

Số: 1005 /QĐ-BYT

Hà Nội, ngày 22 tháng 02 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 Thuận



HƯỚNG DẪN CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ BỆNH PHỔI MÔ KẼ

*(Ban hành kèm theo Quyết định số 1005/QĐ-BYT
ngày 22 tháng 02 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

BSCCKII. 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 Vân 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 (DLCO)	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 (Tranbronchial lung biopsy-TBLB).....	52
2.5.3. Sinh thiết xuyên thành phế quản bằng phương pháp áp lạnh (tranbronchial 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.	Tiền lượng 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.	Tiền lượng	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 - Lymphangiomyomatosis)	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

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 dây 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	Lymphangiomyomatosis	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

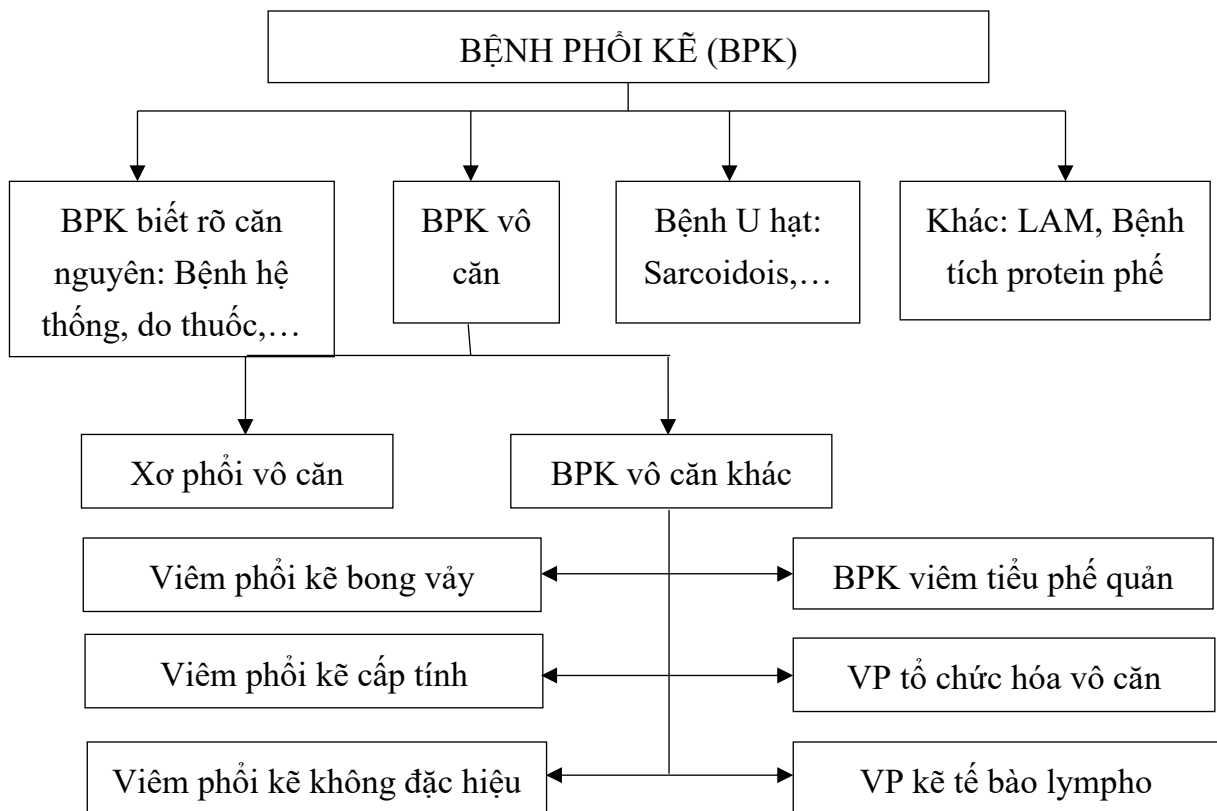
Cuối thế kỷ XIX, bác sỹ William Osler (BV Johns Hopkins) là người đầu tiên đề cập khái niệm “xơ hóa phổi”. Sau đó, các ca bệnh tổn thương mô kẽ và xơ hóa phổi được báo cáo, với nhiều đặc điểm rất đa dạng. Việc đưa ra một hệ thống phân loại bệnh phổi kẽ tương đối khó khăn với các khái niệm khác nhau.

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 hít
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.

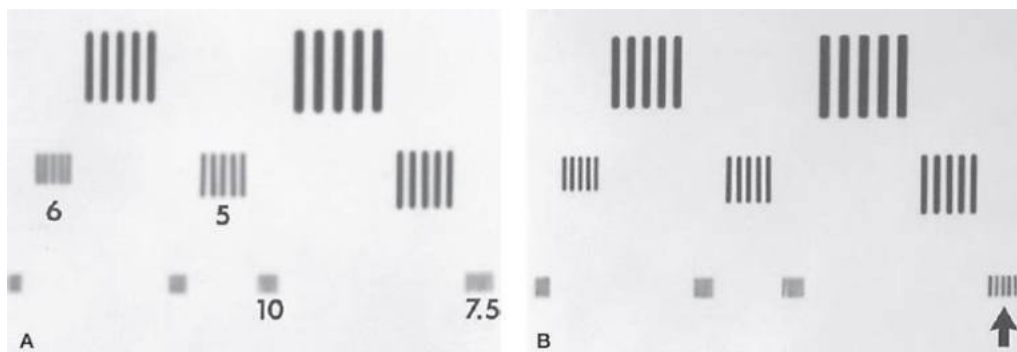
NB sarcoidosis có tổn thương phổi kẽ có tỷ lệ tử vong trong 10 năm là 15%, và 75% trường hợp tử vong ở NB sarcoidosis là liên quan đến tổn thương phổi [10]. Trong bệnh phổi kẽ do xơ cứng bì (SSc-ILD), 35% các trường hợp tử vong liên quan đến bệnh phổi kẽ và tỷ lệ tử vong trong 10 năm của SSc-ILD là 40% [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

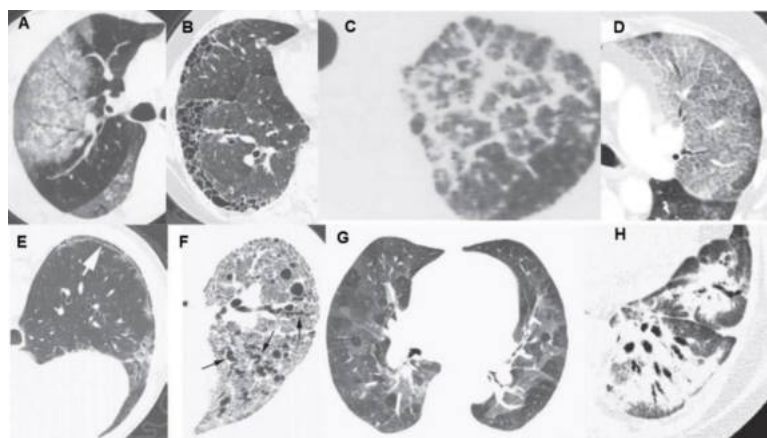
2.1.1. Khái niệm HRCT

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 chi 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 đồng đặc nhu mô phổi.



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

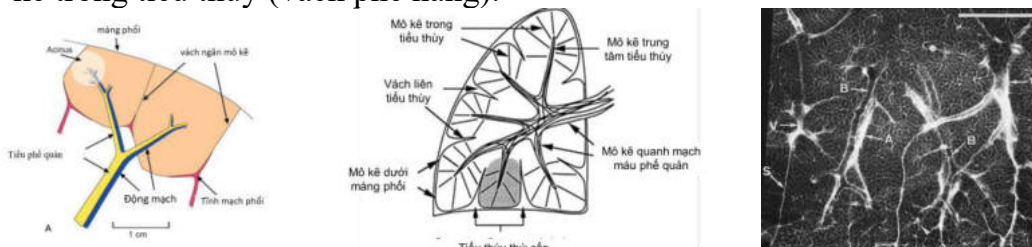
(A), xơ hóa dạng tổ ong (B), dày vách liên tiểu thùy (C), dày vách trong tiểu thùy (D), xơ hóa tổ chức kẽ dưới màng phổi (E), giãn phế quản do co kéo (F), Ứ khí phế nang (G) và đồng đặc nhu mô phổi dọc theo bó mạch phế quản (H) [18].

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

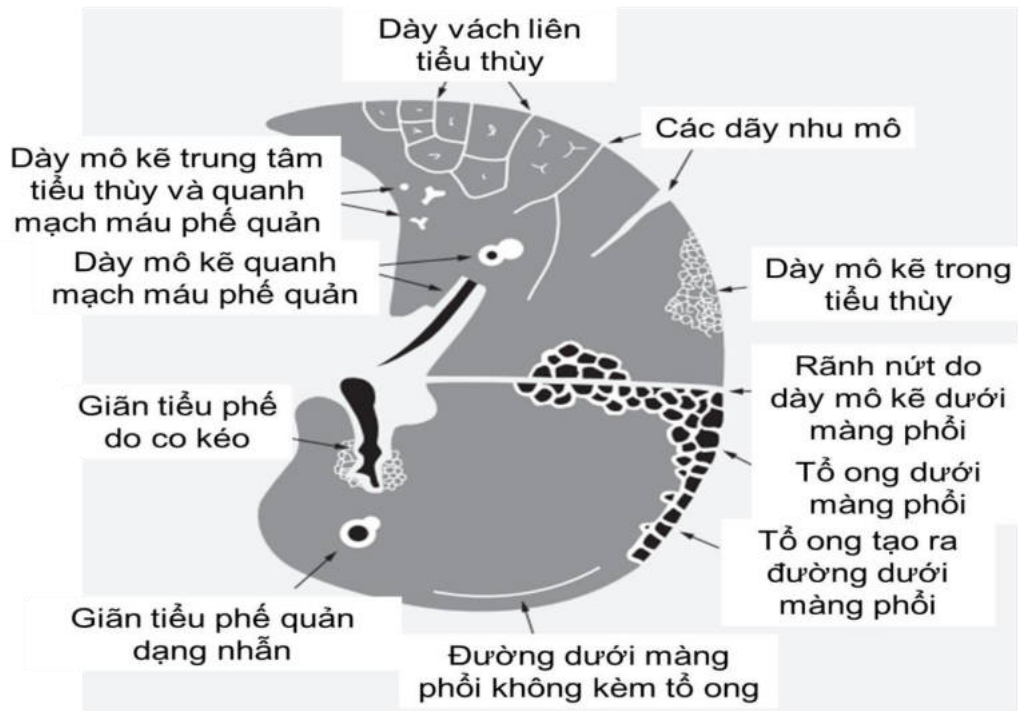
A: động mạch phổi, B: tiểu phế quản, S: vách liên tiểu thùy, V: tĩnh mạch phổi

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

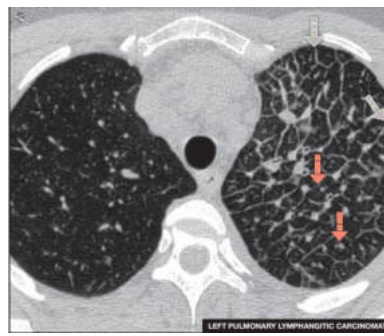
Vách ngăn tiểu thùy dày lên có thể nhìn thấy do sự hiện diện của dịch trong khoảng kẽ, thâm nhiễm tế bào, xâm nhập bởi các chất khác như amyloid, giãn bạch mạch hoặc xơ hóa [20]

- 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]



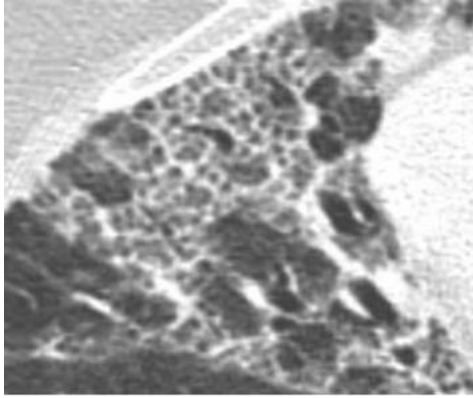
Hình 2.6. Dày vách liên tiểu thùy tạo hình đa giác kèm dày thành phế quản và nốt trung tâm tiểu thùy gợi ý tổn thương thâm nhiễm và viêm mạch bạch huyết do u các tính [19]



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 phần 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 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]

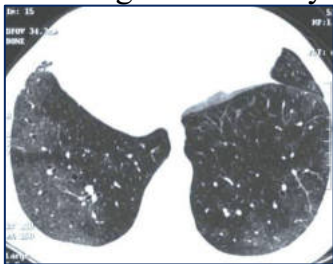
Tổn thương kính mờ và một số hình ảnh kết hợp

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.

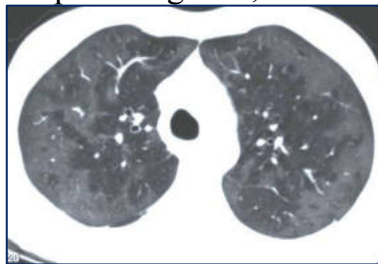
Có thể phân bố rải rác hoặc lan toả, vị trí tổn thương gợi ý nguyên nhân:

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

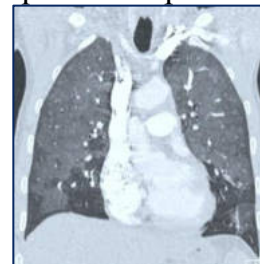
Phân bố trung tâm tiểu thùy: viêm phổi tăng cảm, viêm tiểu phế quản hô hấp



Hình 2.10. “kính mờ” rải rác [19]



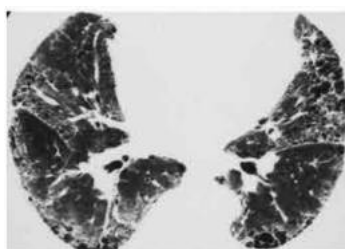
Hình 2.11. “kính mờ” lan toả (mặt phẳng ngang) [19]



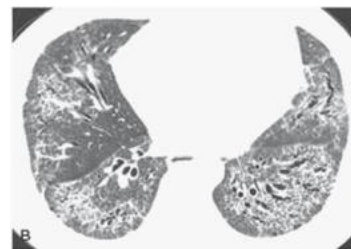
Hình 2.12. “kính mờ” lan toả (mặt phẳng đứng ngang) [19]



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]

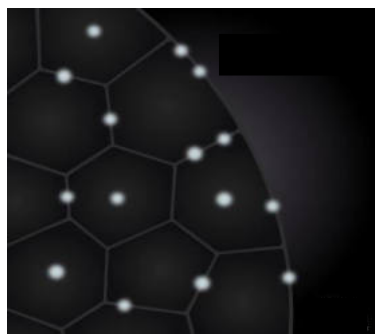
Tổn thương dạng nốt nhỏ

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

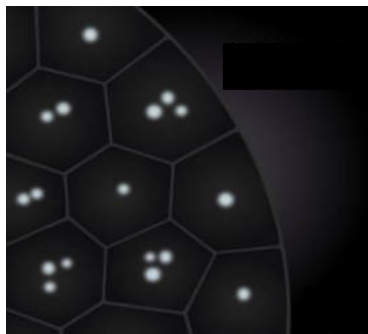
Sự phân bố của các nốt rất có ý nghĩa cho chẩn đoán phân biệt tổn thương tổ chức kẽ do nguyên nhân khác nhau:

- 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...).

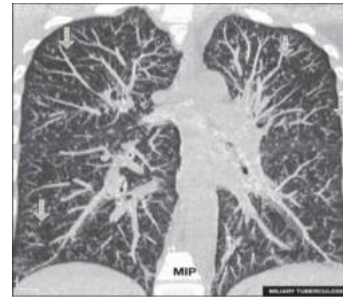
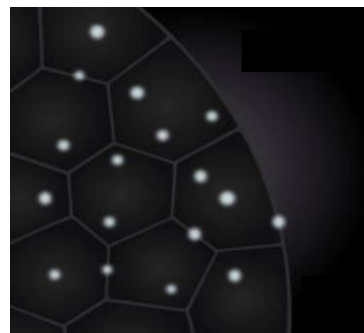
Phân bố ngẫu nhiên: lao kê, nhiễm nấm, di căn thể kê,...



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]

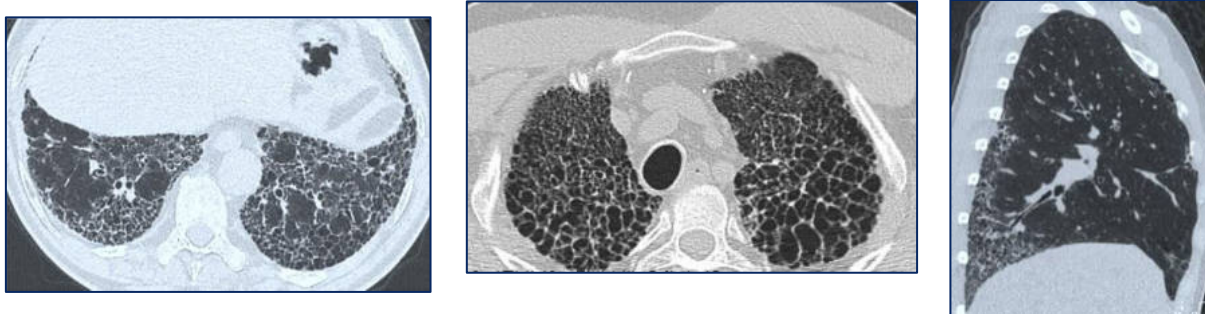


Hình 2.18. Phân bố ngẫu nhiên (lao kê) [19]

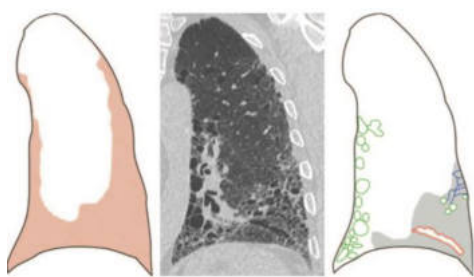
Tổn thương hình tổ ong

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].

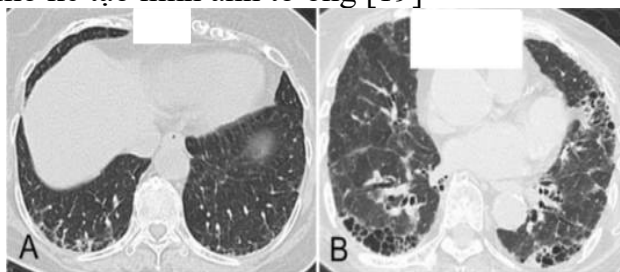
Về mặt bệnh lý, tổ ong được xác định bởi sự hiện diện của các nang nhỏ chứa khí, thường được lót bởi biểu mô phế quản và có thành dày bao gồm các mô xơ dày đặc. Trên HRCT, kén tổ ong thường có đường kính 2-10mm, mặc dù có thể lớn đến vài cm đường kính, vách rõ ràng, chiếm ưu thế ở vùng ngoại vi và dưới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

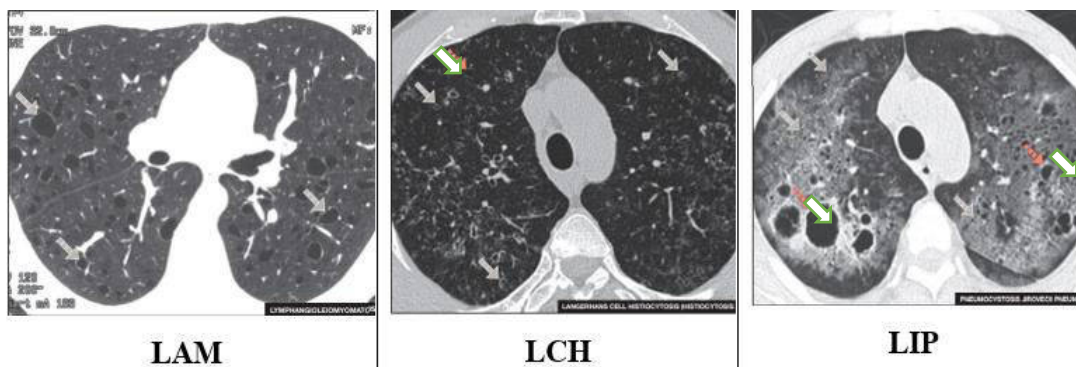
Giãn phế quản (PQ) co kéo

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 lưới 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 (mảng 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.

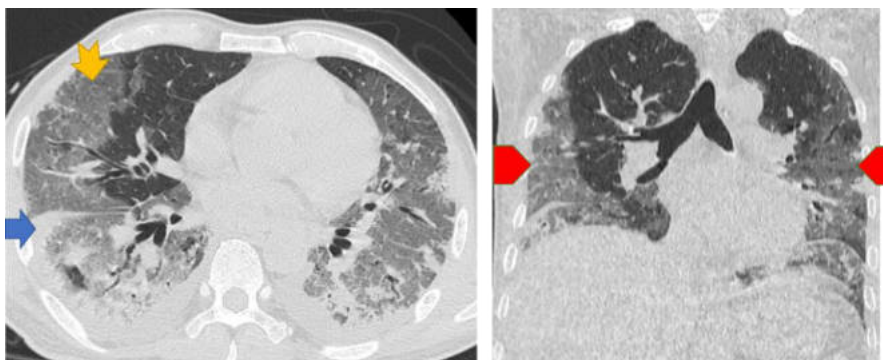
Trong một số trường hợp tổn thương có thể xuất hiện dưới dạng khối đơn độc giả u và phải phân biệt với ung thư phổi nguyên phát.

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].

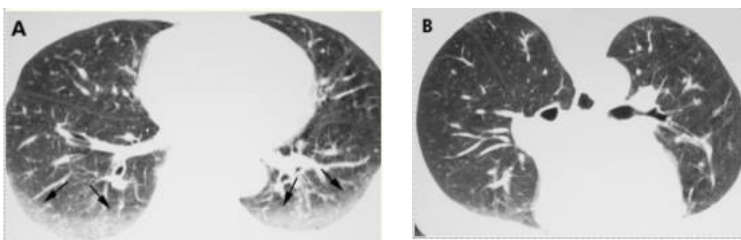
Các tư thế chụp HRCT gồm NB nằm ngửa hít vào tối đa hoặc NB nằm ngửa và chụp ở thì thở ra (nhằm phát hiện ứ khí phổi) hoặc NB nằm sấp, hít vào tối đa.

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?

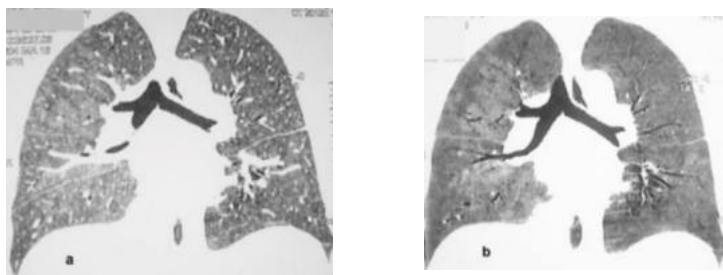
Trước tiên Bác sĩ chẩn đoán hình ảnh phải xác định những gì hiển thị trên HRCT có phải là tổn thương thật hay không. Các đặc điểm trên HRCT có thể chỉ do các yếu tố kỹ thuật hay do sự thay đổi bình thường gây ra. Ví dụ, hạn chế thông khí có thể tạo ra các ảnh giả tổn thương xẹp phổi dạng đường hoặc dạng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



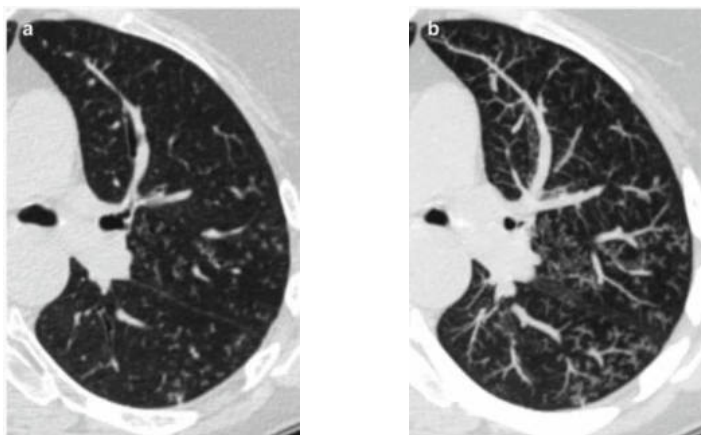
Hình 2.24. A- Chụp tư thế nằm ngửa, hít vào chưa hết, hình mờ vùng đáy thành sau (mũi tên đen); B-cùng NB đó khi nằm sấp trên bàn chụp, hít vào tối đa [26].

- 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 vi 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 tỏa 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.

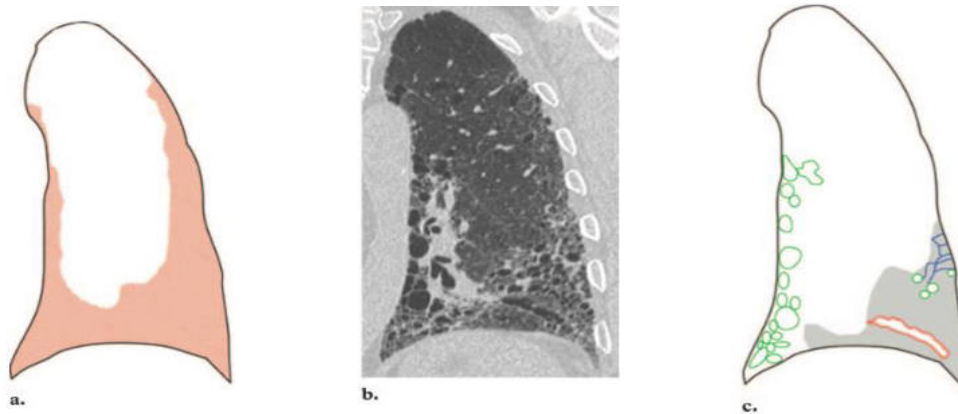
Bệnh lý có khả năng là gì? Có phải UIP không?

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.

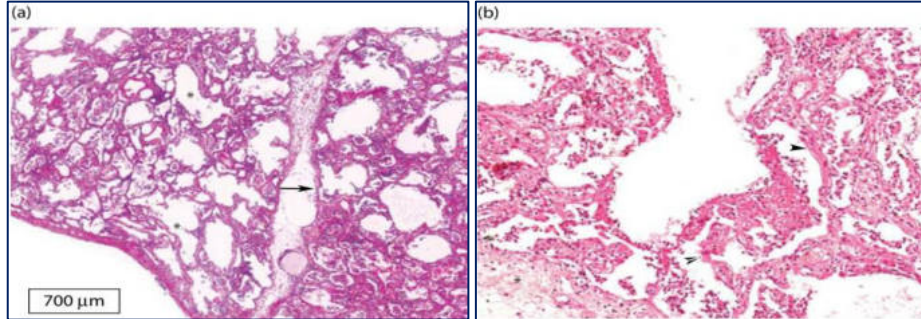
2.2.2. Các kỹ thuật chẩn đoán giải phẫu bệnh

- **Nhuộm thường qui:** Hematoxylin-Eosin, Papanicolaou, May-Grunwald-Giemsa, Liu...
- **Nhuộm đặc biệt:** Mucicarmin, Periodic acid-Schiff (PAS), Grocotte, 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.

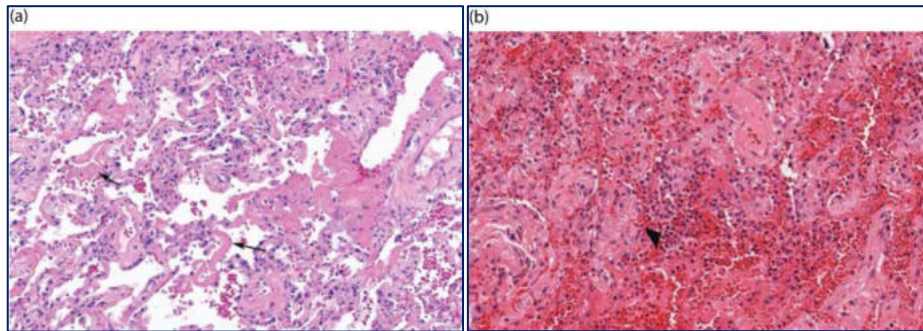
2.2.3. Các tổn thương cơ bản trong bệnh phổi kẽ

- **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

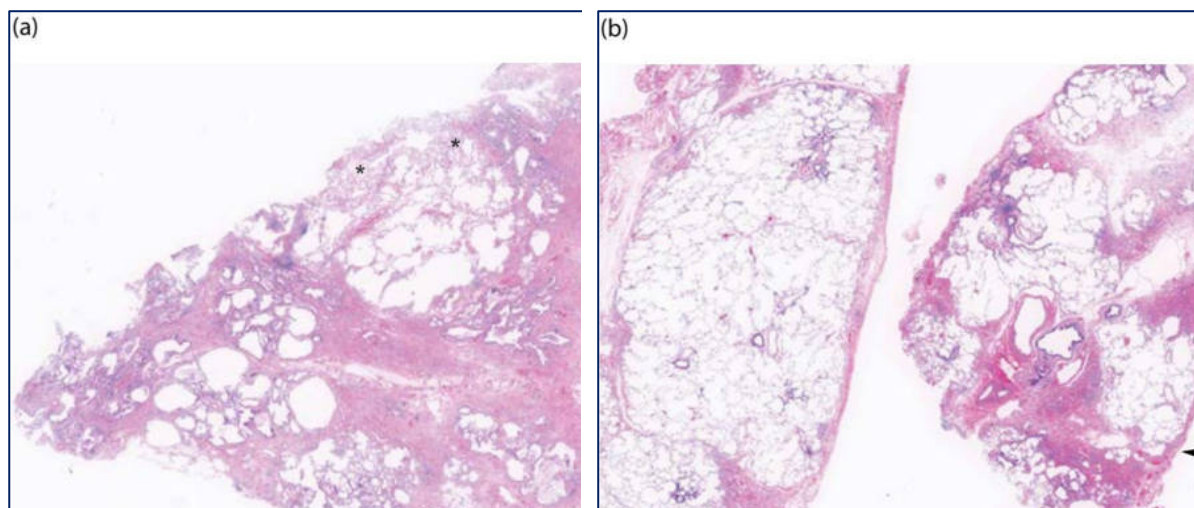
- (a) Bất thường lan tỏa với sự giãn rộng của các ống phế nang và của vách gian tiểu thùy (mũi tên).
- (b) Màng hyalin (mũi tên) và các túi phế nang bị xẹp [8]



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)...

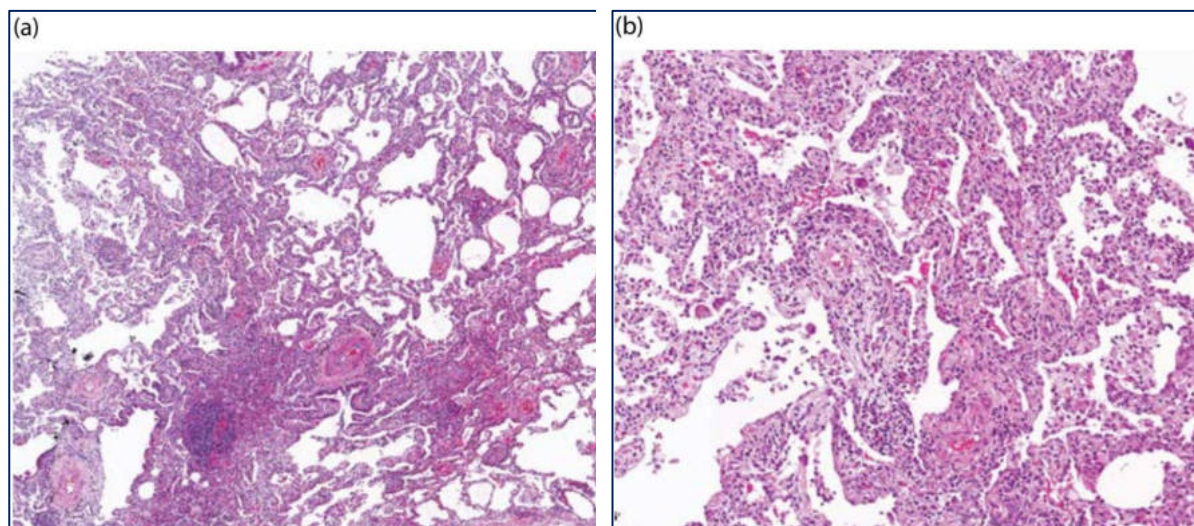


Hình 2.30. Viêm phổi kẽ thông thường (UIP)

(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 (dầu 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.



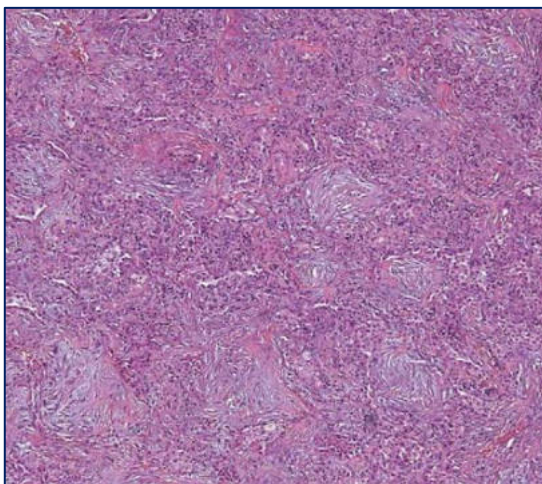
Hình 2.31. Viêm phổi kẽ không đặc hiệu, giàu tế bào

(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]

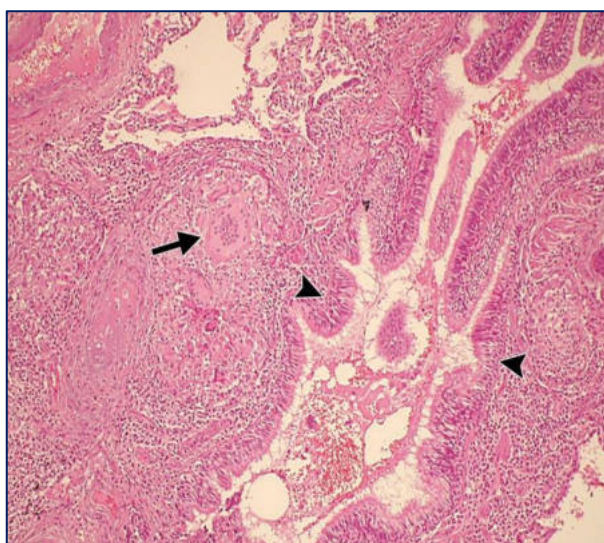
- **Lấp đầy phế nang (Alveolar Filling):** đặc trưng bởi sự hiện diện của tế bào hoặc vật thể khác lấp đầy phế nang. Tổn thương này điển hình trong viêm phổi tổ chức hóa. Ngoài ra, có thể gặp trong viêm phế quản - phổi nhiễm trùng (infectious

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]

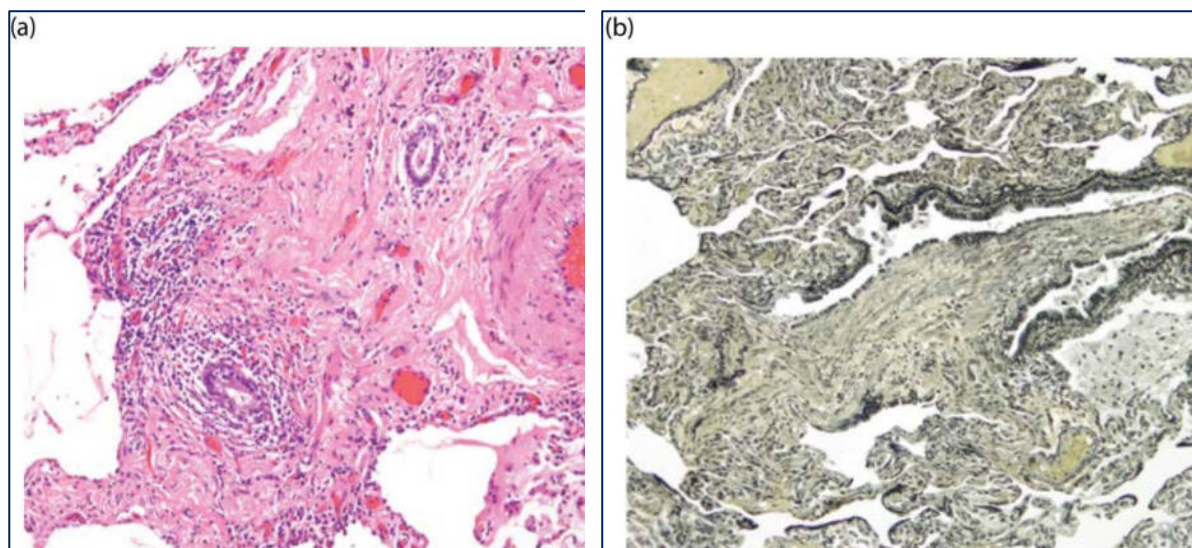
- **Tạo nốt (Nodules):** Sự hiện diện của các nốt rời rạc trong nhu mô phổi gợi ý nhiều chẩn đoán, bao gồm nhiễm trùng, u lành tính và ác tính, sarcoidosis, bệnh mô bào Langerhans ở phổi, các bệnh lý phế quản khác và bệnh u hạt Wegener ở phổi.



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)

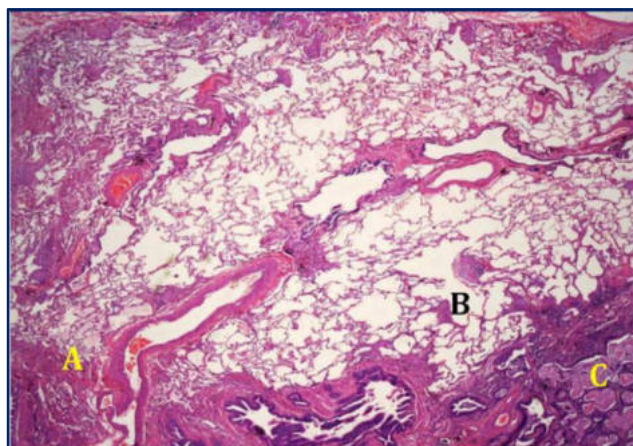
Các đặc điểm mô bệnh học của viêm phổi kẽ thông thường (UIP) bao gồm:

- 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
<ul style="list-style-type: none"> - 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. 	<ul style="list-style-type: none"> - 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 	<ul style="list-style-type: none"> - 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 	<ul style="list-style-type: none"> - 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.

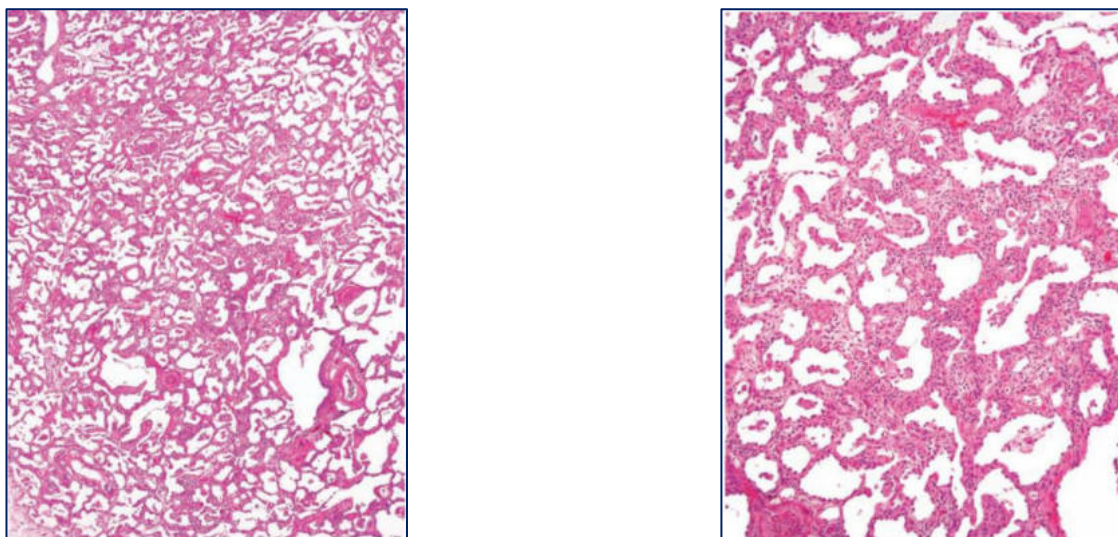
(B) Các ổ nguyên bào sợi xen kẽ mô phổi bình thường. (C) Hình ảnh tổ ong dạng nang nhỏ [34]

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

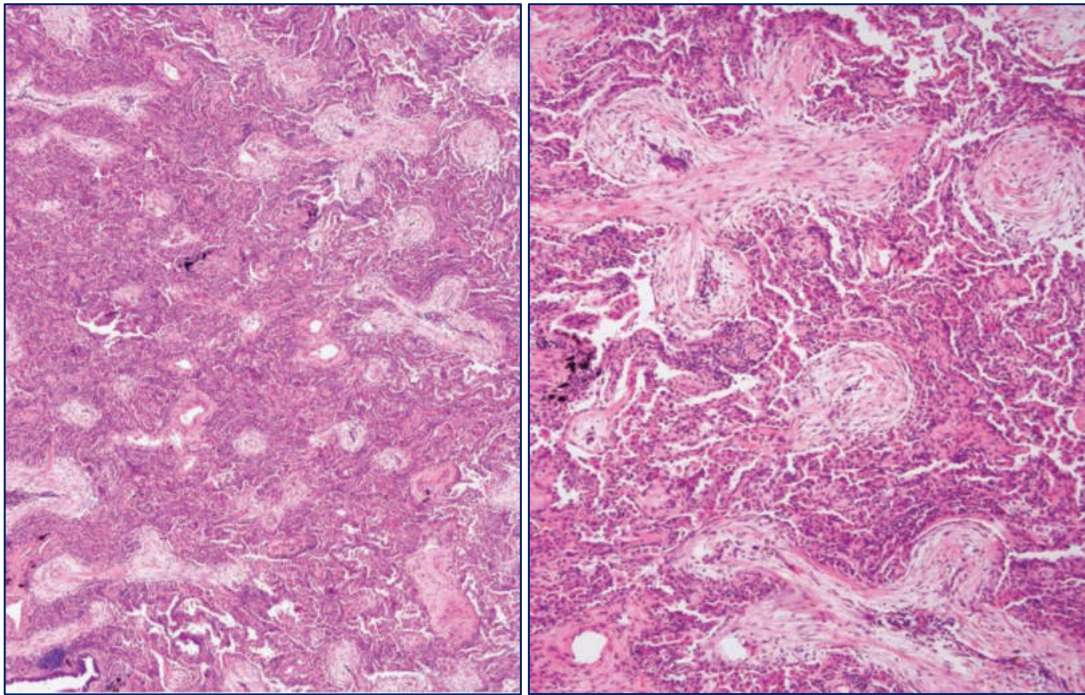
Viêm và xơ hóa chủ yếu ở các vách phế nang, không thấy hình ảnh biến dạng cấu trúc. [35]

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 tầng mỏng, 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 – DLCO) 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

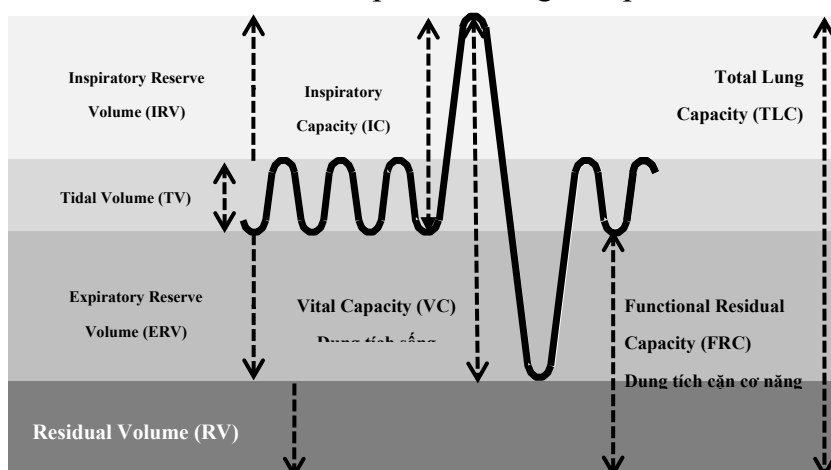
- + Giữa tỷ số Tiffeneau (FEV_1/VC) và Gaensler (FEV_1/FVC) phải chọn tỷ số nhỏ hơn.
- + Tỷ số Tiffeneau và Gaensler là chỉ số duy nhất đọc ở ngay trị số thực tế (Pre hoặc Post), không đọc ở phần trăm trị số dự đoán (% pred) như các chỉ số khác.
- + $FEV_1/(F)VC \geq 0.70$ ($\geq LLN$): không có hội 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 cận chức năng)	< ULN hoặc $\leq 120\%$ giá trị dự đoán
Thể tích cận (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.

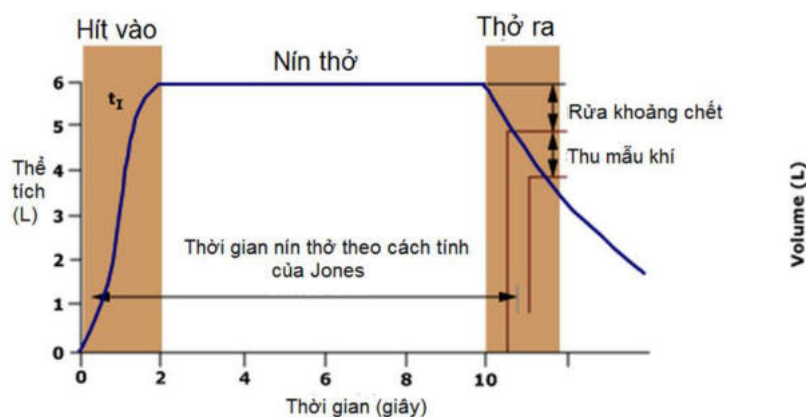
Phân loại mức độ rối loạn thông khí hạn chế theo giá trị của TLC với 3 mức: nhẹ, trung bình và nặng

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. Giảm đo 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. DLCO 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. DLCO 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 DLCO theo ATS/ERS 2005[36]

Độ nặng	% DLCO 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 SpO₂, 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 DLCO đơn thuần, giảm DLCO 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	<ul style="list-style-type: none"> •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 vẩy •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	<ul style="list-style-type: none"> •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	<ul style="list-style-type: none"> •Bệnh viêm tiểu phế quản tắc nghẽn •LAM •Sarcoidosis nội phế quản
Giảm D_LCO đơn thuần	<ul style="list-style-type: none"> •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), DLCO giảm trung bình đến nặng (< 50% dự đoán), và độ bão hòa oxy ($\geq 4\%$) khi thực hiện 6MWT. NB có SpO₂ < 88% khi thở khí trời và tăng P(A-a)O₂ > 30mmHg.

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, DLCO	(F)VC, DLCO, TLC
Tiên lượng	Hô hấp ký, DLCO	(F)VC (< 80%), DLCO (< 45%): tăng nguy cơ tử vong
Theo dõi	Hô hấp ký, DLCO mỗi 6-12 tháng, có thể thường xuyên hơn ở NB nặng	Sự sụt giảm: (F)VC (> 10%), DLCO (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 ú 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 chông 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 cóILD (~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 cóILD (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 cóILD, 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 bịILD.

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 đa 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 vàILD 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 bịILD 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 NBILD 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 NBILD, 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 lưới.

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.

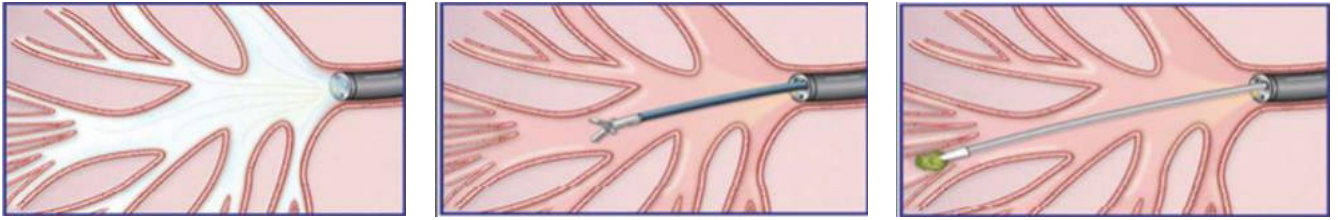
Giá trị chẩn đoán trong bệnh phổi kẽ[8]

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 (> 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 3x2x1 cm [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

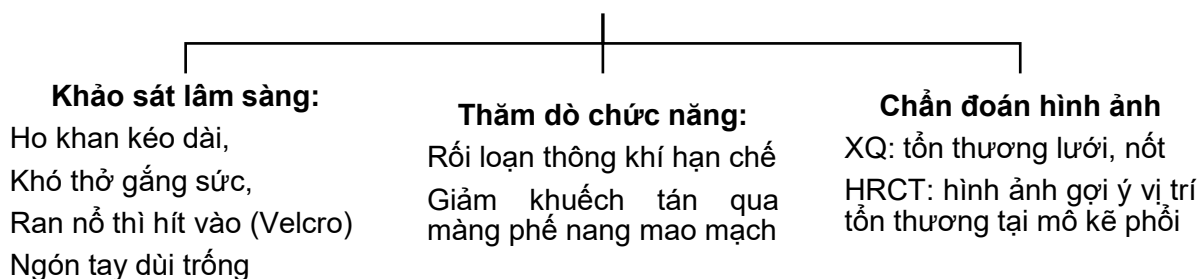
3.1. Những điểm then chốt

- 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.

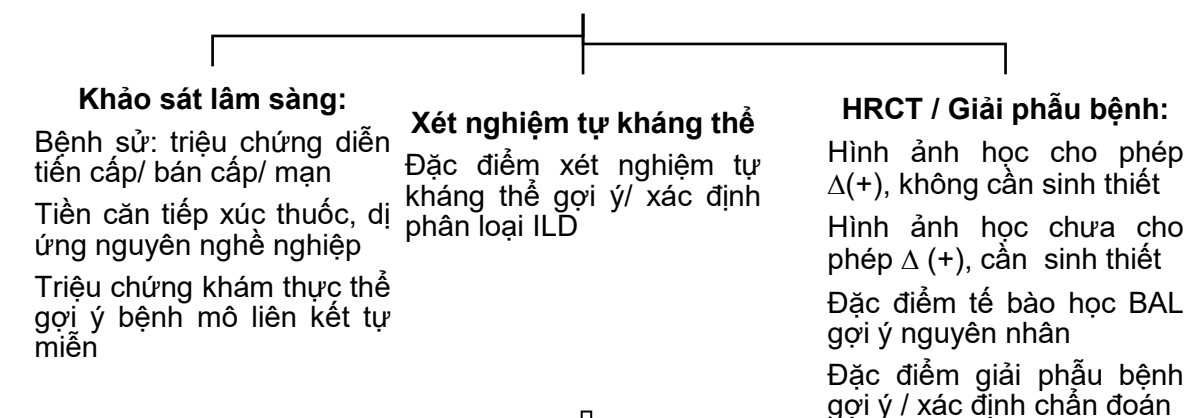
3.2. Nội dung chính

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**).

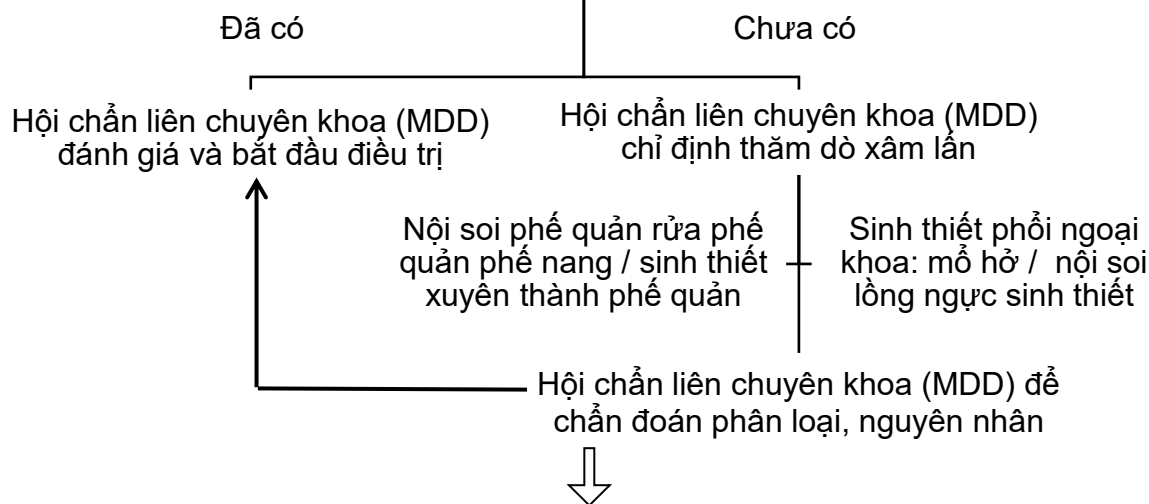
Bước 1: Chẩn đoán xác định ILD



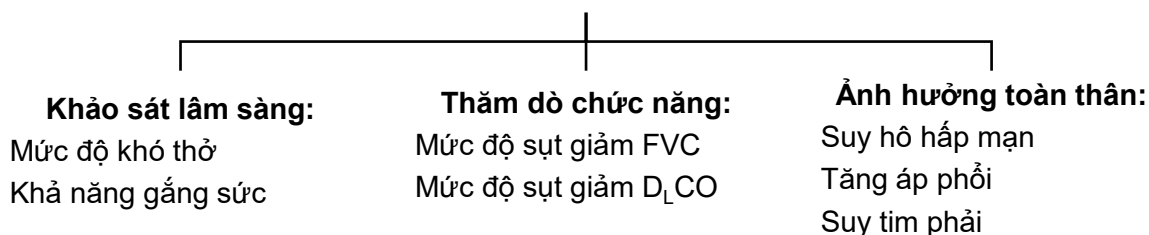
Bước 2: Chẩn đoán phân loại / nguyên nhân ILD



Phân loại được/ xác định nguyên nhân ILD



Bước 3: Chẩn đoán mức độ nặng ILD



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*

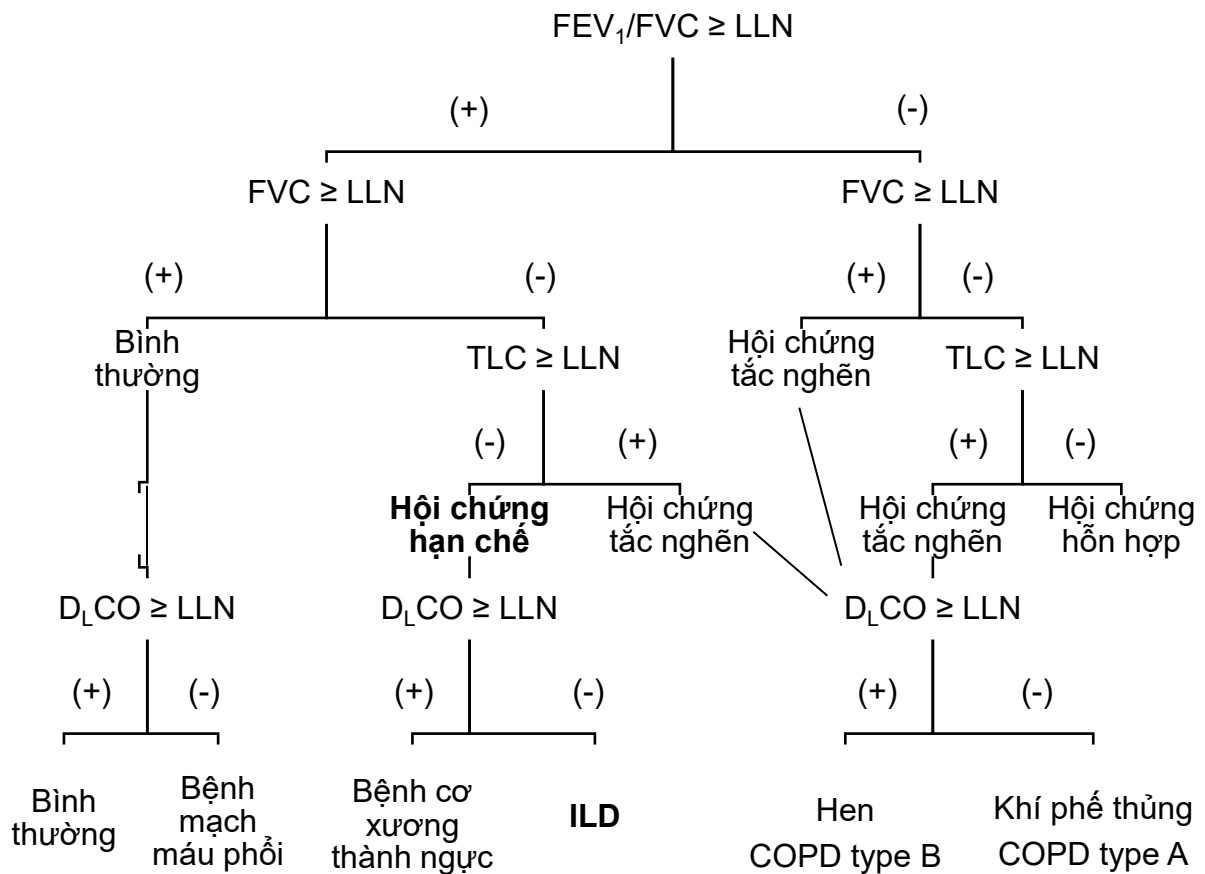
✓ *DLCO = Diffusing Capacity of the lungs for carbon monoxide = Khả năng khuếch tán CO của phổi*

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 lào 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 gôi 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 loạiILD. 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 ởILD 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 trênILD trong bệnh mô liên kết[60].

Khám thực thể lâm sàng cũng góp phần chẩn đoán phân loại và nguyên nhânILD: trênNBILD 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 trongILD. Một số trường hợp, HRCT cho phép định hướng nguyên nhânILD mà không cần phải sinh thiết phổi. Xem thêm mô tả hình thái tổn thươngHRCT tại các phần mô tả từng bệnhILD cụ thể và chỉ định sinh thiết phổi dựa trên hình ảnhHRCT 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 nguyênILD. Tuy nhiên, khi kết hợp với các đánh giá lâm sàng cùng với hình ảnhHRCT, một số xét nghiệm tự kháng thể cho phép xác lập chẩn đoán một số nguyên nhân gâyILD trong bệnh lý mô liên kết. Ý nghĩa và giá trị của các xét nghiệm tự kháng thể trong chẩn đoánILD 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 nhânILD 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 đoánILD.

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 củaNBILD 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?

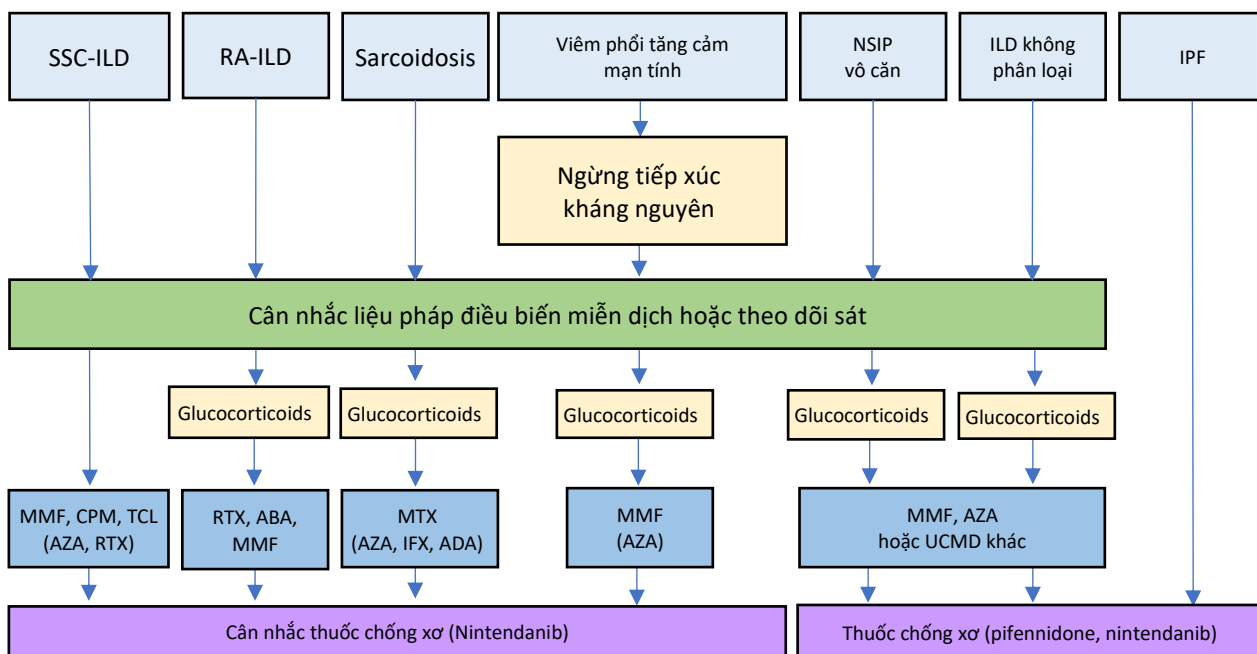
CHƯƠNG 4. CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ BỆNH PHỔI KẼ

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 kẽ 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 kẽ 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 kẽ:



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

Ký hiệu:

- SSC-ILD: Bệnh phổi kẽ trong bệnh xơ cứng bì toàn thể
- RA-ILD: Bệnh phổi kẽ 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 kẽ 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 bệnhILD, 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 khuyên 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

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 $\geq 20-25\%$ 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 NBILD có suy hô hấp mạn tính tăng CO₂ vì nó giúp giảm PaCO₂ và tăng PaO₂ ban ngày.[64]

- + Chống chỉ định: rối loạn tri giác hoặc kích thích, rối loạn huyết động, ngưng tim, PaO₂/FiO₂ < 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 FiO₂ để PaO₂ ≥ 60 mmHg. Áp lực hỗ trợ nên ≤ 25 cmH₂O để tránh chấn thương phổi do máy thở; EPAP nên ≤ 6-8 cmH₂O để tránh tràn khí màng phổi.
- **Thở máy xâm nhập:**
- + Chỉ định: khi PaO₂ vẫn chưa đạt ≥ 60 mmHg dù đã thở oxy qua mặt nạ với FiO₂ dao động từ 40-80% hoặc đã thở máy không xâm lấn hoặc đã thở HFNC; khi PaCO₂ > 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 NBILD 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

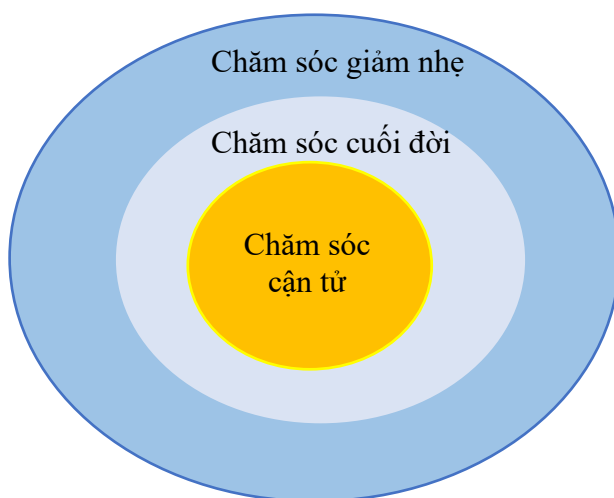
trước khi ghép phổi, cần được giải thích và chia sẻ với NB. Cần làm tất cả các biện pháp thích hợp để giảm thiểu các yếu tố nguy cơ xung quanh việc ghép phổi, từ đó có thể cải thiện kết quả lâu dài.

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 phần 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 ILD là không thể đoán trước, CSGN nên được thực hiện sớm để tối đa hóa chất lượng cuộc sống của NB.

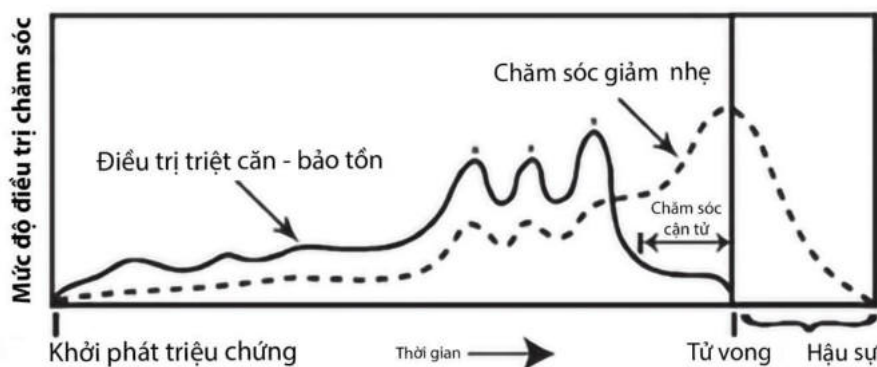
4.4.2. Chăm sóc giảm nhẹ - mục tiêu và giai đoạn

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 ILD, 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 ILD

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

	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 nõ 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
<ul style="list-style-type: none"> •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 	<ul style="list-style-type: none"> •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 	<ul style="list-style-type: none"> •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”) 	<ul style="list-style-type: none"> •Tổn thương gợi ý chẩn đoán khác gồm: •Kén. Thể khảm 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:

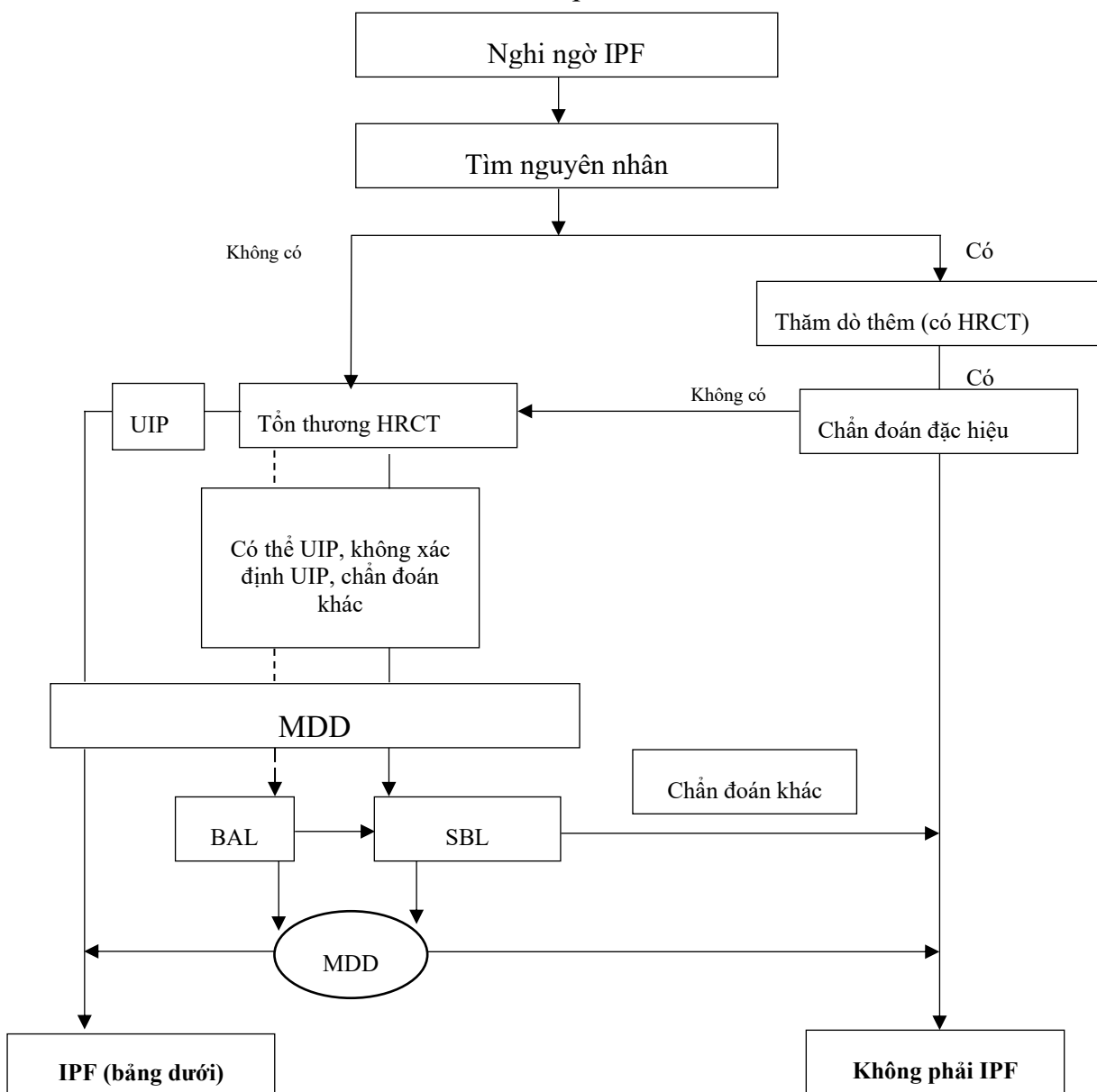
Các thăm dò khác như đo chức năng hô hấp, điện tim, siêu âm tim, các xét nghiệm máu không có vai trò trong chẩn đoán xác định IPF, nhưng giúp đánh giá toàn diện NB và theo dõi điều trị.

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”

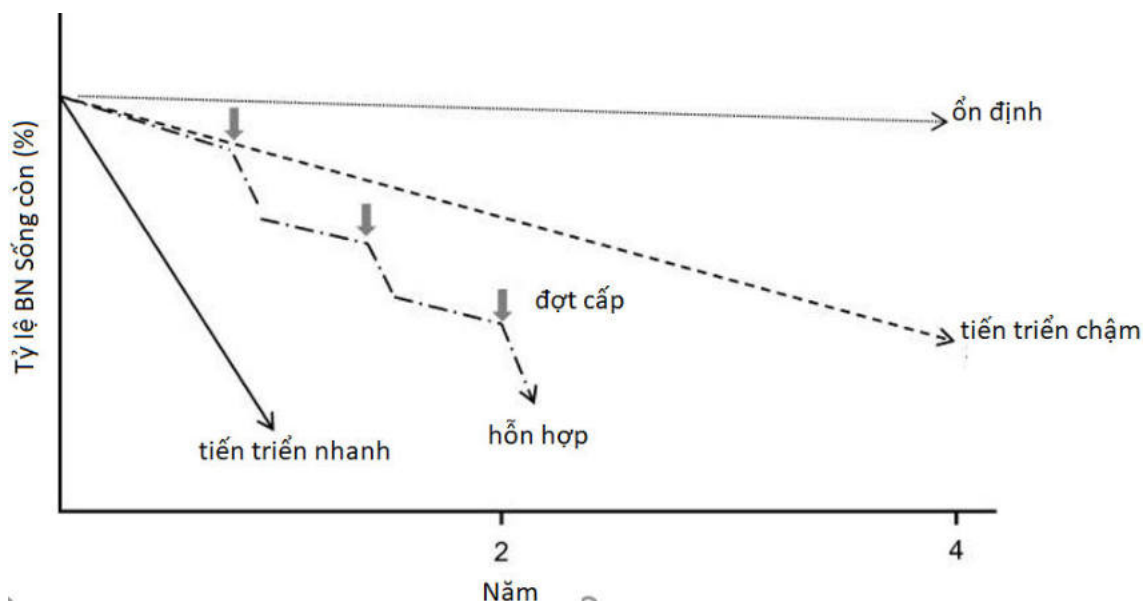
5.1.4. Ghép phổi

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]

G	Chỉ số	Điểm	Phân loại GAP			
			Giai đoạn	I	II	III
G	Nữ	0	Điểm	0 – 3	4 – 5	6 – 8
	Nam	1				
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%	1				
	< 50%	2				
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

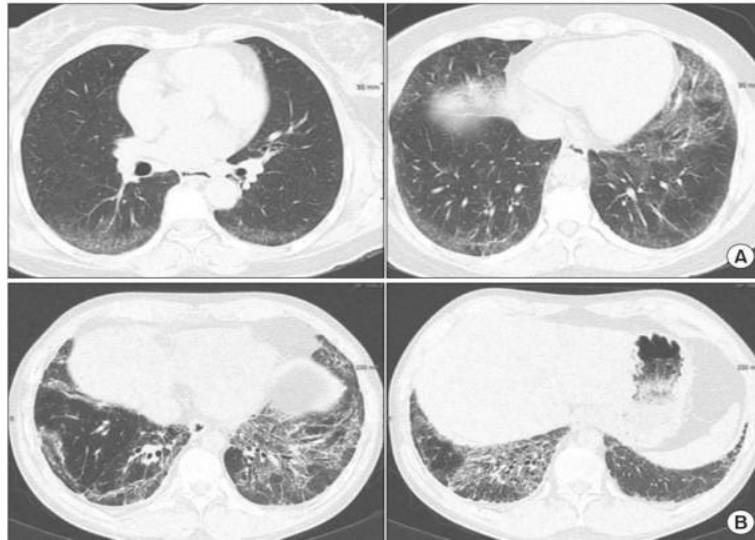
Chẩn đoán iNSIP cần phối hợp đa chuyên khoa, tập hợp các thông tin lâm sàng, hình ảnh học và mô bệnh học được thảo luận đồng thời và cần loại trừ NSIP do nguyên nhân khác.

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).

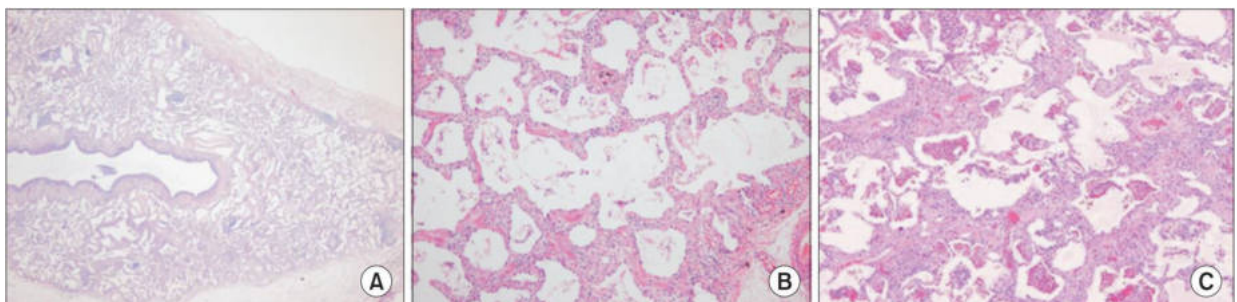
(A) Mặt cắt ngang: hình kính mờ khó thấy ở ngoại vi hai thùy dưới. (B) Mặt cắt ngang ở các thùy dưới hai phổi: hình lưới, kính mờ khó thấy và giãn phế quản co kéo dọc theo bó mạch phế quản hoặc dưới màng phổi [110].

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].

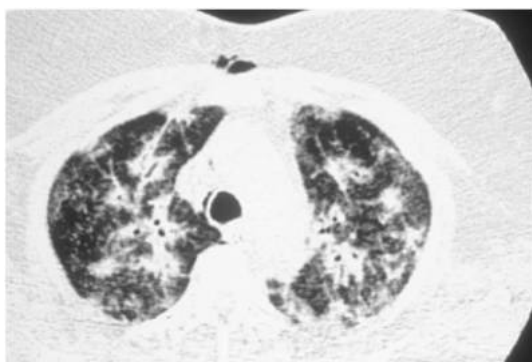
Khám toàn diện để loại trừ các bệnh lý nền có liên quan viêm phổi tổ chức hóa, như bàn tay thợ cơ khí gợi ý viêm da cơ hoặc hội chứng kháng synthetase [8].

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) phổi 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 phổi 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

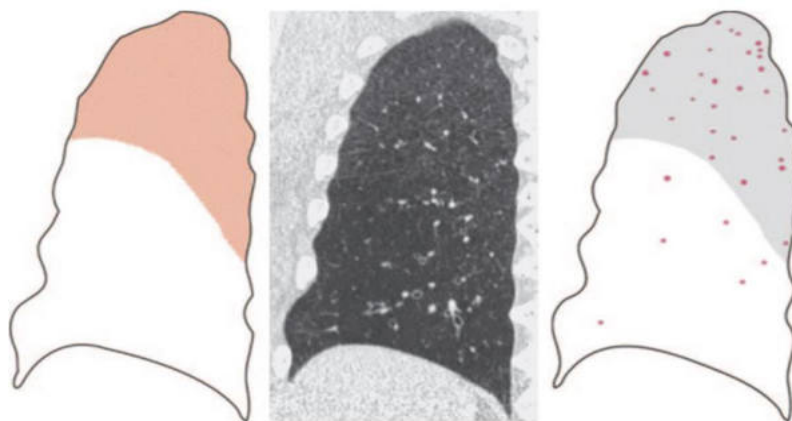
Lâm sàng

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].

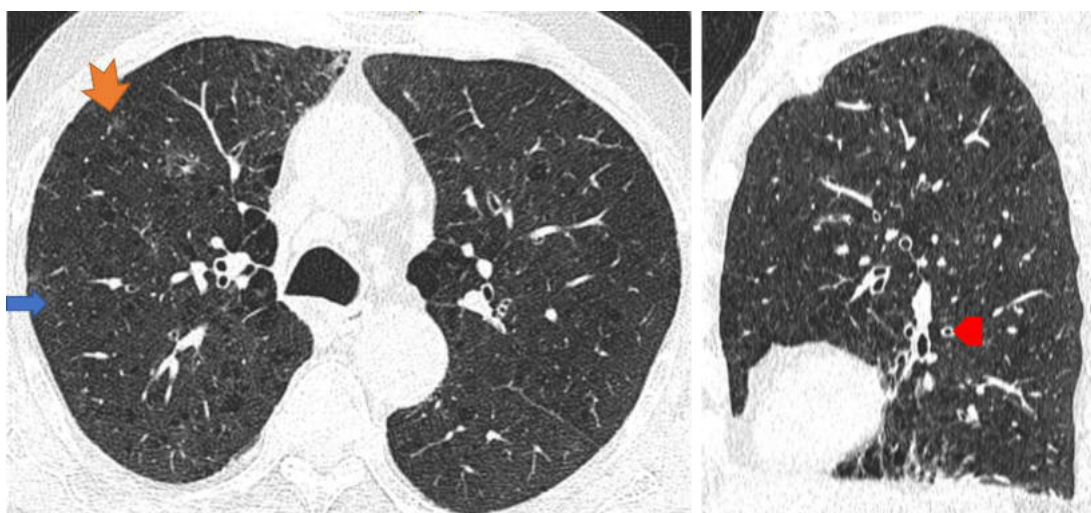
Cận lâm sàng

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

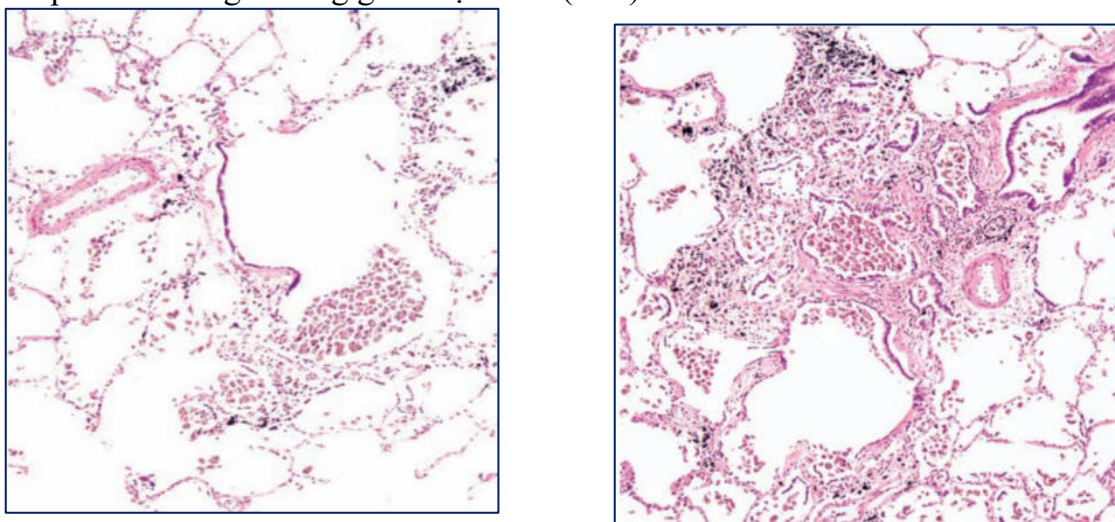
Xét nghiệm thành phần dịch rửa phế quản phế nang (BAL) ở NB RB-ILD thường không có khác biệt so với ở những người hút thuốc khỏe mạnh. Sinh thiết xuyên thành phế quản có thể hữu ích trong chẩn đoán phân biệt RB-ILD với viêm phổi quá tăng cảm (HP) hoặc bệnh sarcoidosis, nhưng không phải do bệnh phổi kẽ.

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

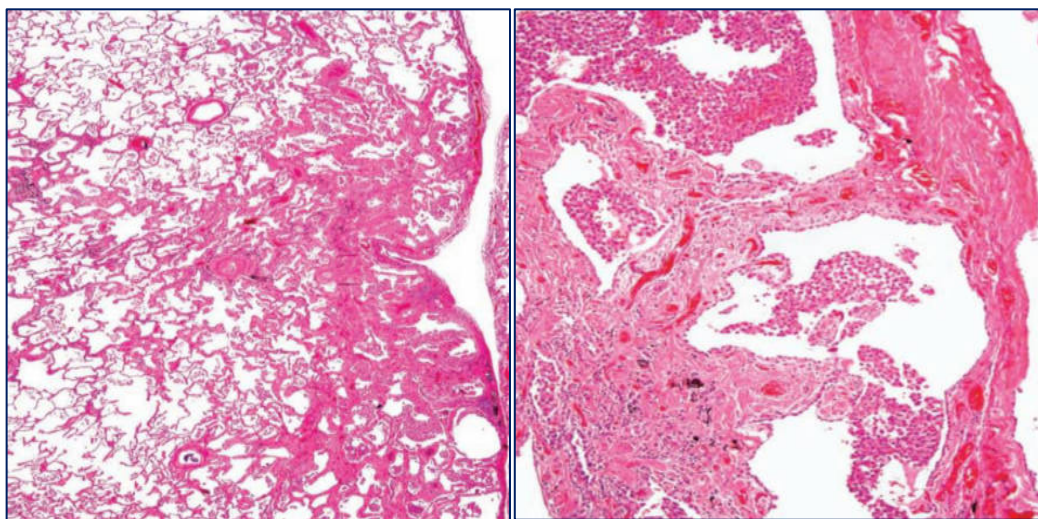
nhạt hoặc nâu nhạt. Các sắc tố trong đại thực bào hút thuốc có chứa silicat nhôm có nguồn gốc từ khói thuốc; nó có dạng hạt mịn khi nhuộm HE và có màu đỏ trên nền xanh của chất sắt. Sắc tố thuốc lá cần phân biệt với thể hemosiderin, thường là dạng hạt thô và ăn màu nhuộm sắt đậm.

- 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. Ô 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].

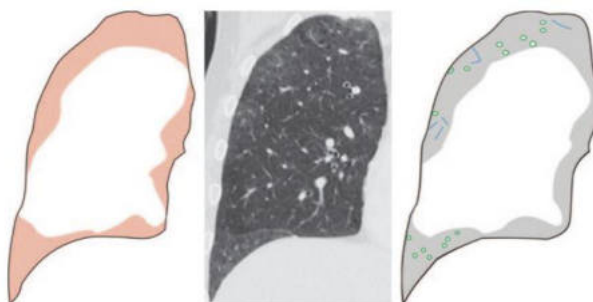
5.2.4.2. Triệu chứng lâm sàng[8]

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.

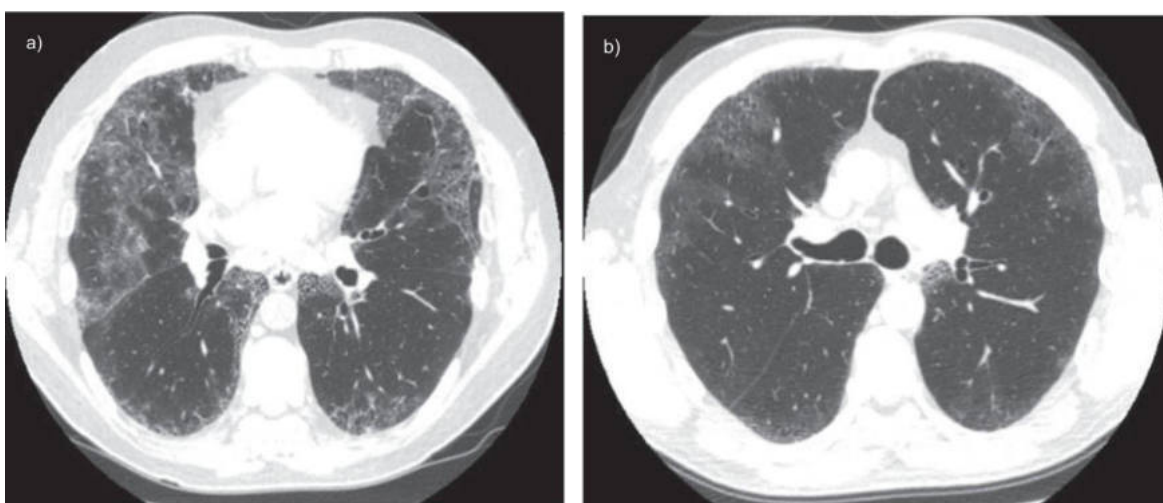
5.2.4.3. Chẩn đoán hình ảnh[8, 22]

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, mệt 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]

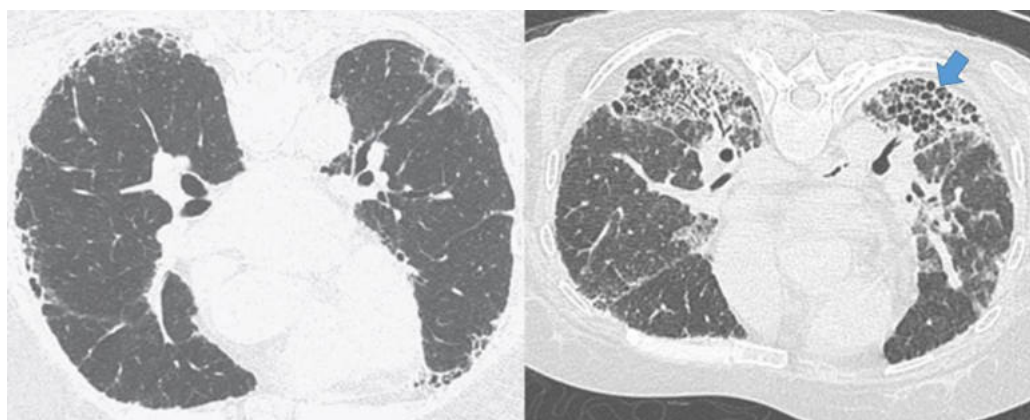
- Công thức máu có thể thấy các bất thường như tăng bạch cầu do nhiễm khuẩn, giảm bạch cầu (do thuốc), tăng bạch cầu ái toan (khả năng phản ứng thuốc)
- Xét nghiệm RF, anti-CCP và các tự kháng thể khác nếu cần. Hầu hết (>90%) NB RA kèm ILD có RF và anti-CCP dương tính.
- Các dấu ấn viêm như tốc độ lắng 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, kể 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 trể 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

Đôi 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.	
<i>Tổn thương khớp (0-5 điểm)</i>	
•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 gân, bàn ngón chân)	2
•4-10 khớp nhỏ (không tính khớp lớn)	3
•>10 khớp (ít nhất 1 khớp nhỏ)	5
<i>Huyết thanh học (0-3 điểm)</i>	
•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
<i>Đáp ứng viêm cấp (0-1 điểm)</i>	
•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 (vi 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 NBILD 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).

The 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 tế 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, nứt ngón... 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 dây 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

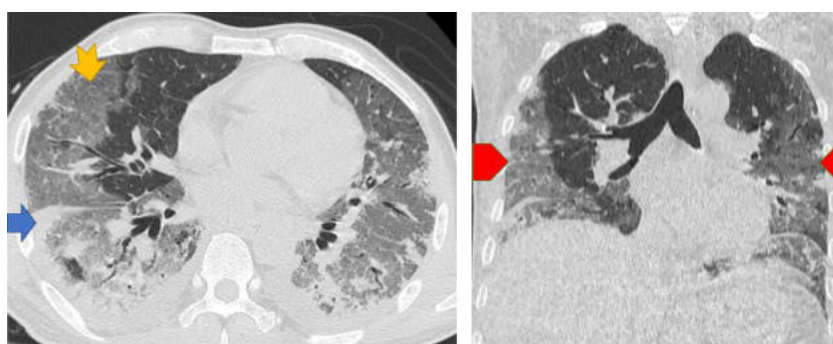
- Chụp Xquang phổi: Có độ nhạy và độ đặc hiệu thấp trong chẩn đoán và theo dõi sự tiến triển của bệnh phổi kẽ ở các NB viêm cơ tự miễn.
- Chụp HRCT: Giúp phát hiện sớm và chẩn đoán chính xác viêm phổi kẽ ở những NB viêm cơ tự miễn. Trên phim HRCT, các tổn thương nhu phổi thường không đồng

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.

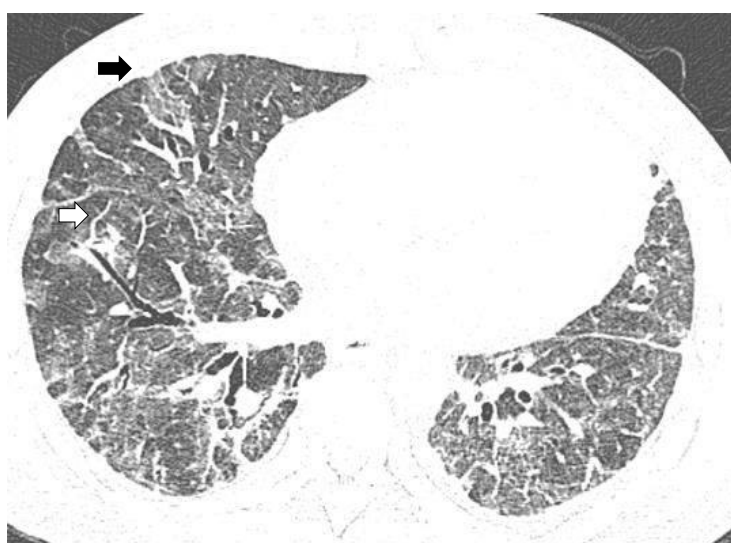
+ Hình ảnh NSIP với tổn thương kính mờ, sự dày lên ở xung quanh các mạch máu và phế quản, dày các tổ chức lưới. Những tổn thương khác như hình tổ ong, giãn phế quản khu trú ít gặp hơn. Trong viêm phổi tổ chức hóa, có những vùng đông đặc ở phổi kết hợp với bờ mạch máu- phế quản bị xóa. Sự kết hợp giữa 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)



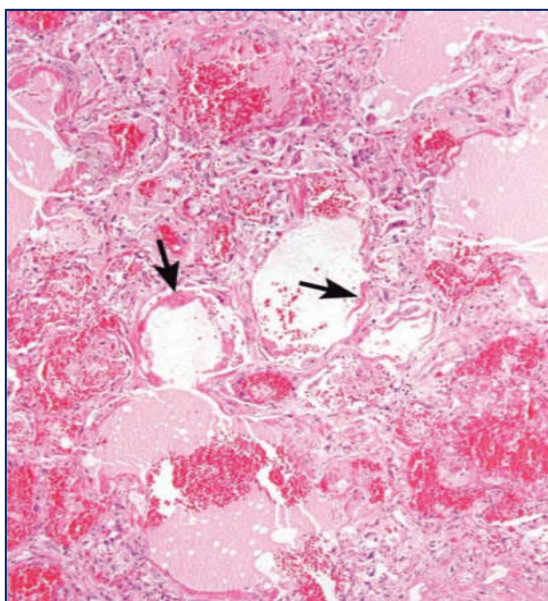
Hình 5.15. Hình ảnh tổn thương phổi trên HRCT ở NB viêm đa cơ / viêm da cơ: Tổn thương kính mờ (mũi tên màu đen) và đông đặc nhu phổi (mũi tên màu trắng)

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 cặn 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