

Bước tiến mới trong điều trị bệnh phổi mô kẽ và xơ phổi vô căn

TS.BS. Nguyễn Thị Bích Ngọc
Khoa Hô hấp Bệnh viện phổi trung ương

SC-VN-00789

Disclosures

This presentation is financially supported by
Boehringer Ingelheim

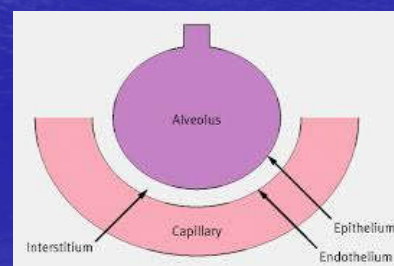
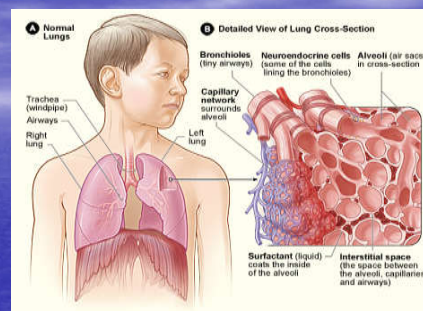
Nội dung trình bày

- Định nghĩa bệnh phổi mô kẽ
- Cách Tiếp cận
- IPF

Bệnh phổi mô kẽ

Mô kẽ phổi:

- không gian giải phẫu xen kẽ giữa các tế bào biểu mô phế nang và nội mô mạch máu
- Collagen, Elastin, Reticulin, Extracellular matrix (ECM)
- Tổ chức liên kết của phổi: vách trong tiểu thùy, màng phổi tạng, tổ chức quanh phế quản mạch máu



Bệnh phổi mô kẽ

- Tổn thương ở khoảng kẽ
- Đường thở
- Màng phổi
- Nhu mô
- Mạch máu
- Có nhiều tên gọi:
 - Bệnh phổi mô kẽ: Interstitial lung disease ILDs
 - Bệnh tổn thương nhu mô phổi lan toả: diffuse parenchymal lung disease DPLDs

Bệnh phổi mô kẽ

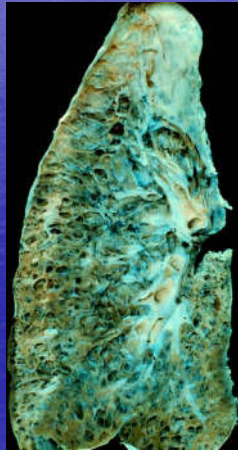
- Bệnh phổi mô kẽ là một nhóm bệnh tổn thương lan toả nhu mô phổi, đặc trưng **Viêm xơ phế nang**
- Hơn 200 bệnh đã được công nhận
- Xơ phổi kẽ vô căn IPF (Idiopathic Pulmonary Fibrosis) là bệnh thường gặp và có tỷ lệ tử vong cao nhất

Fibrotic “Honeycomb” Lung

Normal Lung



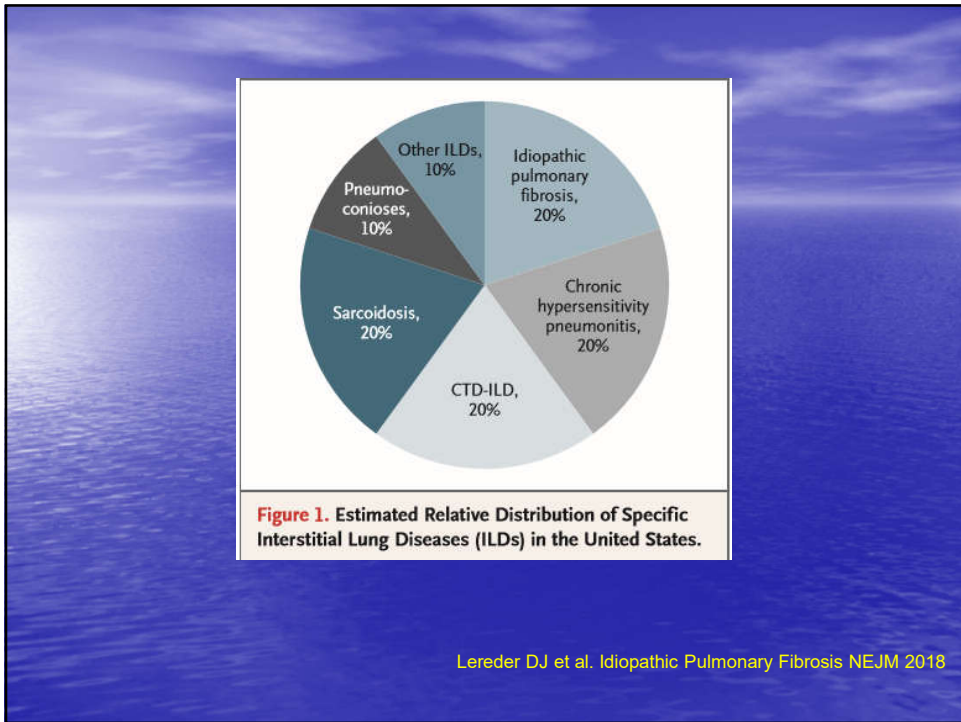
Fibrotic or Honeycomb Lung



Dịch tễ:

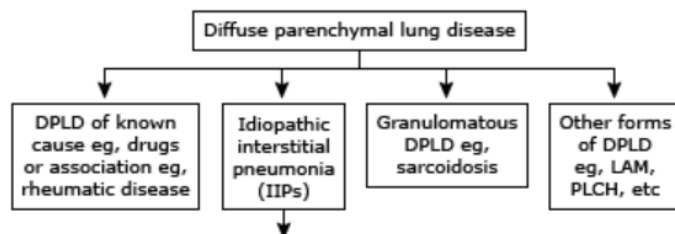
- Pháp: Cho tất cả các bệnh ILDs: 97.9/100.000 người, tỷ lệ mắc mới 19.4/100.000/năm
- Mỹ: IPF:
 - 18-64 tuổi: 13.4-18.2/100.000 người
 - >65 tuổi: 202-494,5/100.000 người
- Thời gian sống 2-5 năm
- Tử vong IPF 40.000 người/năm

Boris D et al Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. Eur Respi J 2017
 Raghu, et al Incidence and Prevalence of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in US Adults 18-64 Years Old. Eur Respi J 2016
 Raghu, et al Idiopathic Pulmonary Fibrosis in US Medicare Beneficiaries Aged 65 Years and Older: Incidence, Prevalence, and Survival, 2001-11. Lancet Respir Med 2014
 Frankel, et al Update in idiopathic pulmonary fibrosis. Curr Opin Pulm Med 2009



Phân loại bệnh phổi mô kẽ

Diffuse parenchymal lung diseases



Uptodate 2020

3. Phân loạiILDs

- Có nguyên nhân
 - Bệnh hệ thống (collagen vascular disease)
 - Thuốc
 - Tiếp xúc
 - Nghề nghiệp...
- Không có nguyên nhân
 - (idiopathic interstitial pneumonias IIPs)
- Tổn thương hạt
 - Sarcoidosis
- Khác

Tiếp cận chẩn đoánILDs

1. Lâm sàng
2. HRCT
3. Chức năng phổi
4. Biomarker
5. Soi phế quản
6. Mô học

Tiếp cận chẩn đoán ILDs

- **Ho kéo dài dai dẳng, khó thở khi gắng sức**
- Có bệnh hệ thống
- Tiền sử tiếp xúc
- **XQ/CT ngực: tổn thương lan tỏa hai phổi**
- **Chức năng phổi bất thường:** hạn chế

Tiếp cận chẩn đoán ILDs

- **Khó thở:**
 - diễn biến chậm, thầm lặng
 - Hạn chế hoạt động thể lực
 - Không biết
- Ho
 - **Ho khan**
 - Ho khạc đờm trắng, khô khè
- Ngón tay dùi trống

Tiếp cận chẩn đoán ILDs

- Ho ra máu
 - Máu lẫn đờm, dây máu: Chảy máu phế nang, LAM, Tuberos Sclerosis, Pulmonary veno Occlusive disease
 - Chảy máu phế nang: nhưng không ho ra máu: LS biểu hiện khó thở, thiếu máu thiếu sắt
- Wheezing
 - Không phổ biến: ILD-RB
- Đau ngực
 - Không phổ biến: RA, SLE, MCTD, tràn khí
- Nghe phổi
 - Ran nổ 2 bên: khu vực tổn thương
 - Khò khè, cò cữ

Tiếp cận chẩn đoán ILDs

- Bệnh hệ thống
 - Đau cơ, yếu cơ, mệt,
 - Sốt, đau khớp
 - Khô miệng, khô mắt
 - Raynaud
 - Ban trên da, mặt
 - Biến dạng bàn tay
- HC Reynauld
 Viêm đa khớp
 Viêm da cơ/viêm đa cơ
 Xơ cứng bì
 GERD

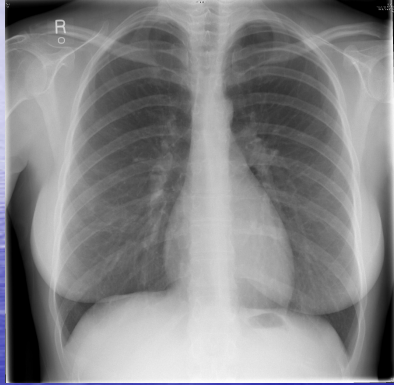
Tiếp cận chẩn đoán ILDs

- TS dùng thuốc:
 - Tim mạch
 - Nitrofurantoin
 - Hóa chất
- Tia xạ
- Tiếp xúc, môi trường
 - Lông chim
 - Nấm mốc
 - Asbestosis
 - Silic
 - ...

Tiếp cận chẩn đoán ILDs

- Tuổi và giới
 - Nam >50 tuổi: IPF
 - 20-40: bệnh hệ thống, LAM, sarcoid, LCH
 - Nữ: LAM, CTD
 - Nam: Viêm đa khớp, bệnh nghề nghiệp
- TS hút thuốc
 - Nam: IPF, LCH
- Tiền sử gia đình
- Khởi bệnh
 - Cấp tính: COP, HP, ILD/CTD
 - Mạn tính: IPF, Sarcoid

Xquang Normal



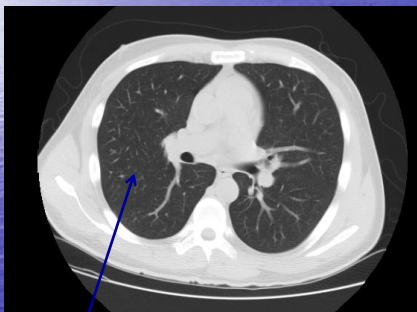
IPF



Giảm thể tích phổi
Đường mờ

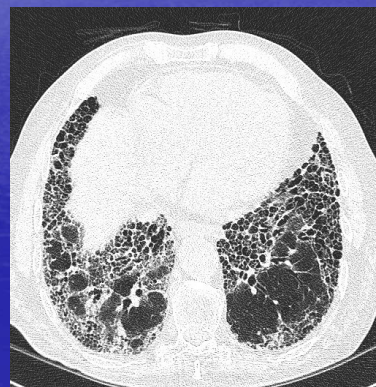
CT Scan HRCT

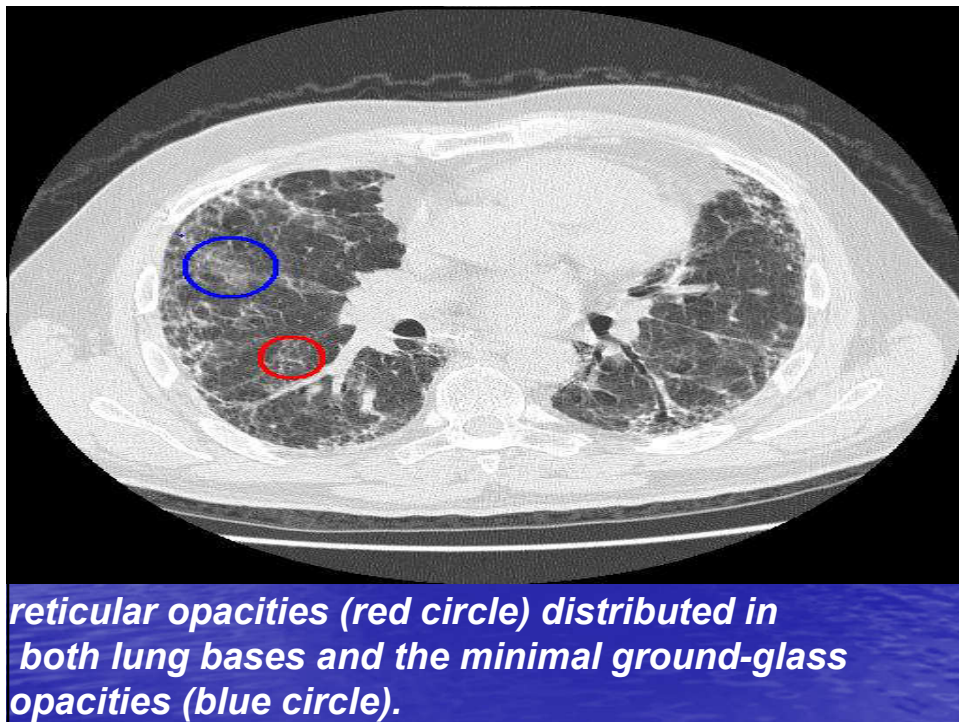
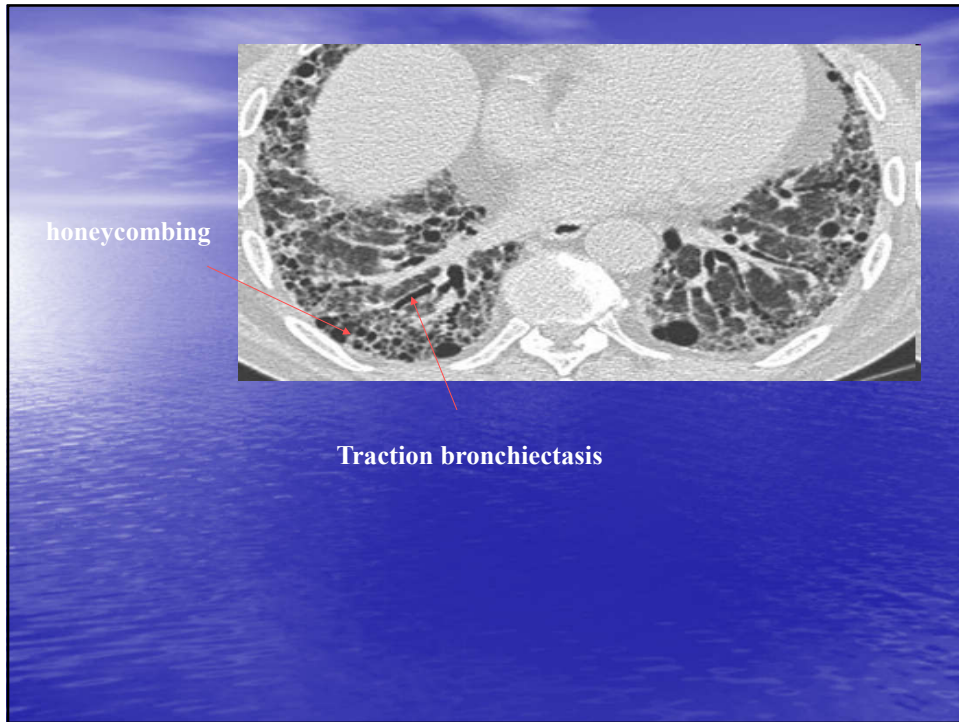
Normal



Lung

IPF





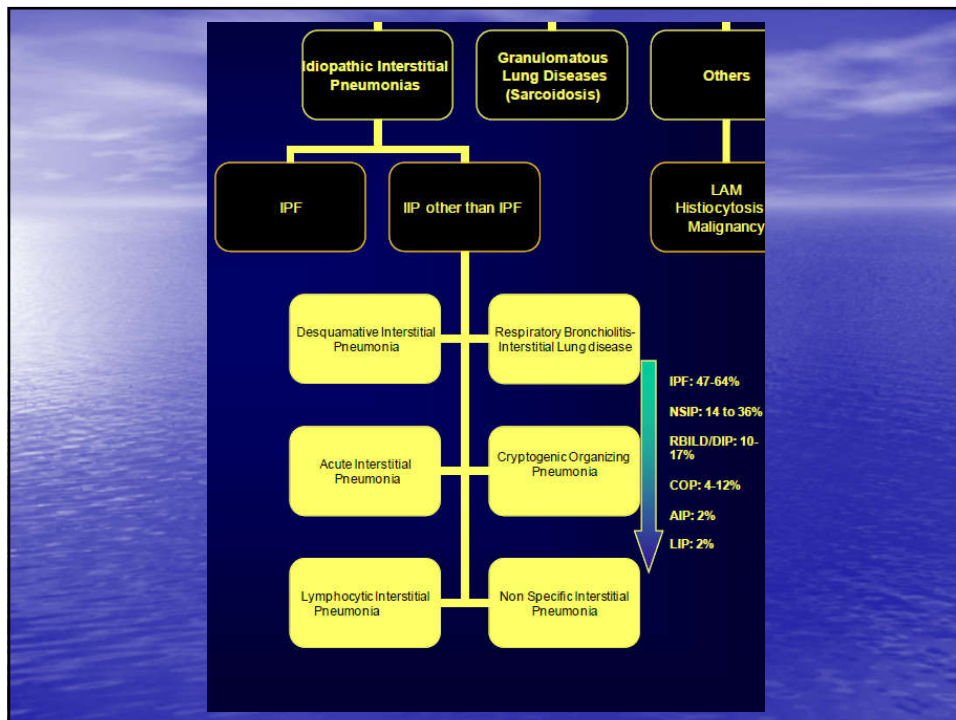


Xơ phổi kẽ vô căn IPF

- Định nghĩa
 - Không rõ nguyên nhân
 - Xơ phổi mạn tính, tiến triển, không hồi phục
 - Hạn chế thể tích phổi

Bệnh sinh

- Quá trình **xơ hoá**:
 - Tổ chức sẹo, collagen phát triển bao quanh các phế nang
 - Ảnh hưởng đến khả năng trao đổi khí của phổi
- Phát triển tổ chức xơ sẹo phá huỷ vĩnh viễn cấu trúc phổi
- Phổi tổ ong



Dịch tễ

- Nam > 60 tuổi
- Nam/nữ (2:1)
- Tăng theo tuổi (>60 yrs)
- 2012 UK: Ước tính 50/100.000 người = 32.500 ca
- Tỷ lệ mắc mới: 12/100.000 = 5.000-6.000 ca/năm
- Năm 2012: 5.292 ca chết vì xơ phổi
- Thời gian sống trung bình 2-5 năm

<https://www.blf.org.uk/support-for-you/idiopathic-pulmonary-fibrosis-ipf/statistics/2012-UK>

Các yếu tố nguy cơ

- Thuốc lá: 2/3 bệnh nhân có TS hút thuốc
- Tiếp xúc: bụi đá, kim loại, bông, hữu cơ
- GERD

Talmadge E King. Clinical manifestations and diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis
Uptodate 2020

Triệu chứng



Cơ năng Hô hấp

Toàn thân

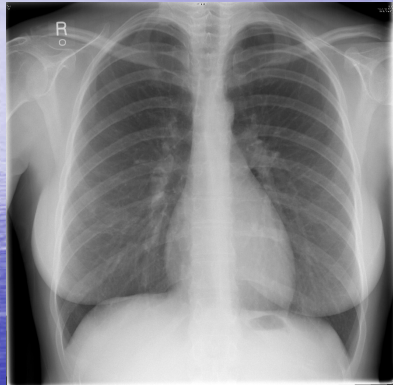
- Ho
 - khan
 - Đờm
- Khó thở gắng sức
- Tăng dần
- Diễn biến mạn tính: 2 năm
- Sút cân
- Mệt

Thực thể

- Ran nổ nhỏ hạt, mịn, đều:
 - Hai bên
 - Thấp
- Ngón tay dùi trống: 45-70% gđ muộn
- Giảm bão hoà oxy/máu
- Nhịp tim nhanh



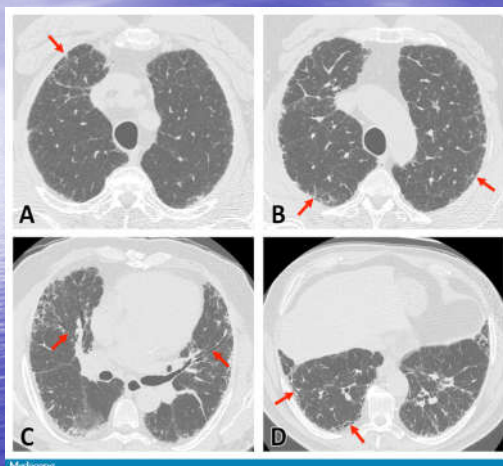
Xquang
Normal



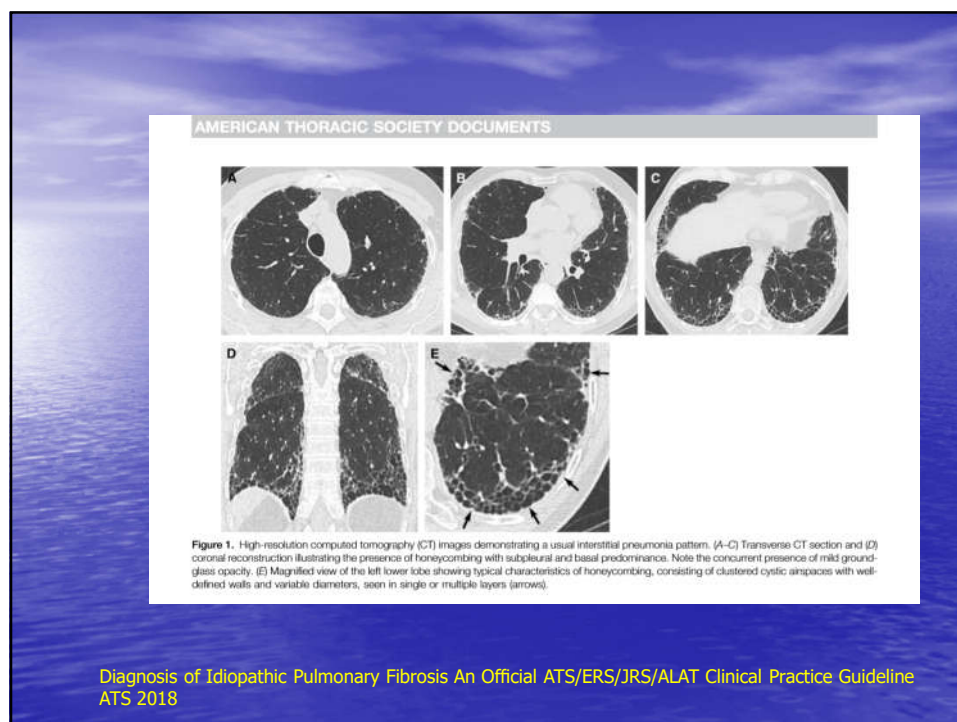
IPF



Giảm thể tích phổi
Đường mờ



A: Thùy trên Tổn thương lưới nhẹ dưới màng phổi
B. Tổn thương lưới lan tỏa dưới màng phổi
C. Giãn phế quản co kéo vùng trung tâm
D. Tổ ong lan tỏa dưới màng phổi hai bên



HRCT

*HRCT có giá trị trong chẩn đoán:
UIP (viêm phổi kẽ thông thường)*

- 1.** Phân bố dưới màng phổi, vùng đáy
- 2.** Tổ ong

Chức năng phổi

Đánh giá mức độ nặng

Đánh giá tiên triển của bệnh

- Rối loạn thông khí hạn chế:
- Giảm VC FVC
- DLCO giảm
- Nghiệm pháp đi bộ 6 phút

Chẩn đoán IPF

Nam, trên 60 tuổi

Bệnh mạn tính

Khó thở gắng sức, tăng dần

Loại trừ các bệnh hệ thống, do tiếp xúc khác

Tổn thương UIP trên HRCT

Chẩn đoán xác định ATS 2018

- Bệnh nhân nghi ngờ IPF
- Loại trừ các bệnh phổi kẽ có nguyên nhân khác
- Biểu hiện tổn thương UIP trên HRCT
- Có tổn thương đặc hiệu tương ứng trên HRCT và mô bệnh học

AMERICAN THORACIC SOCIETY DOCUMENTS					
IPF suspected*		Histopathology pattern			
		UIP	Probable UIP	Indeterminate for UIP	Alternative diagnosis
HRCT pattern	UIP	IPF	IPF	IPF	Non-IPF dx
	Probable UIP	IPF	IPF	IPF (Likely)**	Non-IPF dx
	Indeterminate for UIP	IPF	IPF (Likely)**	Indeterminate for IPF***	Non-IPF dx
	Alternative diagnosis	IPF (Likely)** /non-IPF dx	Non-IPF dx	Non-IPF dx	Non-IPF dx

Figure 8. Idiopathic pulmonary fibrosis diagnosis based upon HRCT and biopsy patterns.

*Clinically suspected of having IPF = unexplained symptomatic or asymptomatic patterns of bilateral pulmonary fibrosis on a chest radiograph or chest computed tomography, bibasilar inspiratory crackles, and age greater than 60 years. (Middle-aged adults [≥40 yr and <60 yr], especially patients with risks for familial pulmonary fibrosis, can rarely present with the otherwise same clinical scenario as the typical patient older than 60 years.)

**IPF is the likely diagnosis when any of the following features are present:

- Moderate-to-severe traction bronchiectasis/bronchiolectasis (defined as mild traction bronchiectasis/bronchiolectasis in four or more lobes including the lingular as a lobe, or moderate to severe traction bronchiectasis in two or more lobes) in a man over age 50 years or in a woman over age 60 years
- Extensive (>30%) reticulation on HRCT and an age >70 years
- Increased neutrophils and/or absence of lymphocytosis in BAL fluid

Soi phế quản

Soi phế quản

- dịch rửa phế quản phế nang
- Sinh thiết xuyên thành phế quản
- Loại trừ chẩn đoán các nguyên nhân khác



Sinh thiết phổi

- Sinh thiết phổi ngực mở
- VATS

MDD (mutidisciplinary discussion) Nhóm đa chuyên khoa

- Lâm sàng
- Chẩn đoán hình ảnh
- Giải phẫu bệnh
- Khớp
- Phẫu thuật viên

Faherty, King, Raghu, et al.: Diagnosing Idiopathic Interstitial Pneumonia

905

Information Provided	Participants	Output
Step 1 - Individual HRCT	Clinicians Radiologists	Diagnosis & Confidence Confidence of IPF
Step 2 - Individual HRCT + Histological (surgical data)	Clinicians Radiologists	Diagnosis & Confidence Confidence of IPF
Step 3 - Group Discussion HRCT + Histological (surgical data)	Clinicians Radiologists	Diagnosis & Confidence Confidence of IPF
Step 4 - Group Discussion HRCT + Histological (surgical data) + SLB	Clinicians Radiologists Pathologists	Diagnosis & Confidence Confidence of IPF
Step 5 - Group Discussion HRCT + Histological (surgical data) + SLB	Clinicians Radiologists Pathologists	Consensus Diagnosis & Confidence

Figure 1. Schematic representation of the information presented to each of the participants at each step of the study. HRCT = high-resolution computed tomography; IPF = idiopathic pulmonary fibrosis; SLB = surgical lung biopsy. Individuals made their diagnostic decisions without conferring in Steps 1 and 2 and individually after conferring in Steps 3-5.

Step 1: Expert clinicians (J.L., T.K., and G.R.) and radiologists (E.K. and B.G.) independently reviewed HRCTs without clinical or pathologic information. Each participant was asked independently to provide their opinion as to the most likely diagnosis and a confidence level for that diagnosis (1 = definite, 2 = probable, 3 = possible, 4 = definitely not). Acknowledging the prognostic importance of usual interstitial pneumonia (UIP), participants were asked to record their confidence that the case could represent UIP.

Step 2: Clinicians and radiologists reviewed HRCTs with a standardized presentation of clinical information and recorded their diagnostic impression and confidence as in Step 1; no discussion occurred between the participants.

Step 3: Clinicians and radiologists discussed diagnostic impressions and again recorded their individual diagnosis and confidence level.

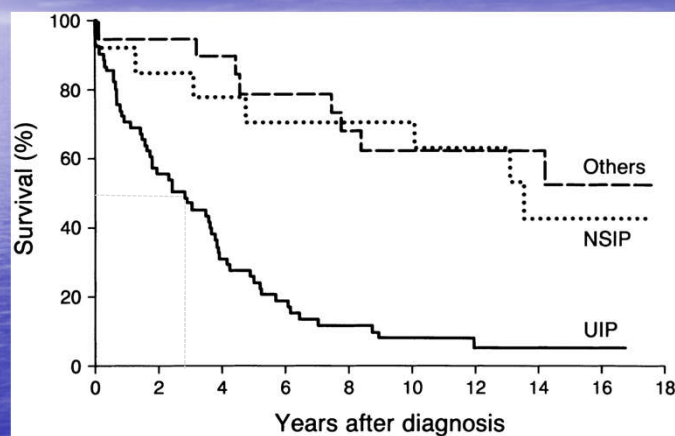
Step 4: Pathologists (T.C. and W.T.) entered the study arena. The standardized clinical information and HRCT were again reviewed. The pathologists then discussed their interpretation of the surgical lung biopsy. The clinicians, radiologists, and pathologists discussed each case and again recorded their individual final clinical, radiologic, and pathologic diagnosis and confidence level. For this part of the study the two pathologists functioned as a single observer, that is, they did not each record their individual interpretation.

TABLE 3. INTEROBSERVER AGREEMENT AT EACH DIAGNOSTIC STEP

Step	Clinicians [κ (95% CI)]	Radiologists [κ (95% CI)]	Clinicians-Radiologists [κ (95% CI)]	All Observers [κ (95% CI)]
1	0.41 (0.29, 0.52)	0.72 (0.57, 0.86)	0.39 (0.29, 0.49)	NA
2	0.51 (0.37, 0.64)	0.80 (0.67, 0.93)	0.44 (0.34, 0.54)	NA
3	0.67 (0.54, 0.79)	0.78 (0.65, 0.91)	0.55 (0.44, 0.66)	NA
4	0.75 (0.64, 0.86)	0.84 (0.72, 0.96)	0.78 (0.70, 0.86)	0.79 (0.71, 0.86)
5	0.86 (0.76, 0.95)	0.90 (0.80, 0.99)	0.88 (0.81, 0.96)	0.88 (0.81, 0.94)

Definition of abbreviations: CI = confidence interval for corresponding statistic; NA = not applicable.

Diễn biến bệnh



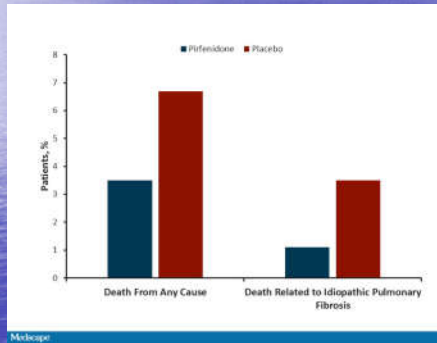
Median survival is 3 years from diagnosis

Bjoraker et al AJRCCM 1998; 157: 199-203

Điều trị

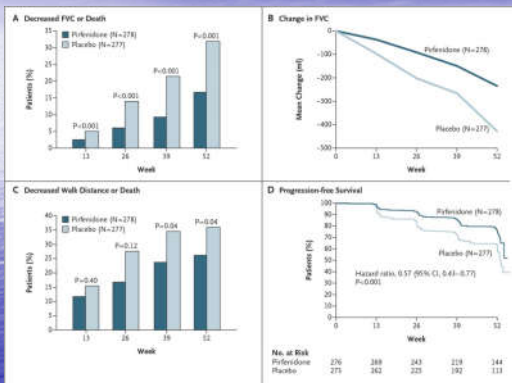
- Thuốc chống xơ
- Ghép phổi

Nghiên cứu ASCEND & CAPACITY



Pirfenidone:
Giảm nguy cơ tử vong chung: 48%
Giảm nguy cơ tử vong do IPF 68%

Primary and Key Secondary Efficacy Outcomes during the 52-Week Study Period.



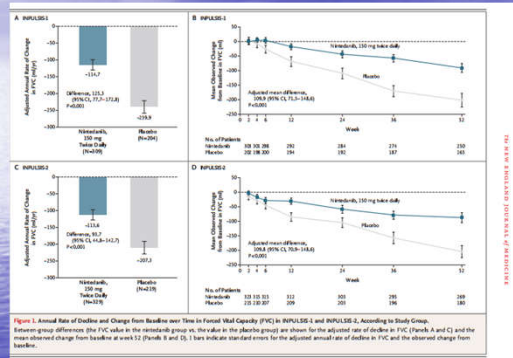
Nghiên cứu: ASCEND

- FVC giảm $\geq 10\%$: giảm 48% so với nhóm chứng
- Giảm có ý nghĩa mức giảm 6MWT
- Đề dung nạp, tác dụng không mong muốn: cơ quan tiêu hóa, ban

King TE Jr et al. N Engl J Med 2014;370:2083-2092.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Nghiên cứu INPULSIS



Nintedanib:

Giảm sự suy giảm FVC:
 INPULSIS-1: 48% &
 INPULSIS-2: 55%

INPULSIS 2: Làm chậm sự xuất hiện đợt cấp đầu tiên

Dùng nạp tốt

Triệu chứng tiêu hóa: tiêu chảy, nôn

Điều trị

- IPF là bệnh không chữa được, cơ hội điều trị hạn chế
- 2014: pirfenidone & nintedanib được phê chuẩn điều trị IPF
- **Guidelines ATS/ERS/JRS/LATA 2018**
 - **Nintedanib và pirfenidone là những thuốc chống xơ, được phê chuẩn điều trị IPF.**
 - Khuyến cáo mạnh không dùng: ambrisentan; imatinib; phối hợp prednisone, azathioprine & NAC cho điều trị IPF
 - Khuyến cáo không dùng bosentan & macitentan.
 - Thuốc ức chế miễn dịch không nên sử dụng IPF

Điều trị

Supportive

- Breathlessness management
- Oxygen

Symptoms

- Cough

Disease specific

- Medication
- Lung transplant

Điều trị hỗ trợ

- Cai thuốc
- Khó thở
 - Đi bộ
 - Phục hồi chức năng hô hấp
- Hỗ trợ oxy
- Vacxin



