

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

Glucocorticoid

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

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

Azathioprine

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

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

Methotrexat

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

Cyclosporine A

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

Tacrolimus

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

Mycophenolate mofetil

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

Liều lượng: 2- 3 g/ngày, đường uống.

Cyclophosphamide

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

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

Rituximab

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

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

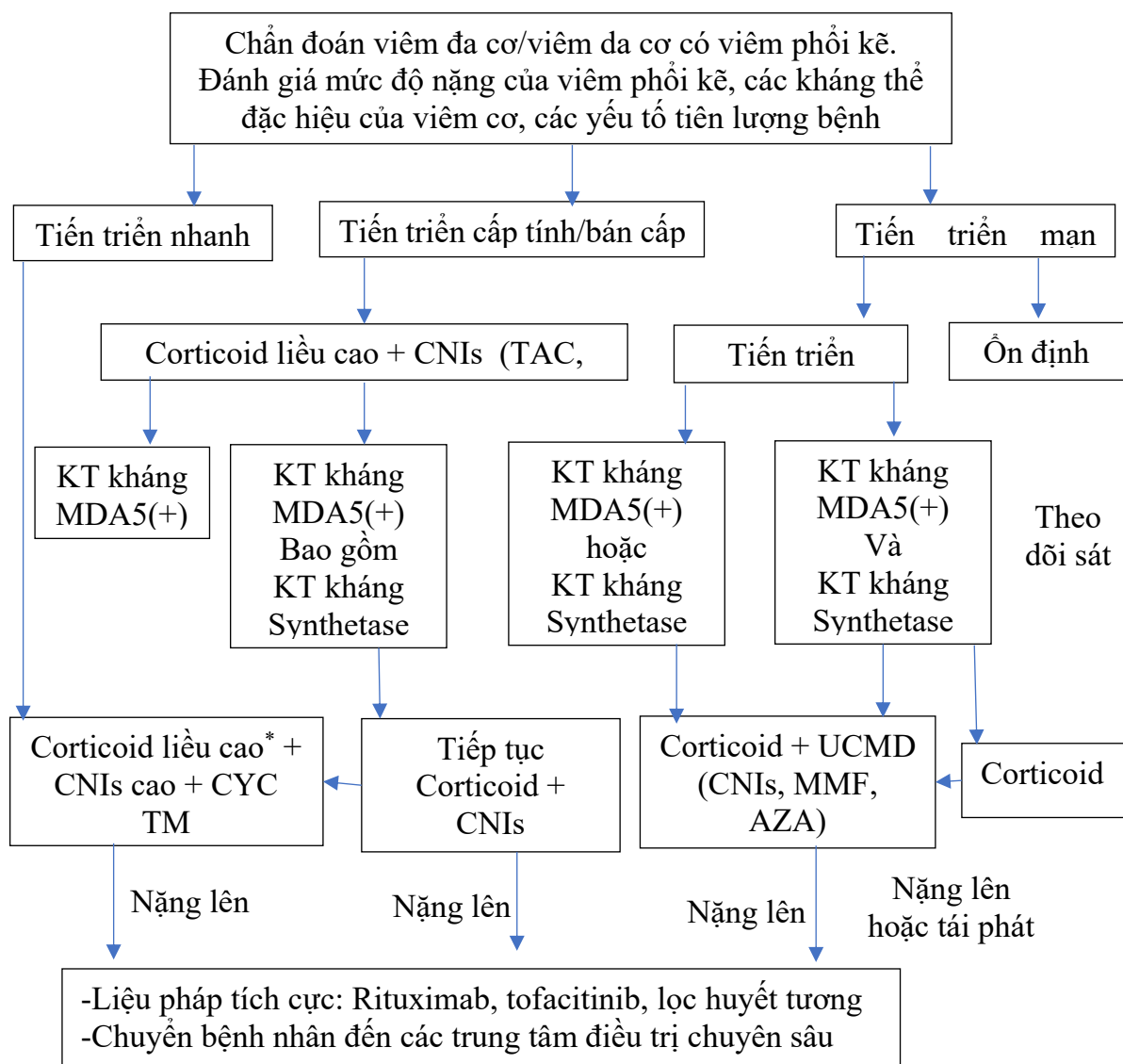
Sự kết hợp các thuốc ức chế miễn dịch trong điều trị viêm phổi kẽ ở NB viêm đa cơ và viêm da cơ

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

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

5.3.3.4. Tiên lượng

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



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

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

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

5.3.4.1. Khái niệm

Định nghĩa

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

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

Dịch tễ

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

Yếu tố nguy cơ

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

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

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

5.3.4.2.Chẩn đoán

Lâm sàng

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

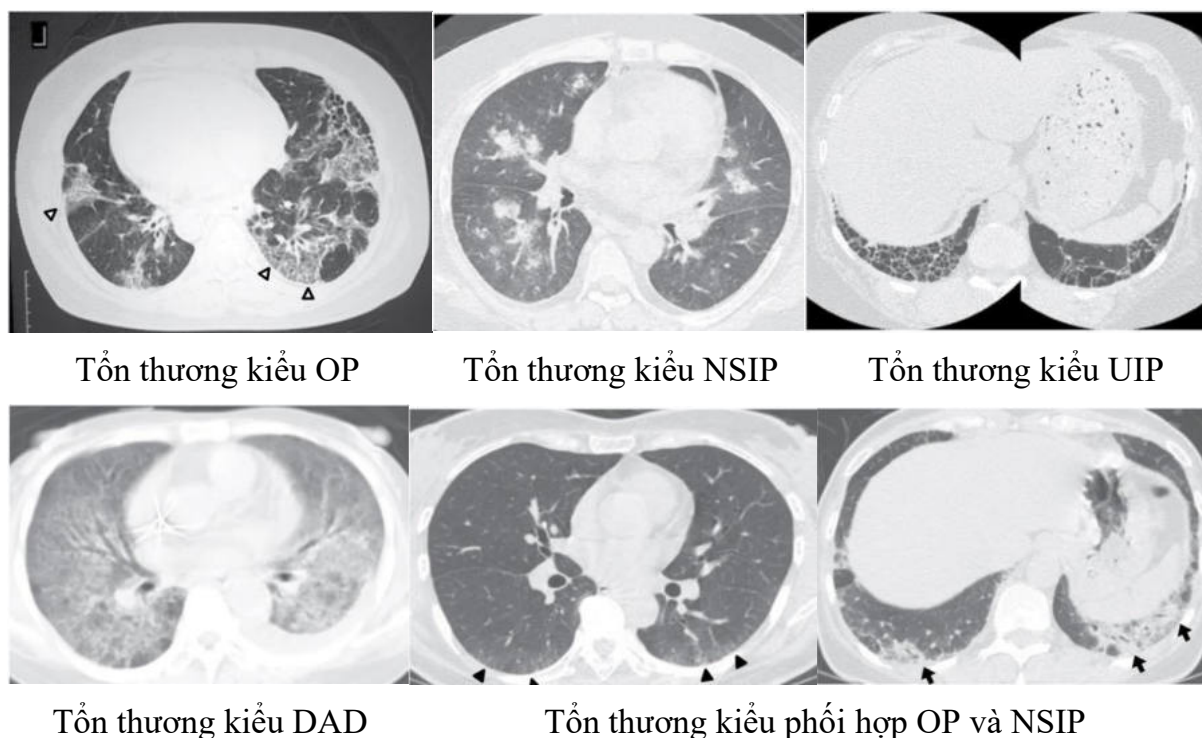
Dấu hiệu nghe tim phổi bất thường phổ biến nhất trong nhóm SLE-ILD là ran nổ ở phổi. Ran Velcro là ral điển hình của viêm phổi kẽ. Tuy nhiên, đa số NB viêm phổi kẽ không có triệu chứng tại phổi, trong nghiên cứu tại Trung Quốc, có đến 75,28 % nghe phổi không có bất thường[146].

HRCT

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

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

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



Tổn thương kiểu OP

Tổn thương kiểu NSIP

Tổn thương kiểu UIP

Tổn thương kiểu DAD

Tổn thương kiểu phối hợp OP và NSIP

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

(Nguồn: www.nature.com/scientificreports)**Giải phẫu bệnh**

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

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

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

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

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

5.3.4.3. Điều trị**Chăm sóc**

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

Điều trị thuốc

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

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

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

5.3.4.4. Tiên lượng

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

5.3.5. Bệnh phổi kẽ với đặc điểm tự miễn

5.3.5.1. Khái niệm

Định nghĩa[151]:

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

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

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

Dịch tế học[152]:

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

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

Sinh bệnh học[153]:

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

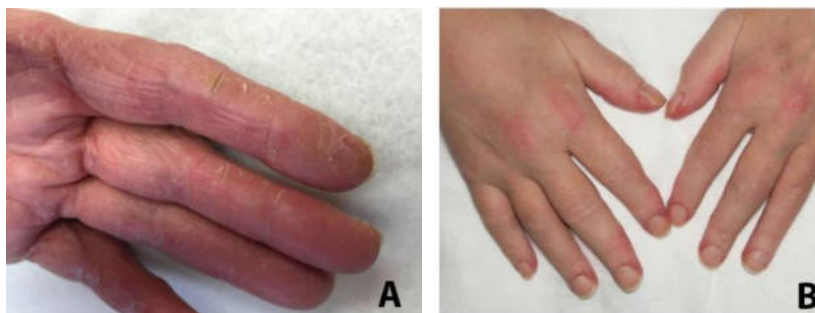
5.3.5.2. Chẩn đoán[154]

Triệu chứng lâm sàng:

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

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

5. Hiện tượng Raynaud
6. Phù ngón tay không giải thích được
7. Phát ban cố định ở mặt dưới của ngón tay không giải thích được (dấu hiệu Gottron)



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

Xét nghiệm huyết thanh:

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

1. Kháng thể kháng nhân (ANA: antinuclear antibody) hiệu giá $\geq 1: 320$, khuếch tán, đốm, đồng nhất hoặc
 - a) ANA nucleolar (bất kỳ hiệu giá nào) hoặc
 - b) ANA centromere (bất kỳ hiệu giá nào)
2. RF (Yếu tố thấp) $\geq 2 \times$ giới hạn trên của bình thường
3. Anti-CCP
4. Anti-dsDNA
5. Anti-Ro (SS-A)
6. Anti-La (SS-B)
7. Anti-ribonucleoprotein
8. Anti-Smith
9. Anti-topoisomerase (Scl-70)
10. Anti-tRNA synthetase (vd, Jo-1, PL-7, PL-12; EJ, OJ, KS, Zo, tRS)
11. Anti-PM-Scl
12. Anti-MDA-5

Chẩn đoán hình ảnh và mô bệnh học:

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

1. Chụp cắt lớp vi tính độ phân giải cao: có thể thấy các hình ảnh
 - a) Viêm phổi kẽ không đặc hiệu (NSIP: non-specific interstitial pneumonia)
 - b) Viêm phổi tổ chức hóa (OP: organizing pneumonia)

- c) Viêm phổi kẽ không đặc hiệu chồng lấp Viêm phổi tổ chức hóa
 - d) Viêm phổi kẽ lympho (LIP: lymphoid interstitial pneumonia)
2. Mô bệnh học qua sinh thiết phổi ngoại khoa: có thể thấy các hình ảnh
- a) Viêm phổi kẽ không đặc hiệu
 - b) Viêm phổi tổ chức hóa
 - c) Viêm phổi kẽ không đặc hiệu chồng lấp Viêm phổi tổ chức hóa
 - d) Viêm phổi kẽ lympho
 - e) Kết tập bạch huyết mô kẽ với trung tâm mầm
 - f) Thâm nhiễm lymphoplasmacytic lan tỏa (có hoặc không có nang bạch huyết)
3. Ảnh hưởng nhiều khoang (ngoài viêm phổi kẽ):
- a) Tràn dịch hoặc dày màng phổi không rõ nguyên nhân
 - b) Tràn dịch hoặc dày màng ngoài tim không rõ nguyên nhân
 - c) Bệnh lý nội tại đường hô hấp không giải thích được
 - d) Bệnh mạch máu phổi không rõ nguyên nhân

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

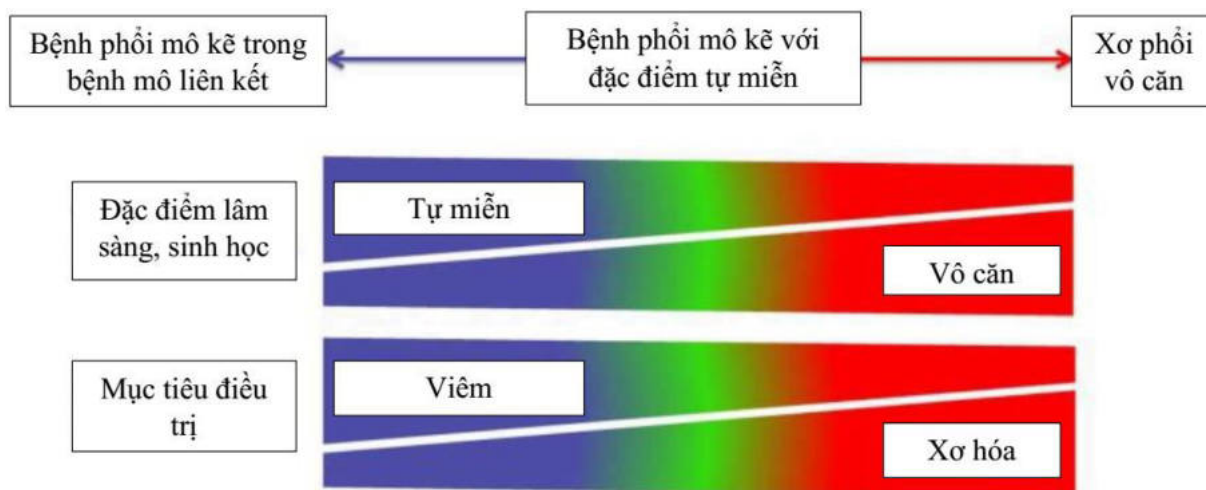
5.3.5.3. Điều trị [153]

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

Liệu pháp miễn dịch, chống xơ:

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

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



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

Các liệu pháp khác:

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

5.3.5.4. Tiên lượng[153]

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

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

5.4. Viêm phổi tăng cảm

5.4.1. Định nghĩa

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

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

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

5.4.2. Dịch tễ học:

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

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

5.4.3. Phân loại:

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

5.4.4. Triệu chứng và dấu hiệu

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

5.4.5. HRCT

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

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

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

HP không xơ hóa	Thẻ điển hình	Thẻ phù hợp	Thẻ ko XD
CHEST 2021	<p><u>Một trong</u> các dấu hiệu:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Nốt kính mờ trung tâm tiểu thùy, ranh giới không rõ lan tỏa toàn bộ các vùng phổi -Dấu hiệu “ba tỷ trọng” trên phim chụp thì hít vào -Hình khảm và bầy khí trên phim thì hít vào kèm theo nốt trung tâm tiểu thùy <p><u>Và:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Không có các dấu hiệu gợi ý chẩn đoán khác 	<p><u>Một trong</u> các dấu hiệu:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Nốt kính mờ trung tâm tiểu thùy nhưng <u>không phân bố lan tỏa và không kèm theo hình thể khảm hoặc bầy khí tiểu thùy</u> -Hình kính mờ lan tỏa hoặc thành mảng -Hình khảm hoặc bầy khí tiểu thùy không kèm theo nốt trung tâm tiểu thùy hoặc kính mờ <p><u>Và:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Không có các dấu hiệu gợi ý chẩn đoán khác 	
HP xơ hóa	Thẻ điển hình	Thẻ phù hợp	Thẻ ko XD
ATS/JRS/A LAT 2020	<p><u>Cần:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Xơ hóa phổi theo 1 trong 3 kiểu phân bố* <p><u>Và:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Ít nhất một dấu hiệu tổn thương đường dẫn khí nhỏ* 	Hình thái và/hoặc phân bố tổn thương xơ hóa không giống với dạng điển hình; các dấu hiệu xơ hóa có <u>kèm theo dấu hiệu của tổn thương đường thở nhỏ</u>	Hình thái tổn thương không tương đồng với HP điển hình hoặc phù hợp HP
CHEST 2021	<p><u>Dấu hiệu xơ phổi trên HRCT</u> kèm theo các dấu hiệu sau</p> <ul style="list-style-type: none"> -Nốt kính mờ trung tâm tiểu thùy, ranh giới không rõ lan tỏa toàn bộ các vùng phổi -Dấu hiệu “ba tỷ trọng” trên phim chụp thì hít vào <p><u>Và:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Không có các dấu hiệu gợi ý chẩn đoán khác 	<p><u>Dấu hiệu xơ phổi trên HRCT</u> kèm theo một trong các dấu hiệu:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Hình kính mờ lan tỏa hoặc thành mảng -Nốt kính mờ trung tâm tiểu thùy rải rác hoặc thành đám -Hình khảm hoặc bầy khí tiểu thùy nhưng không đủ để xếp vào HP xơ hóa điển hình <p><u>Và:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Không có các dấu hiệu gợi ý chẩn đoán khác 	Xơ hóa phổi nhưng không kèm theo các dấu hiệu gợi ý HP

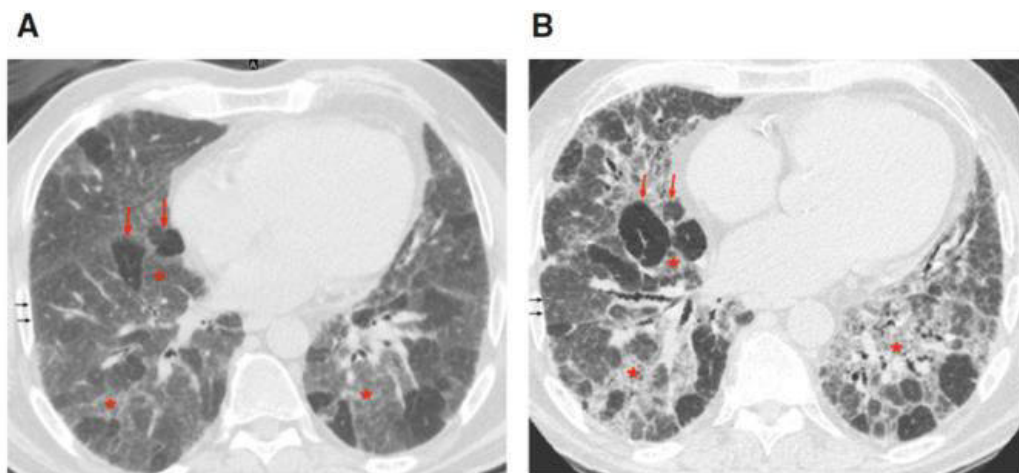
HP không xơ hoá

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

HP xơ hoá

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

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



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

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

5.4.6. Giải phẫu bệnh

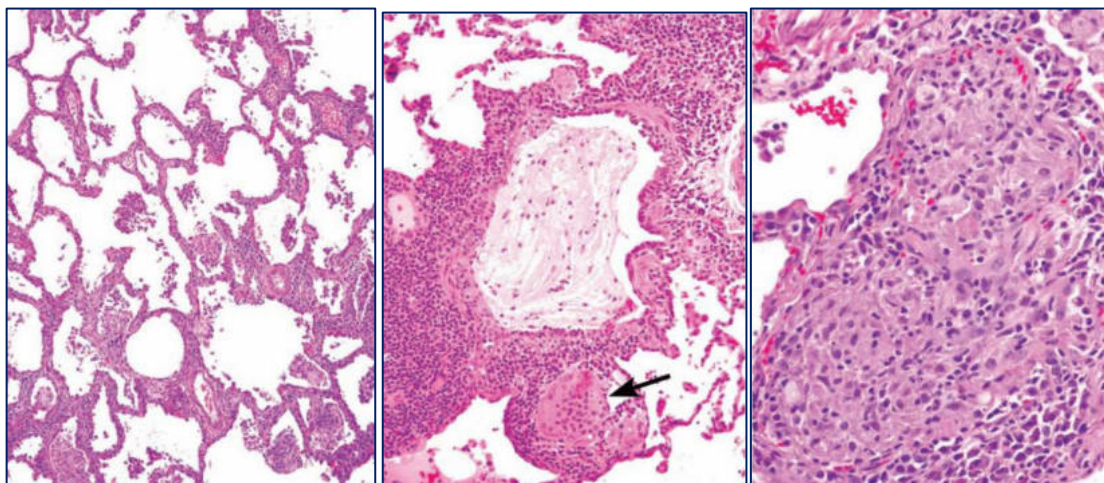
HP không xơ hoá – 3 biểu hiện kinh điển về mô học như sau[13]:

(1) Viêm phổi kẽ trung tâm tiểu thùy

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

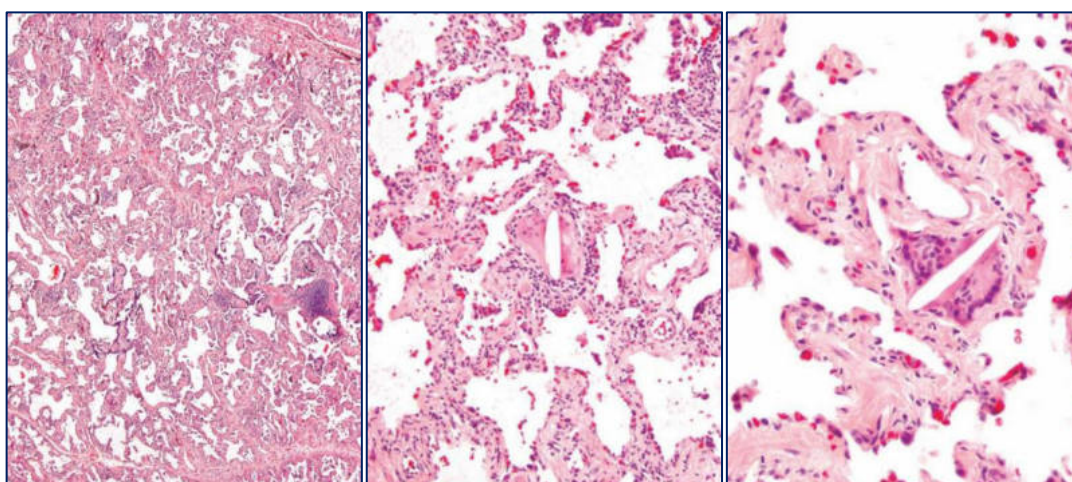
HP xơ hoá – Mô học của HP mạn xơ hoá có thể bao gồm các đặc tính như sau[13]:

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



Hình 5.21. Viêm phổi tăng cảm không xơ hóa

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



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

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

5.4.7. Các cận lâm sàng khác

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

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

5.4.8. Chẩn đoán:

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

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

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

5.4.9. Chẩn đoán phân biệt[13]

Cần chẩn đoán phân biệt HP thể xơ hóa với:

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

5.4.10. Điều trị[2]

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

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

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

5.4.11. Tiên lượng

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

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

5.5.1. Bệnh phổi kẽ do thuốc

5.5.1.1. Khái niệm

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

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

Yếu tố nguy cơ

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

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

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

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

Lâm sàng

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

Cận lâm sàng cơ bản

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

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

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

HRCT

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

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

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

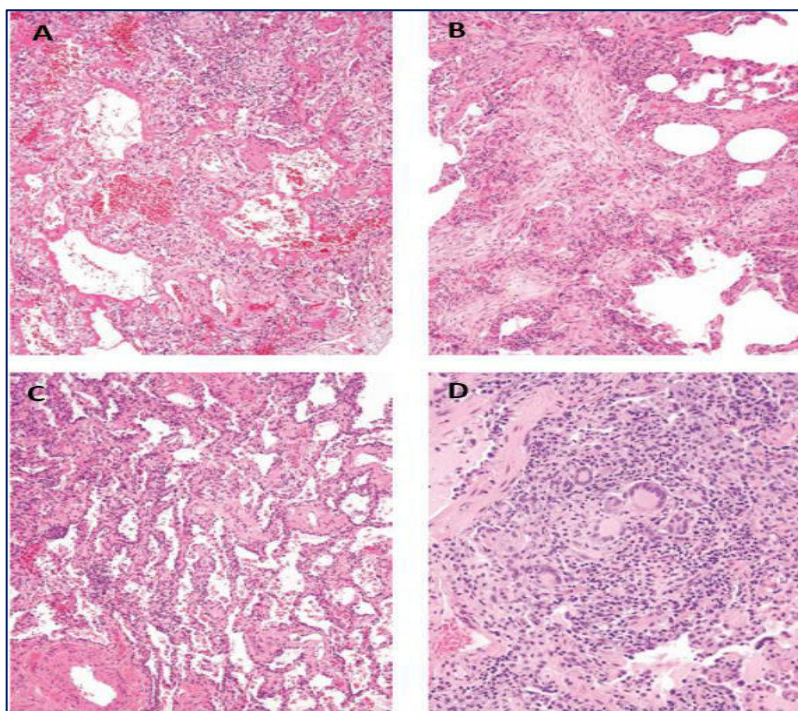
- Sự phân bố các hình mờ phổi theo các trường xạ trị gợi ý viêm phổi do xạ, phân bố dưới màng phổi nghĩ đến viêm phổi tăng eosinophil, dọc theo bề mặt màng phổi trên tạo bờ bao nhu mô phổi trong pleuro-parenchymal fibroelastosis, dày màng phổi kèm bệnh phổi kẽ trong biến đổi phổi màng phổi do ergoline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

Tế bào học dịch rửa phế quản

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

Mô bệnh học

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



Hình 5.23. Hình ảnh viêm phổi kẽ do thuốc metrotrexate

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

5.5.1.3. Các dạng lâm sàng thường gặp

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

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

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

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

5.5.1.4. Tiếp cận chẩn đoán và điều trị:

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

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

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

5.5.1.5. Tiên lượng

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

5.5.2. Bệnh bụi phổi

5.5.2.1. Khái niệm:

Định nghĩa:

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

Dịch tễ học:

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

mắc bệnh từ năm 1990 đến năm 2017 tăng 81,1% cho cả hai giới. Bụi bông gặp rất phổ biến trong công nghiệp dệt, với tỷ lệ 30-50% tùy từng quốc gia. Tại Việt Nam Theo báo cáo của Bộ Y tế (2017) về phòng chống bệnh nghề nghiệp tính đến năm 2017 Việt Nam có 29.928 người lao động mắc bệnh nghề nghiệp đã được cấp sổ bảo hiểm và được đền bù, trong đó hơn 75% là nhóm các bệnh bụi phổi (bụi phổi silic, bụi phổi than, bụi phổi bông...)[165]. Các nghiên cứu cho thấy bệnh bụi phổi silic thường gặp ở các công nhân có phơi nhiễm với bụi silic như trong ngành khai thác đá, sản xuất vật liệu xây dựng, sản xuất gạch ngói, sửa chữa đóng tàu. Trong ngành xây dựng, đặc biệt là các khu vực sản xuất vật liệu xây dựng, tình hình ô nhiễm khá trầm trọng, đồng thời tỷ lệ mắc rất cao chiếm tới 21.9-39,9%[166-169].

Yếu tố nguy cơ:

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

5.5.2.2.Chẩn đoán

Lâm sàng:

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

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

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

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

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

Chẩn đoán hình ảnh:

Xquang phổi:

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

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

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

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

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

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

Mức độ lan rộng vôi màng phổi được phân loại 1, 2, 3. Tương ứng: 1/4, 1/4-1/2, và >1/2 của lồng ngực.

HRCT ngực:

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

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

Giải phẫu bệnh:

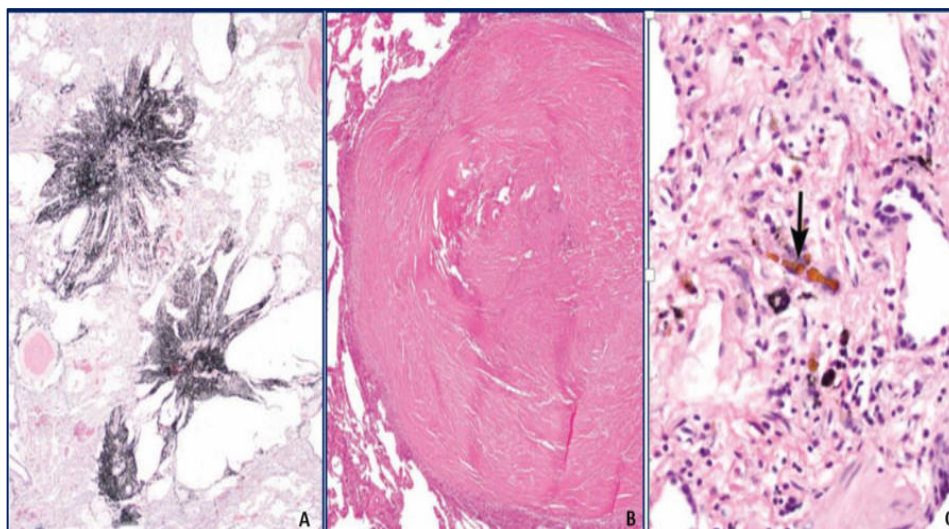
Chẩn đoán giải phẫu bệnh là không phổ biến để chẩn đoán bụi phổi.

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

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

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

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



Hình 5.24. Các hình ảnh mô học bụi phổi

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

Chức năng hô hấp:

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

5.5.2.3.Điều trị

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

5.5.2.4.Tiên lượng

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

5.6. Các bệnh phổi kẽ hiếm gặp

5.6.1. Bệnh mô bào Langerhans phổi (PLCH)

5.6.1.1. Khái niệm:

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

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

Dịch tễ học:

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

Yếu tố nguy cơ:

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

Chủng tộc không ảnh hưởng tới khả năng mắc PLCH.

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

5.6.1.2. Chẩn đoán

Lâm sàng:

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

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

HRCT

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



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

Giải phẫu bệnh.

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

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

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

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

Có thể có tổn thương nang

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

Có thể có ít bạch cầu ái toan

Các tổn thương giai đoạn muộn

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

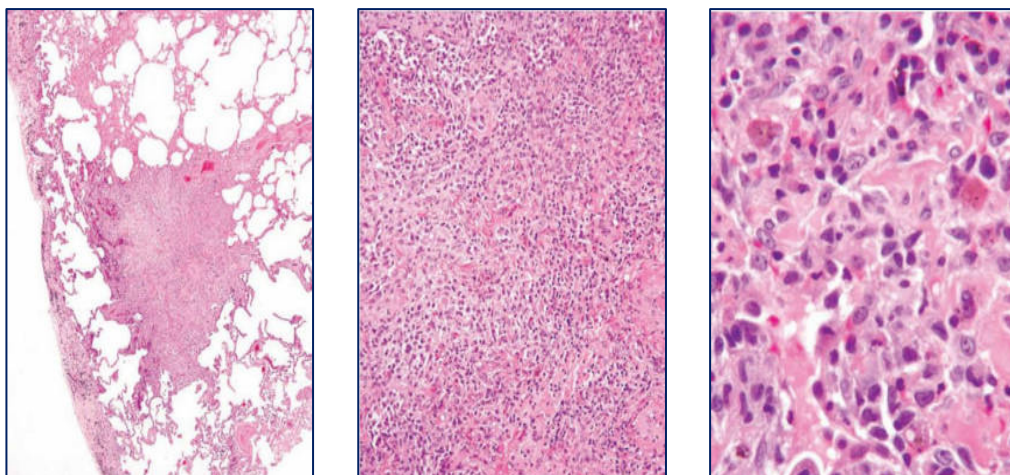
Mô xơ hóa tập chung quanh các tiểu phế quản hô hấp

Không tập trung dưới màng phổi

Vách các nang cũng xơ hóa

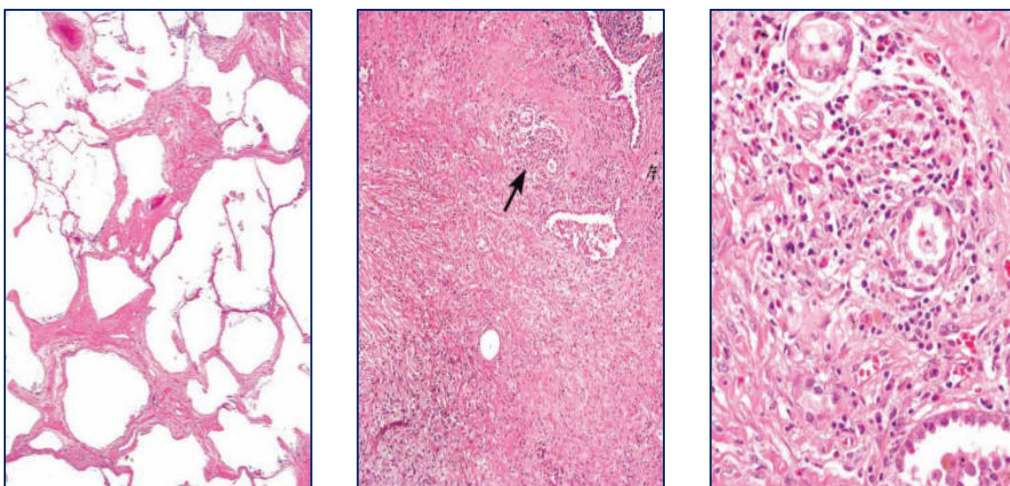
Đôi khi S-100 và CD1a (+) yếu hay (-)

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



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

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



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

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

Nội soi phế quản:

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

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

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

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

5.6.1.3. Điều trị

Điều trị không thuốc:

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

Tập phục hồi chức năng hô hấp rất quan trọng trong hỗ trợ NB PLCH ở giai đoạn muộn.

Ngoài ra cần tiêm vaccin cúm và phế cầu định kỳ.

Liệu pháp điều trị tối ưu cho PLCH chưa được xác định trong thể PLCH tiến triển.

Điều trị thuốc:

- **Glucocorticoid** đường toàn thân có vai trò hạn chế.
 - + Chỉ định trong PLCH ở giai đoạn nốt sần, tiến triển;
 - + Liều prednisone 0,25 - 1 mg/kg ngày hoặc 30 mg/ngày sau đó giảm dần trong 6 tháng [179].
- Một số thuốc đang nghiên cứu như: Cladribine, vinblastine
- **Ghép phổi** là một trong những hướng điều trị hiệu quả trong đợt tiến triển của PLCH. Tiên lượng sau ghép phổi tương đối tốt: tỷ lệ NB còn sống 76,9% sau 1 năm và 53,7% sau 10 năm [183]. Tỷ lệ tái phát sau ghép phổi ước tính 10% và tỷ lệ tái phát chủ yếu ở nhóm PLCH có tổn thương ngoài phổi.

5.6.1.4. Tiên lượng

Tiên lượng của PLCH hiện tại chưa rõ ràng tùy thuộc vào thể bệnh của NB. Nghiên cứu đa trung tâm trên 102 NB PLCH được chẩn đoán bằng sinh thiết phổi có thời gian sống thêm trung bình 10,2 năm [179].

Tiên lượng phụ thuộc vào nhiều yếu tố [184].

- Giảm phế nang, khí phế thũng, FEV1 thấp, FVE1/VC thấp và RV/TLC cao là các yếu tố tiên lượng xấu. 1/3 số lượng bệnh nhân có sự giảm chức năng FEV1 theo thời gian ở những NB PLCH. Khoảng 40 % NB PLCH có thể tiến triển thành COPD.
- Tăng áp lực động mạch phổi (trung bình 45 mmHg) là một trong những tiên lượng dự đoán tỷ lệ tử vong.
- Yếu tố tiên lượng nặng là sự xuất hiện của các khối u thứ phát sau PLCH đặc biệt là u lympho Hodgkin, ung thư phổi.
- Nếu ghép phổi thành công trên những NB PLCH thì tiên lượng tốt hơn.

5.6.2. Bệnh tích protein phế nang (PAP)

5.6.2.1. Đại cương

Bệnh tích protein phế nang (PAP) được mô tả lần đầu năm 1957 là một bệnh lý hiếm gặp với tần suất 1-7 ca/triệu dân, đặc trưng bởi sự tích tụ của lipoprotein vô định hình trong các khoảng khí ở xa. Có rất ít hoặc không có viêm phổi, cấu trúc mô phổi được bảo tồn. Lipoprotein được cấu tạo chủ yếu từ surfactant phospholipid và apoprotein [185, 186].

Hiện tại PAP được phân loại theo cơ chế bệnh sinh thành nguyên phát, thứ phát hoặc bẩm sinh [186, 187]

Trong PAP nguyên phát, có sự thay đổi trong hoạt hóa của đại thực bào và bạch cầu trung tính, gây ra bởi sự rối loạn chức năng truyền tín hiệu của yếu tố kích thích tế bào hạt – đại thực bào (GM-CSF), dẫn đến sự suy giảm thanh thải surfactant và do đó gây tích tụ surfactant. PAP nguyên phát có thể là tự miễn hoặc di truyền: Dạng tự miễn chiếm 90% tổng số các trường hợp PAP, và việc phát hiện các tự kháng thể kháng GM-CSF đã thay đổi cách tiếp cận trên lâm sàng và thử nghiệm với bệnh hô hấp hiếm gặp này; dạng di truyền là kết quả của các đột biến liên quan đến thụ thể GM-CSF (trong các gen CSF2RA hoặc CSF2RB mã hóa cho các chuỗi α và β tương ứng)

PAP thứ phát là hậu quả của các bệnh lý nền khác nhau có thể ảnh hưởng đến số lượng và/hoặc chức năng của đại thực bào phế nang. Nó chủ yếu là hậu quả của rối loạn huyết học nhưng cũng đã được báo cáo liên quan đến thuốc ức chế miễn dịch, bệnh lý ác tính, tình trạng viêm mạn tính hoặc tiếp xúc với các chất độc hại

PAP bẩm sinh được xác định do đột biến gen mã hóa protein surfactant hoặc protein liên quan đến sản xuất surfactant; kết quả là chất surfactant rối loạn chức năng và không thể hoàn thành vai trò sinh lý của nó. Đôi khi, không xác định rõ căn nguyên của PAP.

5.6.2.2. Triệu chứng lâm sàng

Trong số những người trưởng thành mắc PAP, tuổi biểu hiện điển hình là 40 đến 50 tuổi. Có tỷ lệ nam và nữ là 2: 1. Khoảng 50 đến 80 phần trăm NB PAP tự miễn dịch là những người đang / đã từng hút thuốc lá [186, 188].

Một số ít NB cũng mắc các bệnh tự miễn khác bao gồm: thiếu máu tán huyết, viêm đa cơ, viêm loét đại trực tràng và bệnh lý u hạt kèm theo viêm đa vi mạch [188].

- **Triệu chứng cơ năng:** PAP thường tiến triển thầm lặng, các triệu chứng thường gặp là: khó thở khi gắng sức, ho khan, ít khi khạc đờm. Các NB PAP thứ phát do rối loạn sinh tủy có thể có sốt dai dẳng [188].
- **Triệu chứng thực thể:** triệu chứng thường gặp nhất là rale nổ hai phổi, ngón tay dùi trống và tím gập ở khoảng 25% NB.

5.6.2.3. Cận lâm sàng

XQ ngực

Hình mờ đối xứng hai bên, tập trung ở thùy giữa và thùy dưới, thường phân bố theo kiểu “cánh dơi”. Ngoài ra có thể gặp các hình ảnh:

- Tổn thương dạng nốt đơn độc
- Có thể có hình ảnh phế quản hơi
- Xẹp phổi từng phần do tắc nghẽn tiểu phế quản gây ra bởi lắng đọng lipoprotein
- Tổn thương dạng lưới gập ở vùng bị lấp đầy phế nang không hoàn toàn
- Hình ảnh dải sáng mỏng ngăn cách cơ hoành và tim tương ứng với sự mất cấu trúc phổi cạnh các cơ quan này[186].

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

Hình ảnh kính mờ đồng nhất, cộng với sự dày lên của các cấu trúc nội tiểu thùy và vách liên tiểu thùy tạo nên hình ảnh các đa giác xếp cạnh nhau (hình ảnh “lát đá”). Hình ảnh “lát đá” thường gặp ở PAP tự miễn trong khi hình ảnh kính mờ đồng nhất gặp nhiều hơn ở PAP thứ phát. Một điểm cần lưu ý rằng hình ảnh “lát đá” không đặc hiệu cho PAP, hình ảnh này có thể gặp trong các bệnh lý viêm phổi tổ chức hóa, hội chứng suy hô hấp cấp tiến triển, viêm phổi tăng cảm...[189]



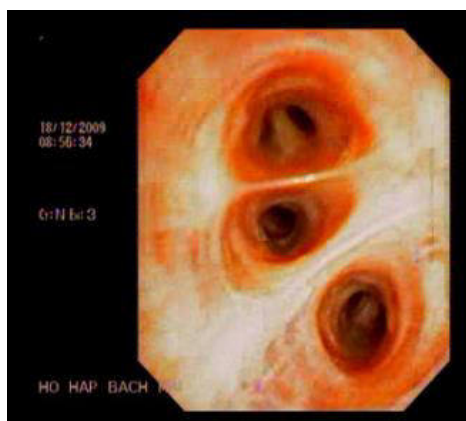
Hình 5.28. Tổn thương lát đá ở BN tích protein phế nang với hình ảnh kính mờ đồng nhất kết hợp với dày các vách liên tiểu thùy tạo thành các hình đa giác nằm cạnh nhau.

Đo chức năng hô hấp

- Rối loạn chức năng hô hấp thường gặp là: rối loạn thông khí hạn chế kèm theo sự sụt giảm của DLCO

Nội soi phế quản

Nội soi phế quản đóng vai trò quan trọng khi chẩn đoán PAP bằng các xét nghiệm dịch rửa phế quản phế nang (BAL) và sinh thiết xuyên vách (TBLB)



Hình 5.29. Hình ảnh nội soi phế quản

Đặc trưng của BAL trong PAP[186, 188]:

- Hình ảnh đại thể dịch trắng đục như sữa do lắng đọng của lipoprotein
- Hình ảnh tế bào học khi nhuộm PAS là sự căng phồng của đại thực bào phế nang với một số lượng lớn chất protein và các thể bạch cầu ái toan
- Nhuộm Papanicolaou cho thấy các hạt cầu lớn có màu xanh lục, cam hoặc cam với viền xanh lục

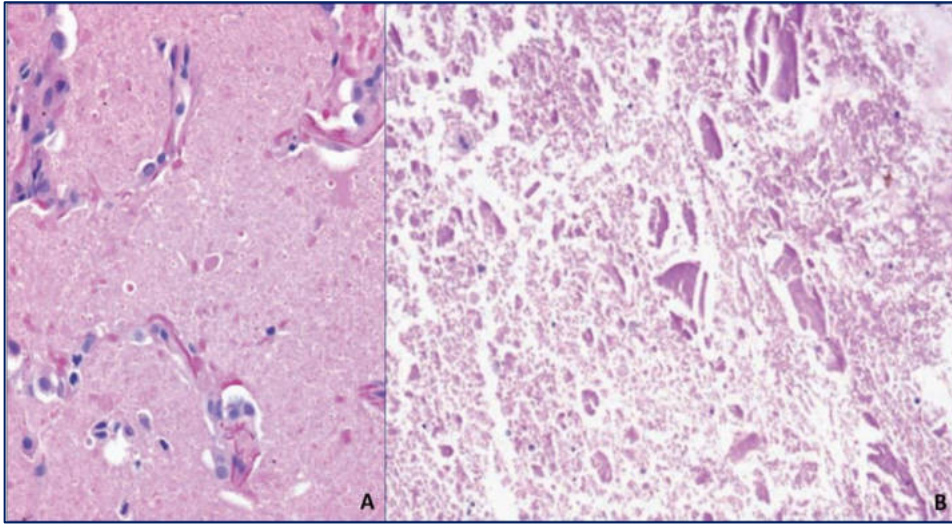


Hình 5.30. Dịch rửa phế quản phế nang (BAL)

Xét nghiệm dịch BAL để loại trừ các căn nguyên nhiễm trùng có thể gây PAP thứ phát

Mô bệnh học

- Cấu trúc bình thường của phế nang được bảo tồn mặc dù có sự dày lên của vách phế nang do tăng sản phế bào typ II
- Có rất ít hoặc không có thâm nhiễm tế bào viêm
- Các tiểu phế quản và phế nang tận cùng chứa đầy lipoprotein dạng hạt bắt màu hồng khi nhuộm PAS, bên trong lớp lipoprotein có thể thấy các đại thực bào và các khe nhỏ rải rác của các tinh thể cholesterol có thể gây ra phản ứng của các tế bào khổng lồ



Hình 5.31. Bệnh tích protein phế nang (PAP)

(A) Mẫu mô sinh thiết xuyên phế quản với các phế nang bị lấp đầy các vật chất dạng hạt mịn (B) Dịch rửa phế quản có nhiều vật chất dạng hạt, ái toan và nhuộm PAS (+)

Xét nghiệm

Có một số xét nghiệm đặc hiệu trong chẩn đoán các thể PAP như tìm kháng thể kháng yếu tố kích thích dòng tế bào hạt – đại thực bào (GM-CSF) trong huyết thanh, xét nghiệm này có độ nhạy và độ đặc hiệu đạt 100% cho PAP tự miễn hoặc định lượng STAT5 phosphorylation trong máu. Xét nghiệm tìm biến thể di truyền GATA2 có thể hữu ích ở các NB có sự kết hợp của hội chứng rối loạn sinh tủy gia đình và PAP. NB bị PAP di truyền do các biến thể di truyền hiếm gặp ở tiểu đơn vị alpha hoặc beta của thụ thể GM-CSF (CSF2RA và CSF2RB) có nồng độ GM-CSF trong huyết thanh cao, giảm STAT5-PI huyết thanh và chức năng thụ thể bất thường. Giải trình tự gen xác nhận sự hiện diện của các biến thể di truyền lặn CSF2RA và CSF2RB. NB bị PAP do biến thể gen liên quan đến chất hoạt động bề mặt (ví dụ, protein hoạt động bề mặt B và C, ATP-binding cassette A [ABCA3], NK homeobox-1 [NKX2,1]) thường có STAT5-phosphoryl hóa bình thường. Tuy nhiên, những rối loạn này thường xuất hiện ở thời thơ ấu, vì vậy người lớn mắc PAP thường không yêu cầu xét nghiệm các biến thể gen hoạt động bề mặt. Tuy nhiên các xét nghiệm (XN) này hầu hết chưa thực hiện được ở Việt Nam[186].

Các xét nghiệm để chẩn đoán bệnh lý huyết học như: công thức máu, huyết tủy đồ, sinh thiết tủy xương... khi nghi ngờ PAP thứ phát. Một vài xét nghiệm có thể gặp trong PAP như: tăng protein surfactan A và D ở phổi (SP-A, SP-D), tăng LDH...

5.6.2.4. Chẩn đoán

Chẩn đoán xác định

- Chẩn đoán xác định dựa vào hình ảnh mô bệnh học điển hình trên tiêu bản sinh thiết xuyên vách hoặc sinh thiết qua phẫu thuật
- Ngoài ra, có thể chẩn đoán PAP dựa vào hình ảnh HRCT và đặc điểm của dịch rửa phế quản phế nang
- Định lượng nồng độ kháng thể kháng GM-CSF trong huyết thanh, xác định bất thường chức năng của receptor GM-CSF, giải trình tự gene, tiền sử tiếp xúc khói bụi và các bằng chứng về các bệnh huyết học để phân biệt PAP tự miễn, PAP bẩm sinh hay PAP thứ phát

Chẩn đoán phân biệt

Cần đưa ra chẩn đoán phân biệt trên các NB có hình ảnh HRCT tương tự bao gồm: nhiễm trùng (viêm phổi do PCP hoặc Mycoplasma), phù phổi, viêm phổi do lipoid, viêm phổi tổ chức hóa, viêm phổi tăng cảm do thuốc và tổn thương phế nang lan tỏa chồng lên viêm phổi kẽ thông thường.

5.6.2.5. Điều trị[186]

- Phương pháp điều trị PAP dựa trên nguyên tắc loại bỏ lipoprotein dư thừa và các đại thực bào bọt ra khỏi phế nang bằng cách rửa phổi cộng với việc điều trị hỗ trợ và một số phương pháp điều trị đặc thù cho từng thể PAP.
- Phương pháp điều trị dựa trên mức độ nặng của NB: Nếu NB không có triệu chứng hoặc triệu chứng mức độ nhẹ chỉ cần theo dõi lâm sàng, ngược lại nếu tình trạng bệnh nặng hơn sẽ cần đến các biện pháp điều trị kịp thời.

Rửa phổi toàn bộ

- **Nguyên lý:** Dưới gây mê toàn thân, NB được đặt nội khí quản hai nòng để cô lập hai phổi; trong khi thông khí một bên, lá phổi còn lại sẽ được rửa sạch lipoprotein trong phế nang bằng một lượng lớn dung dịch muối đẳng trương được ủ ấm bằng nhiệt độ

của cơ thể. Quá trình rửa phổi được tiến hành đến khi màu sắc dịch ra khỏi phổi trở nên trong, không còn dấu vết của lipoprotein.

- **Hiệu quả:**

- + Sau thủ thuật, NB sẽ tiến triển rất tốt về cải thiện triệu chứng, chức năng hô hấp, khí máu động mạch
- + 30-50% NB chỉ cần rửa phổi một lần, những NB còn lại sẽ cần rửa phổi lặp lại một hoặc nhiều lần tùy vào triệu chứng của NB

- **Biến chứng:**

- + Suy giảm oxy quá mức do tình trạng tổn thương phổi nặng kèm theo việc thông khí 1 bên phổi trong quá trình làm thủ thuật
- + Hạ thân nhiệt nếu dịch rửa không được làm ấm
- + Nước muối tràn sang bên phổi được thông khí
- + Biến chứng của gây mê toàn thân
- + Phù phổi sau thủ thuật do chưa hút hết nước muối rửa trong phổi

Một số phương pháp điều trị khác

- Đối với PAP tự miễn, ngoài rửa phổi toàn bộ có thể dùng GM-CSF tái tổ hợp qua đường tiêm dưới da hoặc đường hít; dùng liệu pháp ức chế miễn dịch bằng Rituximab hoặc lọc huyết tương để loại bỏ kháng thể kháng GM-CSF.
- PAP thứ phát: cần điều trị căn nguyên gây bệnh như: điều trị các bệnh lý huyết học, tránh xa các yếu tố phơi nhiễm... Hiệu quả điều trị của rửa phổi toàn bộ cho nhóm này còn nhiều tranh cãi.
- Ghép phổi khi bệnh tiến triển đến giai đoạn nặng, không đáp ứng với các liệu pháp điều trị thông thường.

Điều trị hỗ trợ

- Tiêm phòng cúm, phế cầu
- Bỏ thuốc lá
- Tránh khói bụi
- Thở oxy dài hạn nếu NB có chỉ định
- Tập phục hồi chức năng hô hấp

5.6.3.Sarcoidosis

5.6.3.1. Khái niệm

Sarcoidosis là bệnh viêm hạt không có hoại tử bã đậu (hoại tử), tổn thương có thể gặp ở nhiều cơ quan, thường nhất là ở phổi và hạch trong lồng ngực nguyên nhân không rõ ràng. Bệnh hay gặp ở người trẻ tuổi, ở tất cả các chủng tộc trên thế giới. Điều trị tùy thuộc vào mức độ nặng của triệu chứng vì vậy khoảng 1/2 NB không cần điều trị gì; các NB khác có thể được điều trị kháng viêm và/hoặc ức chế miễn dịch.

Dịch tế học:

Tần suất lưu hành Sarcoidosis ước tính khoảng 10-20/100.000 dân, tỉ lệ mới mắc hàng năm không rõ. Tỉ lệ mắc bệnh rất khác nhau giữa các khu vực địa lý, có tính chất gia đình và chủng tộc.

Người da đen hay gặp hơn người da trắng, tỉ lệ cao gấp 3-4 lần. Người da đen có xu hướng bị bệnh nặng, cấp tính hơn, còn người da trắng có xu hướng mắc bệnh mãn tính và không triệu chứng.

5.6.3.2. Chẩn đoán

Lâm sàng:

Khám toàn diện để phát hiện các triệu chứng giúp chẩn đoán và loại bỏ các chẩn đoán phân biệt, đánh giá mức độ nặng của phổi và tìm các cơ quan ngoài phổi bị bệnh.

NB Sarcoidosis có thể không triệu chứng hoặc chỉ triệu chứng toàn thân như mệt mỏi, sụt cân, khó chịu, trầm cảm... Triệu chứng các cơ quan hiện diện tùy cơ quan nào tổn thương. Tại phổi, NB có thể có ho, khò khè, khó thở, đau ngực. Các cơ quan khác có thể biểu hiện hồng ban nút, các vết lupus pernio (sẩn nâu đỏ má, cằm, mũi, tai); gan lách to, đau bụng, nôn ói; trống ngực hoặc loạn nhịp tim, đau cơ, sưng tuyến nước bọt, tổn thương thần kinh (nhức đầu, chóng mặt, rối loạn thị giác, co giật, ảo giác ảo tưởng, đau thần kinh, tâm trạng kém...) Hội chứng Lofgren bao gồm tam chứng viêm khớp cấp có sốt, hạch lympho lớn (ngực, cổ cầm bẹn nách) và hồng ban nút (có thể kèm tổn thương mắt).

Thanh thiếu niên và người lớn:

- Tuổi từ 20-60 tuổi; bệnh khởi phát ở người da đen sớm hơn người da trắng khoảng 10 năm [190]. Khoảng một nửa số NB được phát hiện tình cờ khi chụp Xquang phổi trước khi xuất hiện các triệu chứng.
- Sarcoidosis thường có biểu hiện ở phổi, nhưng có đến 30% NB có biểu hiện Sarcoidosis ngoài lồng ngực [191]. Bệnh phổi kẽ lan tỏa phổ biến nhất; các biểu hiện phổi khác ít gặp hơn bao gồm sarcoidosis khí phế quản, tràn khí màng phổi, dày dính màng phổi, tràn dưỡng chấp màng phổi và tăng áp động mạch phổi.
- Các triệu chứng hô hấp thường gặp: ho, khó thở và đau ngực; các triệu chứng toàn thân đi kèm: mệt mỏi, khó chịu, sốt và sụt cân. NB trên 70 tuổi thường dễ xuất hiện các triệu chứng toàn thân như mệt mỏi, chán ăn; đi đôi với khó thở và ho [192].
- Cần khám và hỏi các triệu chứng da, nhìn mờ, khô mắt hoặc miệng, sưng mang tai, đánh trống ngực, ngất, đau hoặc sưng khớp, hoặc yếu cơ.
- Ngay cả khi có tổn thương ở nhu mô phổi, khi nghe phổi thường không nghe thấy ran nổ. Có thể thấy thở khò khè, móng tay khum hiếm gặp khi có xơ phổi tiến triển.

Trẻ em:

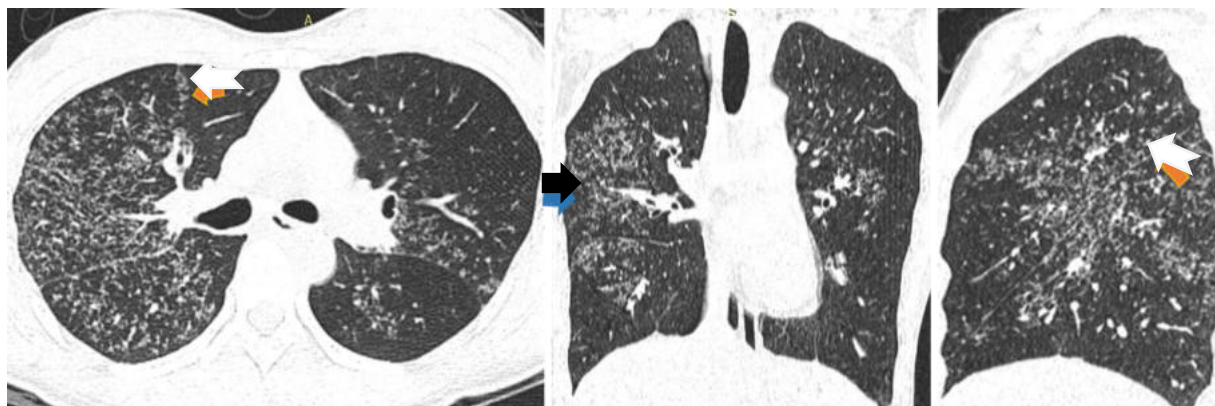
- Bệnh Sarcoidosis có triệu chứng hiếm gặp ở trẻ em. Trẻ em gốc Phi mắc bệnh nặng và tổn thương nhiều tạng hơn so với trẻ em gốc Da trắng hoặc châu Á.
- Trẻ em trong độ tuổi từ 8 đến 15 mắc bệnh ở nhiều cơ quan như người lớn.
- Trẻ nhỏ hơn thường có biểu hiện phát ban trên da, viêm khớp và viêm màng bồ đào mà không có biểu hiện phổi rõ ràng [62]
- Trẻ em người Mỹ gốc Phi có xu hướng mắc các bệnh liên quan đến hạch bạch huyết, tăng globulin huyết và tăng calci huyết cao hơn.

Cận lâm sàng:

HRCT

Hình ảnh điển hình của chụp cắt lớp vi tính trong sarcoidosis là hạch cạnh khí quản và hạch rốn phổi hai bên to. Tổn thương nhu mô phổi trên phim HRCT là các tổn thương nốt nhỏ phân bố theo các bạch mạch đối xứng hai bên phổi. Các tổn thương nằm dọc theo

các vách liên thùy, liên tiểu thùy chủ yếu ở nửa trên và phần giữa phổi. Một số trường hợp có dày các vách liên tiểu thùy phổi hay rãnh liên thùy. Tổn thương u hạt trong sarcoidosis thường là các nốt nhỏ dọc theo bó mạch phế quản. Ở giai đoạn muộn hơn có thể có tổn thương xơ hóa phổi với các tổn thương dạng lưới và tổn thương giãn phế quản [12, 25]

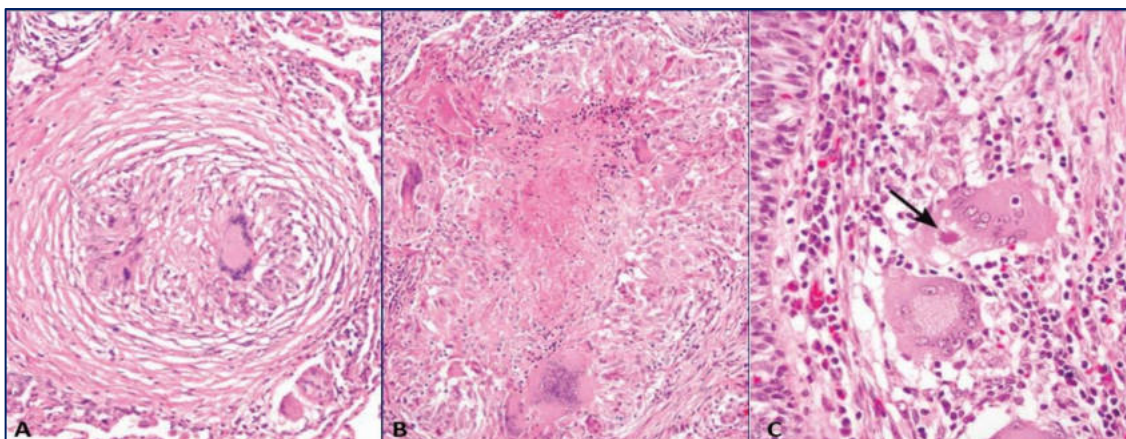


Hình 5.32. Hình ảnh tổn thương phổi trong bệnh sarcoidosis với nhiều tổn thương nốt nhỏ dọc theo các vách liên thùy hay liên tiểu thùy phổi (mũi tên trắng), tổn thương kính mờ lan tỏa (mũi tên đen)

Giải phẫu bệnh

- Lựa chọn vị trí sinh thiết: các tổn thương dễ tiếp cận nhất như: da, nốt dưới da, hạch bạch huyết, tuyến mang tai, kết mạc, tuyến lệ, hoặc một số tổn thương mắt khác. Nếu không có vị trí khác mới lấy các tổ chức trong lồng ngực.
- Một số NB có u hạt không hoại tử ngoài phổi, vẫn cần nội soi phế quản, để loại trừ lao, nấm trước khi điều trị, hay những trường hợp có hạch trung thất không điển hình.
- Các trường hợp Sarcoidosis có tổn thương nhu mô phổi, nhưng không có hạch trung thất hoặc tạng ngoài phổi, quyết định giữa sinh thiết phổi qua nội soi phế quản và sinh thiết mở phụ thuộc vào mức độ nghi ngờ bệnh Sarcoidosis. Nghi ngờ nhiều sarcoid thì nên nội soi phế quản. Ngược lại, sinh thiết mở khi khả năng mắc bệnh sarcoid thấp hơn và cần một mẫu lớn hơn để chẩn đoán.
- Hình ảnh mô học u hạt Sarcoid bao gồm các tế bào khổng lồ, tế bào dạng biểu mô và tế bào viêm mạn tính. U hạt Sarcoid thường được bao quanh bởi các lớp collagen đồng tâm và đây là đặc tính quan trọng trong chẩn đoán phân biệt với viêm phổi tăng cảm hay bệnh u hạt do nhiễm trùng (lao) và hiếm gặp trong u hạt truyền nhiễm (các bệnh lý này không có ứ đọng lớp collagen quanh mô hạt. Đôi khi có thể thấy một ít chất hoại tử trong sarcoid hoại tử. Một số trường hợp thấy được thể Schaumann (Schaumann body) hay thể hình sao (Asteroid body):
- Viêm mô hạt ở mô kẽ không có hoại tử.
- Thường có hiện tượng xơ hóa hyaline đồng tâm xung quanh mô hạt.
- Mô hạt có thể chứa các thể hình sao, thể Schaumann hoặc tinh thể canxi oxalate hoặc photphat. Nhưng những dấu hiệu này không đặc hiệu với bệnh sarcoid.
- Mô hạt đi theo các mạch bạch huyết: bó mạch-phế quản, vách gian tiểu thùy và màng phổi.

- Thường ít có thâm nhiễm tế bào viêm ở mô kẽ.
- Viêm phổi tổ chức hóa không phải là nét đặc trưng cho bệnh sarcoid (Đôi khi có).



Hình 5.33. Bệnh sarcoidosis

(A) Mô hạt với mô xơ hóa dạng lá, đồng tâm (B) Mô hoại tử trong bệnh sarcoid thể hoại tử (C) Thể hình sao (mũi tên) [35]

Nội soi phế quản

- Có thể có các tổn thương nội phế quản: như mảng thâm nhiễm đỏ hoặc nốt, u hạt. Tổn thương nội phế quản gặp khoảng 40% NB giai đoạn I và khoảng 70% NB giai đoạn II hoặc III [193]. Sinh thiết 4-6 mảnh niêm mạc phế quản, tốt nhất là ở khu vực niêm mạc có ban đỏ hoặc chựa phế quản thể hệ thứ nhất, thứ 2 nếu niêm mạc bình thường. Sinh thiết niêm mạc phế quản kết hợp với sinh thiết xuyên vách làm tăng hiệu quả chẩn đoán [194].
- Sinh thiết xuyên vách phế quản hiệu quả chẩn đoán cao (50-75%).
- Chọc hút xuyên thành phế quản dưới hướng dẫn của siêu âm vào tổ chức hạch trung thất ở NB nghi Sarcoidosis có hiệu quả chẩn đoán khoảng 80-90%.
- XN BAL: hỗ trợ chẩn đoán Sarcoidosis khi số lượng tế bào CD8 giảm, tỷ lệ CD4 trên CD8 tăng và lượng tế bào T hoạt hóa, tế bào CD4, globulin miễn dịch và IgG tăng [195]. BAL giúp loại trừ nhiễm trùng và bệnh ác tính.

Bộ ba tỷ lệ CD4:CD8 > 4:1, lympho \geq 16%, sinh thiết xuyên vách phế quản có u hạt không hoại tử là xét nghiệm đặc hiệu nhất cho bệnh Sarcoidosis với giá trị chẩn đoán dương tính 100% (PPV).

Tỷ lệ CD4/CD8 < 1 có giá trị dự đoán âm tính 100% đối với bệnh Sarcoidosis. Tuy nhiên, cần thận trọng trong trường hợp Sarcoidosis chiếm ưu thế CD8.

Dịch BAL > 2% bạch cầu trung tính hoặc > 1% bạch cầu ái toan: không nghĩ tới sarcoid.

XN D-dimer trong dịch BAL cũng hỗ trợ chẩn đoán bệnh Sarcoidosis.

Sinh thiết hạch trung thất và phổi mở qua nội soi trung thất hoặc nội soi lồng ngực hoặc mở ngực nếu các xét nghiệm ít xâm lấn không có chẩn đoán.

Đo chức năng hô hấp: chức năng thông khí, thể tích toàn phổi (TLC), khả năng khuếch tán carbon monoxide (DLCO) và test đi bộ trong sáu phút (6MWT) để đánh giá mức độ nặng của suy hô hấp và để theo dõi diễn biến của bệnh.

- Khoảng 20% NB mắc sarcoid giai đoạn I có chức năng hô hấp bất thường. 40-70% giai đoạn II đến IV [196], gồm RLTK hạn chế, giảm DLCO. Bệnh Sarcoidosis nội phế quản có thể dẫn đến tắc nghẽn đường thở.
- Test đi bộ 6 phút giảm ở phần lớn NB và tương quan với giảm FVC và độ bão hòa oxy máu. Test đi bộ 6 phút cho đánh giá tổng thể hơn về bệnh Sarcoidosis vì còn đánh giá cả các yếu tố ngoài phổi như sức cơ, tình trạng mệt mỏi và chức năng tim [197].

Khí máu động mạch có thể bình thường, hoặc giảm oxy máu và giảm CO₂ máu [198].

Điện tâm đồ: đánh giá tổn thương tim

Khám mắt: đánh giá tổn thương mắt

Huyết học: thiếu máu ít gặp, thường là hậu quả của bệnh mãn tính, cường lách, do tủy xương hoặc thiếu máu tan máu tự miễn, Giảm bạch cầu (5-10%), tăng bạch cầu ái toan (3%) và giảm tiểu cầu (hiếm gặp) [63]. Máu lắng thường tăng cao, nhưng ít ý nghĩa.

Sinh hóa máu:

- CRP tăng nhẹ ở khoảng 1/3 NB Sarcoidosis [41].
- Tăng calci niệu thường thấy hơn tăng calci huyết.
- Nồng độ phosphatase kiềm huyết thanh tăng gợi ý sự tham gia của u hạt lan tỏa ở gan.
- Tăng gamaglobulin máu (30-80%) và có thể có yếu tố dạng thấp dương tính.

Test Tuberculin hoặc xét nghiệm quantiferon để loại trừ bệnh lao.

5.6.3.3. Chẩn đoán xác định

Không có xét nghiệm chẩn đoán xác định cho bệnh Sarcoidosis.

Chẩn đoán bệnh Sarcoidosis dựa vào ba yếu tố:

- Biểu hiện lâm sàng và Xquang.
- Loại trừ các bệnh khác có biểu hiện tương tự
- Mô bệnh học là u hạt không có hoại tử.

Có nhiều cơ quan có tổn thương thì khả năng chẩn đoán cao hơn.

Các trường hợp giai đoạn I không cần sinh thiết, nên theo dõi. Đây là biểu hiện của hội chứng Lofgren: sốt, ban đỏ nốt, viêm khớp và hạch rốn phổi hai bên. Chỉ sinh thiết nếu nghi ngờ chẩn đoán khác, các triệu chứng tự hết nhanh chóng. Lưu ý, không nên sinh thiết các tổn thương hồng ban nút, vì mô bệnh học sẽ là viêm mô tế bào chứ không phải u hạt, ngay cả khi có Sarcoidosis [199].

5.6.3.4. Điều trị

Hầu hết NB Sarcoidosis phổi không cần điều trị, vì tỷ lệ cao không có triệu chứng, không tái phát hoặc tự thuyên giảm. Đối với những NB có tổn thương phổi nặng, điều trị Sarcoidosis nhằm giảm viêm, ngăn xơ phổi, đồng thời tránh độc tính của thuốc.

Liệu pháp ban đầu: Glucocorticoid uống là thuốc được sử dụng phổ biến nhất để làm giảm các triệu chứng và các tổn thương phổi, ngay cả khi không chữa khỏi bệnh. Trước khi điều trị, cần đánh giá các bệnh đồng mắc vì bệnh đồng mắc làm nặng thêm các triệu chứng và gây kháng với glucocorticoid đặc biệt phải loại trừ lao.

Chỉ định điều trị

Bệnh Sarcoidosis ở phổi [200]:

- Các triệu chứng ở phổi: ho, khó thở, đau ngực hoặc mệt mỏi, ho máu.
- Chức năng phổi suy giảm. Đánh giá định kỳ 3-6 tháng: TLC giảm từ 10% trở lên; FVC giảm từ 15% trở lên; DLCO giảm từ 20% trở lên; hoặc trao đổi khí kém đi khi nghỉ ngơi (giảm độ bão hòa oxy từ 4% trở lên) hoặc khi gắng sức.
- Tiến triển trên phim phổi: tổn thương kẽ nặng lên, phát triển các hang, tiến triển xơ hóa dạng tổ ong, hoặc tăng áp động mạch phổi nặng lên.
- Hiếm khi NB đến khám ban đầu có đủ tiêu chuẩn để điều trị luôn mà thường điều trị sau một thời gian theo dõi thấy bệnh diễn biến nặng lên.

Bệnh Sarcoidosis ngoài phổi: một số NB Sarcoidosis ở phổi không đủ nặng để điều trị, nhưng có tổn thương ngoài phổi đồng thời có thể cần điều trị. Quyết định điều trị bệnh Sarcoidosis ngoài phổi dựa trên các tạng bị ảnh hưởng và mức độ nặng. Điều trị Sarcoidosis ở mắt, thần kinh, cơ tim hoặc thận hoặc tăng calci huyết ngay cả khi các triệu chứng nhẹ, vì có thể mất thị lực nghiêm trọng, loạn nhịp tim gây tử vong hoặc tổn thương thận [201].

Các chỉ định điều trị khác: rất khó chịu hoặc sốt, suy nhược, mệt mỏi, đau khớp, bệnh da, suy gan [202].

Liều lượng và cách dùng: Chưa có liều tối ưu của glucocorticoid, chọn liều dựa vào hiệu quả và nguy cơ tác dụng phụ. Có thể tham khảo phác đồ sau:

- Điều trị ban đầu: prednisone uống: 0,3-0,6 mg/kg cân nặng (20 – 40 mg/ngày), tùy thuộc vào mức độ nặng của bệnh[203].
- Liều tấn công: 4-6 tuần và sau đó đánh giá lại. Nếu tiến triển tốt hoặc ổn định thì giảm liều 5-10 mg/mỗi 4-12 tuần xuống 0,2-0,4 mg/kg (10-15 mg/ngày).
- Nếu các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng không cải thiện sau 4-6 tuần ở liều ban đầu, nên tiếp tục liều đó thêm bốn đến sáu tuần [200].
- Glucocorticoid uống liều cao (80-100 mg/ngày) chỉ định ở những NB suy hô hấp cấp hoặc có biểu hiện ở tim, thần kinh, mắt [204]. Liều này được duy trì cho đến khi bệnh được kiểm soát (4-12 tuần), sau đó giảm liều.
- Điều trị duy trì: liều duy trì prednisone 0,25- 0,4 mg/kg (10-15 mg)[203]. Đánh giá lại sau 4 -12 tuần. duy trì trong ít nhất 3- 6 tháng, tổng thời gian điều trị khoảng một năm, một số ít NB cần điều trị duy trì lâu dài hoặc suốt đời [205].
- Điều trị tái phát: Khoảng một phần ba sẽ tái phát phải điều trị lại, thông thường nên điều trị một đợt ngắn liều cao hơn 10-20 mg so với liều duy trì trong 2-4 tháng để giảm các triệu chứng tái phát sau đó về lại liều duy trì.
- Đáp ứng tốt với điều trị:
 - + Giảm các triệu chứng, đặc biệt là khó thở, ho, ho ra máu, đau ngực hoặc mệt mỏi.
 - + Giảm hoặc xóa các bất thường trên X quang.
 - + Cải thiện chức năng hô hấp: tăng 10% FVC hoặc TLC, tăng 20% trở lên DLCO hoặc cải thiện trao đổi khí.
 - + Ổn định các tổn thương trên X quang và chức năng phổi trong thời gian dài (3-6 tháng) cũng là đáp ứng với điều trị.
 - + Việc đánh giá hiệu quả của glucocorticoid nhiều khi khó khăn do một số lượng lớn NB mắc bệnh Sarcoidosis tự thuyên giảm hoặc diễn biến lâm sàng lành tính.

Sử dụng sớm glucocorticoid toàn thân có thể làm tăng khả năng tái phát bệnh [206].

–Tái phát thường được đặc trưng bởi:

- + Khó thở, ho hoặc tức ngực nặng hơn
- + FVC hoặc TLC giảm 10% trở lên
- + Tổn thương phổi nặng hơn trên phim, đặc biệt khi phát triển các hang, hình ảnh tổ ong hoặc các dấu hiệu của tăng áp động mạch phổi.
- + Giảm trao đổi khí khi nghỉ ngơi hoặc gắng sức.
- Những NB cải thiện và ổn định trong hơn một năm sau khi ngừng điều trị có tỷ lệ tái phát thấp [204].
- Không đáp ứng điều trị: Đối với những NB không đáp ứng hoặc không dung nạp glucocorticoid xem xét điều trị thuốc ức chế miễn dịch.

Glucocorticoid hít: kết quả chưa rõ ràng [207]. Có thể điều trị thử (4-8 tuần) glucocorticoid hít:

- Ho có hoặc không có tăng tiết đường thở
- Giai đoạn I hoặc II chỉ có các triệu chứng phổi nhẹ hoặc bất thường chức năng phổi nhẹ.
- Sử dụng thay thế cho prednisone liều thấp dài hạn (5-10mg/ngày)

ACTH: không hiệu quả hoặc an toàn hơn glucocorticoid đường uống [200].

Tiên lượng:

Thuyên giảm tự phát ở 60-80% NB giai đoạn I trên phim phổi, 50-60% bệnh giai đoạn II và dưới 30% bệnh giai đoạn III. Tỷ lệ tử vong chung do Sarcoidosis là dưới 5% [208].

Nguyên nhân tử vong trong bệnh Sarcoidosis:

- Xơ phổi tiến triển và rối loạn nhịp tim.
- Chảy máu phổi do aspergillomas phát triển trong mô phổi bị tổn thương.
- Do bệnh cơ tim.

Điều trị thuốc ức chế miễn dịch

Chỉ định:

- Tiến triển của bệnh mặc dù đã điều trị bằng glucocorticoid đầy đủ.
- Không dung nạp được glucocorticoid.
- Các NB cần điều trị glucocorticoid lâu dài, không hạ được liều xuống dưới 10-15 mg/ngày và đã có ít nhất một tác dụng phụ của glucocorticoid.
- NB từ chối dùng glucocorticoid.

Lựa chọn thuốc: Các thuốc có hiệu quả nhất trong bệnh Sarcoidosis phổi: methotrexate (MTX), azathioprine, leflunomide và mycophenolate. Thuốc ức chế hoại tử u alpha (TNF- α) có nhiều hứa hẹn.

- MTX là thuốc hàng hai phổ biến nhất, không chỉ định cho NB mắc bệnh gan. Những NB thất bại hoặc không dung nạp MTX thường được chuyển sang một thuốc ức chế miễn dịch hàng hai khác hoặc kết hợp, chẳng hạn như MTX và leflunomide.
- Nếu không thuốc nào trong số các thuốc hàng hai, một mình hoặc kết hợp, có hiệu quả, thì bước tiếp theo thường là thuốc ức chế TNF, thường là infliximab hoặc adalimumab. Chưa có khuyến cáo sử dụng kết hợp thuốc hàng hai và thuốc ức chế TNF.
- Nếu chống chỉ định với thuốc ức chế TNF-alpha (viêm gan hoặc nhiễm nấm aspergillus) hoặc không thành công, thì có thể chỉ định hydroxychloroquine hoặc một trong các thuốc được chỉ định trong các loại bệnh phổi tự miễn khác như mycophenolate, cyclophosphamide, hoặc rituximab.
- Đáp ứng điều trị: giống như đánh giá đáp ứng điều trị với corticoid.

Methotrexate (MTX), là chất ức chế miễn dịch nonglucocorticoid được sử dụng phổ biến nhất cho bệnh Sarcoidosis.

- Hiệu quả: tỷ lệ đáp ứng với MTX từ 40- 60% ở NB Sarcoidosis ở phổi [209].
- Chống chỉ định: Bệnh gan, viêm gan B, C. suy thận với MLCT < 30 mL/phút, có thai, cho con bú.
- Liều lượng và cách dùng: uống hoặc tiêm bắp. Thường bắt đầu bằng uống với liều 5 -7,5 mg/tuần, tăng dần (2,5mg/2 tuần) cho đến khi đạt liều 10-15 mg mỗi tuần [210]. Chuyển sang dùng MTX tiêm bắp khi NB buồn nôn, khó chịu hoặc không đạt được hiệu quả sau 3-6 tháng điều trị bằng đường uống. Đánh giá sau 6 tháng điều trị.
- Axit folic liều 1 mg mỗi ngày hoặc 5 mg hàng tuần cho NB điều trị bằng MTX kéo dài để giảm tỷ lệ suy tủy[210].
- Theo dõi: men gan ALT, AST, creatinine, và công thức máu [210].
- Xét sinh thiết gan khi tổng liều vượt quá 1g hoặc sau 18- 24 tháng điều trị, tăng men gan.
- Tác dụng ngoại ý:
- Tác dụng phụ nặng nhất là xơ gan, giảm bạch cầu và viêm phổi kẽ, dẫn đến xơ phổi [209].
- Các độc tính khác bao gồm buồn nôn, rụng tóc và phát ban trên da, có thể gây quái thai và yếu sinh lý tạm thời [209].

Các thuốc thay thế methotrexate

- Azathioprine: Azathioprine là một thuốc hàng hai cho bệnh Sarcoidosis ở phổi, là một thuốc bổ sung cho glucocorticoid hơn là dùng đơn độc [211].
 - + Liều lượng và cách dùng: Liều khởi đầu 50mg/ngày, tăng liều từ từ 25 mg/2-3 tuần cho đến khi đạt được liều mong muốn. Liều duy trì là 2mg/kg (tối đa là 200mg/ngày).
 - + Đáp ứng điều trị đánh giá sau 3-6 tháng.
- Leflunomide: là chất chống chuyển hóa giống MTX nhưng ít độc hơn trên đường tiêu hóa.
 - + Hiệu quả: ít hiệu quả cho Sarcoidosis phổi, có hiệu quả hơn ở Sarcoidosis ngoài phổi [212].

- + Chuẩn bị trước điều trị: giống điều trị MTX. Chống chỉ định với NB viêm gan B hoặc C.
- + Cả phụ nữ và nam giới nên tránh thai trong và sau điều trị hai năm sau.
- + Liều lượng và cách dùng: ban đầu 20mg/ngày. Có thể bắt đầu với liều 10mg/ngày và tăng lên 20mg [212]. Cần 6-12 tuần để đánh giá hiệu quả.
- Mycophenolate mofetil (MMF): một chất ức chế sự tăng sinh và hoạt động của tế bào lympho, được sử dụng để điều trị nhiều loại bệnh phổi kẽ liên quan đến bệnh thấp khớp. Vai trò của MMF trong bệnh sarcoid còn chưa rõ ràng.

Điều trị kết hợp: Đối với NB mắc Sarcoidosis phổi tiến triển khi điều trị đơn trị một hoặc hai trong số các thuốc ức chế miễn dịch hàng hai thì có thể kết hợp hai trong số các thuốc, chẳng hạn như methotrexate và leflunomide [213].

Không đáp ứng điều trị

Với NB không đáp ứng điều trị, bước tiếp theo là thuốc đối kháng yếu tố hoại tử u-alpha (TNF-a). Hiệu quả của từng thuốc trong điều trị bệnh sarcoid khác nhau.

- Infliximab có tác dụng tăng FVC, các tác dụng phụ thường gặp nhất là nhiễm trùng đường hô hấp trên, ho, khó thở và viêm phế quản.
- Adalimumab là một loại kháng thể chống TNF-a hoàn toàn của con người.
- Etanercept

Liều lượng và cách dùng:

- Infliximab truyền tĩnh mạch 3-5 mg/kg vào các tuần 0, 2, 6 và 12 [212]. Điều trị tiếp theo 6 tuần/liều.
- Adalimumab tiêm dưới da. Liều tối ưu trong bệnh Sarcoidosis phổi chưa được biết, nhưng liều thông thường 40 mg/tuần hoặc cách tuần [214].

Kết hợp thuốc: Kết hợp của infliximab (hoặc một chất ức chế TNF-a khác) với MTX hoặc azathioprine trong Sarcoidosis chưa có khuyến cáo rõ ràng. Tuy vậy có thể tham khảo phối hợp infliximab hoặc adalimumab kết hợp với liều thấp glucocorticoid hoặc MTX liều thấp để ngăn chặn sự hình thành kháng thể.

Tác dụng ngoại ý: tăng tính nhạy cảm với nhiễm trùng và phản ứng truyền dịch. Các tác dụng phụ khác: rụng tóc, nhiễm nấm Candida miệng, viêm mô tế bào, viêm phổi, giảm thị lực, tắc động mạch phổi [215].

Các thuốc khác

Một số loại thuốc đã được đề xuất để sử dụng trong bệnh sarcoid dựa trên cơ chế hoạt động, nhưng không được sử dụng phổ biến cho bệnh sarcoid ở phổi.

Cyclophosphamide: hiếm khi được sử dụng do đặc tính độc tính của thuốc, đây là thuốc "hàng thứ ba" khi các thuốc khác không dung nạp hoặc không tác dụng.

Liều lượng và cách dùng: Cyclophosphamide uống với liều duy nhất hàng ngày, liều 25-50 mg/ngày và tăng dần, tăng dần 25 mg, liều không vượt quá 150 mg/ngày. Cyclophosphamide tĩnh mạch ít sử dụng, liều thông thường là 500-1000mg tiêm tĩnh mạch trong 30 -60 phút/2-4 tuần; Đánh giá hiệu quả điều trị sau 3-6 tháng.

Golimumab và *ustekinumab*: Golimumab là một kháng thể đơn dòng ức chế TNF-a, có hiệu quả đối với bệnh viêm khớp dạng thấp; ustekinumab là một kháng thể đơn dòng đối với interleukin (IL) -12 / IL-23 được sử dụng trong bệnh vẩy nến.

Rituximab: một kháng thể đơn dòng nhắm vào CD-20 trên tế bào lympho B, dẫn đến suy giảm tế bào lympho B. Vì bệnh Sarcoidosis có liên quan đến tăng glucaglobulin máu, nên liệu pháp điều trị hướng tế bào lympho B có thể có hiệu quả [216].

Hydroxychloroquine và *chloroquine*: là thuốc trị sốt rét có đặc tính điều hòa miễn dịch. Hiệu quả trên điều trị Sarcoidosis chưa rõ ràng. Thường để điều trị bệnh sarcoid ở da [217].

-Liều lượng và cách dùng: Xét nghiệm trước điều trị: Nồng độ Glucose-6-phosphate dehydrogenase, khám mắt. Liều hydroxychloroquine: 5mg/kg, không quá 400mg/ngày; liều chloroquine khoảng 250 mg/ngày (liều tối đa hàng ngày $\leq 2,3$ mg/kg) [218].

Ghép phổi

Chỉ định:

- Tồn thương phổi trên phim giai đoạn IV.
- FVC < 1,5 L (hoặc <50%)
- Thở oxy bổ xung hoặc có tăng áp động mạch phổi [219].

Ghép phổi hai bên có thời gian sống thêm lâu hơn ghép phổi 1 bên. Nếu BN có u nấm hoặc giãn phế quản nặng nên ghép phổi hai bên. Cần khảo sát Sarcoidosis ngoài phổi trước phẫu thuật để loại trừ nguy cơ tai biến, hoặc xét ghép cả tim, phổi [220].

Có thể có tái phát Sarcoidosis sau ghép phổi, nhưng không nặng và thường biến mất trong vòng ba tháng, không có di chứng [221].

Các thuốc hiệu quả không rõ ràng:

Một số thuốc có độc tính và ít hiệu quả với sarcoid ở phổi tránh dung: colchicine, chlorambucil, cyclosporine, thuốc chống viêm không steroid, tetracycline và thalidomide.

5.6.4. Bệnh u cơ trơn bạch mạch (LAM - Lymphangioleiomyomatosis)

5.6.4.1. Định nghĩa

Bệnh u cơ trơn bạch mạch (LAM) là một bệnh hiếm gặp, biểu hiện ở nhiều cơ quan, hay gặp ở phụ nữ trẻ [222]. Trước đây sinh thiết mở là cách để chẩn đoán LAM, thì hiện nay đã có các phương pháp ít xâm lấn hơn để chẩn đoán bệnh.

Thuật ngữ LAM lẻ tẻ (sporadic LAM) được sử dụng cho những NB bị LAM không liên quan đến bệnh xơ cứng củ (TSC), TSC-LAM dùng để chỉ LAM có liên quan đến TSC.

5.6.4.2. Lâm sàng

Các triệu chứng của LAM khác nhau tùy thuộc vào các cơ quan bị bệnh. Thông thường, NB hay có các triệu chứng của phổi, nhưng cũng có thể xuất hiện với các triệu chứng ngoài phổi [223]. Hay gặp phụ nữ lứa tuổi tiền mãn kinh (khoảng 2/3)[224]. Tuổi trung bình 35-45, tuy nhiên có thể gặp từ tuổi vị thành niên đến người cao tuổi (> 80 tuổi). LAM gặp ở tất cả các chủng tộc, hay gặp hơn ở phụ nữ da trắng[224].

Biểu hiện tại phổi:

Các biểu hiện hay gặp [222]

- Mệt mỏi (2/3 trường hợp)
- Khó thở tăng dần (2/3 trường hợp).
- Tràn khí màng phổi tự phát (1/3 trường hợp) và thường tái phát [224].
- Tràn dưỡng chấp màng phổi (1/4 trường hợp).

Các biểu hiện ít gặp:

- Đau ngực (<15%)
- Ho khan hoặc có đờm (<15%)
- Tăng áp động mạch phổi (<7%)
- Khạc dưỡng chấp (<10%)
- Tràn dưỡng chấp màng bụng (4%).
- Tràn dưỡng chấp màng tim (<1%).
- Đái dưỡng chấp, chảy dưỡng chấp âm đạo, phân (<10%).
- Ho ra máu (<5%).

Khám thực thể: thường bình thường, có thể thấy thở khò khè, lồng ngực hình thùng, hội chứng 3 giảm khi có tràn dưỡng chấp màng phổi, ran nổ (khi có ứ bạch huyết), cổ chướng. Móng tay khum rất hiếm.

Biểu hiện ngoài phổi

U cơ mỡ mạch thận - U cơ mỡ mạch thận (AML) là những khối lành tính có chứa mạch máu, mô cơ và mỡ, gặp ở khoảng 30% LAM lẻ tẻ (so với > 80% TSC-LAM) AML thận thường không có triệu chứng, trừ những NB có các khối u lớn, hoặc có chảy máu trong nang thì có thể đau bụng và sờ thấy khối, hiếm khi AML phát triển đến kích thước khổng lồ [224].

Các biểu hiện hệ bạch huyết:

Tràn dưỡng chấp màng phổi, màng bụng: tràn dưỡng chấp màng phổi là biểu hiện bạch huyết phổ biến nhất của LAM (10-30%) [223]. NB có biểu hiện tràn dịch màng phổi hoặc hạch dưỡng chấp.

Các khối u bạch huyết và hạch bạch huyết hay gặp sau phúc mạc và khung chậu, ít gặp ở trung thất, là các khối u lành tính chứa đầy dịch bạch huyết, 16- 38% NB LAM có các u bạch huyết [225], 25-77% NB LAM ở phổi có hạch to. NB có thể không có triệu chứng hoặc biểu hiện buồn nôn, chướng bụng, đau bụng, phù chân hoặc các triệu chứng tiết niệu.

LAM ở tử cung và các cơ quan khác: Một số trường hợp LAM ở tử cung, buồng trứng và phần phụ, màng não, AML của gan, lách, và xương [226].

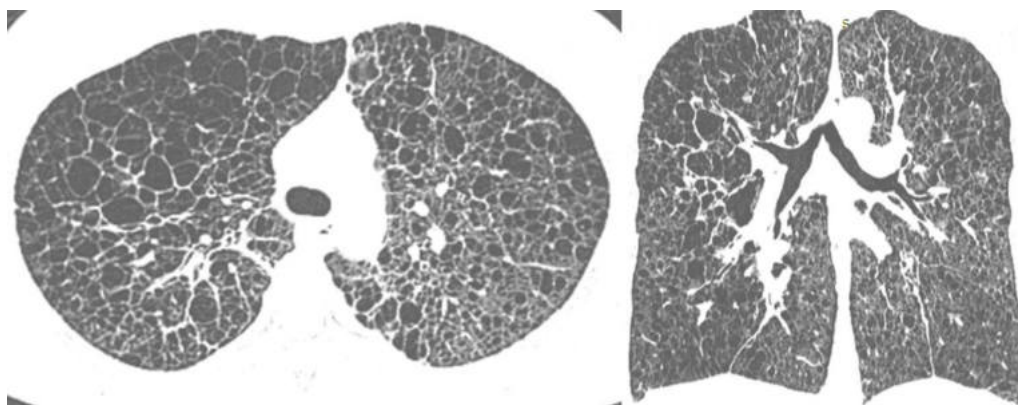
5.6.4.3. Cận lâm sàng

Chức năng hô hấp (PFTs): gồm các xét nghiệm: đo chức năng thông khí, dung tích toàn phổi (TLC) và khả năng khuếch tán carbon monoxide (DLCO). PFTs không đặc hiệu về chẩn đoán nhưng quan trọng trong đánh giá mức độ nặng và theo dõi NB LAM [227].

- CNTK bình thường (30-60%)
- RLTK tắc nghẽn (25-66%)
- Rối loạn thông khí hạn chế hoặc hỗn hợp (<1/4)
- Giảm DLCO (60-90%)
- Khoảng 30% NB có test HPPQ (+)
- TLC thể tích khí cận (RV) và tỷ lệ RV / TLC có thể tăng. Tuy nhiên, thể tích phổi cũng có thể bình thường hoặc giảm.
- DLCO giảm ở nhiều NB LAM, ngay cả ở những người có CNTK bình thường [224].
- Test đi bộ 6 phút: chỉ định với NB khó thở gắng sức hoặc DLCO giảm.

HRCT:

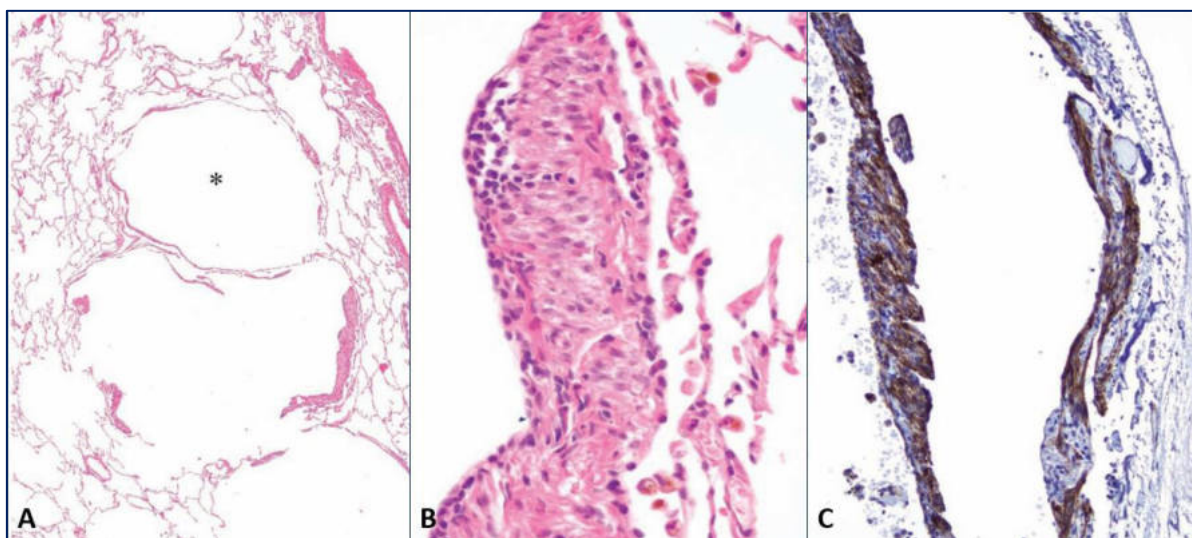
Hình ảnh đặc trưng của LAM trên HRCT là các tổn thương kén khí nhỏ hình tròn, thành mỏng lan tỏa khắp phổi ưu thế phần trên và giữa của phổi. Tổn thương kén khí thường phân bố đối xứng hai phổi. Kích thước các kén khí thường to nhỏ không đều dao động từ 2-20mm. Có thể có tràn khí hoặc tràn dịch khoang màng phổi [18, 228].



Hình 5.34. Hình ảnh LAM trên HRCT với nhiều tổn thương kén khí có thành mỏng lan tỏa khắp nhu mô phổi

Chẩn đoán giải phẫu bệnh:

- Hình ảnh vi thể của bệnh lý cơ trơn bạch mạch:
 - + Đặc điểm xác định của bệnh lý cơ trơn bạch mạch trong phổi là sự hiện diện của các tổn thương nang với vách là các tế bào cơ trơn bạch mạch.
 - + Các tế bào cơ trơn bạch mạch thường có bào tương rõ ràng hơn một chút hoặc có không bào khác với các tế bào cơ trơn thông thường. Các tế bào này xếp khá dày đặc ở thành các nang, nhưng trong một số trường hợp chỉ có những nốt sần mỏng nhỏ ở thành nang và có những trường hợp khác rất giống khí phế thũng chỉ cần chú ý kỹ phát hiện các tế bào cơ trơn bạch mạch ở các thành nang để chẩn đoán bệnh. Các tế bào cơ trơn bạch mạch có thể phát triển thành các đường dẫn khí nhỏ và mạch máu nhỏ, có chứa hemosiderin.
- Nhuộm hóa mô miễn dịch: tế bào cơ trơn bạch mạch dương tính với Desmin, HMB-45 và β -Catenin.



Hình 5.35. Mô bệnh học bệnh lý cơ trơn bạch mạch (LAM)

(A) Các tổn thương nang nằm cạnh các phế nang bình thường (dấu hoa thị) (B) Các tế bào cơ trơn bạch mạch ở vách các nang (C) Các tế bào cơ trơn bạch mạch nhuộm HMB-45 (+) [35]

Xét nghiệm:

- Yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu-D (VEGF-D) (+) cho LAM khi ≥ 800 pg/mL. VEGF-D: 600 đến <799 pg/mL: ít chắc chắn hơn. Xét nghiệm VEGF-D chỉ khuyến cáo cho chẩn đoán, chưa khuyến cáo cho theo dõi điều trị.
- Định lượng alpha-1 antitrypsin (AAT)
- Xét nghiệm tự kháng thể đối với các bệnh mô liên kết: yếu tố dạng thấp (RF), kháng thể kháng nhân (ANA), điện di protein trong nước tiểu và huyết thanh, và các kháng thể liên quan đến Sjögren (kháng thể SSA/Ro và SSB/La).
- Hạch bạch huyết nên chọc hút bằng kim, tránh sinh thiết cắt bỏ vì nguy cơ dò dưỡng chấp. Chẩn đoán u bạch huyết có thể dựa trên chẩn đoán hình ảnh, không khuyến khích sinh thiết hoặc phẫu thuật.
- Chọn sinh thiết xuyên vách phế quản hay sinh thiết phổi mở: sinh thiết xuyên vách phế quản có hiệu suất xấp xỉ 60% và sinh thiết phổi mở, có hiệu suất gần 100%. Việc lựa chọn tùy thuộc vào từng trường hợp cụ thể [229].

- Rửa phế quản phế nang ít có giá trị chẩn đoán LAM, có giá trị trong chẩn đoán phân biệt.
- Chụp cắt lớp hoặc MRI bụng - chậu để tìm kiếm các u mạch thận (AML)[225]. Hạch to trong ổ bụng, dịch ổ bụng, các u bạch huyết trong ổ bụng.
- Siêu âm tim tìm tăng áp động mạch phổi
- Đo mật độ xương tìm loãng xương
- Khám võng mạc, chụp hệ thần kinh trung ương: trong những trường hợp xơ cứng củ.
- Chụp CLVT não hoặc cộng hưởng từ não tìm u bạch huyết ở màng não.

5.6.4.4. Chẩn đoán

Nguyên tắc chung:

Chẩn đoán xác định LAM phổi phụ thuộc vào hình ảnh các kén khí điển hình trên phim cắt lớp phổi lớp mỏng độ phân giải cao. Tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán xác định LAM là tìm thấy tế bào LAM qua sinh thiết phổi mở hoặc các cơ quan bị bệnh hoặc dịch cơ thể. Tuy nhiên, có thể chẩn đoán xác định dựa vào các xét nghiệm ít xâm lấn hơn như: lâm sàng, X quang và xét nghiệm [230].

Chẩn đoán LAM thường bị muộn vì tính chất không đặc hiệu của các triệu chứng và mức độ hiếm của bệnh [224].

Chẩn đoán LAM dựa trên các yếu tố sau:

Cách xuất hiện: Cách tiếp cận chẩn đoán LAM thay đổi tùy theo cách xuất hiện.

Thể điển hình:

- Có kén khí phổi điển hình và có phức hợp xơ cứng củ [TSC] hoặc u cơ mỡ mạch thận hoặc có hạch bạch huyết LAM đã xác định về mặt mô bệnh học hoặc tế bào học không cần phải làm sinh thiết phổi.
- NB có kén khí phổi điển hình và có VEGF-D >800 pg/mL có thể có hoặc không có hạch và u bạch huyết.
- NB có kén khí phổi điển hình và tràn dưỡng chấp màng phổi, màng bụng có nhiều khả năng bị LAM. Tuy nhiên cần XN các dịch để loại trừ các nguyên nhân khác gây tràn dưỡng chấp.

Thể không điển hình: cá thể hóa, xét cách tiếp cận chẩn đoán tùy từng trường hợp.

- Kén khí đặc trưng đơn thuần trên chụp cắt lớp vi tính và không có bất kỳ dấu hiệu khẳng định nào khác nên sinh thiết phổi [229].
- Kén khí có phân bố, kích thước hoặc hình thái không đặc trưng, NB không có triệu chứng với ít nang và chức năng phổi bình thường hoặc kèm theo tổn thương kẽ, VEGF-D ở mức giới hạn (600-799 pg/mL), nam giới thì nên theo dõi, làm các xét nghiệm xâm lấn ít hoặc sinh thiết phổi nếu bệnh tiến triển.

Khả năng điều trị: Quyết định sinh thiết phổi cần cân nhắc đến khả năng điều trị sẵn có.

Cân nhắc giữa rủi ro và lợi ích của việc làm xét nghiệm chẩn đoán

Nguyện vọng của NB

Chẩn đoán phân biệt:

Chẩn đoán phân biệt với bệnh phổi: Các bệnh phổ biến nhất giống LAM lẽ lẽ là khí phế thũng, bệnh nguyên bào nuôi tế bào Langerhans ở phổi (PLCH), viêm phổi kẽ tế bào lympho (LIP)/ viêm tiểu phế quản dạng nang (FB) và hội chứng Birt-Hogg-Dubé (BHD).

Khí phế thũng: chẩn đoán phân biệt bằng phim CLVT ngực.

Hội chứng Birt-Hogg-Dubé (BHD): bệnh di truyền trội do đột biến gen. Đây là một rối loạn đa cơ quan. Kén khí ở phổi gặp ở hơn 80% NB BHD, thường ở đáy hoặc quanh mạch, dưới màng phổi, và hình lưới liềm hoặc hình elip. Chẩn đoán bằng sinh thiết và xét nghiệm gen FLCN, sinh thiết phổi không thể phân biệt BHD với các nguyên nhân khác gây giãn phế nang.

Bệnh mô bào Langerhans ở phổi: PLCH (còn được gọi là u hạt bạch cầu ái toan) có tổn thương dạng kén khí chủ yếu ở thùy trên, hình dạng khác hơn, tập trung ở tiểu phế quản phế nang và có thành dày hơn so với kén khí của LAM. Ngoài ra, PLCH có liên quan chặt chẽ với việc hút thuốc lá (90-100%), không có khuynh hướng phụ nữ. Chẩn đoán xác định PLCH cần có mô bệnh qua sinh thiết xuyên phế quản.

Viêm phổi kẽ lympho bào/viêm tiểu phế quản: Các tổn thương dạng kén khí có thể thấy ở 2/3 số NB bị viêm phổi kẽ tế bào lympho/viêm tiểu phế quản dạng kén khí (LIP/FB). Bệnh hay gặp ở phụ nữ trung niên và có liên quan đến bệnh tự miễn (hội chứng Sjögren, lupus ban đỏ hệ thống), hoặc suy giảm miễn dịch (HIV, bệnh suy giảm MD khác). Tổn thương dạng kén khí có thành mỏng lan tỏa mà không có thâm nhiễm mô kẽ có thể là biểu hiện của bệnh lupus hoặc LIP/FB liên quan đến Sjögren và có thể gần giống với LAM.

Bệnh lắng đọng chuỗi nhẹ (LCDD) là bệnh phổi có kén khí tiến triển có thể dẫn đến suy hô hấp. Hình ảnh trên phim cắt lớp vi tính ngực của LCDD có thể thay đổi từ nhiều nang tròn nhỏ lan tỏa giống LAM đến các kén lớn kèm tổn thương dạng lưới giống PLCH [231]. Về mặt mô học, LCDD được đặc trưng bởi sự lắng đọng chuỗi nhẹ kappa trong thành phế nang, đường thở nhỏ và mạch kèm theo những thay đổi khí phế thũng và giãn phế quản.

Bệnh sarcoidosis thể bệnh phổi kẽ tiến triển: Bệnh sarcoidosis tiến triển có thể có các kén phổi phân bố quanh rốn phổi hoặc thùy trên và có liên quan đến xơ hóa. Hạch rốn phổi hai bên.

Các nguyên nhân khác: Các nguyên nhân ít phổ biến hơn gây ra kén khí gồm tiền sử nhiễm trùng *Pneumocystis jirovecii*, nấm *paracoccidioidomycosis* mãn tính hoặc *coccidiomycosis*, nhiễm vi rút u nhú, chấn thương, hoặc các khối u (sarcoma di căn, u biểu mô hoặc u lympho). Ngoài ra, hội chứng tăng immunoglobulin E, amyloidosis, u xơ thần kinh, hội chứng Marfan và hội chứng Ehlers-Danlos cũng có kén khí phổi.

Chẩn đoán phân biệt tràn dưỡng chấp màng phổi: chấn thương, ung thư hạch và các dị tật hệ bạch huyết bẩm sinh.

5.6.4.5. Điều trị

Các biện pháp chung

Chăm sóc hỗ trợ:

- Tránh hút thuốc lá

- Sử dụng vắc xin cúm và phế cầu
- Oxy bổ sung: chỉ định ở những NB suy hô hấp mạn tính.
- Phục hồi chức năng hô hấp: chỉ định ở các NB LAM, đặc biệt là những người bị hạn chế hoạt động do khó thở.
- Dinh dưỡng: nên ăn uống lành mạnh và duy trì cân nặng bình thường [232]
- Hỗ trợ tâm lý.
- Thuốc giãn phế quản và glucocorticoid hít: Ở những NB có rối loạn thông khí tắc nghẽn, thuốc giãn phế quản hít có thể làm giảm triệu chứng, mặc dù không có tác dụng đối với giãn phế nang [233]
- Mang thai và tránh thai: phụ nữ mắc bệnh LAM có các nguy cơ gia tăng bệnh và biến chứng khi mang thai. Phụ nữ bị LAM không nên có thai.

Điều trị thuốc: phương pháp điều trị chính bệnh phổi do LAM lẻ tẻ là ức chế rapamycin (mTOR).

Chức năng phổi bình thường hoặc suy giảm nhẹ: điều trị hỗ trợ, điều trị các biến chứng khi phát sinh và theo dõi. Những người mắc bệnh tiến triển nhanh, có thể điều trị sớm.

Thuốc ức chế hoạt hóa mTOR (first line): giúp ổn định chức năng phổi, cải thiện chất lượng cuộc sống là một liệu pháp ức chế chứ không phải chữa bệnh và suy giảm chức năng phổi thường tiếp tục sau khi ngừng thuốc [234]

Xét sử dụng thuốc cho NB có FEV1 bình thường hoặc giảm nhẹ khi có một hoặc nhiều các rối loạn sau:

Rối loạn chức năng phổi và /hoặc tiến triển do LAM:

- FEV1 giảm nhanh (FEV1 giảm hơn 100 mL/năm)
- Tăng thể tích khí cặn (> 120%)
- Giảm DLCO (<80%)
- Bất thường trao đổi khí do LAM:
- Giảm bão hòa oxy khi gắng sức (<89%)
- Giảm oxy máu khi nghỉ ngơi (PaO2 động mạch <70 mmHg)

-Có các biến chứng đáp ứng với thuốc (tràn dưỡng chấp màng phổi, màng bụng, u cơ mỡ mạch thận > 4 cm).

Theo dõi đáp ứng lâm sàng:

- Kiểm tra chức năng phổi: Đo chức năng thông khí từ 3-6 tháng/lần, và chức năng phổi 1 lần/ năm. Giảm FEV1 <50 ml /năm được coi là biểu hiện ổn định bệnh.
- Chẩn đoán hình ảnh: cân nhắc chụp cắt lớp phổi độ phân giải cao định kỳ, nên thực hiện ở những NB tiến triển hoặc đặc điểm không điển hình.
- Đánh giá kích thước u cơ mỡ mạch thận trên CT bụng và/ hoặc siêu âm để xem đáp ứng điều trị với thuốc.

Everolimus (thuốc hàng hai): chỉ định cho các NB không dung nạp hoặc không đáp ứng với thuốc hàng 1. Everolimus có thời gian bán hủy ngắn hơn (30 so với 62 giờ) [235]

Liều lượng:

- Everolimus không được chỉ định cho LAM lẻ tẻ, liều 2,5 mg/ngày tăng lên 10 mg/ngày, nhằm mục tiêu mức đáy từ 5-15 ng/mL[236]. Nguyên tắc dò liều thấp nhất có hiệu quả duy trì sự ổn định chức năng phổi.
- Nói chung everolimus có thể có tác dụng tương tự như thuốc hàng 1.
- Everolimus chỉ định cho AML, khối u hệ thần kinh trung ương và động kinh do TSC.

Các thuốc khác: Đối với những NB không đáp ứng với hoặc không thể dung nạp các chất ức chế mTOR, hoặc everolimus, chỉ điều trị hỗ trợ, điều trị các biến chứng và ghép phổi [237].

Ghép phổi:

- Những NB mắc bệnh LAM giai đoạn cuối có thể phải ghép phổi vì suy hô hấp tiến triển. Tiêu chuẩn lựa chọn, loại ghép phổi và kết quả tương tự như các bệnh phổi mãn tính khác [229]
- LAM tái phát trong allograft xảy ra ở một số NB [238]
- Sử dụng thuốc hàng 1 trước và sau ghép phổi:
 - + Trước ghép: sử dụng liều thấp, ngừng trước ghép trong vòng 5-7 ngày[239]. Everolimus có thời gian bán hủy ngắn hơn và hết trong 3-4 ngày sau ngừng thuốc[240]
 - + Sau khi ghép phổi: không sử dụng trong giai đoạn sau cấy ghép cho đến khi vết thương lành hoàn toàn (thường ít nhất vài tháng) [241]

Điều trị biến chứng trong LAM

Tràn khí màng phổi: Khoảng 2/3 NB LAM bị tràn khí màng phổi. nguy cơ tái phát (khoảng 70%). Do đó nên gây dính màng phổi sau lần tràn khí màng phổi đầu tiên [229]

- Có thể gây dính màng phổi bằng hóa chất: tetracycline, betadine, bleomycin, talc hoặc gây dính màng phổi bằng phẫu thuật. Gây dính màng phổi bằng bột talc có tỷ lệ tái phát thấp nhất. Gây dính bằng mài màng phổi là lựa chọn ban đầu, để hạn chế dính khi cần ghép phổi.
- Mài màng phổi và gây dính màng phổi bằng bột talc thường được dành cho những trường hợp tái phát sau khi đã gây dính màng phổi trước đó.
- Không cắt kén khí khi gây dính màng phổi để tránh dò khí kéo dài ở NB LAM.

Tràn dưỡng chấp màng phổi và màng bụng:

- Thuốc ức chế mTOR là phương pháp điều trị ban đầu cho tràn dưỡng chấp màng phổi, màng bụng, có triệu chứng, u bạch huyết và các biểu hiện bạch huyết khác của LAM.
- Liều và thời gian dùng phải tương tự như liều dùng cho bệnh phổi.
- Để thấy được hiệu quả phải chờ từ 1-12 tháng, do đó, trong một số trường hợp, có thể cần đặt dẫn lưu màng phổi tạm thời.
- Thay đổi chế độ ăn uống với chế độ ăn giảm chất béo, giàu chất béo trung tính, cần lưu ý NB mất ngon miệng và giảm cân.
- Ở những NB có biến chứng tràn dưỡng chấp kháng thuốc hàng 1: xét điều trị everolimus và gây dính hoặc mở shunt màng phổi ổ bụng.

Bệnh u cơ trơn bạch huyết khác

- NB bị u cơ trơn bạch mạch: Tránh sinh thiết hoặc phẫu thuật cắt bỏ các u bạch huyết do nguy cơ rò rỉ kéo dài, dẫn đến tràn dưỡng chấp ổ bụng. các thuốc có hiệu quả để điều trị ngay cả những u bạch huyết lớn.
- Hạch to: thường khỏi hoặc cải thiện khi điều trị bằng thuốc ức chế mTOR cho bệnh phổi.
- U cơ mỡ mạch thận: Hầu hết AML ở NB LAM lẻ tẻ không cần điều trị vì thường đơn độc và tiến triển chậm. Với những trường hợp u lớn có thể điều trị ức chế mTOR, nút mạch, cắt bằng điện đông cao tần, hoặc cắt một phần thận khi không đáp ứng điều trị thuốc hoặc những khối u có nguy cơ chảy máu cao [242].
- AML ở gan nói chung không cần điều trị đặc hiệu [243]

5.6.4.6. Tiên lượng

Suy giảm chức năng phổi: FEV1 ở những NB không được điều trị dao động từ 40-120 mL/năm và cao hơn. Chức năng phổi suy giảm nhanh chóng có thể xảy ra ngay từ đầu hoặc trong suốt quá trình bệnh [244]

Tỷ lệ tử vong: thời gian sống trung bình của NB LAM là 8-10 năm kể từ khi chẩn đoán [245]

Các yếu tố tiên lượng:

Lâm sàng

- Tình trạng tiền mãn kinh: phụ nữ tiền mãn kinh có xu hướng suy giảm chức năng phổi nhanh hơn phụ nữ sau mãn kinh [234]
- Khó thở: khó thở khi gắng sức không do tràn khí màng phổi, có tiên lượng xấu hơn
- Biến thể lẻ tẻ: những phụ nữ mắc bệnh phức hợp xơ cứng củ (TSC) bị suy phổi nhẹ hơn những phụ nữ mắc bệnh LAM lẻ tẻ [241]

Điều trị hormone, đặc biệt là progesterone làm tăng nguy cơ tử vong, suy giảm nhanh DLCO [244]

Chức năng phổi

- Chức năng phổi ban đầu kém thì tiên lượng xấu [244]
- Rối loạn thông khí tắc nghẽn có hồi phục là một yếu tố dự báo mức độ nặng và tiến triển bệnh nhanh [233]
- Tỷ lệ suy giảm chức năng phổi trong tiền sử là yếu tố dự báo tốt nhất về tỷ lệ suy giảm chức năng phổi trong tương lai.

Tổn thương trên phim cắt lớp vi tính ngực: NB có kén khí chiếm ưu thế hơn hình ảnh kính mờ hoặc nốt, thì tiên lượng xấu hơn [233]

Nồng độ VEGF-D cao tương quan với việc điều trị oxy bổ xung, thuốc giãn phế quản và mức độ nặng của bệnh trong LAM [246].

Ngược lại, các đặc điểm tiên lượng tốt bao gồm tuổi già, mãn kinh, biểu hiện ban đầu với tràn khí màng phổi, và rối loạn chức năng phổi bình thường hoặc nhẹ.

5.6.5. Bệnh phổi tăng bạch cầu ái toan vô căn cấp tính

5.6.5.1. Khái niệm

Bệnh phổi tăng bạch cầu ái toan (BCAT) không rõ nguyên nhân là một trong những bệnh phổi liên quan đến tăng BCAT máu ngoại vi hoặc nhu mô phổi. Nhóm bệnh lý này bao gồm các thể bệnh: tăng BCAT đơn thuần ở phổi, viêm phổi tăng bạch cầu ái toan cấp tính, viêm phổi tăng bạch cầu ái toan mạn tính, hội chứng tăng bạch cầu ái toan vô căn[247-249].

Viêm phổi tăng BCAT vô căn cấp tính (Idiopathic acute eosinophilic pneumonia – AEP) được mô tả lần đầu tiên năm 1989, gây ra suy hô hấp cấp tính. Mặc dù không rõ căn nguyên nhưng triệu chứng và dấu hiệu giống AEP đã được đề cập đến sau hút thuốc, phơi nhiễm với bụi và khói sử dụng thuốc lá điện tử[250-252].

Việc chẩn đoán AEP được đề cập đến sau khi đã loại trừ các nguyên nhân gây viêm phổi tăng BCAT như: nấm phế quản phổi dị ứng, nhiễm ký sinh trùng, do thuốc, viêm mạch tăng bạch cầu ái toan...[249]

5.6.5.2. Chẩn đoán

Chẩn đoán xác định

Lâm sàng[247-249, 253-255]

Đánh giá ban đầu ở các BN nghi ngờ AEP là việc dùng thuốc, đặc biệt là các thuốc liên quan đến tăng BCAT trong phổi (cocain, daptomycin, gemcitabine, infliximab, ranitidine, sulfasalazine/mesalamine, venlafaxine), xạ trị vùng ngực trước đó, sống ở vùng có dịch tễ của ký sinh trùng hoặc nấm.

AEP có thể gặp ở các lứa tuổi, chủ yếu từ 20-40 tuổi, tỷ lệ NB nam gần gấp đôi so với NB nữ.

NB có thể có tiền sử dị ứng.

Khởi phát bệnh cấp tính từ vài ngày đến vài tuần (thường < 4 tuần).

Các triệu chứng thường gặp nhưng không đặc hiệu bao gồm: ho khan, khó thở, sốt và triệu chứng ít gặp hơn như mệt mỏi, đau cơ, ra mồ hôi đêm, ớn lạnh, đau ngực kiểu màng phổi.

Thăm khám thấy NB thường sốt cao và thở nhanh, ran nổ ở đáy phổi 2 bên, có thể có ran co thắt. Một số NB có biểu hiện suy hô hấp giảm oxy máu cần thông khí nhân tạo.

Cận lâm sàng[249, 253]

Không có xét nghiệm đặc hiệu cho AEP. Các xét nghiệm chung bao gồm tế bào máu ngoại vi, chức năng gan thận, phân tích nước tiểu, cấy máu.

Xét nghiệm máu: ban đầu có thể tăng bạch cầu trung tính, phần lớn BN có tỷ lệ BCAT ban đầu không tăng, nhưng tăng rõ trong diễn biến tiếp theo. Máu lắng, CRP tăng, nồng độ IgE tăng ở phần lớn NB.

Các XN có thể giúp chẩn đoán phân biệt[256]:

- Test antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA): để chẩn đoán phân biệt với u hạt có viêm đa tuyến (granulomatosis with polyangiitis - GPA) hoặc u hạt có viêm đa tuyến tăng BCAT (granulomatosis with polyangiitis - EGPA, Churg Strauss) (40-60% dương tính).
- Xét nghiệm miễn dịch liên kết enzym IgM và IgG đặc hiệu cho Coccidioides.

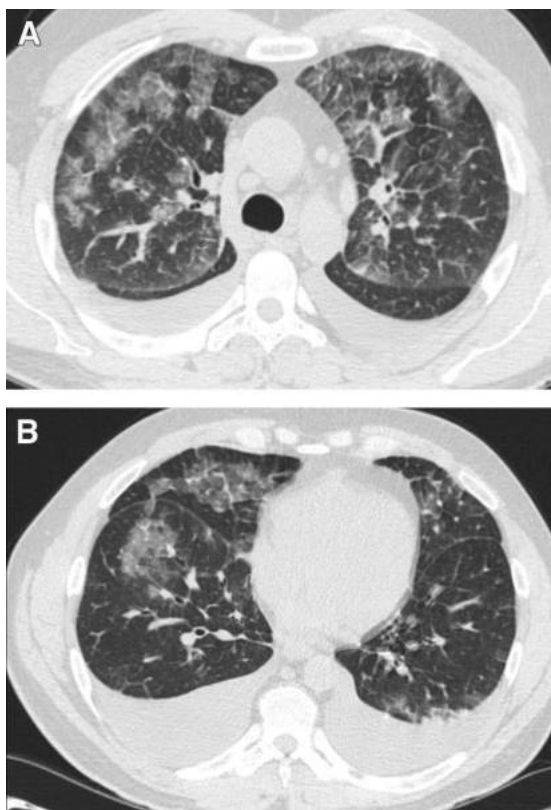
- Xét nghiệm ELISA hoặc test huyết thanh khác để chẩn đoán giun lươn hoặc sán lá phổi tùy theo nguy cơ phơi nhiễm.

Xét nghiệm đờm gây khạc có một số BN tăng BCAT nhưng độ nhạy và độ đặc hiệu không được đánh giá.

Trường hợp BN có TDMP, phân tích tế bào dịch có thể thấy tăng BCAT (10-50%)[249].

Xquang ngực: tổn thương chủ yếu là mờ dạng lưới 2 bên (có hoặc không kèm theo hình ảnh đông đặc rải rác). Thường gặp hình ảnh tràn dịch màng phổi 2 bên, số lượng ít[247, 249, 253].

HRCT: thường gặp hình kính mờ rải rác 2 bên, thường kèm theo dày vách liên tiểu thùy và có thể có hình ảnh đông đặc phổi hoặc nốt mờ[248, 249, 253].

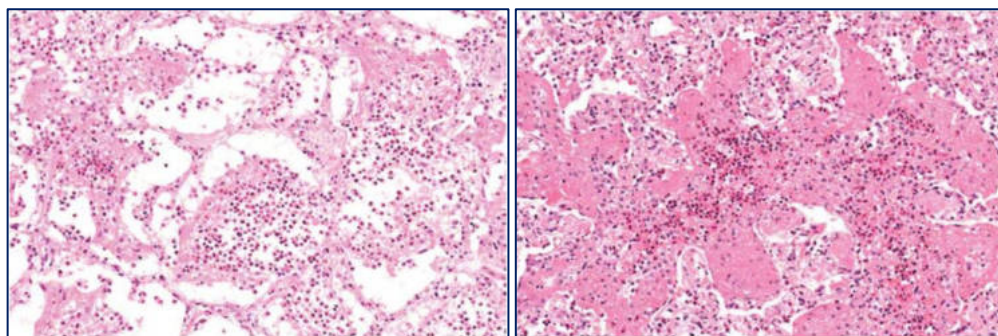


Hình 5.36. Tổn thương ở NB AEP: hình ảnh kính mờ từng đám lan tỏa 2 bên, dày vách ngăn tiểu thùy và tràn dịch màng phổi 2 bên [249].

Dịch phế quản: tăng BCAT trong dịch rửa phế quản, thường > 25%.

Mô bệnh học[248, 249, 254]:

- Các dấu hiệu chẩn đoán bao gồm tổn thương phế nang lan tỏa với các màng hyalin và phù mô kẽ, kèm thâm nhập bạch cầu ái toan trong lòng phế nang, tiểu phế quản và mô kẽ. Tuy nhiên, nhiều trường hợp giai đoạn đầu của bệnh phổi tăng bạch cầu ái toan vô căn cấp tính không có thâm nhập nhiều bạch cầu ái toan.
- Một đôi chỗ hay một vài trường hợp mẫu mô sinh thiết có hình ảnh mô học của bệnh phổi tăng bạch cầu ái toan vô căn mạn tính.



Hình 5.37. Mô bệnh học bệnh phổi tăng bạch cầu ái toan vô căn cấp tính (AIEP)

Tổn thương phế nang lan tỏa với các màng hyalin, phù mô kẽ và thâm nhập bạch cầu ái toan[247]

Tiêu chuẩn chẩn đoán[247, 249]

Chẩn đoán xác định AEP điển hình dựa vào các tiêu chuẩn sau:

- Sốt trong thời gian ngắn (thường không quá 1 tháng).
- Suy hô hấp giảm oxy máu (SpO₂ <90% khi thở khí phòng hoặc PaO₂ <60 mmHg).
- Tổn thương mờ dạng lưới lan tỏa trên phim chụp X quang phổi.
- Phân tích tế bào dịch rửa phế quản phế nang có tỷ lệ BCAT > 25%.
- Không có các bệnh lý gây viêm phổi tăng bạch cầu ái toan khác bao gồm thuốc, nhiễm trùng, hen suyễn hoặc bệnh dị ứng.

Chẩn đoán phân biệt[247, 249]

- Bệnh u hạt tăng BCAT kèm theo viêm đa tuyến (EGPA, Churg Strauss): có biểu hiện như AEP với suy hô hấp tiến triển, sốt, tổn thương mờ trên Xquang ngực và tăng BCAT trong BAL. EGPA thường có BCAT máu ngoại vi > 10% và có tổn thương nhiều cơ quan khác. AEP ít gặp tăng BACT máu ngoại vi.
- Nhiễm nấm *Coccidioides immitis* và các loài nấm ký sinh có thể gây viêm phổi cấp tính tăng BCAT. Nhiễm nấm *aspergillus* xâm lấn có thể biểu hiện như AEP. Cần chú ý tiền sử dịch tể ở các NB.
- Nhiễm ký sinh trùng do giun đũa, sán lá phổi, giun lợn, và giun đũa chó mèo có thể gây ra các tổn thương phổi lan tỏa, tăng BACT máu ngoại vi và dịch phế quản.
- Viêm phổi tăng BCAT do thuốc, chất độc và xạ trị phổi.
- Các bệnh lý có biểu hiện lâm sàng tương tự nhưng không có tăng BCAT dịch phế quản bao gồm hội chứng suy hô hấp cấp tiến triển (ARDS), viêm phổi kẽ cấp tính, viêm phổi tổ chức hóa (COP), xuất huyết phế nang lan tỏa (DAH), u hạt với viêm đa tuyến (GPA).

5.6.5.3. Điều trị

Các biện pháp điều trị bao gồm:

- Glucocorticoid toàn thân: là liệu pháp điều trị cơ bản và không có dữ liệu đề cập đến điều trị thay thế glucocorticoid[247, 249, 254, 255].
- + BN có đáp ứng nhanh với liệu pháp glucocorticoid tĩnh mạch hoặc đường uống. Liều glucocorticoid và thời gian điều trị tùy theo mức độ nặng của bệnh. Một số BN có thể tự thoái triển bệnh sau khi ngừng hút thuốc mà không cần điều trị glucocorticoid.
- + Trường hợp giảm oxy máu nghiêm trọng hoặc suy hô hấp cần thở máy kết hợp glucocorticoid liều cao đường tĩnh mạch (Methylprednisolone liều 60 - 125 mg mỗi sáu giờ) kéo dài cho đến khi hết suy hô hấp.
- + Trường hợp không có suy hô hấp điều trị ban đầu prednisone đường uống, liều 40 - 60 mg mỗi ngày.
- + Liều duy trì Prednisone uống 40-60 mg mỗi ngày trong hai tuần khi các triệu chứng và bất thường trên X quang phổi thoái triển hoàn toàn. Sau đó có thể giảm liều 5 mg mỗi tuần cho đến khi ngừng điều trị hoàn toàn. Nếu NB có tình trạng lâm sàng ổn định và triệu chứng hồi phục nhanh chóng có thể giảm liều glucocorticoid sớm hơn mỗi 7-14 ngày. BN có suy hô hấp nặng, triệu chứng và bất thường Xquang phổi thoái triển chậm, prednisone có thể điều trị kéo dài hơn, sau đó giảm liều mỗi 2-4 tuần.
- BN không đáp ứng với glucocorticoid cần tìm các nguyên nhân khác.
- Chăm sóc hỗ trợ: liệu pháp oxy, có thể thông khí nhân tạo phổi hợp.
- Kháng sinh theo kinh nghiệm cho đến khi có kết quả cấy vi khuẩn.

5.6.5.4. Tiên lượng

BN AEP có triệu chứng và bất thường Xquang thoái triển nhanh, BN thường hồi phục sau 1-2 tháng điều trị với glucocorticoid.

Tái phát ít gặp và thường liên quan đến hút thuốc sau khi ngừng điều trị.

BN có tràn dịch màng phổi có thể hồi phục chậm hơn so với BN có tổn thương nhu mô phổi.

5.6.6. Bệnh phổi tăng bạch cầu ái toan vô căn mạn tính

5.6.6.1. Khái niệm

Viêm phổi tăng bạch cầu ái toan mạn tính (Chronic eosinophilic pneumonia - CEP) là một rối loạn tự phát với đặc trưng là thâm nhiễm bạch cầu ái toan (BCAT) trong khoảng kẽ và phế nang.

CEP là bệnh lý ít gặp, tỷ lệ mắc dưới 2,5% các trường hợp bệnh lý phổi kẽ, trong đó nữ giới gặp với tần suất gấp 2 lần nam giới[256, 257].

5.6.6.2. Chẩn đoán

Lâm sàng[248, 258]:

CEP thường ở lứa tuổi 30-40

NB có thể có tiền sử dị ứng, hen.

Khởi phát từ từ, từ lúc có triệu chứng đầu tiên đến khi có chẩn đoán khoảng 4-5 tháng với các triệu chứng thường gặp như ho khạc đờm, sốt, khó thở, gầy sút cân, ra mồ hôi đêm.

Khám phổi có thể thấy ran co thắt hoặc ran nổ.

Tất cả các NB nghi CEP cần xem xét tiền sử dùng thuốc liên quan đến tăng BCAT hoặc có nguy cơ phơi nhiễm với ký sinh trùng hoặc nấm.

Cận lâm sàng[248, 256, 257]

Các xét nghiệm máu thường quy bao gồm công thức máu, chức năng gan, thận và phân tích nước tiểu.

- Tế bào máu ngoại vi: Tăng BCAT máu ngoại vi được định nghĩa là có trên 500 BCAT/ μl ($> 0,5 \times 10^9$ BCAT/l). 88-95% NB CEP có tăng BCAT, số lượng BCAT thường $> 1000/\mu\text{l}$.
- + Định lượng immunoglobulin E (IgE) toàn phần tăng (khoảng 50% BN).
- + Máu lắng tăng, CRP tăng, thiếu máu thiếu sắt, tăng tiểu cầu.
- Xét nghiệm BCAT trong đờm ít giá trị chẩn đoán.

Chức năng hô hấp: giúp đánh giá mức độ ảnh hưởng của chức năng hô hấp, có thể gặp rối loạn thông khí tắc nghẽn hoặc hạn chế.

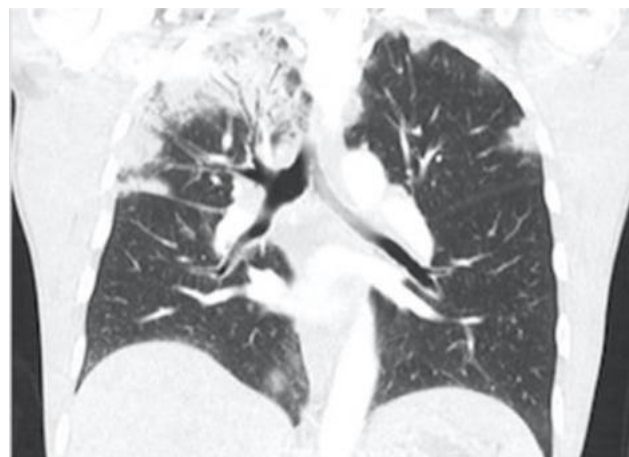
Xquang ngực: tổn thương mờ, sát màng phổi, không theo phân thùy, ở ngoại vi 2 phổi. Tuy nhiên hình ảnh này chỉ gặp khoảng $\frac{1}{4}$ NB và không đặc hiệu cho CEP.

HRCT: thường gặp tổn thương mờ thùy trên phổi và di chuyển, không theo phân thùy, ít gặp hình kính mờ, dạng nốt, hang và dạng lưới hay tràn dịch màng phổi.

(A)



(B)



Hình 5.38. (A) Xq ngực ở NB CEP với hình ảnh mờ ngoại vi. (B) Chụp cắt lớp phổi NB CEP có tổn thương đồng đặc sát màng phổi thùy trên phổi phải[257]

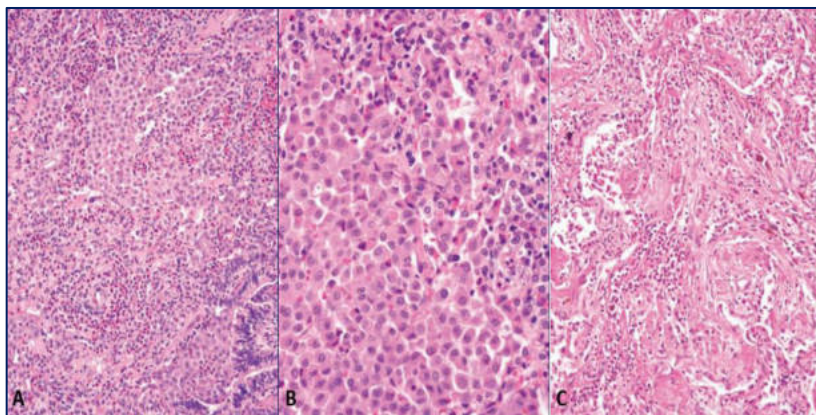
Nội soi phế quản:

- Rửa phế quản phế nang và phân tích đặc điểm tế bào để xác định chẩn đoán và loại trừ nhiễm trùng. Số lượng BCAT trong CEP thường $> 25\%$.
- Sinh thiết tổn thương phế quản hoặc sinh thiết xuyên thành phế quản có thể cho biết các đặc điểm của CEP nhưng hạn chế là mẫu bệnh phẩm nhỏ.

Sinh thiết phổi mở được chỉ định khi BAL không thấy tăng BCAT, hình ảnh học không điển hình hoặc BN không đáp ứng với glucorticoid toàn thân.

Mô bệnh học:

- Hình ảnh cổ điển: thâm nhập bạch cầu ái toan và thực bào.
- Có thể có hoại tử bạch cầu ái toan với các tế bào khổng lồ nhiều nhân hoặc phản ứng tạo mô hạt.
- Một số trường hợp có viêm mô hạt không hoại tử.
- Viêm phổi tổ chức hóa vô căn có thể có trong một số trường hợp, với mô tổ chức hóa và xuất tiết fibrin có thâm nhập bạch cầu ái toan.
- Viêm phổi kẽ không đặc hiệu dạng tế bào cũng gặp trong một số trường hợp, với nhiều bạch cầu ái toan.
- Các mô sẹo không đều với nhiều bạch cầu ái toan.
- Một số nhỏ có viêm mạch máu bạch cầu ái toan.



Hình 5.39. Mô bệnh học bệnh phổi tăng bạch cầu ái toan vô căn mạn tính (CIEP)

(A) & (B) Thâm nhập rất nhiều bạch cầu ái toan và thực bào (C) Hình ảnh kết hợp viêm phổi tổ chức hóa và xuất tiết fibrin [35]

Chẩn đoán xác định CEP dựa vào:

- Triệu chứng hô hấp tiến triển (thường trên 2 tuần).
- BCAT trong máu $\geq 1000/\text{mm}^3$ hoặc BACT trong dịch rửa phế quản phế nang $\geq 25\%$.
- Chẩn đoán hình ảnh với thâm nhiễm phổi, chủ yếu ở ngoại vi, sát màng phổi, thùy trên và thùy giữa.
- Mô bệnh học có thâm nhiễm BCAT.
- Loại trừ các nguyên nhân khác.

Chẩn đoán phân biệt: cần loại trừ các bệnh lý phổi tăng BCAT do nguyên nhân khác như nhiễm trùng, do thuốc, viêm mạch hoặc các bệnh lý phổi không tăng BCAT nhưng có biểu hiện lâm sàng, hình ảnh học giống với CEP[248, 256].

- VP tăng BCAT cấp tính: diễn biến cấp tính hoặc tối cấp (< 1 tháng), suy hô hấp giảm oxy máu, không tăng BCAT máu ngoại vi và hình ảnh mờ lan tỏa trên Xquang ngực hoặc cắt lớp phổi độ phân giải cao.
- Nấm phế quản phổi dị ứng (Allergic bronchopulmonary aspergillosis - ABPA): biểu hiện tương tự như CEP về các triệu chứng giống hen, tăng BCAT máu ngoại vi và bất thường thùy trên phổi. APBA có thể có tổn thương giãn phế quản trên phim chụp cắt lớp phổi. Chẩn đoán APBA dựa trên nồng độ IgE huyết thanh > 1000 UI/l, IgG

- đặc hiệu với *Aspergillus* dương tính. Trường hợp test lấy và test trong da với *Aspergillus* âm tính có thể loại trừ APBA.
- VP tăng BCAT do thuốc: một số thuốc có liên quan với VP tăng BCAT bao gồm NSAIDs, cocain, nitrofurantoin, minocyclin, sulfonamids, ampicillin, daptomycin, diphenylhydantoin, methotrexate. Cần khai thác kỹ tiền sử dùng thuốc của NB trong quá trình chẩn đoán.
 - VP tăng BCAT do nấm và ký sinh trùng: dựa vào yếu tố dịch tễ, các biểu hiện lâm sàng tại phổi và các cơ quan khác, xét nghiệm tìm nấm và ký sinh trùng trong đờm, dịch phế quản, bệnh phẩm đường tiêu hóa để chẩn đoán.
 - Hội chứng Loeffler: liên quan đến sự di chuyển qua phổi của ấu trùng giun sán (phổ biến nhất là giun đũa). Trên phim chụp Xquang ngực thấy hình ảnh tổn thương thay đổi, di chuyển. Trong CEP, tổn thương trên phim ít thay đổi, tuy nhiên khoảng 25% BN có tổn thương thay đổi.
 - Viêm phổi tổ chức hóa (Cryptogenic organizing pneumonia - COP) có thể có hình ảnh tổn thương Xquang tương tự như CEP nhưng không tăng BCAT trong BAL. COP đáp ứng với điều trị glucocorticoid toàn thân chậm hơn so với CEP.
 - U hạt tăng bạch cầu ái toan với viêm đa tuyến (Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis - EGPA, Churg Strauss) là một rối loạn mạch máu đặc trưng bởi viêm xoang, hen suyễn và tăng bạch cầu ái toan trong máu ngoại vi. EGPA có thể biểu hiện lâm sàng như CEP nhưng tổn thương trên Xquang ngực và hình ảnh cắt lớp phổi độ phân giải cao thường ở thùy giữa và trung tâm tiểu thùy. EGPA có thể có biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng ở các cơ quan khác ngoài phổi (da, tim, thận).

5.6.6.3. Điều trị

Chỉ định điều trị khi có chẩn đoán xác định CEP và phải loại trừ các nguyên nhân khác gây VP tăng BCAT.

Liệu pháp glucocorticoid[257-259]

- **Điều trị ban đầu:**
- + Thông thường bắt đầu điều trị với Prednisone liều 0,5mg/kg/ngày, duy trì liều này cho tới khi triệu chứng thuyên giảm (thường kéo dài 2 tuần) và tổn thương trên xquang thoái triển (thường là 4-6 tuần).
- + Với BN tiến triển nhanh, có suy hô hấp, có thể sử dụng glucocorticoid liều cao 3-5mg/ngày (VD: methylprednisolone 250mg mỗi 6 giờ, truyền tĩnh mạch). Khi tình trạng BN ổn định, glucocorticoid được chuyển sang đường uống với liều như trên. Liều lượng glucocorticoid và thời gian điều trị khác nhau ở các BN.
- **Đánh giá đáp ứng:** BN thường đáp ứng nhanh với prednisone trong 48 giờ. Trường hợp không hoặc ít đáp ứng cần tìm các nguyên nhân khác. Việc đánh giá đáp ứng điều trị dựa vào các triệu chứng, thăm khám lâm sàng, xét nghiệm BCAT máu ngoại vi, độ bão hòa oxy máu động mạch, chức năng hô hấp và hình ảnh học. BN được đánh giá mỗi 2-4 tuần và sau đó giãn cách mỗi 3 đến 6 tháng. BN được coi là có đáp ứng với điều trị khi:
 - + Triệu chứng thuyên giảm: đặc biệt là khó thở, ho, sốt.
 - + Giảm BCAT máu ngoại vi.
 - + Bất thường trên Xquang ngực giảm rõ hoặc xóa hoàn toàn, nhưng trên phim chụp cắt lớp phổi độ phân giải cao bất thường có thể kéo dài vài tuần tới vài tháng.
 - + Cải thiện chức năng hô hấp đánh giá bởi độ bão hòa oxy mao mạch (SpO₂), dung tích sống gắng sức (FVC), dung tích toàn phổi (TLC) và khả năng khuếch tán khí CO qua màng phế nang mao mạch (DLCO).

- + Đánh giá lại BAL khi BN ít đáp ứng hoặc tái phát để loại trừ các nguyên nhân khác hoặc đánh giá nhiễm trùng.
- **Thời gian điều trị:**
- + Mục tiêu điều trị duy trì là kiểm soát bệnh với glucocorticoid đường uống với liều nhỏ nhất để hạn chế các tác dụng phụ liên quan đến điều trị. Vì việc tái phát thường gặp nên thời gian duy trì liều glucocorticoid ít nhất 3 tháng, có thể kéo dài 6-9 tháng. Các BN đều đáp ứng với tái điều trị glucocorticoid. Phần lớn BN cần điều trị glucocorticoid kéo dài, có thể một vài năm, một số cần điều trị suốt đời
- + 4-6 tuần sau khi bắt đầu điều trị prednisone và khi triệu chứng, bất thường trên Xquang ngực thuyên giảm, có thể giảm liều prednisone 0,25 mg/kg mỗi ngày và duy trì liều trong tám tuần tiếp theo.
- + Tiếp tục giảm liều prednisone 5mg mỗi 4 tuần cho đến khi ngừng điều trị.
- **Điều trị bệnh tái phát:** Tái phát triệu chứng và tổn thương trên Xquang thường gặp (50-80% BN) sau khi ngừng điều trị hoặc khi giảm liều trong vài tháng đến vài năm. Khi tái phát cần xác chẩn lại chẩn đoán. Việc điều trị bệnh tái phát là tăng liều Prednisone 0,5mg/kg/ngày và duy trì trong 1-2 tuần để kiểm soát triệu chứng, sau đó giảm xuống 20mg/ngày và duy trì trong 4 tuần tiếp. Nếu bệnh thuyên giảm, liều được giảm dần mỗi 5mg trong 2-3 tuần để duy trì việc kiểm soát triệu chứng hoàn toàn.

Các liệu pháp điều trị thay thế

Điều trị thay thế được cân nhắc cho BN CEP tái phát liên quan đến tổn thương phổi với các lựa chọn: liều cao glucocorticoid dạng hít, omalizumab (kháng thể đơn dòng IgE), kháng thể đơn dòng với IL-5.

- Glucocorticoid dạng hít liều cao (1000 - 1500 mcg/24 giờ) không được khuyến cáo như điều trị đầu tay hoặc đơn trị liệu nhưng cho phép giảm liều glucocorticoid đường toàn thân[257].
- Omalizumab ức chế sự liên kết của IgE với thụ thể IgE ái lực cao trên bề mặt của tế bào mast và basophils và có hiệu quả ở những BN phụ thuộc kéo dài vào glucocorticoid toàn thân, những người cũng bị hen suyễn và thử nghiệm trên da dương tính với các chất gây dị ứng lâu năm như mạt bụi[260, 261].
- Kháng thể đơn dòng liên kết với interleukin (IL) -5 và ngăn không cho nó liên kết với thụ thể bề mặt của nó trên BCAT, được sử dụng cho thể hen có tăng BCAT và thử nghiệm trên các kiểu hình BCAT của COPD. Việc thử nghiệm thuốc này điều trị CEP đã cho thấy thuyên giảm triệu chứng, giảm tổn thương trên hình ảnh học, và giảm sử dụng glucocorticoid[262, 263].

5.6.6.4. Tiên lượng

- Khoảng < 10% BN CEP tự phục hồi nhưng có thể biểu hiện nặng hoặc xơ phổi không phục hồi.
- Phần lớn các BN CEP đáp ứng tốt với điều trị glucocorticoid mặc dù có nguy cơ tái phát hoặc có thể cần điều trị kéo dài[256, 257].

5.6.7. Viêm phổi kẽ bạch cầu lympho (LIP)

5.6.7.1. Khái niệm

Định nghĩa: Viêm phổi kẽ tăng bạch cầu lympho (Lymphoid interstitial pneumonia-LIP) là hình thái hiếm gặp của viêm phổi kẽ. Đặc trưng về mô bệnh học của bệnh là thâm nhiễm các tế bào lympho, tương bào và các thành phần khác của hệ bạch huyết vào khoảng kẽ và phế nang[109, 264].

Căn nguyên của LIP không rõ, có thể liên quan đến những thay đổi của hệ miễn dịch và/hoặc biểu hiện của nhiễm trùng tiềm ẩn (đặc biệt là virus). Ở các NB không nhiễm HIV, các trường hợp thường gặp nhất là tăng gamma globulin miễn dịch, hội chứng Sjögren, các bệnh lý tự miễn khác... Có khoảng dưới 20% các trường hợp LIP không rõ căn nguyên[265-267].

- LIP có liên quan đến bệnh mô liên kết và quá trình sản sinh tự kháng thể (đặc biệt ở những người có loạn dưỡng protein) bao gồm hội chứng Sjögren, viêm khớp dạng thấp, lupus ban đỏ hệ thống, không dung nạp gluten, nhược cơ, thiếu máu ác tính, viêm gan mạn tính hoạt động và xơ gan mật. Trong đó hội chứng Sjögren có liên quan đến khoảng ¼ các ca bệnh LIP được báo cáo với biểu hiện bệnh lý gamma đơn dòng hoặc đa dòng.
- Thiếu hụt miễn dịch: một hình thái của viêm phổi kẽ lympho được biết là viêm hạt và bệnh phổi kẽ lympho (granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease - GLILD), được mô tả ở những NB suy giảm miễn dịch biến đổi (common variable immunodeficiency - CVID). Căn nguyên của GLILD không rõ nhưng có thể liên quan đến nhiễm trùng virus HHP8.
- Nhiễm trùng: LIP có thể gặp ở người trưởng thành nhiễm HIV, đặc biệt ở những người được điều trị thuốc kháng virus. Biểu hiện LIP ở những NB nhiễm HIV khoảng 27-59% với hội chứng thâm nhiễm lympho lan tỏa.
- Các nguyên nhân hiếm gặp khác của LIP được đề cập đến ở BN dùng diphenylhydantoin, ban xuất huyết lành tính do u máu Waldenström, bệnh amyloidosis phổi, và thiếu hụt protein C surfactant.

5.6.7.2. Chẩn đoán

Lâm sàng

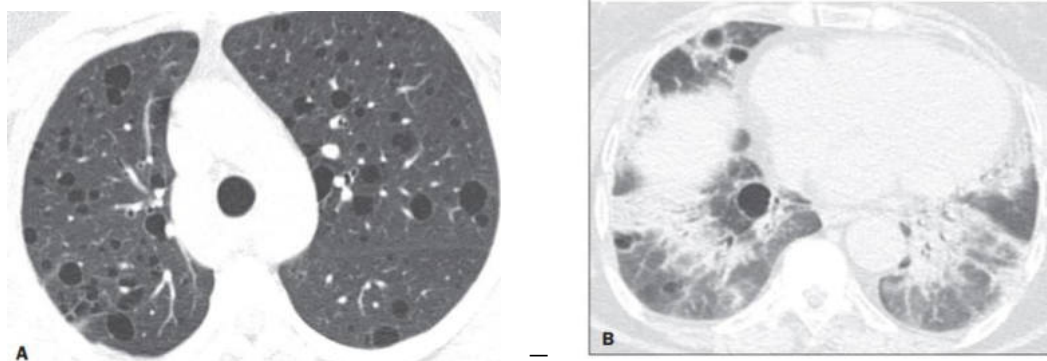
Bệnh tiến triển chậm qua nhiều tháng và ở một số trường hợp có thể tiến triển nhiều năm. Các triệu chứng thường gặp là ho và khó thở. Ngoài ra có thể gặp biểu hiện mệt, gày sút cân, sốt, đau ngực kiểu màng phổi, đau khớp. Khám phổi có ran nổ ở hầu hết các NB. Các triệu chứng khác tùy thuộc vào cơ quan bị tổn thương, có thể gặp như gan lách, hạch to, phì đại tuyến mang tai và đau khớp. Tuy nhiên BN có thể không có triệu chứng[265, 268-270].

Xét nghiệm

Cần chú ý LIP ở NB có biểu hiện bệnh lý mô liên kết kèm theo (ví dụ, hội chứng Sjögren) và có các dấu hiệu đặc trưng trên Xquang. Việc đánh giá NB LIP tương tự như đánh giá NB nghi ngờ mắc các bệnh phổi kẽ khác và nên chú ý xác định bệnh lý toàn thân tiềm ẩn là nguyên nhân gây ra bất thường phổi.

- Xét nghiệm máu: kháng thể kháng nhân, yếu tố dạng thấp và test HIV. Việc chỉ định các xét nghiệm huyết thanh khác dựa vào biểu hiện lâm sàng và kết quả xét nghiệm ban đầu như: định lượng kháng thể kháng Ro/SSA, kháng thể kháng La/SSB, nồng độ globulin miễn dịch và điện di protein huyết thanh. Có khoảng ¾ NB có bất thường protein huyết thanh. Rối loạn protein máu thường gặp nhất là bệnh lý gamma đa dòng, nhưng đôi khi có thể là bệnh gamma đơn dòng[268-270].
- + **Xquang ngực** có thể thấy tổn thương dạng lưới và nốt. Khi bệnh tiến triển, các phế nang bị tổn thương sẽ xuất hiện hình thái hỗn hợp của kính mờ và đông đặc. Dấu hiệu khí trong phế quản có thể thấy ở những tổn thương dạng khối lớn hơn. Dạng nốt sần gặp nhiều hơn ở NB HIV[269-271].

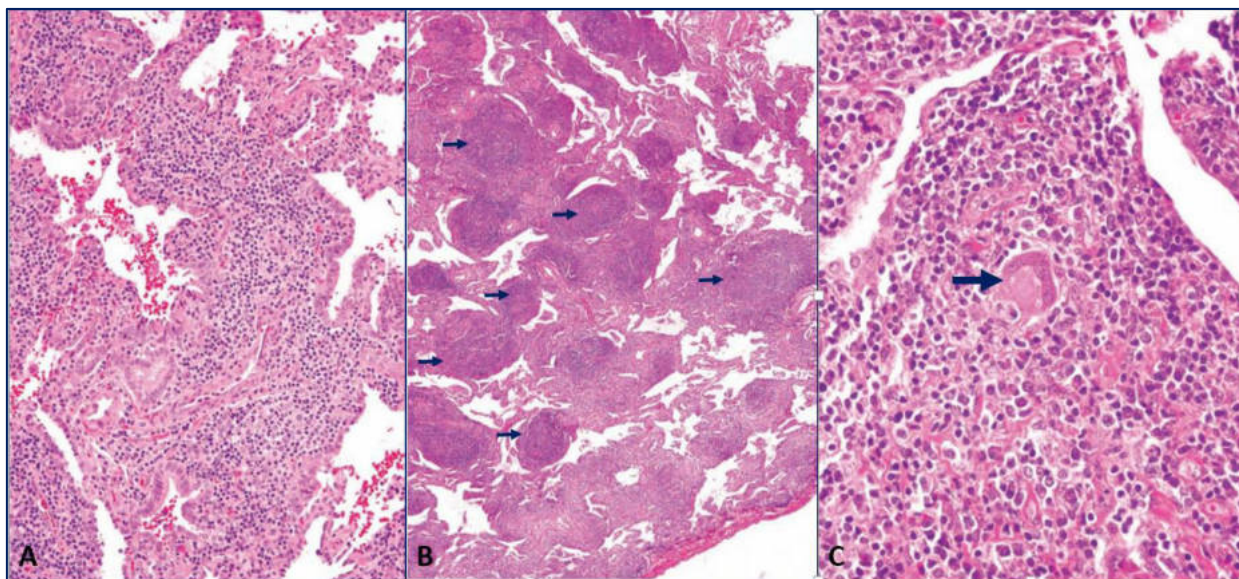
- + **Chụp cắt lớp vi tính độ phân giải cao (HRCT)** để xác định mức độ và vị trí tổn thương phổi, tổn thương màng phổi, trung thất. Hình ảnh thường gặp là kính mờ, nốt trung tâm tiểu thùy và dày kẽ, ưu thế thùy dưới. Kén phổi có thể gặp 68-82% NB LIP, có xu hướng riêng rẽ và phân bố quanh mạch máu phế quản. Dày màng phổi, tràn dịch màng phổi, hạch trung thất và hạch rốn phổi hiếm gặp trong LIP, những dấu hiệu này gợi ý một bệnh lý ác tính tiềm ẩn[270, 271].



Hình 5.40. (A) Hình ảnh kén khí trên HRCT, phân bố rải rác 2 bên. (B) Tổn thương ở NB LIP với kén khí, kính mờ và đông đặc [271]

- **Chức năng hô hấp:** NB LIP cho thấy giảm các thể tích phổi giảm (FVC, TLC, DLCO), giảm oxy máu[269, 270].
- **Rửa phế quản phế nang** cho phép tìm các nguyên nhân khác như nhiễm trùng, bệnh phổi nghề nghiệp, viêm phổi tăng bạch cầu ái toan mạn tính và bệnh lý ác tính. Giá trị xét nghiệm dịch rửa phế quản phế nang không đặc hiệu. Tổng số tế bào dịch tăng lên so với bình thường; tăng tế bào lympho khoảng 30%. Tỷ lệ tế bào lympho B và T khác nhau giữa các nghiên cứu. Tăng tế bào lympho trong dịch rửa phế quản phế nang cũng gặp trong các bệnh lý khác như: viêm phổi tăng cảm, sarcoidosis và bệnh berili mạn tính[267, 269, 272, 273].
- **Sinh thiết phổi** là cần thiết để chẩn đoán vì các đặc điểm lâm sàng, hình ảnh X quang, xét nghiệm dịch rửa phế quản phế nang không đặc hiệu cho LIP. Sinh thiết phổi qua nội soi lồng ngực hoặc sinh thiết phổi mở tốt hơn sinh thiết xuyên vách phế quản vì mẫu bệnh phẩm lớn hơn.
- **Mô bệnh học**[269, 272, 273]
- + Biểu hiện mô học của viêm phổi kẽ lymphô bào là sự tăng sinh mô lymphô dày đặc ở mô kẽ phổi, chủ yếu ở vách các phế nang và chiếm một vùng lớn của phổi, trung tâm mầm có thể có hoặc không, nhưng dấu hiệu quan trọng để chẩn đoán xác định là sự dẫn rộng rõ rệt của các thành phế nang bởi các tế bào lymphô nhỏ và tương bào. Sự thâm nhập các tế bào viêm này có thể gây thay đổi cấu trúc của phổi, phá vỡ vách phế nang và làm chúng dính lại với nhau.
- + Các lymphô bào B được tìm thấy trong các trung tâm mầm, còn các tế bào lymphô còn lại thường là loại lymphô bào T.
- + Các mô hạt không hoại tử hoặc các tế bào khổng lồ nhiều nhân nằm riêng lẻ cũng rất hay gặp.
- + Các tổn thương nang có thể được nhìn thấy với vách nang là hỗn hợp của các mô sợi và các tế bào viêm mạn tính.

- + Trong trường hợp bệnh tiến triển sẽ đưa đến xơ hóa mô kẽ và tổn thương tổ ong có thể xuất hiện.



Hình 5.41. Mô bệnh học viêm phổi kẽ lympho bào (LIP)

(A) Hình ảnh thâm nhập tế bào viêm ở vách các phế nang (B) Hình ảnh tạo nang lymphô ở vách phế nang (mũi tên) (C) Viêm mô hạt với đại thực bào nhiều nhân (mũi tên) [35]

Chẩn đoán xác định [109, 264, 269]

Chẩn đoán xác định LIP dựa vào mô bệnh học với bằng chứng thâm nhiễm vách phế nang lan tỏa với các tế bào lympho thường là tế bào B, đa dòng, tương bào và mô bào và có tính chất lành tính. Ở trẻ nhiễm HIV, biểu hiện lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh đủ để định hướng chẩn đoán và có thể không cần sinh thiết phổi.

Cần làm thêm các xét nghiệm để tìm nguyên nhân và các bệnh lý liên quan, tiền sử dùng thuốc (phenytoin) như:

- Điện di protein huyết thanh.
- Nồng độ globulin miễn dịch (Ig) G4 trong huyết thanh (xác định bệnh liên quan đến IgG4 nếu ≥ 2 lần giới hạn trên của mức bình thường).
- Xét nghiệm HIV.
- Kháng thể kháng nhân (ANA)
- Kháng thể kháng Ro/SSA và kháng La/SSB.
- Yếu tố dạng thấp

Chẩn đoán phân biệt [109, 267, 269]

Cần phân biệt LIP với các bệnh lý sau: giả u lympho, u hạt lympho, viêm tiểu phế quản dạng nang, u lympho phổi nguyên phát, u hạt trung tâm phế quản, bệnh liên quan đến IgG4 và viêm phổi tăng cảm. Các đặc điểm để chẩn đoán phân biệt LIP với các bệnh lý khác:

- Biểu hiện lâm sàng của bệnh thấp khớp tiềm ẩn (đặc biệt là hội chứng Sjögren), CIVD hoặc nhiễm HIV.
- Các đặc điểm mô bệnh học gợi ý tổn thương ác tính dòng lympho: tính chất đơn dòng, phân bố bạch huyết hoặc mạch máu phế quản, tổn thương màng phổi hoặc rốn

phổi, thâm nhiễm thành phế quản và mất cấu trúc trung tâm mầm. Xét nghiệm các kháng thể để phân biệt u lympho với LIP.

- Bệnh amyloidosis globulin miễn dịch chuỗi nhẹ của phổi: có thể gặp ở các BN có hội chứng Sjögren nguyên phát với biểu hiện ho và khó thở. Hình ảnh HRCT có các kén và nhiều nốt; NB không có tổn thương dạng lưới hoặc dày kẽ hoặc tổn thương đồng đặc. Tất cả NB đều có kháng thể kháng SS-A/Ro và kháng SS-B/La. Xác chẩn Amyloid bằng phương pháp nhuộm đỏ Congo với đặc điểm mô bệnh học là hiện tượng lưỡng chiết xanh dưới ánh sáng phân cực và nhuộm hóa mô miễn dịch của các mẫu sinh thiết phổi.
- LIP và viêm phổi tăng cảm có biểu hiện tương tự nhau. Viêm phổi tăng cảm có thể gặp ở NB có tiền sử tiếp xúc với các tác nhân được biết có liên quan đến rối loạn này, và đặc điểm tổn thương trên HRCT thường ưu thế ở thùy trên và giữa phổi.
- Phân biệt LIP với u hạt lympho phổi và viêm phế quản dạng nang dựa trên sự khác biệt về mô bệnh học. U hạt lympho phổi có tổn thương mô bệnh học đặc trưng bằng thâm nhiễm lymphoid đa hình, thâm nhiễm xuyên màng động mạch và tĩnh mạch bởi các tế bào lympho và các khu vực hoại tử khu trú thâm nhiễm lympho. Viêm phế quản thể nang có đặc điểm mô bệnh học bao gồm các nang lympho tăng sản với các trung tâm mầm phản ứng phân bố dọc theo các tiểu phế quản.
- Bệnh liên quan đến IgG4 có nhiều kiểu hình ảnh khác nhau trên HRCT như dạng kính mờ lan tỏa hoặc kính mờ tròn và các nốt đặc. Trong bệnh liên quan đến IgG4, mức IgG4 trong huyết thanh tăng cao (khoảng 85% NB). Đếm tế bào dòng chảy cho thấy tăng các nguyên tương bào trong máu gợi ý nhiều đến bệnh liên quan IgG4. Chẩn đoán xác định dựa trên nhuộm IgG4 trên mô bệnh học.
- Ở những NB nhiễm HIV, cần tìm các bệnh lý nhiễm trùng gây tổn thương hình kính mờ lan tỏa (viêm phổi do Pneumocystis jirovecii, cytomegalovirus và lao).
- Chẩn đoán phân biệt bệnh phổi kẽ u hạt và lympho bào (GLILD) với sarcoidosis và viêm phổi tăng cảm. Sarcoidosis thường có nồng độ globulin miễn dịch huyết thanh bình thường hoặc tăng cao, thường có tổn thương hạch trên phim cắt lớp vi tính lồng ngực. Viêm phổi tăng cảm thường có nồng độ immunoglobulin bình thường và có phơi nhiễm với tác nhân được cho là căn nguyên.

5.6.7.3. Điều trị

LIP là bệnh ít gặp nên các hướng dẫn điều trị chủ yếu từ các báo cáo trường hợp bệnh. Việc điều trị LIP ở người lớn tùy thuộc vào mức độ nặng của triệu chứng, mức độ suy giảm chức năng phổi và có các bệnh khác kèm theo (bệnh mô liên kết, suy giảm miễn dịch, nhiễm HIV)[109, 269, 270]

Điều trị LIP ở NB có bệnh mô liên kết

Việc điều trị NB LIP có bệnh mô liên kết (hội chứng Sjögren, viêm khớp dạng thấp, lupus ban đỏ hệ thống) cần dựa trên mức độ nặng tổn thương phổi, bằng chứng tiến triển của bệnh và chỉ định điều trị của bệnh mô liên kết. Những NB này đáp ứng tốt với glucocorticoid đường uống, một số trường hợp cần phối hợp ức chế miễn dịch.

Điều trị ban đầu: chỉ định khi suy giảm chức năng phổi dựa trên FVC hoặc DLCO < 70% giá trị dự đoán hoặc có bằng chứng giảm FVC hoặc DLCO > 10%. Bắt đầu với glucocorticoid toàn thân.

Liều khởi trị prednisone đường uống (hoặc liều tương đương của prednisolone) 0,25 đến 0,5 mg/kg/ngày (không quá 60 mg/ngày). Duy trì trong 8 - 12 tuần, sau đó đánh giá lại NB. Nếu tình trạng NB ổn định hoặc có cải thiện, liều được giảm dần trong 6 - 8 tuần

đến 0,25 mg/kg/ngày và duy trì trong 6 - 12 tuần, giảm dần khi dung nạp. Thời gian điều trị thích hợp ở những NB đáp ứng với điều trị không xác định, có thể 6-12 tháng. Dừng điều trị sớm có thể gây tái phát ở những NB có đáp ứng ban đầu. Một số NB có thể cần điều trị kéo dài hơn với liệu pháp liều thấp (dưới 0,25 mg/kg mỗi ngày).

Khuyến cáo dự phòng viêm phổi PJP cho NB điều trị glucocorticoid liều trung bình đến cao (prednisone \geq 20 mg/ngày) và những NB đang dùng phối hợp glucocorticoid liều cao và tác nhân ức chế miễn dịch khác.

LIP kháng trị: Khoảng 20% NB bị bệnh tiến triển mặc dù đã điều trị bằng glucocorticoid toàn thân. Việc điều trị với những NB này và những NB có tác dụng phụ do glucocorticoid, khuyến cáo phối hợp thuốc ức chế miễn dịch khác. Một số thuốc có thể sử dụng là azathioprine, cyclophosphamide, cyclosporine hoặc rituximab.

Bệnh LIP vô căn

Những NB có ít triệu chứng và những thay đổi trên xét nghiệm ở mức độ nhẹ, cần đánh giá kỹ trước khi điều trị bằng thuốc vì một số NB có thể tự thuyên giảm. NB có các triệu chứng hô hấp rõ và/hoặc suy giảm chức năng tại thời điểm chẩn đoán cần bắt đầu điều trị bằng glucocorticoid toàn thân dựa trên kinh nghiệm (xem mục 4.1.) Một số NB cũng cần phối hợp tác nhân ức chế miễn dịch.

Bệnh phổi kẽ u hạt lympho bào (GLILD) ở NB CIVD có thể dẫn đến xơ phổi tiến triển và suy hô hấp nếu không được điều trị. Tuy nhiên, GLILD thường đáp ứng kém với điều trị glucocorticoid, và phương pháp điều trị tối ưu vẫn chưa được biết. Một số ít NB GLILD đã được điều trị thành công bằng thuốc kháng TNF- α , cyclosporin, hoặc kết hợp rituximab và azathioprine[266].

Điều trị LIP ở NB HIV

Quản lý LIP ở người trưởng thành nhiễm HIV tùy theo mức độ nặng của bệnh và có dùng thuốc kháng virus (liệu pháp ARV) hay không. Những NB LIP chưa dùng thuốc kháng virus, nên bắt đầu điều trị ARV. Nếu điều trị ARV không hiệu quả, nên xem lại phác đồ ART để tối ưu hóa điều trị kháng virus trước khi cân nhắc phối hợp glucocorticoid. Khuyến cáo dự phòng Pneumocystis ở NB LIP nhiễm HIV, những người cần điều trị glucocorticoid liều cao[268, 274].

5.6.7.4. Tiên lượng

Diễn biến tự nhiên và tiên lượng của bệnh viêm phổi kẽ lympho (LIP) chưa được hiểu rõ. Tiên lượng bệnh có thể là thoái triển tự phát, ổn định bệnh, hồi phục sau khi điều trị, tiến triển thành ung thư hạch, hoặc tiến triển nặng thành xơ phổi dẫn đến suy hô hấp và tử vong[269, 270].

5.7.Xơ phổi tiên triển (PPF)

5.7.1.Định nghĩa PPF

Theo hướng dẫn của ATS/ ERS/ JRS/ ALAT [275], ở một người bệnh mắc ILD có hoặc không rõ căn nguyên (ngoài IPF) có bằng chứng xơ phổi trên phim chụp, PPF được xác định khi có ít nhất 2 trong 3 tiêu chí sau xảy ra trong vòng 1 năm vừa qua mà không có nguyên nhân giải thích được:

1. Triệu chứng hô hấp xấu đi
2. Bằng chứng bệnh tiên triển trên thăm dò chức năng hô hấp:
 - Giảm FVC tuyệt đối $\geq 5\%$ trong vòng 1 năm theo dõi và/hoặc
 - Giảm DLCO tuyệt đối (đã hiệu chỉnh theo Hb) $\geq 10\%$ trong vòng 1 năm sau khi theo dõi
3. Bằng chứng bệnh tiên triển trên phim chụp (≥ 1 tiêu chí sau):
 - Tăng độ lan rộng hoặc độ nặng của giãn phế quản/giãn tiểu phế quản co kéo
 - Hình ảnh kính mờ kèm giãn phế quản co kéo mới xuất hiện
 - Hình ảnh lưới mịn mới xuất hiện
 - Tăng độ lan rộng hoặc độ nặng của tổn thương lưới
 - Hình ảnh tổ ong mới hoặc tăng lên
 - Giảm thể tích phổi nhiều hơn

PPF không phải 1 chẩn đoán bệnh, mà có thể coi là một thể tiên triển xơ hóa của các bệnh phổi kẽ khác nhau như viêm phổi tăng cảm (HP) xơ hóa, CTD-ILD nhất là SSc-ILD, RA-ILD...

Bệnh phổi kẽ là nhóm bệnh rất đa dạng, tuy nhiên, ước tính khoảng 1/3 số NB bệnh phổi kẽ có thể tiên triển thành hình thái xơ phổi [276]

Các yếu tố nguy cơ tiên triển xơ hóa có thể gặp như giới nam, tuổi, hút thuốc lá, phơi nhiễm dài hạn với các dị nguyên hữu cơ, vô cơ, yếu tố di truyền.

5.7.2.Triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng trong PPF

5.7.2.1.Bệnh cảnh lâm sàng

Đặc điểm lâm sàng của PPF là khó thở, các mức độ khác nhau từ khó thở khi gắng sức cho đến khó thở nặng hơn, ngay cả khi nghỉ ngơi, không dung nạp với gắng sức. Ngoài ra NB thường có ho khan, khám phổi có ral nổ 2 đáy, có các triệu chứng của suy hô hấp mạn, có thể có móng tay khum, ngón tay dùi trống.

Bên cạnh các triệu chứng thể hiện đặc điểm xơ hóa tiên triển kể trên, NB có các triệu chứng khác liên quan đến bệnh phổi kẽ của họ như bệnh các tổn thương da, cơ, khớp trong bệnh mô liên kết, tổn thương hạch hoặc các cơ quan ngoài phổi trong sarcoidosis, tiền sử phơi nhiễm dị nguyên đường hít trong viêm phổi tăng cảm...

5.7.2.2.Các thăm dò chẩn đoán

HRCT: biến dạng cấu trúc phổi với các dạng tổn thương lưới, giãn phế quản co kéo, hình thái tổn thương UIP (xơ phổi tiên triển); hoặc các dạng tổn thương không phải UIP trong đó thường gặp NSIP (với các tổn thương kính mờ chồng lấp với tổn thương lưới)

với các bằng chứng của xơ hóa tiến triển như định nghĩa ở mục 5.7.1. HRCT có các tổn thương đặc trưng trong bệnh phổi kẽ nền.

Đo chức năng hô hấp: dung tích sống thở mạnh (FVC); tỷ lệ FEV1/FVC giữ nguyên hoặc tăng lên; dung tích phổi toàn phần (TLC) giảm; thể tích khí cặn (RV) giảm; khả năng khuếch tán của phổi đối với carbon monoxide (DLCO) giảm; thường, thể hiện rối loạn thông khí hạn chế, với các bằng chứng của bệnh tiến triển như định nghĩa ở mục 5.7.1.

Các thăm dò khác:

Các thăm dò khác như xét nghiệm các tự kháng thể, nội soi phế quản rửa phế quản phế nang, siêu âm nội phế quản với chọc hút kim xuyên phế quản để sinh thiết hạch, sinh thiết lạnh xuyên phế quản, hoặc sinh thiết phổi qua nội soi có thể chỉ định sau khi hội chẩn đa chuyên khoa để giúp chẩn đoán bệnh phổi nền. Điện tim, siêu âm tim, các xét nghiệm máu khác không có vai trò trong chẩn đoán PPF, nhưng có thể giúp đánh giá toàn diện NB và theo dõi điều trị.

Bảng 5.11. Một số thể bệnh phổi kẽ xơ hóa tiến triển thường gặp [277]

PPF	Tuổi/giới	HRCT	CNHH
iNSIP	Tuổi cao, nữ giới	NSIP xơ hóa	DLCO giảm 15% hoặc FVC giảm 10% trong 6-12 tháng
SSc-ILD	Nam giới	Tổ ong, tổn thương >20% thể tích phổi trên HRCT	FVC < 70% DLCO giảm
RA-ILD	Tuổi cao, nam giới	Tổ ong, UIP, tổn thương >20% thể tích phổi trên HRCT	FVC giảm DLCO giảm
HP	Tuổi cao	Tổ ong, UIP, tổn thương xơ hóa	FVC giảm DLCO giảm
Sarcoidosis	Nữ giới	Tổn thương >20% thể tích phổi trên HRCT	FVC giảm DLCO giảm
ILD không phân loại	Tuổi cao, nam giới	Tổ ong, UIP	FVC giảm DLCO giảm

5.7.3. Điều trị PPF

5.7.3.1. Nguyên tắc điều trị

Điều trị PPF bao gồm điều trị bệnh phổi kẽ nền nếu đã xác định được chẩn đoán. Khi đã tối ưu hóa liệu pháp điều trị bệnh phổi kẽ nền mà bệnh vẫn tiến triển thì cân nhắc thêm thuốc chống xơ. Tuy nhiên hiện các thử nghiệm lâm sàng liên quan đến điều trị chống xơ trong PPF còn nhiều hạn chế. Phối hợp nhiều phương pháp: điều trị thuốc và điều trị không dùng thuốc.

Điều trị thuốc:

- Corticosteroid, các thuốc ức chế miễn dịch tùy thuộc bệnh phổi kẽ nền

- Thuốc chống xơ khi bệnh tiếp tục tiến triển mặc dù đã tối ưu liệu pháp điều trị bệnh phổi kẽ nền: Nintedanib được khuyến cáo
- Điều trị không dùng thuốc:
 - Điều trị triệu chứng
 - Liệu pháp oxy
 - Phục hồi chức năng hô hấp
 - Tiêm phòng
 - Chăm sóc giảm nhẹ
 - Điều trị bệnh đồng mắc
 - Giáo dục sức khỏe
 - Ghép phổi

Xin xem các mục từ 5.2. đến 5.6. để biết thêm chi tiết về các liệu pháp điều trị bệnh phổi kẽ cụ thể.

5.7.3.2. Thuốc chống xơ trong điều trị PPF

Khi đã sử dụng các biện pháp điều trị bệnh phổi kẽ nền một cách tối ưu nhưng bệnh vẫn tiến triển nặng, có thể cân nhắc sử dụng thuốc chống xơ [67, 278] Tuy nhiên có nhiều bệnh chưa có hướng dẫn phác đồ tối ưu, vì vậy việc cân nhắc dùng thuốc chống xơ có thể khác nhau ở từng người bệnh, từng bệnh, từng địa phương.

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

Liều dùng: 150mg x 2 lần/ngày, uống cách nhau 12 giờ, uống trong bữa ăn, không cần chỉnh liều ở NB suy thận nhẹ hoặc trung bình, chưa có thông tin ở NB suy thận với mức lọc cầu thận < 30ml/phút.

Chống chỉ định: phụ nữ có thai, những người dị ứng với các thành phần của thuốc trong đó có lạc, đậu nành. Thận trọng ở người suy gan, suy thận nặng.

Tác dụng phụ: Thường gặp tiêu chảy, buồn nôn, nôn, tăng men gan, có thể gặp giảm bạch cầu trung tính, nhiễm khuẩn, xuất huyết, hiếm gặp viêm tụy, suy gan, giảm tiểu cầu.

5.7.3.3. Các phương pháp điều trị không dùng thuốc

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

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

5.7.4. Ghép phổi

Với NB PPF mức độ trung bình và nặng có thể cân nhắc liệu pháp ghép phổi. Tuy nhiên những NB nhiều bệnh đồng mắc nghiêm trọng hoặc có biến chứng nặng của bệnh phổi kẽ nền nhất là trong các bệnh mô liên kết có thể không đạt điều kiện để đưa vào danh sách chờ ghép phổi. Xin xem thêm Mục 4.3. “Ghép phổi”.

5.7.5. Tiên lượng

Nói chung, các bệnh phổi kẽ xơ hóa có tiên lượng xấu hơn. Trong đó bệnh có hình thái tổn thương UIP tiên lượng xấu hơn hình thái tổn thương NSIP xơ hóa, nói chung PPF tiên lượng tốt hơn IPF

Tiền lượng bệnh còn tùy thuộc vào bệnh phổi kẽ nền của NB. Có những bệnh có thể đáp ứng tốt với các liệu pháp corticosteroid, ức chế miễn dịch như CTD-ILD, iNSIP..., HP xơ hóa có thể giữ ổn định nếu loại bỏ được dị nguyên hít.

PHỤ LỤC 01

TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN UIP TRÊN CLVT THEO ATS/ERS/JRS/ALAT 2018				
	UIP* điển hình	Có thể UIP	Không rõ UIP	Chẩn đoán khác
Phân bố	Ưu thế vùng đáy và dưới màng phổi, phân bố thường không đều	Ưu thế vùng đáy và dưới màng phổi, phân bố thường không đều	Ưu thế vùng đáy và dưới màng phổi	Quanh phế huyết quản. Quanh bạch mạch. Vùng thùy trên và giữa phổi
Dấu hiệu hình ảnh	Hình tổ ong kèm theo hoặc không giãn phế quản co kéo phía ngoại vi hoặc giãn phế quản	Dày tổ chức kẽ hình lưới kèm theo giãn phế quản co kéo ở ngoại vi, hoặc giãn phế quản. Có thể thấy hình kính mờ mức độ nhẹ	Tổn thương hình lưới kín đáo; có thể có hình kính mờ hoặc hình đảo lộn cấu trúc (giai đoạn sớm của UIP) Đặc điểm trên CLVT và/hoặc xơ phổi không gợi ý bất kỳ nguyên nhân đặc hiệu	Các dấu hiệu gợi ý chẩn đoán khác bao gồm 1. Đặc điểm CLVT - Hình nang - Hình khám rõ - Hình kính mờ ưu thế - Hình nốt mờ nhỏ lan toả - Hình nốt mờ trung tâm tiểu thùy - Hình nốt - Hình đông đặc 2. Khác - Hình mảng màng phổi - Giãn thực quản - Hình ăn mòn đầu xa xương đòn - Hình hạch to lan toả - Tràn dịch/dày màng phổi
*UIP = viêm phổi kẽ thông thường. *IPF = xơ phổi vô căn. Dày tổ chức kẽ hình lưới thường đi kèm với tổn thương kính mờ, và trong những trường hợp này, nó thường là tổn thương xơ hóa. Tuy nhiên, tổn thương kính mờ thuần nhất không gặp trong UIP hoặc IPF và sẽ gợi ý tiến triển cấp tính, viêm phổi tăng cảm hoặc các tình trạng khác				

Theo khuyến cáo thực hành lâm sàng ATS / ERS / JRS / ALAT năm 2018 về IPF, xác định ba mức độ chẩn đoán UIP trên CT: UIP điển hình, có thể UIP, đặc điểm không rõ UIP (bảng 1). Phân tích tế bào trong dịch rửa phế quản phế nang hoặc sinh thiết phổi mở là cần thiết để xác định chẩn đoán mô bệnh học của UIP ở NB UIP có đặc điểm CT gợi ý có thể UIP hoặc không rõ UIP. Không nên loại trừ chẩn đoán UIP nếu không có hình ảnh tổn thương tổ ong khi tất cả các đặc điểm khác của UIP đều có (đặc biệt ưu thế vùng thấp và dưới màng phổi, có giãn phế quản co kéo).

PHỤ LỤC 02

PHÂN LOẠI TỔN THƯƠNG PHỔI KẼ VÔ CĂN

Hình thái tổn thương	Hội chứng lâm sàng liên quan	Tổn thương mô học	Đặc điểm CT và phân bố	Chẩn đoán phân biệt trên hình ảnh
Viêm phổi kẽ thông thường (UIP)	Xơ phổi vô căn	Các khu vực không đồng nhất của mô liên kết non, sẹo, tổ ong và phổi bình thường; các ổ nguyên bào sợi; phân bố dạng mảng, thường dưới màng phổi	Tổn thương hình lưới, tổ ong, phân bố dạng mảng, ưu thế phân bố vùng đáy phổi và ngoại vi	Bệnh mô liên kết, bệnh bụi phổi amiăng; Viêm phổi tăng cảm xơ hóa, NSIP
Viêm phổi kẽ không đặc hiệu (NSIP)	Viêm phổi kẽ không đặc hiệu	Dày vách ngăn phế nang do viêm hoặc xơ hóa; đồng nhất về không gian và thời gian	Tổn thương kính mờ, tổn thương dạng lưới, giãn phế quản co kéo, ưu thế phân bố vùng đáy phổi ± dấu hiệu không tổn thương dưới màng phổi “ <i>subpleural sparing</i> ”	Bệnh mô liên kết, bệnh bụi phổi amiăng; Viêm phổi tăng cảm xơ hóa, DIP, OP
Viêm phổi tổ chức hóa (OP)	Viêm phổi tổ chức hóa không rõ nguyên nhân (COP)	Xơ hóa tổ chức nội ống trong các tiểu phế quản, túi phế nang, và phế nang; phân bố dạng mảng (ô), đồng nhất	Đông đặc, tổn thương kính mờ, phân bố dạng mảng, ưu thế vùng đáy phổi và ngoại vi, quanh các bó phế huyết quản	Bệnh nhiễm trùng; viêm mạch máu; bệnh sarcoidosis; lymphoma; ung thư biểu mô tiểu phế quản, NSIP
Viêm phổi kẽ tróc vảy (DIP)	Viêm phổi kẽ tróc vảy (DIP)	Đại thực bào bên lớp dày trong khoảng trống phế nang; dày nhẹ tổ chức kẽ, thâm nhiễm đồng nhất	Tổn thương kính mờ; ± nang phổi, phân bố ưu thế vùng đáy phổi, ngoại vi phổi	Viêm phổi tăng cảm, NSIP, LIP
Bệnh phổi kẽ liên quan đến viêm tiểu phế quản hô hấp (RB-ILD)	Bệnh phổi kẽ liên quan đến viêm tiểu phế quản hô hấp (RB-ILD)	Phế quản trung tâm tích tụ bởi đại thực bào phế nang, xơ hóa tiểu phế quản	Nốt trung tâm tiểu thùy, tổn thương kính mờ, phân bố lan tỏa hoặc ưu thế vùng trên phổi	Viêm phổi tăng cảm
Viêm phổi kẽ cấp tính (AIP)	Viêm phổi kẽ cấp tính (AIP)	Cấp tính: phù, hyalin hóa màng; xen kẽ viêm nhiễm; tổ chức hóa vùng chứa khí	Cấp tính: kính mờ, đông đặc, tổ chức hóa: biến đổi cấu trúc, giãn phế quản co kéo	Phù phổi cấp; viêm phổi bạch cầu ái toan
Viêm phổi kẽ bạch cầu Lympho (LIP)	Viêm phổi kẽ bạch cầu Lympho (LIP)	Xâm nhập phế nang lan tỏa bởi tế bào lympho; thường tăng sản lympho	Nốt trung tâm tiểu thùy, tổn thương kính mờ, dày vách, nang khí, phân bố lan tỏa hoặc ưu thế vùng thấp	Bệnh sarcoidosis; PLCH ; NSIP; DIP

PHỤ LỤC 03**Một số đặc điểm xơ phổi do bệnh lý phổi kẽ**

Bệnh	Hình ảnh	Tiền lượng tử vong
IPF	Điển hình - Có thể- Không rõ	3 năm
Xơ cứng bì	Người trẻ, nữ > nam. Thường tổn thương NSIP> UIP. Sớm hình kính mờ, muộn tổ ong. Đáy dưới màng phổi, 4 góc tổn thương viêm xơ 2 bên, vùng trước trên thùy trên và sau trên thùy dưới, giãn phế quản hình ống. Tổn thương đa cơ quan (Giãn thực quản, tăng ALĐMP.)	10 năm
Viêm khớp dạng thấp	Tổn thương UIP> NSIP, tổn thương không rõ UIP, tổn thương nhiều thành phần khác (đường khí, màng phổi- TDMP...)	3 năm
Sarcoidosis giai đoạn xơ	Tổn thương thùy trên, tổ chức kẽ quanh mạch-khí phế quản, phân bố theo bạch mạch, mờ lưới, xơ đặc quanh rốn phổi, tạo hang, co kéo giãn phế quản	10 năm
Viêm phổi tăng cảm xơ hóa	Xơ lưới, tổ ong quanh phế huyết quản, dính-giữa phổi, kính mờ với hình khảm và bầy khí	5 năm
Xơ phổi trên nhóm ILD không phân loại được	Không có tiêu chuẩn đặc hiệu, loại trừ các tiêu chuẩn khác	5 năm

PHỤ LỤC 4

CHƯƠNG TRÌNH TẬP PHỤC HỒI CHỨC NĂNG HÔ HẤP CHO NGƯỜI BỆNH MẮC BỆNH PHỔI KẼ

I. Các bước thực hiện một chương trình phục hồi chức năng hô hấp

1. Bước 1: Đánh giá NB

- Khai thác tiền sử, bệnh sử
- Đánh giá tình trạng hút thuốc và tình trạng dinh dưỡng
- Thực hiện đo chức năng hô hấp
- Đánh giá khả năng gắng sức: nghiệm pháp đi bộ 6 phút: thực hiện 2 lần ở thời điểm vào chương trình với khoảng thời gian nghỉ ít nhất 30 phút giữa 2 lần thực hiện (**Phụ lục 5, 6**).
- Đánh giá chất lượng cuộc sống: Bảng câu hỏi King's Brief (**Phụ lục 8**)
- Đánh giá tình trạng khó thở: thang điểm mMRC cho đánh giá mức độ khó thở khi thực hiện các chức năng hàng ngày, thang điểm Borg để đánh giá khó thở khi gắng sức (**Phụ lục 7**).
- Đánh giá mục tiêu của NB

2. Bước 2: Đào tạo tập luyện thể lực cho NB

- Thiết kế một chương trình tập luyện thể lực dựa trên kết quả đánh giá khả năng gắng sức của NB, bao gồm các bài tập (**Bảng 1**):
 - + Tập tăng sức bền chi dưới (đi bộ, đạp xe): quan trọng nhất
 - + Tập tăng sức bền chi trên (trọng lượng thấp, tần suất lặp lại cao)
 - + Tập tăng sức mạnh chi dưới (trọng lượng cao, tần suất lặp lại thấp)
 - + Tập tăng sức mạnh chi trên (trọng lượng cao, tần suất lặp lại thấp)
 - + Tập sự linh hoạt, kéo giãn, thăng bằng
- Xác định mức độ tập thích hợp: về tần suất, cường độ, loại bài tập, thời gian tập.
- Một chương trình tập thể lực lý tưởng nên kéo dài từ 6-12 tuần tập có giám sát, sau đó NB tiếp tục duy trì tự tập luyện tại nhà để đạt hiệu quả lâu dài.

3. Bước 3: Giáo dục sức khỏe cho NB, bao gồm:

- Vai trò và cách sử dụng thuốc điều trị đúng cách
- Các kỹ thuật tập thở và cách kiểm soát khó thở
- Thiết lập mục tiêu
- Tập luyện thể lực
- Dinh dưỡng/ ăn uống lành mạnh
- Các thông tin về bệnh phổi của họ
- Kiểm soát các vấn đề lo âu, trầm cảm và các cơn hoảng sợ
- Đối phó với bệnh phổi mạn tính và xây dựng kế hoạch tự quản lý bệnh
- Thông qua giáo dục sức khỏe, NB có thể có kỹ năng cao hơn trong hợp tác tự quản lý bệnh và tuân thủ chặt chẽ hơn các kế hoạch điều trị của họ.
- Giáo dục có thể được thực hiện theo nhóm hoặc cá nhân hoặc dưới dạng tài liệu phát tay
- Các vấn đề khác trong giáo dục có thể gồm: các kỹ thuật tăng tổng thể dục, các kỹ thuật bảo tồn năng lượng, vấn đề tình dục, thở oxy, thở máy tại nhà,...
- **Bước 4: Đánh giá hiệu quả của chương trình:**
- Các tiêu chí chính về cải thiện khả năng gắng sức, chất lượng cuộc sống và tình trạng khó thở của NB
- Phản hồi của NB: sử dụng bộ câu hỏi đánh giá sự hài lòng của NB

4. Bước 5: Duy trì

- Tiếp tục cung cấp 1 buổi tập có giám sát mỗi tuần để duy trì (nếu có thể) hoặc chuyển đến các đơn vị phục hồi chức năng ở gần nơi NB sinh sống hoặc đánh giá định kỳ mỗi 6 tháng.
- Khuyến khích NB thực hiện một chương trình tập luyện thể lực tại nhà:
 - + Bắt đầu tập luyện tại nhà trong thời gian vẫn đang tham gia chương trình đào tạo có giám sát tại bệnh viện
 - + Khuyến khích 3 buổi tập tại nhà mỗi tuần

II. Chương trình PHCNHH tại nhà

- Chương trình này nên bắt đầu trong vòng 1-2 tuần sau khi bắt đầu chương trình đào tạo có giám sát tại bệnh viện/ cơ sở y tế để cho phép thảo luận và giải quyết mọi vấn đề khó khăn trong quá trình thực hiện chương trình tập tại nhà trong thời gian được giám sát.
- Thực hiện vào 2-3 ngày mỗi tuần (ngoài 2 -3 buổi tập có giám sát tại bệnh viện). Tổng cộng NB nên tập 4-5 ngày mỗi tuần.
- Sau khi chương trình PHCNHH tại bệnh viện/cơ sở y tế hoàn thành, NB nên được hướng dẫn tiếp tục tập luyện 4-5 ngày mỗi tuần.
- NB nên được cung cấp một tài liệu hướng dẫn chương trình tập luyện tại nhà bao gồm mô tả và hình ảnh của mỗi bài tập cùng với nhật ký tập luyện (**Bảng 1, Bảng 2, Bảng 3**).


❖ Chương trình tập luyện tại nhà nên bao gồm:





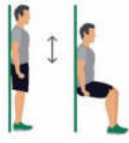



- Đi bộ khoảng 30 phút với tốc độ như trong chương trình có giám sát
- Một mạch bài tập bao gồm các bài tập giống hệt các bài tập đã hoàn thành trong các buổi tập có giám sát nếu có thể.
- Tiến trình của các bài tập trong chương trình tại nhà phải xảy ra cùng thời gian với tiến trình của các bài tập trong các buổi học có giám sát.








Chú ý:

- Không tập luyện khi cảm thấy không khoẻ (ví dụ bị cúm, nhiễm trùng hô hấp) hoặc trong vòng 1-2 giờ sau bữa ăn.
- Hướng dẫn ngừng tập và nghỉ ngơi trong trường hợp có các triệu chứng sau: khó thở quá mức (nhiều hơn bình thường); đau ngực, cổ hoặc cánh tay không rõ nguyên nhân nên ngừng tập ngay; mệt mỏi quá mức (nhiều hơn bình thường); chóng mặt, buồn nôn, choáng váng; bất thường nhịp tim hoặc trống ngực mà chưa từng bị trước đó.

Bảng 1. Tóm tắt các bài tập chỉ định (ví dụ một số hình thức tập)

Các dạng bài tập	Hình thức tập, cường độ tập	Chế độ tập, thời gian, tần suất tập
Tập tăng sức bền chi dưới	<p>Đi bộ trên đường bằng</p> <p>80% tốc độ trung bình của nghiệm pháp đi bộ 6 phút (*)</p> <p>Khó thở ở mức 3 thang điểm Borg (trung bình)</p>	 <p>-Liên tục hoặc ngắt quãng -30 phút -4-5 buổi/tuần, bao gồm 2 hoặc 3 buổi tập có giám sát và tập luyện tại nhà</p>

Các dạng bài tập	Hình thức tập, cường độ tập		Chế độ tập, thời gian, tần suất tập
Tập tăng sức mạnh cơ chi dưới	<p>Đi bộ trên máy chạy thảm lăn</p> <p>Giống như đào tạo đi bộ trên đường bằng nhưng giảm tốc độ xuống 0,5-1 km/h cho đến khi quen với máy chạy thảm lăn</p>		<p>-Liên tục hoặc ngắt quãng -30 phút -4-5 buổi/tuần, bao gồm 2 hoặc 3 buổi tập có giám sát và tập luyện tại nhà</p>
	<p>Đạp xe đạp lực kế (nếu có thể)</p> <p>Khó thở ở mức 3 thang điểm Borg (trung bình) (**)</p> <p>Hoặc kết hợp các hình thức tập trên với tổng thời gian là 30 phút</p>		<p>-Liên tục hoặc ngắt quãng -30 phút -4 hoặc 5 lần mỗi tuần bao gồm 2 hoặc 3 buổi tập có giám sát và tập luyện tại nhà</p>
	<p>Mở rộng đầu gối khi ngồi</p>  <p>Leo cầu thang hoặc sử dụng bậc để bước</p> 	<p>Động tác Squats</p>  <p>Động tác đứng lên ngồi xuống ghế</p> 	<p>-Liên tục hoặc ngắt quãng -10 lần lặp lại (1 hiệp) -2-3 buổi/ tuần với ít nhất 1 ngày nghỉ giữa các buổi tập</p>
Tập tăng sức bền chi trên	<p>Nâng gậy</p> <p>Giữ 1 cây gậy ngang đầu gối, sau đó nâng lên trên đầu rồi hạ xuống, hít vào khi nâng và thở ra khi hạ.</p> 	<p>Bài tập thể dục tay (có tạ hoặc không): hai tay dọc theo người, hít vào nâng hai tay ngang vai, thở ra đưa hai tay ra trước mặt, hít vào đưa hai tay sang ngang mức vai, thở ra hạ tay xuống</p> 	<p>Xác định trọng lượng mà NB chỉ nâng được 15 lần</p> <p>Khó thở ở mức điểm Borg 2 hoặc 3 (nhẹ hoặc trung bình)</p> <p>15 lần lặp lại (1 hiệp)</p> <p>4-5 buổi mỗi tuần, bao gồm 2 hoặc 3 buổi tập có giám sát và tập luyện tại nhà</p>

Các dạng bài tập	Hình thức tập, cường độ tập		Chế độ tập, thời gian, tần suất tập	
Tập tăng sức mạnh cơ chi trên	Đẩy vai với tạ 	Gấp khuỷu tay với tạ 	10RM (RM: chỉ số sức mạnh cực đại) (***) 10 lần lặp lại (1 hiệp) 2-3 buổi/ tuần với ít nhất 1 ngày nghỉ giữa các buổi tập	
Tập sự linh hoạt	Xoay người: nhẹ nhàng xoay người từ bên này sang bên kia 	Xoay vai: từ từ tạo vòng tròn bằng khuỷu tay 	Thực hiện mỗi bài tập ở mức độ có thể mà không gây đau/ khó chịu 2-3 lần lặp lại mỗi bài tập bằng các chuyển động chậm và nhịp nhàng	
Kéo giãn	Kéo giãn cơ ngực 	Động tác căng gân Hamstring Stretch 	Kéo giãn cơ tam đầu 	Nên kéo giãn dần dần đến mức có cảm giác như đang kéo căng cơ nhưng không có cảm giác đau. Sau khi đạt được điểm này nên “giữ ở đó” Giữ mỗi động tác kéo giãn từ 5-10 giây Lặp lại 2-3 lần

(*): Ví dụ NB thực hiện nghiệm pháp đi bộ 6 phút đi được quãng đường 324m, nếu thời gian dự định cho NB đi bộ trong buổi tập khởi đầu là 10 phút thì quãng đường NB cần đi được trong 10 phút là: $324\text{m}/6\text{phút} \times 10\text{phút} \times 80\% = 432\text{m}$. Sau đó cần có kế hoạch tăng dần thời gian tập đi bộ lên 15 phút sớm nhất có thể,...

(**): Sử dụng thang điểm Borg để thiết lập cường độ tập sao cho NB cảm thấy khó thở ở mức trung bình (3-4 điểm) trong quá trình tập. Tập đạp xe ở cường độ như vậy duy trì trong thời gian khoảng 10-15 phút. Sau đó cần có kế hoạch tăng dần thời gian tập lên 15-20 phút sớm nhất có thể,...

(***): $1\text{RM} = \text{Trọng lượng tạ nâng} / (1 + 0,033 \times \text{Số lần nâng tạ})$

Nhật ký tập luyện

Bảng 2. Nhật ký các bài tập tăng sức bền (ví dụ đi bộ)

Tuần	Thứ	Ngày	Số phút tập liên tục	Tuần	Thứ	Ngày	Số phút tập liên tục
1	Mục tiêu đi bộ:			5	Mục tiêu đi bộ:		
	Thứ 2				Thứ 2		
	Thứ 3				Thứ 3		
	Thứ 4				Thứ 4		
	Thứ 5				Thứ 5		
	Thứ 6				Thứ 6		
	Thứ 7				Thứ 7		
	Chủ nhật				Chủ nhật		
2	Mục tiêu đi bộ:			6	Mục tiêu đi bộ:		
	Thứ 2				Thứ 2		
	Thứ 3				Thứ 3		
	Thứ 4				Thứ 4		
	Thứ 5				Thứ 5		
	Thứ 6				Thứ 6		
	Thứ 7				Thứ 7		
	Chủ nhật				Chủ nhật		
3	Mục tiêu đi bộ:			7	Mục tiêu đi bộ:		
	Thứ 2				Thứ 2		
	Thứ 3				Thứ 3		
	Thứ 4				Thứ 4		
	Thứ 5				Thứ 5		
	Thứ 6				Thứ 6		
	Thứ 7				Thứ 7		
	Chủ nhật				Chủ nhật		
4	Mục tiêu đi bộ:			8	Mục tiêu đi bộ:		
	Thứ 2				Thứ 2		
	Thứ 3				Thứ 3		
	Thứ 4				Thứ 4		
	Thứ 5				Thứ 5		
	Thứ 6				Thứ 6		
	Thứ 7				Thứ 7		
	Chủ nhật				Chủ nhật		

PHỤ LỤC 5**NGHIỆM PHÁP ĐI 6 PHÚT****I. CHỈ ĐỊNH**

Đánh giá khả năng gắng sức ở NB có bệnh lý hô hấp.

Đánh giá đáp ứng điều trị tại thời điểm trước và sau điều trị:

- Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, bệnh phổi nghề nghiệp, bệnh phổi kẽ, ...
- Phục hồi chức năng hô hấp
- Sau phẫu thuật cắt/ghép phổi
- Phẫu thuật giảm thể tích phổi
- Tăng áp lực động mạch phổi
- Suy tim
- Sau phẫu thuật, can thiệp tim mạch
- Phục hồi chức năng tim mạch

Đánh giá triệu chứng cơ năng tại một thời điểm:

- Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính
- Bệnh phổi kẽ
- Suy tim
- Bệnh mạch máu ngoại biên
- NB cao tuổi
- Hội chứng đau cơ xơ hóa

Dự báo khả năng thương tật và tử vong của bệnh lý hô hấp và tim mạch

II. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

1. Chống chỉ định tuyệt đối:

- Nhồi máu cơ tim trong 1 tháng trước.
- Bệnh mạch vành không ổn định hoặc đau thắt ngực trong tháng trước.

2. Chống chỉ định tương đối:

- Tần số tim > 120 CK/phút.
- Huyết áp tâm thu > 180mmHg; tâm trương > 100mmHg.
- Ngất liên quan gắng sức.
- Bệnh cơ, khớp làm giới hạn khả năng đi lại.

III. CHUẨN BỊ

1. Người thực hiện:

- 01 Bác sĩ.
- 01 điều dưỡng viên hoặc 1 kỹ thuật viên.

2. Phương tiện

- Chọn địa điểm: hành lang dài khoảng 30m, bằng phẳng, vắng người đi lại. Đánh dấu vạch xuất phát, mỗi 3-5 mét và cuối lối đi cắm cột mốc để NB quay đầu lại.
- Dụng cụ: đồng hồ đếm ngược 6 phút, thiết bị điện tử đếm số vòng đi được, hai cột mốc nhỏ để đánh dấu vị trí quay đầu, ghế ngồi cho NB tại vị trí gần vạch xuất

phát, băng kiểm, hệ thống oxy, dụng cụ đo SpO₂ cầm tay, máy đo huyết áp, điện thoại liên lạc cấp cứu, máy khử rung tự động.

- Thuốc: nitroglycerin ngậm dưới lưỡi, aspirin, ventoline xịt định liều cùng các thuốc cấp cứu trong trường hợp ngưng tuần hoàn, rối loạn nhịp tim.

3. Người bệnh

- NB được hướng dẫn trước và giải thích về mục đích của việc thực hiện nghiệm pháp. NB ký cam kết thực hiện thủ thuật.
- Trang phục nhẹ nhàng, dễ cử động.
- Nếu NB phải dùng gậy khi đi lại, vẫn cho NB tiếp tục dùng gậy khi thực hiện test.
- Tiếp tục dùng các thuốc đang sử dụng hàng ngày.
- Có thể ăn nhẹ trước buổi test đầu giờ sáng hoặc đầu giờ chiều.
- NB không nên gắng sức mạnh trong vòng hai giờ trước khi thực hiện test đi bộ.

4. Hồ sơ bệnh án:

Khám lâm sàng và chỉ định các xét nghiệm cần thiết: đo huyết áp, SpO₂ mạch, điện tim.

IV. CÁC BƯỚC TIẾN HÀNH

Bước 1: Kiểm tra trước test: nhịp tim, SpO₂, huyết áp, điện hồ sơ. Kẹp máy theo dõi mạch, SpO₂ vào tay NB. Đưa NB ra vạch xuất phát

Bước 2: Đưa ra các yêu cầu mà NB cần thực hiện trong khi đánh giá: NB không được nói chuyện trong suốt thời gian tham gia nghiệm pháp. NB sẽ đi hết khả năng của mình trong suốt quá trình làm nghiệm pháp...

Bước 3: Thực hiện

- Bấm giờ và ra hiệu lệnh: ĐI
- Người đánh giá: theo dõi và quan sát NB, đếm số vòng NB thực hiện được, mỗi khi kết thúc vòng đánh dấu vào bảng theo dõi.
- Người đánh giá thông báo cho NB mỗi khi kết thúc 1 phút
- Nếu NB ngừng đi và cần nghỉ ngơi, vẫn tiếp tục tính thời gian (không dùng bộ đếm thời gian) và đề họ nghỉ ngơi cho đến khi có thể tiếp tục đi bộ lại.
- Nếu NB ngừng trước 6 phút và không thể tiếp tục đi bộ (hoặc nếu người thực hiện cho rằng họ không nên tiếp tục), hãy cho NB di chuyển bằng xe lăn và ghi rõ vào bảng theo dõi lý do dừng, thời gian dừng và khoảng cách đi bộ trong thời gian đó.
- Khi kết thúc 6 phút, yêu cầu NB phải dừng lại và đánh dấu vị trí dừng lại đó.
- Ghi SpO₂, nhịp tim, huyết áp và điểm Borg

Bước 4 - Tính kết quả

- Tính tổng khoảng cách đi bộ trong 6 phút của NB.
- So sánh kết quả với kết quả dự đoán lý thuyết.

V. THEO DÕI

Theo dõi sát trong quá trình làm nghiệm pháp: nhịp tim, thang điểm Borg, SpO₂, huyết áp.

VI. TAI BIẾN VÀ XỬ TRÍ

NB có thể có khó thở nặng lên hoặc xuất hiện đau ngực, chóng mặt, xiu... cần dừng nghiệm pháp, cho NB nghỉ ngơi, thở oxy, báo bác sĩ để xử trí theo phác đồ.

PHỤ LỤC 6
PHIẾU ĐÁNH GIÁ NGHIỆM PHÁP ĐI BỘ 6 PHÚT

Họ tên NB: Tuổi: Giới:

Chiều cao: Cân nặng: BMI:

Ngày thực hiện:

Thở oxy khi thực hiện nghiệm pháp: Có: / phút Không

Kỹ thuật viên/Điều dưỡng thực hiện:

Thời gian (phút)	Trước NP (khi nghỉ ngơi)			Nghiệm pháp đi bộ 6 phút						Sau nghiệm pháp đi bộ 6 phút				
	1	2	3	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5
SpO2														
Mạch														

Khoảng cách đi bộ 6 phút (6MWD) dự đoán: m

(Với nam giới: $6MWD(m) = 867 - (5,71 \times \text{tuổi theo năm}) + (1,03 \times \text{chiều cao cm})$)

(Với nữ giới: $6MWD(m) = 525 - (2,86 \times \text{tuổi theo năm}) + (2,71 \times \text{chiều cao cm}) - (6,22 \times \text{BMI})$)

Khoảng cách đi bộ 6 phút thực tế: m

Số lần nghỉ: lần Lý do nghỉ: Khó thở

Đau ngực

Đi bộ khó khăn

Lý do khác

Những điểm lưu ý khác:

SPO2 thấp nhất:

Thời gian hồi phục sau nghiệm pháp: phút

Thang điểm BORG:

Khó thở khi bắt đầu nghiệm pháp: 0-10 điểm

Khó thở khi kết thúc nghiệm pháp: 0-10 điểm

Biến chứng:

Xử trí biến chứng:

Kết luận:

PHỤ LỤC 7
THANG ĐIỂM BORG ĐÁNH GIÁ MỨC ĐỘ KHÓ THỞ KHI GẮNG SỨC

0 điểm	Không cảm thấy khó thở/ mệt	
0,5 điểm	Cảm thấy khó thở/ mệt rất rất ít	
1 điểm	Cảm thấy khó thở/ mệt rất ít	
2 điểm	Cảm thấy khó thở/ mệt ít	
3 điểm	Cảm thấy khó thở/ mệt mức độ trung bình	Duy trì cường độ tập luyện mức này
4 điểm	Cảm thấy khó thở/ mệt hơi nhiều	Dừng tập và nghỉ ngơi
5 điểm	Cảm thấy khó thở/ mệt nhiều	
6 điểm		
7 điểm	Cảm thấy khó thở/ mệt rất nhiều	
8 điểm		
9 điểm	Cảm thấy khó thở / mệt rất rất nhiều	
10 điểm	Cảm thấy khó thở/ mệt quá sức chịu đựng	

PHỤ LỤC 8
BẢNG CÂU HỎI KING'S BRIEF CHO BỆNH PHỔI KẼ (K-BILD)

Bảng câu hỏi King's Brief cho bệnh phổi kẽ (KBILD) là một bộ câu hỏi ngắn, đã được thẩm định có giá trị, gồm 15 câu đánh giá chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe, với câu trả lời theo thang Likert 7 điểm cho phép các NB mắc bệnh lý phổi kẽ tự trả lời để đo lường chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe [1]. Bảng câu hỏi này đã được dịch sang các phiên bản tiếng Anh, tiếng Ý, tiếng Thụy Điển, tiếng Pháp và tiếng Hà Lan trong một nghiên cứu đánh giá chất lượng cuộc sống của NB mắc bệnh phổi kẽ và cho thấy đã được NB đón nhận tích cực và chứng minh tính hợp lệ có thể so sánh với bản gốc bằng tiếng Anh [2]. Bảng câu hỏi King's Brief gồm ba lĩnh vực đánh giá về sức khỏe tâm thần, triệu chứng khó thở và các hoạt động, và các triệu chứng trong lồng ngực. Tổng số điểm thay đổi từ 0 đến 100; trong đó 100 điểm là tình trạng sức khỏe tốt nhất. Sự khác biệt lâm sàng quan trọng tối thiểu (MCID) của thang điểm King's Brief theo một số nghiên cứu gần đây là 3,9 đến 5 điểm tùy theo nghiên cứu [3],[4].

Bộ câu hỏi KBILD

Bộ câu hỏi này được thiết kế để đánh giá ảnh hưởng của bệnh phổi của bạn lên nhiều mặt trong cuộc sống của bạn. Hãy khoanh tròn vào câu trả lời đúng nhất với tình trạng của bạn cho mỗi câu trả lời.

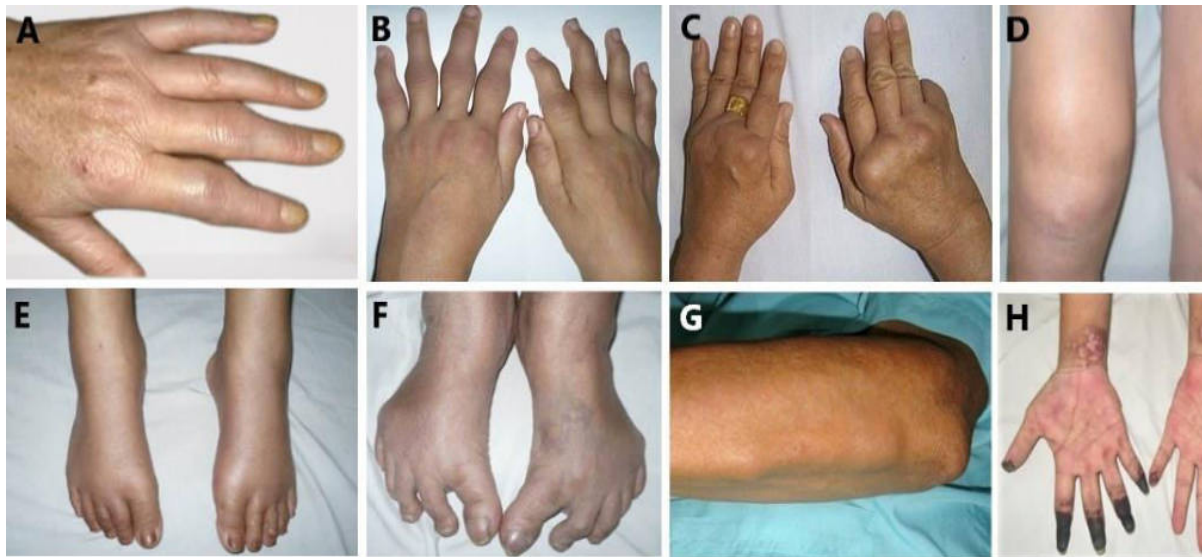
1. Trong vòng 2 tuần qua, tôi bị khó thở khi leo cầu thang hoặc đi bộ lên dốc hoặc đồi						
1. Tất cả các lần	2. Hầu hết các lần	3. Vài lần	4. Thỉnh thoảng	5. Đôi khi	6. Hiếm khi	7. Không bao giờ
2. Trong vòng 2 tuần qua, bệnh phổi làm tôi cảm thấy tức ngực						
1. Toàn bộ thời gian	2. Hầu hết thời gian	3. Khá nhiều lúc	4. Đôi lúc	5. Một chút thời gian	6. Hầu như không có lúc nào	7. Không có lúc nào
3. Trong vòng 2 tuần qua, bạn đã lo lắng về mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng phổi của mình?						
1. Toàn bộ thời gian	2. Hầu hết thời gian	3. Khá nhiều lúc	4. Đôi lúc	5. Một chút thời gian	6. Hầu như không có lúc nào	7. Không có lúc nào
4. Trong vòng 2 tuần qua, bạn đã tránh làm những việc khiến bạn khó thở?						
1. Toàn bộ thời gian	2. Hầu hết thời gian	3. Khá nhiều lúc	4. Đôi lúc	5. Một chút thời gian	6. Hầu như không có lúc nào	7. Không có lúc nào
5. Trong vòng 2 tuần qua, bạn đã cảm thấy kiểm soát được tình trạng bệnh phổi của mình chưa?						
1. Không có lúc nào	2. Hầu như	3. Một chút thời gian	4. Đôi lúc	5. Khá nhiều lúc	6. Hầu hết thời gian	7. Toàn bộ thời gian

	không có lúc nào					
6.Trong vòng 2 tuần qua, các triệu chứng bệnh phổi đã khiến bạn cảm thấy chán nản hoặc tuyệt vọng?						
1.Toàn bộ thời gian	2.Hầu hết thời gian	3.Khá nhiều lúc	4. Đôi lúc	5. Một chút thời gian	6. Hầu như không có lúc nào	7. Không có lúc nào
7.Trong vòng 2 tuần qua, tôi cảm thấy khó thở, cảm giác như “thiếu không khí”						
1.Toàn bộ thời gian	2.Hầu hết thời gian	3.Khá nhiều lúc	4. Đôi lúc	5. Một chút thời gian	6. Hầu như không có lúc nào	7. Không có lúc nào
8.Trong vòng 2 tuần qua, bệnh phổi làm tôi cảm thấy lo lắng						
1.Toàn bộ thời gian	2.Hầu hết thời gian	3.Khá nhiều lúc	4. Đôi lúc	5. Một chút thời gian	6. Hầu như không có lúc nào	7. Không có lúc nào
9.Trong vòng 2 tuần qua, bạn có thường xuyên thở ‘khò khè’ hoặc nghe thấy tiếng huýt sáo từ ngực của mình không?						
1.Toàn bộ thời gian	2.Hầu hết thời gian	3.Khá nhiều lúc	4. Đôi lúc	5. Một chút thời gian	6. Hầu như không có lúc nào	7. Không có lúc nào
10.Trong vòng 2 tuần qua, có bao nhiêu thời gian bạn cảm thấy bệnh phổi của mình trở nên tồi tệ hơn?						
1.Toàn bộ thời gian	2.Hầu hết thời gian	3.Khá nhiều lúc	4. Đôi lúc	5. Một chút thời gian	6. Hầu như không có lúc nào	7. Không có lúc nào
11.Trong vòng 2 tuần qua, bệnh phổi của bạn có ảnh hưởng đến công việc hoặc các công việc hàng ngày khác của bạn không?						
1.Toàn bộ thời gian	2.Hầu hết thời gian	3.Khá nhiều lúc	4. Đôi lúc	5. Một chút thời gian	6. Hầu như không có lúc nào	7. Không có lúc nào
12.Trong vòng 2 tuần qua bạn có nghĩ đến tình trạng bệnh phổi của mình sẽ trở nên tồi tệ hơn?						
1.Toàn bộ thời gian	2.Hầu hết thời gian	3.Khá nhiều lúc	4. Đôi lúc	5. Một chút thời gian	6. Hầu như không có lúc nào	7. Không có lúc nào
13.Trong vòng 2 tuần qua, có bao nhiêu thời gian bệnh phổi của bạn làm hạn chế mức độ bạn mang theo đồ đạc, ví dụ, hàng tạp hoá?						
1.Toàn bộ thời gian	2.Hầu hết thời gian	3.Khá nhiều lúc	4. Đôi lúc	5. Một chút thời gian	6. Hầu như không có lúc nào	7. Không có lúc nào

14. Trong vòng 2 tuần qua, tình trạng bệnh phổi có làm bạn suy nghĩ nhiều hơn về giai đoạn cuối cuộc đời của mình không?						
1. Toàn bộ thời gian	2. Hầu hết thời gian	3. Khá nhiều lúc	4. Đôi lúc	5. Một chút thời gian	6. Hầu như không có lúc nào	7. Không có lúc nào
15. Bạn có đang gặp khó khăn về tài chính vì tình trạng bệnh phổi của mình không?						
1. Một số lượng lớn	2. Một số lượng tương đối lớn	3. Một số lượng đáng kể	4. Một số tiền hợp lý	5. Một lượng nhỏ	6. Hầu như không	7. Không chút nào

Tài liệu tham khảo của phụ lục 8

1. Patel, A. S., Siegert, R. J., Brignall, K., Gordon, P., Steer, S., Desai, S. R., ... & Birring, S. S. (2012). The development and validation of the King's Brief Interstitial Lung Disease (K-BILD) health status questionnaire. *Thorax*, 67(9), 804-810.
2. Wapenaar, M., Patel, A. S., Birring, S. S., Domburg, R. T. V., Bakker, E. W., Vindigni, V., ... & Wijsenbeek, M. S. (2017). translation and validation of the King's Brief Interstitial Lung Disease (K-BILD) questionnaire in French, Italian, Swedish, and Dutch. *Chronic respiratory disease*, 14(2), 140-150.
3. Nolan, C. M., Birring, S. S., Maddocks, M., Maher, T. M., Patel, S., Barker, R. E., ... & Man, W. D. (2019). King's Brief Interstitial Lung Disease questionnaire: responsiveness and minimum clinically important difference. *European Respiratory Journal*, 5;54(3):1900281.
4. Sinha, A., Patel, A. S., Siegert, R. J., Bajwah, S., Maher, T. M., Renzoni, E. A., ... & Birring, S. S. (2019). The King's Brief Interstitial Lung Disease (KBILD) questionnaire: an updated minimal clinically important difference. *BMJ open respiratory research*, 6(1), e000363.

PHỤ LỤC 9**Một số hình ảnh minh họa tổn thương khớp điển hình trong viêm khớp dạng thấp**

Biểu hiện tổn thương khớp trong viêm khớp dạng thấp:

- A) Viêm khớp bàn ngón tay và liên đốt gần (giai đoạn sớm);
- B) Viêm các khớp ở cổ bàn tay;
- C) Biến dạng bàn tay (giai đoạn trễ);
- D) Viêm khớp gối;
- E) Viêm các khớp ở cổ bàn chân;
- F) Biến dạng bàn chân;
- G) Nốt thấp dưới da;
- H) Viêm mạch dạng thấp

PHỤ LỤC 10

SỰ ĐÁP ỨNG HỆ THỐNG TRONG SARCOIDOSIS

Cơ quan	Tần suất ước tính	Bình luận
Phổi	> 90%	U hạt hình thành ở vách phế nang, phế quản và thành phế quản, gây ra bệnh phổi lan tỏa, các biểu hiện ở cả động mạch và tĩnh mạch phổi. Thường không có triệu chứng Tự thoái triển ở nhiều NB nhưng có thể dẫn đến rối loạn chức năng phổi tiến triển, dẫn đến những hạn chế về thể chất, suy hô hấp, và tử vong ở một số ít
Hệ bạch huyết phổi	90%	Sự thâm nhiễm rốn phổi hoặc trung thất được phát hiện tình cờ ở hầu hết NB khi chụp xquang ngực, một số khác có hạch ngoại vi chắc hoặc hạch cổ.
Cơ	50–80%	Bệnh không triệu chứng kèm theo có hoặc không có tăng enzyme ở hầu hết NB Đôi khi có bệnh cơ cấp tính hay âm ỉ gây ra yếu cơ.
Gan	40–75%	Thường không có triệu chứng Biểu hiện: tăng nhẹ chức năng gan, tổn thương giảm tỷ trọng trên phim cắt lớp bằng thuốc cản quang Hiếm gặp, biểu hiện ứ mật hoặc xơ gan trên lâm sàng Không phân biệt được Sarcoidosis và viêm gan u hạt khi Sarcoidosis chỉ gây tổn thương đến gan.
Khớp	25–50%	Viêm khớp mắt cá chân, đầu gối, cổ tay và khuỷu tay (phổ biến nhất) Có thể là nguyên nhân của viêm khớp mạn tính với biến dạng Jaccoud hoặc viêm ngón tay. Hội chứng Löfgren (bộ ba gồm viêm đa khớp cấp tính, hồng ban nút, và hạch rốn phổi lớn)
Huyết học	< 5–30%	Giảm bạch cầu lympho Thiếu máu của bệnh mãn tính Thiếu máu do thâm nhiễm tủy xương, đôi khi gây ra giảm các dòng tế bào máu Cường lách làm giảm tiểu cầu Giảm bạch cầu
Da liễu	25%	Hồng ban nút <ul style="list-style-type: none"> •Nốt đỏ, cứng, mặt trước bàn cẳng chân. •Phổ biến hơn ở Châu Âu, Puerto Ricans và người Mexico •Thường phục hồi trong 1-2 tháng •Xung quanh khớp thường bị viêm (hội chứng Löfgren) •Có thể là dấu hiệu tiên lượng tốt

Cơ quan	Tần suất ước tính	Bình luận
		<p>Sinh thiết tổn thương hồng ban nút là không cần thiết bởi vì không có những tổn thương u hạt đặc trưng của Sarcoidosis.</p> <p>Các tổn thương da phổ biến: mảng, vết và chàm nốt, nốt dưới da, giảm sắc tố và tăng sắc tố</p> <p>Lupus pernio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Các mảng tím trên mũi, má, môi và tai • Phổ biến hơn ở người Mỹ da đen và người Puerto Rico • Thường đi kèm với xơ phổi <p>Dấu hiệu tiên lượng xấu</p>
Mắt	25%	<p>Viêm màng bồ đào (phổ biến nhất), gây mờ mắt, sợ ánh sáng, và chảy nước mắt</p> <p>Có thể gây mù</p> <p>Tự thoái triển ở hầu hết NB</p> <p>Có thể biểu hiện với viêm kết mạc, viêm móng mắt, viêm võng mạc, viêm ống tuyến lệ, thâm nhiễm tuyến nước mắt gây khô mắt, viêm thần kinh thị giác, tăng nhãn áp, hoặc đục thủy tinh thể</p> <p>Sự xuất hiện tổn thương mắt phổ biến hơn ở người Mỹ da đen và người Mỹ gốc Nhật Bản</p> <p>Khám sàng lọc hàng năm được chỉ định để phát hiện bệnh sớm.</p>
Tâm thần	10%	<p>Trầm cảm (phổ biến), nhưng không chắc chắn liệu đó là biểu hiện chính của Sarcoidosis hay do ảnh hưởng của tiến trình kéo dài của bệnh và tái phát thường xuyên.</p>
Thận	10%	<p>Tăng calci niệu không triệu chứng (thường gặp nhất)</p> <p>Viêm thận kẽ</p> <p>Bệnh thận mãn tính do sỏi thận và calci hóa ống thận và cần thay thế thận (lọc máu hay ghép thận) gặp ở một số NB</p>
Lách	10%	<p>Thường không có triệu chứng</p> <p>Biểu hiện bằng đau hạ sườn trái và giảm tiểu cầu hoặc phát hiện tình cờ trên Xquang hoặc CT</p>
Thần kinh	< 10%	<p>Bệnh thần kinh sọ, đặc biệt là dây thần kinh thứ 7 (gây liệt thần kinh mặt) hoặc dây thần kinh thứ tám (gây mất thính giác)</p> <p>Bệnh lý thần kinh thị giác và mắt ngoại biên (thường gặp)</p> <p>Có thể ảnh hưởng đến bất kỳ dây thần kinh sọ nào</p> <p>Sự liên quan với hệ thần kinh trung ương, với tổn thương nốt hoặc viêm màng não điển hình ở tiểu não và thân não</p> <p>Bệnh đái tháo nhạt, chứng ăn nhiều và béo phì, rối loạn điều nhiệt và thay đổi sinh dục do vùng dưới đồi.</p>
Xoang mũi	< 10%	<p>Viêm hạt niêm mạc xoang cấp tính và mạn tính với các triệu chứng không thể phân biệt được với viêm xoang dị ứng và nhiễm trùng thông thường</p>

Cơ quan	Tần suất ước tính	Bình luận
		Chẩn đoán được khẳng định bằng sinh thiết Phổ biến hơn ở NB lupus cứng
Tim mạch	5%	Rối loạn dẫn truyền và rối loạn nhịp tim (phổ biến nhất), đôi khi gây đột tử Suy tim do bệnh cơ tim hạn chế (tiên phát) hoặc tăng áp phổi (thứ phát) Rối loạn chức năng cơ nhú thoáng qua và viêm màng ngoài tim (hiếm gặp) Phổ biến hơn ở người Nhật, trong đó bệnh cơ tim phì đại là nguyên nhân thường gặp nhất gây tử vong do Sarcoidosis
Xương	5%	Tổn thương hủy xương hay u nang Loãng xương
Miệng	< 5%	Sung tuyến mang tai không triệu chứng (phổ biến nhất) Viêm tuyến mang tai do xerostomia Hội chứng Heerfordt (sốt uveoparotid), đặc trưng bởi viêm màng bồ đào, sung tuyến nước bọt mang tai 2 bên, liệt mặt và sốt kéo dài Tưa miệng, có thể làm biến dạng vòm miệng và có thể liên quan đến má, lưỡi và lợi
Dạ dày hoặc ruột	Hiếm	Hiếm khi có u hạt dạ dày Hiếm khi có biểu hiện ở ruột Hạch to mạc treo có thể là nguyên nhân của đau bụng.
Nội tiết	Hiếm	Thâm nhiễm vùng dưới đồi và tuyến yên, có thể là nguyên nhân của suy thùy trước tuyến yên. Có thể gây thâm nhiễm tuyến giáp mà không có rối loạn chức năng Suy tuyến thượng thận thứ phát do tăng calci huyết
Màng phổi	Hiếm	Nguyên nhân tràn dịch màng phổi dịch tiết giàu lympho bào thường đối xứng hai bên.
Sinh sản	Hiếm	Báo cáo ca lâm sàng có biểu hiện ở nội mạc tử cung, buồng trứng, dạ dày, và tinh hoàn Không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản Có thể giảm trong thời gian mang thai và tái phát sau khi sinh

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Antoniou, K.M., et al., *Interstitial lung disease*. Eur Respir Rev, 2014. **23**(131): p. 40-54.
2. Wijisenbeek, M. and V. Cottin, *Spectrum of Fibrotic Lung Diseases*. N Engl J Med, 2020. **383**(10): p. 958-968.
3. Duchemann, B., et al., *Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris*. Eur Respir J, 2017. **50**(2).
4. Olson, A.L., et al., *The epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis and interstitial lung diseases at risk of a progressive-fibrosing phenotype*. Eur Respir Rev, 2018. **27**(150).
5. Raghu, G., et al., *Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis in US adults 18-64 years old*. Eur Respir J, 2016. **48**(1): p. 179-86.
6. Valeyre, D., et al., *Sarcoidosis*. Lancet, 2014. **383**(9923): p. 1155-67.
7. Ryerson, C.J. and H.R. Collard, *Update on the diagnosis and classification of ILD*. Curr Opin Pulm Med, 2013. **19**(5): p. 453-9.
8. Thillai, M., D.R. Moller, and K.C. Meyer, *Clinical Handbook of Interstitial Lung Disease*. 2017: CRC Press.
9. Lederer, D.J. and F.J. Martinez, *Idiopathic Pulmonary Fibrosis*. N Engl J Med, 2018. **378**(19): p. 1811-1823.
10. Grunewald, J., et al., *Sarcoidosis*. Nat Rev Dis Primers, 2019. **5**(1): p. 45.
11. Perelas, A., et al., *Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease*. Lancet Respir Med, 2020. **8**(3): p. 304-320.
12. van den Hoogen, F., et al., *2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative*. Arthritis Rheum, 2013. **65**(11): p. 2737-47.
13. Raghu, G., et al., *Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline*. Am J Respir Crit Care Med, 2020. **202**(3): p. e36-e69.
14. Vasakova, M., et al., *Hypersensitivity Pneumonitis: Perspectives in Diagnosis and Management*. Am J Respir Crit Care Med, 2017. **196**(6): p. 680-689.
15. Hasan, A.A. and H.A. Makhlof, *B-lines: Transthoracic chest ultrasound signs useful in assessment of interstitial lung diseases*. Annals of thoracic medicine, 2014. **9**(2): p. 99-103.
16. Majurin, M.L., et al., *High resolution CT of the lungs: Proper mA s settings for clinical use*. Technol Health Care, 1993. **1**(2): p. 143-53.
17. Radiology, A.C.o., *ACR-STR Practice Parameter for the Performance of High Resolution Computed Tomography (HRCT) of the Lung in Adults*. 2020.
18. Webb, R.W., N.L. Muller, and D.P. Naidich, *High Resolution CT of the Lung*. 5th ed. 2014: LWW.
19. GmbH, B.I., *Imaging atlas of interstitial lung diseases*. 2019.
20. Webb, W.R.H., Charles B, *Thoracic Imaging: Pulmonary and Cardiovascular Radiology*, ed. 3rd. 2016, Lippincott Williams & Wilkins: Lippincott Williams & Wilkins.

21. Lynch, D.A., et al., *Idiopathic interstitial pneumonias: CT features*. Radiology, 2005. **236**(1): p. 10-21.
22. Mueller-Mang, C., et al., *What every radiologist should know about idiopathic interstitial pneumonias*. Radiographics, 2007. **27**(3): p. 595-615.
23. Yamakawa, H., et al., *Impact of radiological honeycombing in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease*. BMC Pulmonary Medicine, 2020. **20**(1): p. 25.
24. Ferreira Francisco, F.A., et al., *Multiple cystic lung disease*. Eur Respir Rev, 2015. **24**(138): p. 552-64.
25. Antin-Ozerkis, D., et al., *Interstitial lung disease in the connective tissue diseases*. Clin Chest Med, 2012. **33**(1): p. 123-49.
26. Gotway, M.B., M.M. Freemer, and T.E. King, Jr., *Challenges in pulmonary fibrosis. 1: Use of high resolution CT scanning of the lung for the evaluation of patients with idiopathic interstitial pneumonias*. Thorax, 2007. **62**(6): p. 546-53.
27. Raghu, G., et al., *Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline*. Am J Respir Crit Care Med, 2018. **198**(5): p. e44-e68.
28. Desai, S.R., H. Prosch, and J.R. Galvin, *Plain Film and HRCT Diagnosis of Interstitial Lung Disease*, in *Diseases of the Chest, Breast, Heart and Vessels 2019-2022: Diagnostic and Interventional Imaging*, J. Hodler, R.A. Kubik-Huch, and G.K. von Schulthess, Editors. 2019: Cham (CH). p. 37-45.
29. Lynch, D.A., et al., *Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper*. Lancet Respir Med, 2018. **6**(2): p. 138-153.
30. Hovinga, M., et al., *CT Imaging of Interstitial Lung Diseases*, in *Multidetector-Row CT of the Thorax*. 2016, Springer. p. 105-130.
31. Nishino, M., H. Itoh, and H. Hatabu, *A practical approach to high-resolution CT of diffuse lung disease*. Eur J Radiol, 2014. **83**(1): p. 6-19.
32. Behr, J., *Approach to the diagnosis of interstitial lung disease*. Clin Chest Med, 2012. **33**(1): p. 1-10.
33. Criado, E., et al., *Pulmonary sarcoidosis: typical and atypical manifestations at high-resolution CT with pathologic correlation*. Radiographics, 2010. **30**(6): p. 1567-1586.
34. Xaubet, A., et al., *Guidelines for the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Sociedad Espanola de Neumologia y Cirugia Toracica (SEPAR) Research Group on Diffuse Pulmonary Diseases*. Arch Bronconeumol, 2013. **49**(8): p. 343-53.
35. Churg, A., *Atlas of interstitial lung disease pathology: pathology with high resolution CT correlations*. 2013: Lippincott Williams & Wilkins.
36. Pellegrino, R., et al., *Interpretative strategies for lung function tests*. Eur Respir J, 2005. **26**(5): p. 948-68.
37. Lama, V.N., et al., *Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia*. Am J Respir Crit Care Med, 2003. **168**(9): p. 1084-90.
38. Martinez, F.J. and K. Flaherty, *Pulmonary function testing in idiopathic interstitial pneumonias*. Proc Am Thorac Soc, 2006. **3**(4): p. 315-21.

39. Tighe, R.M., E.B. Meltzer, and P.W. Noble, *Idiopathic Pulmonary Fibrosis*, in *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, 5e*, M.A. Grippi, et al., Editors. 2015, McGraw-Hill Education: New York, NY.
40. Robbie, H., et al., *Evaluating disease severity in idiopathic pulmonary fibrosis*. *Eur Respir Rev*, 2017. **26**(145).
41. Raghu, G., et al., *An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011. **183**(6): p. 788-824.
42. Kaunisto, J., et al., *Idiopathic pulmonary fibrosis--a systematic review on methodology for the collection of epidemiological data*. *BMC Pulm Med*, 2013. **13**: p. 53.
43. Laurenson, S., et al., *NICE guidance on nintedanib for treating idiopathic pulmonary fibrosis*. *Lancet Respir Med*, 2016. **4**(3): p. 176-7.
44. Bahmer, T., et al., *The use of auto-antibody testing in the evaluation of interstitial lung disease (ILD)--A practical approach for the pulmonologist*. *Respir Med*, 2016. **113**: p. 80-92.
45. Cotton, C.V., et al., *The utility of comprehensive autoantibody testing to differentiate connective tissue disease associated and idiopathic interstitial lung disease subgroup cases*. *Rheumatology (Oxford)*, 2017. **56**(8): p. 1264-1271.
46. Jee, A.S., et al., *Role of Autoantibodies in the Diagnosis of Connective-Tissue Disease ILD (CTD-ILD) and Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features (IPAF)*. *J Clin Med*, 2017. **6**(5).
47. Carubbi, F., et al., *Laboratory Assessment of Patients with Suspected Rheumatic Musculoskeletal Diseases: Challenges and Pitfalls*. *Curr Rheumatol Rev*, 2019. **15**(1): p. 27-43.
48. Suresh, E., *Laboratory tests in rheumatology: A rational approach*. *Cleve Clin J Med*, 2019. **86**(3): p. 198-210.
49. Agmon-Levin, N., et al., *International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies*. *Ann Rheum Dis*, 2014. **73**(1): p. 17-23.
50. Fidler, L., et al., *Screening for Myositis Antibodies in Idiopathic Interstitial Lung Disease*. *Lung*, 2019. **197**(3): p. 277-284.
51. Meyer, K.C., et al., *An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012. **185**(9): p. 1004-14.
52. Maldonado, F., et al., *Transbronchial Cryobiopsy for the Diagnosis of Interstitial Lung Diseases: CHEST Guideline and Expert Panel Report*. *Chest*, 2020. **157**(4): p. 1030-1042.
53. tế, B.Y., *Hướng dẫn quy trình kỹ thuật nội khoa chuyên hô hấp*. Nhà xuất bản Y học, 2016.
54. Hariri, L.P., et al., *The Role of Surgical Lung Biopsy in the Diagnosis of Fibrotic Interstitial Lung Disease: Perspective from the Pulmonary Fibrosis Foundation*. *Ann Am Thorac Soc*, 2021. **18**(10): p. 1601-1609.
55. tế, B.Y., *Phẫu thuật nội soi lồng ngực cắt một phần thùy phổi, kén – nang phổi*. Quy trình kỹ thuật chuyên ngành phẫu thuật nội soi, 2017.

56. Bush, A., et al., *European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children*. Thorax, 2015. **70**(11): p. 1078-84.
57. Cottin, V., et al., *Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases*. European Respiratory Review, 2018. **27**(150): p. 180076.
58. Cosgrove, G.P., et al., *Barriers to timely diagnosis of interstitial lung disease in the real world: the INTENSITY survey*. BMC Pulm Med, 2018. **18**(1): p. 9.
59. Bradley, B., et al., *Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society*. Thorax, 2008. **63 Suppl 5**: p. v1-58.
60. Yang S, R.G., *Diffuse parenchymal lung disease*. Clinical evaluation, ed. B. (Switzerland). 2007.
61. Khanna, D., et al., *Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. Lancet Respir Med, 2020. **8**(10): p. 963-974.
62. Pattishall, E.N. and E.L. Kendig, Jr., *Sarcoidosis in children*. Pediatr Pulmonol, 1996. **22**(3): p. 195-203.
63. Faverio, P., et al., *Management of acute respiratory failure in interstitial lung diseases: overview and clinical insights*. BMC Pulm Med, 2018. **18**(1): p. 70.
64. Faverio, P., et al., *Management of Chronic Respiratory Failure in Interstitial Lung Diseases: Overview and Clinical Insights*. Int J Med Sci, 2019. **16**(7): p. 967-980.
65. Johannson, K.A., et al., *Supplemental Oxygen in Interstitial Lung Disease: An Art in Need of Science*. Ann Am Thorac Soc, 2017. **14**(9): p. 1373-1377.
66. Visca, D., et al., *Effect of ambulatory oxygen on quality of life for patients with fibrotic lung disease (AmbOx): a prospective, open-label, mixed-method, crossover randomised controlled trial*. Lancet Respir Med, 2018. **6**(10): p. 759-770.
67. Raghu, G., et al., *An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline*. Am J Respir Crit Care Med, 2015. **192**(2): p. e3-19.
68. Nakazawa, A., N.S. Cox, and A.E. Holland, *Current best practice in rehabilitation in interstitial lung disease*. Ther Adv Respir Dis, 2017. **11**(2): p. 115-128.
69. Bolton, C.E., et al., *British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults*. Thorax, 2013. **68 Suppl 2**: p. ii1-30.
70. Spruit, M.A., et al., *An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation*. Am J Respir Crit Care Med, 2013. **188**(8): p. e13-64.
71. Nguyễn Hữu Ước, v.C., *Ứng dụng qui trình hiện hành trên thế giới thực hiện kỹ thuật ghép phổi trên người từ người cho đã tạt chết não tại bệnh viện Hữu nghị Việt Đức*, in *Đề tài KHCN Cơ sở bệnh viện Hữu nghị Việt Đức năm 2019*. Nghiệm thu 4/2020.
72. Nguyễn Hữu Ước, N.T.Q., *Ghép tạng _ Chẩn đoán và điều trị các bệnh ngoại khoa*, ed. N.G.d.V. Nam. 2013. 937-949.
73. Nguyễn Hữu Ước, V.V.T., Phạm Tiến Quân, Vũ Văn Giáp, Ngô Quý Châu, *Vai trò nội soi phế quản sau phẫu thuật ghép phổi từ người cho chết não*. Tạp chí Y học lâm sàng, 2019. **109**: p. 18-25.

74. Vigneswaran, W., E. Garrity, and J. Odell, *Lung transplantation: principles and practice*. 2016: CRC Press.
75. De Oliveira, N.C., et al., *Lung transplant for interstitial lung disease: outcomes for single versus bilateral lung transplantation*. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2012. **14**(3): p. 263-7.
76. Nokes, B., E. Golts, and K. Afshar, *Lung Transplant for Interstitial Lung Diseases*, in *Interstitial Lung Diseases*. 2019, IntechOpen.
77. Flaherty, K.R. *Clinical manifestations and diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis*. 13/7/2020.
78. Young, L.R., G.B. Mallory, and A.G. Hoppin, *Approach to the infant and child with diffuse lung disease (interstitial lung disease)*. 2019.
79. Alalawi, R., et al., *Lung transplantation and interstitial lung disease*. *Curr Opin Pulm Med*, 2005. **11**(5): p. 461-6.
80. O'Beirne, S., I.P. Counihan, and M.P. Keane, *Interstitial lung disease and lung transplantation*. *Semin Respir Crit Care Med*, 2010. **31**(2): p. 139-46.
81. World Health, O., *National cancer control programmes : policies and managerial guidelines*. 2002, World Health Organization: Geneva.
82. Radbruch, L., et al., *Redefining Palliative Care-A New Consensus-Based Definition*. *J Pain Symptom Manage*, 2020. **60**(4): p. 754-764.
83. Richeldi, L., H.R. Collard, and M.G. Jones, *Idiopathic pulmonary fibrosis*. *Lancet*, 2017. **389**(10082): p. 1941-1952.
84. Wijssenbeek, M.S., et al., *Comprehensive Supportive Care for Patients with Fibrosing Interstitial Lung Disease*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019. **200**(2): p. 152-159.
85. Kreuter, M., et al., *Palliative care in interstitial lung disease: living well*. *Lancet Respir Med*, 2017. **5**(12): p. 968-980.
86. Thomeer, M., et al., *Registration of interstitial lung diseases by 20 centres of respiratory medicine in Flanders*. *Acta Clin Belg*, 2001. **56**(3): p. 163-72.
87. *American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS)*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000. **161**(2 Pt 1): p. 646-64.
88. Raghu, G., et al., *Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001-11*. *Lancet Respir Med*, 2014. **2**(7): p. 566-72.
89. Natsuzaka, M., et al., *Epidemiologic survey of Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis and investigation of ethnic differences*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014. **190**(7): p. 773-9.
90. Behr, J., et al., *Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: the INSIGHTS-IPF registry*. *Eur Respir J*, 2015. **46**(1): p. 186-96.
91. Raghu, G., et al., *High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis*. *Eur Respir J*, 2006. **27**(1): p. 136-42.
92. Sheng, G., et al., *Viral Infection Increases the Risk of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Meta-Analysis*. *Chest*, 2020. **157**(5): p. 1175-1187.

93. Allen, R.J., et al., *Genetic variants associated with susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis in people of European ancestry: a genome-wide association study.* *Lancet Respir Med*, 2017. **5**(11): p. 869-880.
94. Newton, C.A., et al., *Telomere-related lung fibrosis is diagnostically heterogeneous but uniformly progressive.* *Eur Respir J*, 2016. **48**(6): p. 1710-1720.
95. Borie, R., et al., *Prevalence and characteristics of TERT and TERC mutations in suspected genetic pulmonary fibrosis.* *Eur Respir J*, 2016. **48**(6): p. 1721-1731.
96. Ley, B., et al., *The MUC5B promoter polymorphism and telomere length in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis: an observational cohort-control study.* *Lancet Respir Med*, 2017. **5**(8): p. 639-647.
97. Armanios, M.Y., et al., *Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis.* *N Engl J Med*, 2007. **356**(13): p. 1317-26.
98. Hilberg, F., et al., *BIBF 1120: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy.* *Cancer Res*, 2008. **68**(12): p. 4774-82.
99. Richeldi, L., et al., *Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis.* *N Engl J Med*, 2011. **365**(12): p. 1079-87.
100. Richeldi, L., et al., *Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis.* *N Engl J Med*, 2014. **370**(22): p. 2071-82.
101. King, T.E., Jr., et al., *A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.* *N Engl J Med*, 2014. **370**(22): p. 2083-92.
102. Noble, P.W., et al., *Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials.* *Lancet*, 2011. **377**(9779): p. 1760-9.
103. Lee, J.S., et al., *Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials.* *Lancet Respir Med*, 2013. **1**(5): p. 369-76.
104. Raghu, G. and K.C. Meyer, *Silent gastro-oesophageal reflux and microaspiration in IPF: mounting evidence for anti-reflux therapy?* *Eur Respir J*, 2012. **39**(2): p. 242-5.
105. Tobin, R.W., et al., *Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.* *Am J Respir Crit Care Med*, 1998. **158**(6): p. 1804-8.
106. Fujimoto, H., T. Kobayashi, and A. Azuma, *Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Treatment and Prognosis.* *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*, 2015. **9**(Suppl 1): p. 179-185.
107. Raghu, G., et al., *An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management.* *Am J Respir Crit Care Med*, 2011. **183**(6): p. 788-824.
108. Ley, B., et al., *A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis.* *Ann Intern Med*, 2012. **156**(10): p. 684-91.
109. Travis, W.D., et al., *An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias.* *Am J Respir Crit Care Med*, 2013. **188**(6): p. 733-48.
110. Lee, J., et al., *Korean Guidelines for Diagnosis and Management of Interstitial Lung Diseases: Part 3. Idiopathic Nonspecific Interstitial Pneumonia.* *Tuberc Respir Dis (Seoul)*, 2019. **82**(4): p. 277-284.

111. Keith C. Meyer, S.D.N., *Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Comprehensive Clinical Guide*. 2nd ed. ed. Respiratory Medicine. 2019: Springer International Publishing, Humana Press.
112. Paramothayan, S., *Diffuse parenchymal lung disease. Essential Respiratory Medicine*. 1st Ed ed. 2019: Wiley Blackwell.
113. Ebner, L., et al., *Meta-analysis of the radiological and clinical features of Usual Interstitial Pneumonia (UIP) and Nonspecific Interstitial Pneumonia (NSIP)*. PLoS One, 2020. **15**(1): p. e0226084.
114. Wells, A.U., A.G. Nicholson, and D.M. Hansell, *Challenges in pulmonary fibrosis . 4: smoking-induced diffuse interstitial lung diseases*. Thorax, 2007. **62**(10): p. 904-10.
115. Bjoraker, J.A., et al., *Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. **157**(1): p. 199-203.
116. Flaherty, K.R., et al., *Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonia*. Eur Respir J, 2002. **19**(2): p. 275-83.
117. Myers, J.L., et al., *Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease. A clinicopathologic study of six cases*. Am Rev Respir Dis, 1987. **135**(4): p. 880-4.
118. Yousem, S.A., T.V. Colby, and E.A. Gaensler, *Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease and its relationship to desquamative interstitial pneumonia*. Mayo Clin Proc, 1989. **64**(11): p. 1373-80.
119. Moon, J., et al., *Clinical significance of respiratory bronchiolitis on open lung biopsy and its relationship to smoking related interstitial lung disease*. Thorax, 1999. **54**(11): p. 1009-14.
120. Scheidl, S., et al., *A 55-year-old craftsman with dyspnea and clubbing: a case report*. Cases J, 2009. **2**: p. 8579.
121. Souza, C.A., et al., *Idiopathic pulmonary fibrosis: spectrum of high-resolution CT findings*. AJR Am J Roentgenol, 2005. **185**(6): p. 1531-9.
122. Nakanishi, M., et al., *Changes in HRCT findings in patients with respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease after smoking cessation*. Eur Respir J, 2007. **29**(3): p. 453-61.
123. Woo, O.H., et al., *Respiratory Bronchiolitis-Associated Interstitial Lung Disease in a Nonsmoker: Radiologic and Pathologic Findings*. American Journal of Roentgenology, 2007. **188**(5): p. W412-W414.
124. Portnoy, J., et al., *Respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease: long-term outcome*. Chest, 2007. **131**(3): p. 664-671.
125. Farris, A.B., 3rd, et al., *Diffuse cellular and fibrosing interstitial pneumonitis with desquamative interstitial pneumonitis-like features associated with myeloid neoplasia*. Am J Surg Pathol, 2009. **33**(10): p. 1485-93.
126. Godbert, B., M.-P. Wissler, and J.-M. Vignaud, *Desquamative interstitial pneumonia: an analytic review with an emphasis on aetiology*. European Respiratory Review, 2013. **22**(128): p. 117.
127. Dai, Y., et al., *Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: an overview of epidemiology, pathogenesis and management*. Clin Rheumatol, 2021. **40**(4): p. 1211-1220.
128. Ibraheim, M.K. and R.R. Govindu, *Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease*. Am J Med Sci, 2020. **359**(5): p. 312-313.

129. Balbir-Gurman, A., et al., *Imaging aspects of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: Literature review*. *Autoimmun Rev*, 2018. **17**(2): p. 87-93.
130. Aletaha, D., et al., *2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative*. *Arthritis Rheum*, 2010. **62**(9): p. 2569-81.
131. Yunt, Z.X., et al., *High resolution computed tomography pattern of usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: Relationship to survival*. *Respir Med*, 2017. **126**: p. 100-104.
132. England, B.R. and D. Hershberger, *Management issues in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease*. *Curr Opin Rheumatol*, 2020. **32**(3): p. 255-263.
133. Liang, M., et al., *The role of antifibrotics in the treatment of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease*. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2022. **14**: p. 1759720x221074457.
134. Kurata, I., et al., *Effect of Biological Disease-modifying Anti-rheumatic Drugs on Airway and Interstitial Lung Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis*. *Intern Med*, 2019. **58**(12): p. 1703-1712.
135. Jacob, J., et al., *Predicting outcomes in rheumatoid arthritis related interstitial lung disease*. *Eur Respir J*, 2019. **53**(1).
136. J, V., "Systemic Sclerosis (Scleroderma) and Related Disorders" in *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 2018: New York: McGraw-Hill's. 2246-2560.
137. Cappelli, S., et al., *Interstitial lung disease in systemic sclerosis: where do we stand?* *Eur Respir Rev*, 2015. **24**(137): p. 411-9.
138. Ahuja, J., et al., *Imaging of Pulmonary Manifestations of Connective Tissue Diseases*. *Radiol Clin North Am*, 2016. **54**(6): p. 1015-1031.
139. Spierings, J., et al., *Autologous stem-cell transplantation in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: early action in selected patients rather than escalation therapy for all*. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2021. **13**: p. 1759720x211035196.
140. Long, K. and S.K. Danoff, *Interstitial Lung Disease in Polymyositis and Dermatomyositis*. *Clin Chest Med*, 2019. **40**(3): p. 561-572.
141. Lilleker, J.B. and J. Vencovsky, *The EuroMyositis registry: an international collaborative tool to facilitate myositis research*. 2018. **77**(1): p. 30-39.
142. Barba, T., et al., *Treatment of idiopathic inflammatory myositis associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis*. *Autoimmun Rev*, 2019. **18**(2): p. 113-122.
143. Fujisawa, T., *Management of Myositis-Associated Interstitial Lung Disease*. *Medicina (Kaunas)*, 2021. **57**(4).
144. Hannah, J.R. and D.P. D'Cruz, *Pulmonary Complications of Systemic Lupus Erythematosus*. *Semin Respir Crit Care Med*, 2019. **40**(2): p. 227-234.
145. Enomoto, N., et al., *Analysis of systemic lupus erythematosus-related interstitial pneumonia: a retrospective multicentre study*. *Scientific Reports*, 2019. **9**.
146. Chen, Y., et al., *Association of Interstitial Lung Disease With Clinical Characteristics of Chinese Patients With Systemic Lupus Erythematosus*. *Arch Rheumatol*, 2020. **35**(2): p. 239-246.

147. Cheema, G.S. and F.P. Quismorio, Jr., *Interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus*. *Curr Opin Pulm Med*, 2000. **6**(5): p. 424-9.
148. Travis, W.D., *Interstitial lung disease*. *Diagnostic Histopathology*, 2008. **14**(10): p. 499-508.
149. Vacchi, C., et al., *Therapeutic Options for the Treatment of Interstitial Lung Disease Related to Connective Tissue Diseases. A Narrative Review*. *J Clin Med*, 2020. **9**(2).
150. Aguilera-Pickens, G. and C. Abud-Mendoza, *Pulmonary manifestations in systemic lupus erythematosus: pleural involvement, acute pneumonitis, chronic interstitial lung disease and diffuse alveolar hemorrhage*. *Reumatol Clin (Engl Ed)*, 2018. **14**(5): p. 294-300.
151. Fischer, A., et al., *An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features*. *European Respiratory Journal*, 2015. **46**(4): p. 976.
152. Cottin, V., *Idiopathic interstitial pneumonias with connective tissue diseases features: A review*. *Respirology*, 2016. **21**(2): p. 245-58.
153. Fernandes, L., et al., *Interstitial Pneumonia With Autoimmune Features (IPAF)*. *Front Med (Lausanne)*, 2019. **6**: p. 209.
154. Graney, B.A. and A. Fischer, *Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features*. *Ann Am Thorac Soc*, 2019. **16**(5): p. 525-533.
155. P., C., *The Drug-Induced Respiratory Disease*.
156. KD Lessnau, Z.M., *Drug-Induced Pulmonary Toxicity Clinical Presentation*. Mescape, 2019.
157. Schwaiblmair, M., et al., *Drug induced interstitial lung disease*. *Open Respir Med J*, 2012. **6**: p. 63-74.
158. Yuh-Chin T. Huang, A.J.G., Lisa A. Maier, *A Clinical Guide to Occupational and Environmental Lung Diseases*. *Respiratory Medicine*. 2013: Humana Press, Totowa, NJ.
159. Furuya, S., et al., *Global Asbestos Disaster*. *Int J Environ Res Public Health*, 2018. **15**(5).
160. Patial, R.K., *Mountain desert silicosis*. *J Assoc Physicians India*, 1999. **47**(5): p. 503-4.
161. Md, M., *Historical Perspective of Occupational and Environmental Lung Disease*. 2012. p. 1-26.
162. Zhao, J.Q., J.G. Li, and C.X. Zhao, *Prevalence of pneumoconiosis among young adults aged 24-44 years in a heavily industrialized province of China*. *J Occup Health*, 2019. **61**(1): p. 73-81.
163. Xie, M., et al., *Trends in prevalence and incidence of chronic respiratory diseases from 1990 to 2017*. *Respir Res*, 2020. **21**(1): p. 49.
164. DeLight N, S.H., *Pneumoconiosis*. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
165. Tê, B.Y., *Nghiên cứu phòng chống bệnh nghề nghiệp và những bệnh dự kiến được bổ sung*, in *Phòng chống bệnh nghề nghiệp*. 2017.
166. Lê Thị Hằng, Đ.X.V., Đoàn Huy Hậu, Lê Khắc Đức, *Một số đặc điểm dịch tễ học bệnh bụi phổi silic ở công nhân sản xuất vật liệu ngành xây dựng*. *Tạp chí Y học thực hành*, 2002. **2**: p. 73-75.

167. Nguyễn Duy Bảo, N.B.D., *Định hướng hoạt động của viện Y học lao động và vệ sinh môi trường Việt Nam trong giai đoạn tới về sức khỏe nghề nghiệp*. 2012.
168. Hằng, L.T., *Nghiên cứu đặc điểm dịch tễ học bệnh bụi phổi silic ở công nhân sản xuất vật liệu xây dựng và hiệu quả biện pháp can thiệp*. Luận án Tiến sĩ Y học, 2007.
169. Nguyễn Văn Thuyên, H.V.P., *Nghiên cứu đặc điểm ô nhiễm bụi và tình hình bệnh bụi phổi-silic nghề nghiệp của công nhân một số nhà máy sửa chữa, đóng tàu quốc phòng khu vực phía nam giai đoạn năm 2005-2010*. Tạp chí Y học Thành Phố Hồ Chí Minh, 2014. **18(6)**: p. 577-580.
170. Rose, C., *Silicosis*, T.E. King, Editor. 2021.
171. Tazi, A., *Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis*. Eur Respir J, 2006. **27(6)**: p. 1272-85.
172. Hagemeyer, L. and W. Randerath, *Smoking-related interstitial lung disease*. Dtsch Arztebl Int, 2015. **112(4)**: p. 43-50.
173. Watanabe, R., et al., *Clinico-epidemiological features of pulmonary histiocytosis X*. Intern Med, 2001. **40(10)**: p. 998-1003.
174. Elia, D., et al., *Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a comprehensive analysis of 40 patients and literature review*. Eur J Intern Med, 2015. **26(5)**: p. 351-6.
175. Wei, P., et al., *Pulmonary langerhans cell histiocytosis: case series and literature review*. Medicine (Baltimore), 2014. **93(23)**: p. e141.
176. Egeler, R.M., et al., *Association of Langerhans cell histiocytosis with malignant neoplasms*. Cancer, 1993. **71(3)**: p. 865-73.
177. Khaliq, M.F., et al., *Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis Associated with Bronchogenic Carcinoma*. Cureus, 2020. **12(1)**: p. e6634.
178. Kalchier-Dekel, O., et al., *Development of pulmonary Langerhans cell histiocytosis in a patient with established adenocarcinoma of the lung*. J Thorac Dis, 2017. **9(12)**: p. E1079-e1083.
179. Vassallo, R., et al., *Clinical outcomes of pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis in adults*. N Engl J Med, 2002. **346(7)**: p. 484-90.
180. Castoldi, M.C., et al., *Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: the many faces of presentation at initial CT scan*. Insights Imaging, 2014. **5(4)**: p. 483-92.
181. Harari, S., et al., *Bronchoscopic diagnosis of Langerhans cell histiocytosis and lymphangiomyomatosis*. Respir Med, 2012. **106(9)**: p. 1286-92.
182. Lommatzsch, M., et al., *Bronchoalveolar lavage for the diagnosis of Pulmonary Langerhans cell histiocytosis*. Respir Med, 2016. **119**: p. 168-174.
183. Dauriat, G., et al., *Lung transplantation for pulmonary langerhans' cell histiocytosis: a multicenter analysis*. Transplantation, 2006. **81(5)**: p. 746-50.
184. Vassallo, R., S. Harari, and A. Tazi, *Current understanding and management of pulmonary Langerhans cell histiocytosis*. Thorax, 2017. **72(10)**: p. 937-945.
185. Rosen, S.H., B. Castleman, and A.A. Liebow, *Pulmonary alveolar proteinosis*. N Engl J Med, 1958. **258(23)**: p. 1123-42.
186. Salvaterra, E. and I. Campo, *Pulmonary alveolar proteinosis: from classification to therapy*. Breathe (Sheff), 2020. **16(2)**: p. 200018.
187. Kumar, A., et al., *Pulmonary alveolar proteinosis in adults: pathophysiology and clinical approach*. Lancet Respir Med, 2018. **6(7)**: p. 554-565.

188. Inoue, Y., et al., *Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan*. Am J Respir Crit Care Med, 2008. **177**(7): p. 752-62.
189. Ishii, H., et al., *Comparative study of high-resolution CT findings between autoimmune and secondary pulmonary alveolar proteinosis*. Chest, 2009. **136**(5): p. 1348-1355.
190. Judson, M.A., A.D. Boan, and D.T. Lackland, *The clinical course of sarcoidosis: presentation, diagnosis, and treatment in a large white and black cohort in the United States*. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis, 2012. **29**(2): p. 119-27.
191. Baughman, R.P., et al., *Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. **164**(10 Pt 1): p. 1885-9.
192. Chevalet, P., et al., *Sarcoidosis diagnosed in elderly subjects: retrospective study of 30 cases*. Chest, 2004. **126**(5): p. 1423-30.
193. Polychronopoulos, V.S. and U.B.S. Prakash, *Airway involvement in sarcoidosis*. Chest, 2009. **136**(5): p. 1371-1380.
194. Bjermer, L., et al., *Endobronchial biopsy positive sarcoidosis: relation to bronchoalveolar lavage and course of disease*. Respir Med, 1991. **85**(3): p. 229-34.
195. Semenzato, G. and C. Agostini, *Immunologic events in the development of interstitial lung disease: the paradigm of sarcoidosis*. Interstitial Lung Disease, 3rd ed. Marcel Dekker, Hamilton, ON, Canada, 1998: p. 229-250.
196. Spagnolo, P., et al., *Pulmonary sarcoidosis*. Lancet Respir Med, 2018. **6**(5): p. 389-402.
197. Baughman, R.P., B.K. Sparkman, and E.E. Lower, *Six-minute walk test and health status assessment in sarcoidosis*. Chest, 2007. **132**(1): p. 207-213.
198. Karetzky, M. and M. McDonough, *Exercise and resting pulmonary function in sarcoidosis*. Sarcoidosis, Vasculitis, and Diffuse Lung Diseases, 1996. **13**(1): p. 43-49.
199. *Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999*. Am J Respir Crit Care Med, 1999. **160**(2): p. 736-55.
200. Wijssenbeek, M.S. and D.A. Culver, *Treatment of Sarcoidosis*. Clin Chest Med, 2015. **36**(4): p. 751-67.
201. Burns, T.M., *Neurosarcoidosis*. Arch Neurol, 2003. **60**(8): p. 1166-8.
202. Eklund, A. and R.M. du Bois, *Approaches to the treatment of some of the troublesome manifestations of sarcoidosis*. J Intern Med, 2014. **275**(4): p. 335-49.
203. Baughman, R.P. and J.C. Grutters, *New treatment strategies for pulmonary sarcoidosis: antimetabolites, biological drugs, and other treatment approaches*. Lancet Respir Med, 2015. **3**(10): p. 813-22.
204. Sabbagh, F., C. Gibbs, and L. Efferen, *Pulmonary sarcoidosis and the acute respiratory distress syndrome (ARDS)*. Thorax, 2002. **57**(7): p. 655-656.
205. Rizzato, G., L. Montemurro, and P. Colombo, *The late follow-up of chronic sarcoid patients previously treated with corticosteroids*. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis, 1998. **15**(1): p. 52-8.
206. Izumi, T., *Are corticosteroids harmful to sarcoidosis: a conclusion drawn from a retrospective study on the chest radiographic prognosis of 185 asymptomatic patients*

- with pulmonary sarcoidosis followed up for more than 10 years.* Sarcoidosis, 1994. **11**: p. 119-122.
207. Paramothayan, S. and P.W. Jones, *Corticosteroid therapy in pulmonary sarcoidosis: a systematic review.* JAMA, 2002. **287**(10): p. 1301-7.
 208. Iannuzzi, M.C., B.A. Rybicki, and A.S. Teirstein, *Sarcoidosis.* N Engl J Med, 2007. **357**(21): p. 2153-65.
 209. Baughman, R.P., U. Costabel, and R.M. du Bois, *Treatment of sarcoidosis.* Clin Chest Med, 2008. **29**(3): p. 533-48, ix-x.
 210. Cremers, J.P., et al., *Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide.* Curr Opin Pulm Med, 2013. **19**(5): p. 545-61.
 211. Baughman, R.P., *Pulmonary sarcoidosis.* Clin Chest Med, 2004. **25**(3): p. 521-30, vi.
 212. Baughman, R.P. and E.E. Lower, *Infliximab for refractory sarcoidosis.* Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis, 2001. **18**(1): p. 70-4.
 213. Baughman, R.P., M. Ohmichi, and E.E. Lower, *Combination therapy for sarcoidosis.* Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis, 2001. **18**(2): p. 133-7.
 214. Field, S., et al., *Recalcitrant cutaneous sarcoidosis responding to adalimumab but not to etanercept.* Clin Exp Dermatol, 2010. **35**(7): p. 795-6.
 215. Pritchard, C. and K. Nadarajah, *Tumour necrosis factor alpha inhibitor treatment for sarcoidosis refractory to conventional treatments: a report of five patients.* Ann Rheum Dis, 2004. **63**(3): p. 318-20.
 216. Krause, M.L., et al., *Successful use of rituximab in refractory cardiac sarcoidosis.* Rheumatology (Oxford), 2016. **55**(1): p. 189-91.
 217. Johns, C.J., et al., *The longitudinal study of chronic sarcoidosis.* Trans Am Clin Climatol Assoc, 1983. **94**: p. 173-81.
 218. Baltzan, M., et al., *Randomized trial of prolonged chloroquine therapy in advanced pulmonary sarcoidosis.* Am J Respir Crit Care Med, 1999. **160**(1): p. 192-7.
 219. Shorr, A.F., D.B. Davies, and S.D. Nathan, *Predicting mortality in patients with sarcoidosis awaiting lung transplantation.* Chest, 2003. **124**(3): p. 922-8.
 220. Shorr, A.F., et al., *Sarcoidosis, race, and short-term outcomes following lung transplantation.* Chest, 2004. **125**(3): p. 990-6.
 221. Judson, M.A., *Lung transplantation for pulmonary sarcoidosis.* Eur Respir J, 1998. **11**(3): p. 738-44.
 222. Kalassian, K.G., et al., *Lymphangiomyomatosis: new insights.* Am J Respir Crit Care Med, 1997. **155**(4): p. 1183-6.
 223. Matsui, K., et al., *Extrapulmonary lymphangiomyomatosis (LAM): clinicopathologic features in 22 cases.* Hum Pathol, 2000. **31**(10): p. 1242-8.
 224. Ryu, J.H., et al., *The NHLBI lymphangiomyomatosis registry: characteristics of 230 patients at enrollment.* Am J Respir Crit Care Med, 2006. **173**(1): p. 105-11.
 225. Johnson, S.R., et al., *European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangiomyomatosis.* Eur Respir J, 2010. **35**(1): p. 14-26.
 226. Moss, J., et al., *Meningiomas in lymphangiomyomatosis.* JAMA, 2001. **286**(15): p. 1879-81.

227. Medeiros, P., Jr., et al., *Sleep desaturation and its relationship to lung function, exercise and quality of life in LAM*. *Respir Med*, 2012. **106**(3): p. 420-8.
228. Pallisa, E., et al., *Lymphangiomyomatosis: pulmonary and abdominal findings with pathologic correlation*. *Radiographics*, 2002. **22 Spec No**: p. S185-98.
229. Gupta, N., et al., *Lymphangiomyomatosis Diagnosis and Management: High-Resolution Chest Computed Tomography, Transbronchial Lung Biopsy, and Pleural Disease Management. An Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guideline*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017. **196**(10): p. 1337-1348.
230. Chang, W.Y., et al., *Clinical utility of diagnostic guidelines and putative biomarkers in lymphangiomyomatosis*. *Respir Res*, 2012. **13**: p. 34.
231. Colombat, M., et al., *Pulmonary cystic disorder related to light chain deposition disease*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006. **173**(7): p. 777-80.
232. Fritz, H., et al., *Soy, red clover, and isoflavones and breast cancer: a systematic review*. *PLoS One*, 2013. **8**(11): p. e81968.
233. Taveira-DaSilva, A.M., et al., *Reversible airflow obstruction, proliferation of abnormal smooth muscle cells, and impairment of gas exchange as predictors of outcome in lymphangiomyomatosis*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001. **164**(6): p. 1072-6.
234. McCormack, F.X., et al., *Efficacy and safety of sirolimus in lymphangiomyomatosis*. *N Engl J Med*, 2011. **364**(17): p. 1595-606.
235. Dancey, J.E., *Inhibitors of the mammalian target of rapamycin*. *Expert Opin Investig Drugs*, 2005. **14**(3): p. 313-28.
236. Goldberg, H.J., et al., *Everolimus for the treatment of lymphangiomyomatosis: a phase II study*. *Eur Respir J*, 2015. **46**(3): p. 783-94.
237. McCormack, F.X., et al., *Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guidelines: Lymphangiomyomatosis Diagnosis and Management*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016. **194**(6): p. 748-61.
238. Nine, J.S., et al., *Lymphangiomyomatosis: recurrence after lung transplantation*. *J Heart Lung Transplant*, 1994. **13**(4): p. 714-9.
239. King-Biggs, M.B., et al., *Airway anastomotic dehiscence associated with use of sirolimus immediately after lung transplantation*. *Transplantation*, 2003. **75**(9): p. 1437-43.
240. Malouf, M.A., et al., *An investigator-driven study of everolimus in surgical lung biopsy confirmed idiopathic pulmonary fibrosis*. *Respirology*, 2011. **16**(5): p. 776-83.
241. Nakagiri, T., et al., *Lung Transplantation for Lymphangiomyomatosis in a Single Japanese Institute, With a Focus on Late-onset Complications*. *Transplant Proc*, 2015. **47**(6): p. 1977-82.
242. Krueger, D.A., H. Northrup, and G. International Tuberous Sclerosis Complex Consensus, *Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference*. *Pediatr Neurol*, 2013. **49**(4): p. 255-65.
243. Avila, N.A., et al., *Sporadic lymphangiomyomatosis and tuberous sclerosis complex with lymphangiomyomatosis: comparison of CT features*. *Radiology*, 2007. **242**(1): p. 277-85.

244. Taveira-DaSilva, A.M., et al., *Decline in lung function in patients with lymphangioleiomyomatosis treated with or without progesterone*. Chest, 2004. **126**(6): p. 1867-74.
245. Taylor, J.R., et al., *Lymphangioleiomyomatosis. Clinical course in 32 patients*. N Engl J Med, 1990. **323**(18): p. 1254-60.
246. Young, L., et al., *Serum VEGF-D a concentration as a biomarker of lymphangioleiomyomatosis severity and treatment response: a prospective analysis of the Multicenter International Lymphangioleiomyomatosis Efficacy of Sirolimus (MILES) trial*. Lancet Respir Med, 2013. **1**(6): p. 445-52.
247. Sohn, J.W., *Acute eosinophilic pneumonia*. Tuberc Respir Dis (Seoul), 2013. **74**(2): p. 51-5.
248. Jeong, Y.J., et al., *Eosinophilic Lung Diseases: A Clinical, Radiologic, and Pathologic Overview*. RadioGraphics, 2007. **27**(3): p. 617-637.
249. De Giacomo, F., et al., *Acute Eosinophilic Pneumonia. Causes, Diagnosis, and Management*. Am J Respir Crit Care Med, 2018. **197**(6): p. 728-736.
250. Arter, Z.L., et al., *Acute eosinophilic pneumonia following electronic cigarette use*. Respir Med Case Rep, 2019. **27**: p. 100825.
251. Liu, X., et al., *Cigarette smoking-induced acute eosinophilic pneumonia: A case report*. Medicine (Baltimore), 2019. **98**(9): p. e14704.
252. Shiota, Y., et al., *Acute Eosinophilic Pneumonia Following Cigarette Smoking*. Internal Medicine, 2000. **39**(10): p. 830-833.
253. Bernheim, A. and T. McLoud, *A Review of Clinical and Imaging Findings in Eosinophilic Lung Diseases*. AJR Am J Roentgenol, 2017. **208**(5): p. 1002-1010.
254. Philit, F., et al., *Idiopathic acute eosinophilic pneumonia: a study of 22 patients*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **166**(9): p. 1235-9.
255. Rhee, C.K., et al., *Clinical characteristics and corticosteroid treatment of acute eosinophilic pneumonia*. European Respiratory Journal, 2013. **41**(2): p. 402.
256. Cottin, V. and J.F. Cordier, *Eosinophilic lung diseases*. Immunol Allergy Clin North Am, 2012. **32**(4): p. 557-86.
257. Crowe, M., et al., *Chronic eosinophilic pneumonia: clinical perspectives*. Ther Clin Risk Manag, 2019. **15**: p. 397-403.
258. Ishiguro, T., et al., *The Long-term Clinical Course of Chronic Eosinophilic Pneumonia*. Intern Med, 2016. **55**(17): p. 2373-7.
259. Oyama, Y., et al., *Efficacy of short-term prednisolone treatment in patients with chronic eosinophilic pneumonia*. Eur Respir J, 2015. **45**(6): p. 1624-31.
260. Shin, Y.S., et al., *Successful treatment of chronic eosinophilic pneumonia with anti-IgE therapy*. J Korean Med Sci, 2012. **27**(10): p. 1261-4.
261. Domingo, C. and X. Pomares, *Can omalizumab be effective in chronic eosinophilic pneumonia?* Chest, 2013. **143**(1): p. 274.
262. To, M., et al., *A case of chronic eosinophilic pneumonia successfully treated with mepolizumab*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2018. **6**(5): p. 1746-1748.e1.
263. Lin, R.Y., T.P. Santiago, and N.M. Patel, *Favorable response to asthma-dosed subcutaneous mepolizumab in eosinophilic pneumonia*. J Asthma, 2019. **56**(11): p. 1193-1197.

264. Swigris, J.J., et al., *Lymphoid interstitial pneumonia: a narrative review*. Chest, 2002. **122**(6): p. 2150-64.
265. Cosgrove GP, S.M., *Lymphocyttoplasmic infiltrations of the lung*. In: *Interstitial Lung Disease*. People's Medical Publishing House, ed. P.s.M.P. House. Vol. 5th ed. 2011.
266. Rao, N., A.C. Mackinnon, and J.M. Routes, *Granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease: a spectrum of pulmonary histopathologic lesions in common variable immunodeficiency--histologic and immunohistochemical analyses of 16 cases*. Hum Pathol, 2015. **46**(9): p. 1306-14.
267. Johkoh, T., J. Fukuoka, and T. Tanaka, *Rare idiopathic intestinal pneumonias (IIPs) and histologic patterns in new ATS/ERS multidisciplinary classification of the IIPs*. Eur J Radiol, 2015. **84**(3): p. 542-546.
268. van Zyl-Smit, R.N., et al., *HIV associated Lymphocytic Interstitial Pneumonia: a clinical, histological and radiographic study from an HIV endemic resource-poor setting*. BMC Pulmonary Medicine, 2015. **15**(1): p. 38.
269. Panchabhai, T.S., C. Farver, and K.B. Highland, *Lymphocytic Interstitial Pneumonia*. Clin Chest Med, 2016. **37**(3): p. 463-74.
270. Chen, B., et al., *[Idiopathic lymphoid interstitial pneumonia: a report of 3 cases and literature review]*. Zhonghua Nei Ke Za Zhi, 2008. **47**(6): p. 486-90.
271. Louza, G.F., et al., *Lymphocytic interstitial pneumonia: computed tomography findings in 36 patients*. Radiol Bras, 2020. **53**(5): p. 287-292.
272. Saito, M., et al., *A pathologically proven case of adult-onset HIV-related lymphocytic interstitial pneumonia with acute exacerbation treated with steroid and antiretroviral therapy*. J Infect Chemother, 2015. **21**(12): p. 868-72.
273. Hashisako, M. and J. Fukuoka, *Pathology of Idiopathic Interstitial Pneumonias*. Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med, 2015. **9**(Suppl 1): p. 123-33.
274. Ripamonti, D., et al., *Resolution of lymphocytic interstitial pneumonia in a human immunodeficiency virus-infected adult following the start of highly active antiretroviral therapy*. Scand J Infect Dis, 2003. **35**(5): p. 348-51.
275. Raghu G Auid- Orcid: --- Fau - Remy-Jardin, M., et al., *Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline*. (1535-4970 (Electronic)).
276. Wijssenbeek, M., et al., *Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management*. Curr Med Res Opin, 2019. **35**(11): p. 2015-2024.
277. Collins, B.F. and G. Raghu, *Antifibrotic therapy for fibrotic lung disease beyond idiopathic pulmonary fibrosis*. Eur Respir Rev, 2019. **28**(153).
278. Cottin, V., *Treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases: a milestone in the management of interstitial lung diseases*. Eur Respir Rev, 2019. **28**(153).