., *Diffuse parenchymal lung disease. Essential Respiratory Medicine*. 1st Ed ed. 2019: Wiley Blackwell.
113. Ebner, L., et al., *Meta-analysis of the radiological and clinical features of Usual Interstitial Pneumonia (UIP) and Nonspecific Interstitial Pneumonia (NSIP)*. PLoS One, 2020. **15**(1): p. e0226084.
114. Wells, A.U., A.G. Nicholson, and D.M. Hansell, *Challenges in pulmonary fibrosis . 4: smoking-induced diffuse interstitial lung diseases*. Thorax, 2007. **62**(10): p. 904-10.
115. Bjoraker, J.A., et al., *Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. **157**(1): p. 199-203.
116. Flaherty, K.R., et al., *Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonia*. Eur Respir J, 2002. **19**(2): p. 275-83.
117. Myers, J.L., et al., *Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease. A clinicopathologic study of six cases*. Am Rev Respir Dis, 1987. **135**(4): p. 880-4.
118. Yousem, S.A., T.V. Colby, and E.A. Gaensler, *Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease and its relationship to desquamative interstitial pneumonia*. Mayo Clin Proc, 1989. **64**(11): p. 1373-80.
119. Moon, J., et al., *Clinical significance of respiratory bronchiolitis on open lung biopsy and its relationship to smoking related interstitial lung disease*. Thorax, 1999. **54**(11): p. 1009-14.
120. Scheidl, S., et al., *A 55-year-old craftsman with dyspnea and clubbing: a case report*. Cases J, 2009. **2**: p. 8579.
121. Souza, C.A., et al., *Idiopathic pulmonary fibrosis: spectrum of high-resolution CT findings*. AJR Am J Roentgenol, 2005. **185**(6): p. 1531-9.
122. Nakanishi, M., et al., *Changes in HRCT findings in patients with respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease after smoking cessation*. Eur Respir J, 2007. **29**(3): p. 453-61.
123. Woo, O.H., et al., *Respiratory Bronchiolitis-Associated Interstitial Lung Disease in a Nonsmoker: Radiologic and Pathologic Findings*. American Journal of Roentgenology, 2007. **188**(5): p. W412-W414.
124. Portnoy, J., et al., *Respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease: long-term outcome*. Chest, 2007. **131**(3): p. 664-671.
125. Farris, A.B., 3rd, et al., *Diffuse cellular and fibrosing interstitial pneumonitis with desquamative interstitial pneumonitis-like features associated with myeloid neoplasia*. Am J Surg Pathol, 2009. **33**(10): p. 1485-93.
126. Godbert, B., M.-P. Wissler, and J.-M. Vignaud, *Desquamative interstitial pneumonia: an analytic review with an emphasis on aetiology*. European Respiratory Review, 2013. **22**(128): p. 117.
127. Dai, Y., et al., *Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: an overview of epidemiology, pathogenesis and management*. Clin Rheumatol, 2021. **40**(4): p. 1211-1220.
128. Ibraheim, M.K. and R.R. Govindu, *Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease*. Am J Med Sci, 2020. **359**(5): p. 312-313.

129. Balbir-Gurman, A., et al., *Imaging aspects of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: Literature review*. Autoimmun Rev, 2018. **17**(2): p. 87-93.
130. Aletaha, D., et al., *2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative*. Arthritis Rheum, 2010. **62**(9): p. 2569-81.
131. Yunt, Z.X., et al., *High resolution computed tomography pattern of usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: Relationship to survival*. Respir Med, 2017. **126**: p. 100-104.
132. England, B.R. and D. Hersberger, *Management issues in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease*. Curr Opin Rheumatol, 2020. **32**(3): p. 255-263.
133. Liang, M., et al., *The role of antifibrotics in the treatment of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease*. Ther Adv Musculoskelet Dis, 2022. **14**: p. 1759720x221074457.
134. Kurata, I., et al., *Effect of Biological Disease-modifying Anti-rheumatic Drugs on Airway and Interstitial Lung Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis*. Intern Med, 2019. **58**(12): p. 1703-1712.
135. Jacob, J., et al., *Predicting outcomes in rheumatoid arthritis related interstitial lung disease*. Eur Respir J, 2019. **53**(1).
136. J, V., "Systemic Sclerosis (Scleroderma) and Related Disorders" in *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 2018: New York: McGraw-Hill's. 2246-2560.
137. Cappelli, S., et al., *Interstitial lung disease in systemic sclerosis: where do we stand?* Eur Respir Rev, 2015. **24**(137): p. 411-9.
138. Ahuja, J., et al., *Imaging of Pulmonary Manifestations of Connective Tissue Diseases*. Radiol Clin North Am, 2016. **54**(6): p. 1015-1031.
139. Spierings, J., et al., *Autologous stem-cell transplantation in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: early action in selected patients rather than escalation therapy for all*. Ther Adv Musculoskelet Dis, 2021. **13**: p. 1759720x211035196.
140. Long, K. and S.K. Danoff, *Interstitial Lung Disease in Polymyositis and Dermatomyositis*. Clin Chest Med, 2019. **40**(3): p. 561-572.
141. Lilleker, J.B. and J. Vencovsky, *The EuroMyositis registry: an international collaborative tool to facilitate myositis research*. 2018. **77**(1): p. 30-39.
142. Barba, T., et al., *Treatment of idiopathic inflammatory myositis associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis*. Autoimmun Rev, 2019. **18**(2): p. 113-122.
143. Fujisawa, T., *Management of Myositis-Associated Interstitial Lung Disease*. Medicina (Kaunas), 2021. **57**(4).
144. Hannah, J.R. and D.P. D'Cruz, *Pulmonary Complications of Systemic Lupus Erythematosus*. Semin Respir Crit Care Med, 2019. **40**(2): p. 227-234.
145. Enomoto, N., et al., *Analysis of systemic lupus erythematosus-related interstitial pneumonia: a retrospective multicentre study*. Scientific Reports, 2019. **9**.
146. Chen, Y., et al., *Association of Interstitial Lung Disease With Clinical Characteristics of Chinese Patients With Systemic Lupus Erythematosus*. Arch Rheumatol, 2020. **35**(2): p. 239-246.

147. Cheema, G.S. and F.P. Quismorio, Jr., *Interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus*. Curr Opin Pulm Med, 2000. **6**(5): p. 424-9.
148. Travis, W.D., *Interstitial lung disease*. Diagnostic Histopathology, 2008. **14**(10): p. 499-508.
149. Vacchi, C., et al., *Therapeutic Options for the Treatment of Interstitial Lung Disease Related to Connective Tissue Diseases. A Narrative Review*. J Clin Med, 2020. **9**(2).
150. Aguilera-Pickens, G. and C. Abud-Mendoza, *Pulmonary manifestations in systemic lupus erythematosus: pleural involvement, acute pneumonitis, chronic interstitial lung disease and diffuse alveolar hemorrhage*. Reumatol Clin (Engl Ed), 2018. **14**(5): p. 294-300.
151. Fischer, A., et al., *An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features*. European Respiratory Journal, 2015. **46**(4): p. 976.
152. Cottin, V., *Idiopathic interstitial pneumonias with connective tissue diseases features: A review*. Respirology, 2016. **21**(2): p. 245-58.
153. Fernandes, L., et al., *Interstitial Pneumonia With Autoimmune Features (IPAF)*. Front Med (Lausanne), 2019. **6**: p. 209.
154. Graney, B.A. and A. Fischer, *Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features*. Ann Am Thorac Soc, 2019. **16**(5): p. 525-533.
155. P., C., *The Drug-Induced Respiratory Disease*.
156. KD Lessnau, Z.M., *Drug-Induced Pulmonary Toxicity Clinical Presentation*. Mescape, 2019.
157. Schwaiblmair, M., et al., *Drug induced interstitial lung disease*. Open Respir Med J, 2012. **6**: p. 63-74.
158. Yuh-Chin T. Huang, A.J.G., Lisa A. Maier, *A Clinical Guide to Occupational and Environmental Lung Diseases*. Respiratory Medicine. 2013: Humana Press, Totowa, NJ.
159. Furuya, S., et al., *Global Asbestos Disaster*. Int J Environ Res Public Health, 2018. **15**(5).
160. Patial, R.K., *Mountain desert silicosis*. J Assoc Physicians India, 1999. **47**(5): p. 503-4.
161. Md, M., *Historical Perspective of Occupational and Environmental Lung Disease*. 2012. p. 1-26.
162. Zhao, J.Q., J.G. Li, and C.X. Zhao, *Prevalence of pneumoconiosis among young adults aged 24-44 years in a heavily industrialized province of China*. J Occup Health, 2019. **61**(1): p. 73-81.
163. Xie, M., et al., *Trends in prevalence and incidence of chronic respiratory diseases from 1990 to 2017*. Respir Res, 2020. **21**(1): p. 49.
164. DeLight N, S.H., *Pneumoconiosis*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
165. Tê, B.Y., *Nghiên cứu phòng chống bệnh nghề nghiệp và những bệnh dự kiến được bổ sung*, in *Phòng chống bệnh nghề nghiệp*. 2017.
166. Lê Thị Hằng, Đ.X.V., Đoàn Huy Hậu, Lê Khắc Đức, *Một số đặc điểm dịch tễ học bệnh bụi phổi silic ở công nhân sản xuất vật liệu ngành xây dựng*. Tạp chí Y học thực hành, 2002. **2**: p. 73-75.

167. Nguyễn Duy Bảo, N.B.D., *Định hướng hoạt động của viện Y học lao động và vệ sinh môi trường Việt Nam trong giai đoạn tới về sức khỏe nghề nghiệp*. 2012.
168. Hằng, L.T., *Nghiên cứu đặc điểm dịch tễ học bệnh bụi phổi silic ở công nhân sản xuất vật liệu xây dựng và hiệu quả biện pháp can thiệp*. Luận án Tiến sĩ Y học, 2007.
169. Nguyễn Văn Thuyền, H.V.P., *Nghiên cứu đặc điểm ô nhiễm bụi và tình hình bệnh bụi phổi-silic nghề nghiệp của công nhân một số nhà máy sửa chữa, đóng tàu quốc phòng khu vực phía nam giai đoạn năm 2005-2010*. Tạp chí Y học Thành Phố Hồ Chí Minh, 2014. **18(6)**: p. 577–580.
170. Rose, C., *Silicosis*, T.E. King, Editor. 2021.
171. Tazi, A., *Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis*. Eur Respir J, 2006. **27(6)**: p. 1272-85.
172. Hagemeyer, L. and W. Randerath, *Smoking-related interstitial lung disease*. Dtsch Arztebl Int, 2015. **112(4)**: p. 43-50.
173. Watanabe, R., et al., *Clinico-epidemiological features of pulmonary histiocytosis X*. Intern Med, 2001. **40(10)**: p. 998-1003.
174. Elia, D., et al., *Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a comprehensive analysis of 40 patients and literature review*. Eur J Intern Med, 2015. **26(5)**: p. 351-6.
175. Wei, P., et al., *Pulmonary langerhans cell histiocytosis: case series and literature review*. Medicine (Baltimore), 2014. **93(23)**: p. e141.
176. Egeler, R.M., et al., *Association of Langerhans cell histiocytosis with malignant neoplasms*. Cancer, 1993. **71(3)**: p. 865-73.
177. Khaliq, M.F., et al., *Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis Associated with Bronchogenic Carcinoma*. Cureus, 2020. **12(1)**: p. e6634.
178. Kalchiem-Dekel, O., et al., *Development of pulmonary Langerhans cell histiocytosis in a patient with established adenocarcinoma of the lung*. J Thorac Dis, 2017. **9(12)**: p. E1079-e1083.
179. Vassallo, R., et al., *Clinical outcomes of pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis in adults*. N Engl J Med, 2002. **346(7)**: p. 484-90.
180. Castoldi, M.C., et al., *Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: the many faces of presentation at initial CT scan*. Insights Imaging, 2014. **5(4)**: p. 483-92.
181. Harari, S., et al., *Bronchoscopic diagnosis of Langerhans cell histiocytosis and lymphangioleiomyomatosis*. Respir Med, 2012. **106(9)**: p. 1286-92.
182. Lommatzsch, M., et al., *Bronchoalveolar lavage for the diagnosis of Pulmonary Langerhans cell histiocytosis*. Respir Med, 2016. **119**: p. 168-174.
183. Dauriat, G., et al., *Lung transplantation for pulmonary langerhans' cell histiocytosis: a multicenter analysis*. Transplantation, 2006. **81(5)**: p. 746-50.
184. Vassallo, R., S. Harari, and A. Tazi, *Current understanding and management of pulmonary Langerhans cell histiocytosis*. Thorax, 2017. **72(10)**: p. 937-945.
185. Rosen, S.H., B. Castleman, and A.A. Liebow, *Pulmonary alveolar proteinosis*. N Engl J Med, 1958. **258(23)**: p. 1123-42.
186. Salvaterra, E. and I. Campo, *Pulmonary alveolar proteinosis: from classification to therapy*. Breathe (Sheff), 2020. **16(2)**: p. 200018.
187. Kumar, A., et al., *Pulmonary alveolar proteinosis in adults: pathophysiology and clinical approach*. Lancet Respir Med, 2018. **6(7)**: p. 554-565.

188. Inoue, Y., et al., *Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan*. Am J Respir Crit Care Med, 2008. **177**(7): p. 752-62.
189. Ishii, H., et al., *Comparative study of high-resolution CT findings between autoimmune and secondary pulmonary alveolar proteinosis*. Chest, 2009. **136**(5): p. 1348-1355.
190. Judson, M.A., A.D. Boan, and D.T. Lackland, *The clinical course of sarcoidosis: presentation, diagnosis, and treatment in a large white and black cohort in the United States*. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis, 2012. **29**(2): p. 119-27.
191. Baughman, R.P., et al., *Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. **164**(10 Pt 1): p. 1885-9.
192. Chevalet, P., et al., *Sarcoidosis diagnosed in elderly subjects: retrospective study of 30 cases*. Chest, 2004. **126**(5): p. 1423-30.
193. Polychronopoulos, V.S. and U.B.S. Prakash, *Airway involvement in sarcoidosis*. Chest, 2009. **136**(5): p. 1371-1380.
194. Bjermer, L., et al., *Endobronchial biopsy positive sarcoidosis: relation to bronchoalveolar lavage and course of disease*. Respir Med, 1991. **85**(3): p. 229-34.
195. Semenzato, G. and C. Agostini, *Immunologic events in the development of interstitial lung disease: the paradigm of sarcoidosis*. Interstitial Lung Disease, 3rd ed. Marcel Dekker, Hamilton, ON, Canada, 1998: p. 229-250.
196. Spagnolo, P., et al., *Pulmonary sarcoidosis*. Lancet Respir Med, 2018. **6**(5): p. 389-402.
197. Baughman, R.P., B.K. Sparkman, and E.E. Lower, *Six-minute walk test and health status assessment in sarcoidosis*. Chest, 2007. **132**(1): p. 207-213.
198. Karetzky, M. and M. McDonough, *Exercise and resting pulmonary function in sarcoidosis*. Sarcoidosis, Vasculitis, and Diffuse Lung Diseases, 1996. **13**(1): p. 43-49.
199. *Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999*. Am J Respir Crit Care Med, 1999. **160**(2): p. 736-55.
200. Wijssenbeek, M.S. and D.A. Culver, *Treatment of Sarcoidosis*. Clin Chest Med, 2015. **36**(4): p. 751-67.
201. Burns, T.M., *Neurosarcoidosis*. Arch Neurol, 2003. **60**(8): p. 1166-8.
202. Eklund, A. and R.M. du Bois, *Approaches to the treatment of some of the troublesome manifestations of sarcoidosis*. J Intern Med, 2014. **275**(4): p. 335-49.
203. Baughman, R.P. and J.C. Grutters, *New treatment strategies for pulmonary sarcoidosis: antimetabolites, biological drugs, and other treatment approaches*. Lancet Respir Med, 2015. **3**(10): p. 813-22.
204. Sabbagh, F., C. Gibbs, and L. Efferen, *Pulmonary sarcoidosis and the acute respiratory distress syndrome (ARDS)*. Thorax, 2002. **57**(7): p. 655-656.
205. Rizzato, G., L. Montemurro, and P. Colombo, *The late follow-up of chronic sarcoid patients previously treated with corticosteroids*. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis, 1998. **15**(1): p. 52-8.
206. Izumi, T., *Are corticosteroids harmful to sarcoidosis: a conclusion drawn from a retrospective study on the chest radiographic prognosis of 185 asymptomatic patients*

- with pulmonary sarcoidosis followed up for more than 10 years. *Sarcoidosis*, 1994. **11**: p. 119-122.
207. Paramothayan, S. and P.W. Jones, *Corticosteroid therapy in pulmonary sarcoidosis: a systematic review*. *JAMA*, 2002. **287**(10): p. 1301-7.
 208. Iannuzzi, M.C., B.A. Rybicki, and A.S. Teirstein, *Sarcoidosis*. *N Engl J Med*, 2007. **357**(21): p. 2153-65.
 209. Baughman, R.P., U. Costabel, and R.M. du Bois, *Treatment of sarcoidosis*. *Clin Chest Med*, 2008. **29**(3): p. 533-48, ix-x.
 210. Cremers, J.P., et al., *Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide*. *Curr Opin Pulm Med*, 2013. **19**(5): p. 545-61.
 211. Baughman, R.P., *Pulmonary sarcoidosis*. *Clin Chest Med*, 2004. **25**(3): p. 521-30, vi.
 212. Baughman, R.P. and E.E. Lower, *Infliximab for refractory sarcoidosis*. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 2001. **18**(1): p. 70-4.
 213. Baughman, R.P., M. Ohmichi, and E.E. Lower, *Combination therapy for sarcoidosis*. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 2001. **18**(2): p. 133-7.
 214. Field, S., et al., *Recalcitrant cutaneous sarcoidosis responding to adalimumab but not to etanercept*. *Clin Exp Dermatol*, 2010. **35**(7): p. 795-6.
 215. Pritchard, C. and K. Nadarajah, *Tumour necrosis factor alpha inhibitor treatment for sarcoidosis refractory to conventional treatments: a report of five patients*. *Ann Rheum Dis*, 2004. **63**(3): p. 318-20.
 216. Krause, M.L., et al., *Successful use of rituximab in refractory cardiac sarcoidosis*. *Rheumatology (Oxford)*, 2016. **55**(1): p. 189-91.
 217. Johns, C.J., et al., *The longitudinal study of chronic sarcoidosis*. *Trans Am Clin Climatol Assoc*, 1983. **94**: p. 173-81.
 218. Baltzan, M., et al., *Randomized trial of prolonged chloroquine therapy in advanced pulmonary sarcoidosis*. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999. **160**(1): p. 192-7.
 219. Shorr, A.F., D.B. Davies, and S.D. Nathan, *Predicting mortality in patients with sarcoidosis awaiting lung transplantation*. *Chest*, 2003. **124**(3): p. 922-8.
 220. Shorr, A.F., et al., *Sarcoidosis, race, and short-term outcomes following lung transplantation*. *Chest*, 2004. **125**(3): p. 990-6.
 221. Judson, M.A., *Lung transplantation for pulmonary sarcoidosis*. *Eur Respir J*, 1998. **11**(3): p. 738-44.
 222. Kalassian, K.G., et al., *Lymphangioleiomyomatosis: new insights*. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997. **155**(4): p. 1183-6.
 223. Matsui, K., et al., *Extrapulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM): clinicopathologic features in 22 cases*. *Hum Pathol*, 2000. **31**(10): p. 1242-8.
 224. Ryu, J.H., et al., *The NHLBI lymphangioleiomyomatosis registry: characteristics of 230 patients at enrollment*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006. **173**(1): p. 105-11.
 225. Johnson, S.R., et al., *European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis*. *Eur Respir J*, 2010. **35**(1): p. 14-26.
 226. Moss, J., et al., *Meningiomas in lymphangioleiomyomatosis*. *JAMA*, 2001. **286**(15): p. 1879-81.

227. Medeiros, P., Jr., et al., *Sleep desaturation and its relationship to lung function, exercise and quality of life in LAM*. Respir Med, 2012. **106**(3): p. 420-8.
228. Pallisa, E., et al., *Lymphangiomyomatosis: pulmonary and abdominal findings with pathologic correlation*. Radiographics, 2002. **22 Spec No**: p. S185-98.
229. Gupta, N., et al., *Lymphangiomyomatosis Diagnosis and Management: High-Resolution Chest Computed Tomography, Transbronchial Lung Biopsy, and Pleural Disease Management. An Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guideline*. Am J Respir Crit Care Med, 2017. **196**(10): p. 1337-1348.
230. Chang, W.Y., et al., *Clinical utility of diagnostic guidelines and putative biomarkers in lymphangiomyomatosis*. Respir Res, 2012. **13**: p. 34.
231. Colombat, M., et al., *Pulmonary cystic disorder related to light chain deposition disease*. Am J Respir Crit Care Med, 2006. **173**(7): p. 777-80.
232. Fritz, H., et al., *Soy, red clover, and isoflavones and breast cancer: a systematic review*. PLoS One, 2013. **8**(11): p. e81968.
233. Taveira-DaSilva, A.M., et al., *Reversible airflow obstruction, proliferation of abnormal smooth muscle cells, and impairment of gas exchange as predictors of outcome in lymphangiomyomatosis*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. **164**(6): p. 1072-6.
234. McCormack, F.X., et al., *Efficacy and safety of sirolimus in lymphangiomyomatosis*. N Engl J Med, 2011. **364**(17): p. 1595-606.
235. Dancey, J.E., *Inhibitors of the mammalian target of rapamycin*. Expert Opin Investig Drugs, 2005. **14**(3): p. 313-28.
236. Goldberg, H.J., et al., *Everolimus for the treatment of lymphangiomyomatosis: a phase II study*. Eur Respir J, 2015. **46**(3): p. 783-94.
237. McCormack, F.X., et al., *Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guidelines: Lymphangiomyomatosis Diagnosis and Management*. Am J Respir Crit Care Med, 2016. **194**(6): p. 748-61.
238. Nine, J.S., et al., *Lymphangiomyomatosis: recurrence after lung transplantation*. J Heart Lung Transplant, 1994. **13**(4): p. 714-9.
239. King-Biggs, M.B., et al., *Airway anastomotic dehiscence associated with use of sirolimus immediately after lung transplantation*. Transplantation, 2003. **75**(9): p. 1437-43.
240. Malouf, M.A., et al., *An investigator-driven study of everolimus in surgical lung biopsy confirmed idiopathic pulmonary fibrosis*. Respiriology, 2011. **16**(5): p. 776-83.
241. Nakagiri, T., et al., *Lung Transplantation for Lymphangiomyomatosis in a Single Japanese Institute, With a Focus on Late-onset Complications*. Transplant Proc, 2015. **47**(6): p. 1977-82.
242. Krueger, D.A., H. Northrup, and G. International Tuberous Sclerosis Complex Consensus, *Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference*. Pediatr Neurol, 2013. **49**(4): p. 255-65.
243. Avila, N.A., et al., *Sporadic lymphangiomyomatosis and tuberous sclerosis complex with lymphangiomyomatosis: comparison of CT features*. Radiology, 2007. **242**(1): p. 277-85.

244. Taveira-DaSilva, A.M., et al., *Decline in lung function in patients with lymphangioleiomyomatosis treated with or without progesterone*. Chest, 2004. **126**(6): p. 1867-74.
245. Taylor, J.R., et al., *Lymphangioleiomyomatosis. Clinical course in 32 patients*. N Engl J Med, 1990. **323**(18): p. 1254-60.
246. Young, L., et al., *Serum VEGF-D a concentration as a biomarker of lymphangioleiomyomatosis severity and treatment response: a prospective analysis of the Multicenter International Lymphangioleiomyomatosis Efficacy of Sirolimus (MILES) trial*. Lancet Respir Med, 2013. **1**(6): p. 445-52.
247. Sohn, J.W., *Acute eosinophilic pneumonia*. Tuberc Respir Dis (Seoul), 2013. **74**(2): p. 51-5.
248. Jeong, Y.J., et al., *Eosinophilic Lung Diseases: A Clinical, Radiologic, and Pathologic Overview*. RadioGraphics, 2007. **27**(3): p. 617-637.
249. De Giacomo, F., et al., *Acute Eosinophilic Pneumonia. Causes, Diagnosis, and Management*. Am J Respir Crit Care Med, 2018. **197**(6): p. 728-736.
250. Arter, Z.L., et al., *Acute eosinophilic pneumonia following electronic cigarette use*. Respir Med Case Rep, 2019. **27**: p. 100825.
251. Liu, X., et al., *Cigarette smoking-induced acute eosinophilic pneumonia: A case report*. Medicine (Baltimore), 2019. **98**(9): p. e14704.
252. Shiota, Y., et al., *Acute Eosinophilic Pneumonia Following Cigarette Smoking*. Internal Medicine, 2000. **39**(10): p. 830-833.
253. Bernheim, A. and T. McLoud, *A Review of Clinical and Imaging Findings in Eosinophilic Lung Diseases*. AJR Am J Roentgenol, 2017. **208**(5): p. 1002-1010.
254. Philit, F., et al., *Idiopathic acute eosinophilic pneumonia: a study of 22 patients*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **166**(9): p. 1235-9.
255. Rhee, C.K., et al., *Clinical characteristics and corticosteroid treatment of acute eosinophilic pneumonia*. European Respiratory Journal, 2013. **41**(2): p. 402.
256. Cottin, V. and J.F. Cordier, *Eosinophilic lung diseases*. Immunol Allergy Clin North Am, 2012. **32**(4): p. 557-86.
257. Crowe, M., et al., *Chronic eosinophilic pneumonia: clinical perspectives*. Ther Clin Risk Manag, 2019. **15**: p. 397-403.
258. Ishiguro, T., et al., *The Long-term Clinical Course of Chronic Eosinophilic Pneumonia*. Intern Med, 2016. **55**(17): p. 2373-7.
259. Oyama, Y., et al., *Efficacy of short-term prednisolone treatment in patients with chronic eosinophilic pneumonia*. Eur Respir J, 2015. **45**(6): p. 1624-31.
260. Shin, Y.S., et al., *Successful treatment of chronic eosinophilic pneumonia with anti-IgE therapy*. J Korean Med Sci, 2012. **27**(10): p. 1261-4.
261. Domingo, C. and X. Pomares, *Can omalizumab be effective in chronic eosinophilic pneumonia?* Chest, 2013. **143**(1): p. 274.
262. To, M., et al., *A case of chronic eosinophilic pneumonia successfully treated with mepolizumab*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2018. **6**(5): p. 1746-1748.e1.
263. Lin, R.Y., T.P. Santiago, and N.M. Patel, *Favorable response to asthma-dosed subcutaneous mepolizumab in eosinophilic pneumonia*. J Asthma, 2019. **56**(11): p. 1193-1197.

264. Swigris, J.J., et al., *Lymphoid interstitial pneumonia: a narrative review*. Chest, 2002. **122**(6): p. 2150-64.
265. Cosgrove GP, S.M., *Lymphocyttoplasmic infiltrations of the lung*. In: *Interstitial Lung Disease*. People's Medical Publishing House, ed. P.s.M.P. House. Vol. 5th ed. 2011.
266. Rao, N., A.C. Mackinnon, and J.M. Routes, *Granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease: a spectrum of pulmonary histopathologic lesions in common variable immunodeficiency--histologic and immunohistochemical analyses of 16 cases*. Hum Pathol, 2015. **46**(9): p. 1306-14.
267. Johkoh, T., J. Fukuoka, and T. Tanaka, *Rare idiopathic intestinal pneumonias (IIPs) and histologic patterns in new ATS/ERS multidisciplinary classification of the IIPs*. Eur J Radiol, 2015. **84**(3): p. 542-546.
268. van Zyl-Smit, R.N., et al., *HIV associated Lymphocytic Interstitial Pneumonia: a clinical, histological and radiographic study from an HIV endemic resource-poor setting*. BMC Pulmonary Medicine, 2015. **15**(1): p. 38.
269. Panchabhai, T.S., C. Farver, and K.B. Highland, *Lymphocytic Interstitial Pneumonia*. Clin Chest Med, 2016. **37**(3): p. 463-74.
270. Chen, B., et al., *[Idiopathic lymphoid interstitial pneumonia: a report of 3 cases and literature review]*. Zhonghua Nei Ke Za Zhi, 2008. **47**(6): p. 486-90.
271. Louza, G.F., et al., *Lymphocytic interstitial pneumonia: computed tomography findings in 36 patients*. Radiol Bras, 2020. **53**(5): p. 287-292.
272. Saito, M., et al., *A pathologically proven case of adult-onset HIV-related lymphocytic interstitial pneumonia with acute exacerbation treated with steroid and antiretroviral therapy*. J Infect Chemother, 2015. **21**(12): p. 868-72.
273. Hashisako, M. and J. Fukuoka, *Pathology of Idiopathic Interstitial Pneumonias*. Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med, 2015. **9**(Suppl 1): p. 123-33.
274. Ripamonti, D., et al., *Resolution of lymphocytic interstitial pneumonia in a human immunodeficiency virus-infected adult following the start of highly active antiretroviral therapy*. Scand J Infect Dis, 2003. **35**(5): p. 348-51.
275. Raghu G Auid- Orcid: --- Fau - Remy-Jardin, M., et al., *Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline*. (1535-4970 (Electronic)).
276. Wijsenbeek, M., et al., *Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management*. Curr Med Res Opin, 2019. **35**(11): p. 2015-2024.
277. Collins, B.F. and G. Raghu, *Antifibrotic therapy for fibrotic lung disease beyond idiopathic pulmonary fibrosis*. Eur Respir Rev, 2019. **28**(153).
278. Cottin, V., *Treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases: a milestone in the management of interstitial lung diseases*. Eur Respir Rev, 2019. **28**(153).