

## TIẾP CẬN CHẨN ĐOÁN BỆNH PHỔI LẮNG ĐỘNG HEMOSIDERIN VÔ CĂN Ở TRẺ EM

Phạm Thu Nga và Nguyễn Thị Yến ✉

Trường Đại học Y Hà Nội

Bệnh phổi lắng đọng hemosiderin vô căn (Idiopathic pulmonary haemosiderosis- IPH) là một bệnh hiếm gặp ở trẻ em, gây ra các đợt tái phát xuất huyết phế quản phế nang lan tỏa. Nguyên nhân của IPH hiện vẫn còn chưa được biết chính xác. Tuy nhiên, bệnh đáp ứng với liệu pháp ức chế miễn dịch cho thấy rằng quá trình miễn dịch có thể tham gia vào cơ chế bệnh sinh. Bệnh được đặc trưng bởi chứng ho ra máu, thiếu máu thiếu sắt và thâm nhiễm phổi trên x-quang tim phổi. Tuy nhiên bộ 3 triệu chứng này thường không xuất hiện cùng lúc ở thời điểm khởi phát bệnh dẫn tới việc chậm trễ trong chẩn đoán và kết quả điều trị không tốt. Glucocorticoids có vai trò trong điều trị, giúp ngăn chặn được xuất huyết tái diễn và cải thiện tiên lượng bệnh. Trong một số trường hợp phải dùng thuốc ức chế miễn dịch.

**Từ khóa:** Hemosiderin, IPH, xuất huyết.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh phổi lắng đọng hemosiderin vô căn (Idiopathic pulmonary haemosiderosis- IPH) là một bệnh hiếm gặp. Bệnh chủ yếu xảy ra ở trẻ em, gây ra các đợt tái phát xuất huyết phế quản phế nang lan tỏa. Bệnh được tác giả Rudolf Virchow mô tả lần đầu tiên vào năm 1864 ở bệnh nhân sau khi tử vong.<sup>1</sup> Tỷ lệ chính xác và tỷ lệ hiện mắc của IPH hiện không được biết chính xác. Theo một số nghiên cứu, tỷ lệ mắc ước tính là 0,24 - 1,23/1.000.000 trẻ em, với tỷ lệ tử vong khoảng 50%.<sup>2</sup> Bệnh được đặc trưng bởi các đợt tái phát của xuất huyết phế nang lan tỏa và tích lũy hemosiderin bất thường trong các đại thực bào phế nang, dẫn đến sự dày lên của màng đáy phế nang và cuối cùng là xơ hóa kẽ.<sup>2</sup> Bộ ba triệu chứng điển hình bao gồm ho máu, thiếu máu thiếu sắt và tổn thương nhu mô phổi lan tỏa. Tiên lượng của bệnh nhân

IPH phụ thuộc vào nhiều yếu tố như thời gian chẩn đoán, điều trị sớm, mức độ nặng của các triệu chứng và các tình trạng bệnh lý khác kèm theo.<sup>3</sup> Việc chẩn đoán chậm có thể dẫn đến tiên lượng xấu do xơ phổi tiến triển. Do đó chẩn đoán sớm bệnh có vai trò rất quan trọng trong điều trị, giúp cải thiện thời gian sống của bệnh nhân.

Bài tổng quan này hi vọng sẽ giúp các bác sĩ nhi khoa có cái nhìn tổng quát về bệnh cũng như các dấu hiệu gợi ý chẩn đoán bệnh để có thái độ đúng đắn hơn trong tiếp cận chẩn đoán và điều trị bệnh.

### II. NỘI DUNG TỔNG QUAN

#### 1. Sinh bệnh học

Nguyên nhân của IPH hiện vẫn còn chưa được biết chính xác. Tuy nhiên, bệnh đáp ứng với liệu pháp ức chế miễn dịch cho thấy rằng quá trình miễn dịch có thể tham gia vào cơ chế bệnh sinh. Mức độ tổn thương của hệ miễn dịch tại phổi góp phần vào sự phát triển của bệnh IPH vẫn còn chưa rõ ràng. Các phức

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Yến,

Bộ môn Nhi - Trường Đại học Y Hà Nội

Email: nguyenthienb@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 04/03/2020

Ngày được chấp nhận: 28/07/2020

hợp miễn dịch đã được tìm thấy trong máu ở một số bệnh nhân; tuy nhiên, kiểm tra hóa mô miễn dịch của phổi thường không hỗ trợ cho sinh bệnh học.<sup>4</sup> Khả năng các cơ chế tự miễn đóng vai trò trong IPH được gợi ý bằng cách quan sát thấy khoảng 25% bệnh nhân sống sót sau hơn 10 năm đã xuất hiện các rối loạn của bệnh lý tự miễn như viêm khớp dạng thấp, hội chứng Sjogren.<sup>5,6</sup>

Các mối liên kết giữa IPH và các kháng nguyên protein qua đường tiêu hóa cũng được giả thuyết dựa trên những quan sát thấy kháng thể đối với sữa bò đã được phát hiện ở một số trẻ mắc bệnh IPH, cho thấy IPH có thể có liên quan đến phản ứng quá mẫn đối với sữa.<sup>1,7</sup> Sự tồn tại song song của bệnh celiac và IPH, hội chứng Lane-Hamilton đã được báo cáo trong nhiều trường hợp và việc thực hiện chế độ ăn uống không chứa gluten có liên quan đến việc giảm triệu chứng tại phổi ở một số bệnh nhân mắc IPH.<sup>8,9</sup>

Một đặc điểm chính của IPH là không có bằng chứng mô học hoặc hóa mô miễn dịch của viêm mạch. Đặc biệt, không quan sát thấy sự thâm nhiễm bạch cầu đa nhân trung tính và bụi hạt nhân (nuclear dust) ở vách phế nang.

## 2. Triệu chứng

### 2.1. Dấu hiệu lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng của bệnh có thể thay đổi từ mức độ nhẹ với triệu chứng hô hấp như ho, thở nhanh kèm thiếu máu đến chảy máu nặng nguy kịch đe dọa tính mạng. Ba triệu chứng kinh điển gồm: ho máu, thiếu máu thiếu sắt và thâm nhiễm phổi lan tỏa trên x-quang tim phổi. Tuy nhiên không phải tất cả các bệnh nhân đều có đầy đủ 3 triệu chứng trên.<sup>3</sup> Đặc biệt, ho máu có thể không xuất hiện dù chảy máu nặng. Từ kinh nghiệm của Rumani cho 15 trẻ được chẩn đoán với IPH trong giai đoạn 22 năm (1984-2006), tam chứng cổ điển chỉ được tìm thấy trong 4 trường hợp. Mặt khác,

tất cả các bệnh nhân, ngay từ đầu đã bị thiếu máu và chỉ có 6 trẻ có biểu hiện triệu chứng tại phổi.<sup>10</sup> Trong một nghiên cứu khác của Zhang và cộng sự trên 107 trẻ được chẩn đoán IPH, có 26,17% bệnh nhân có thiếu máu là triệu chứng duy nhất ban đầu, 5,61% bệnh nhân có ho máu là triệu chứng duy nhất ban đầu.<sup>3</sup> Trong nghiên cứu của Taytard, thiếu máu và khó thở là những đặc điểm lâm sàng thường gặp nhất (lần lượt là 64% và 68%), trong khi xuất huyết chỉ xảy ra ở 50% bệnh nhân.<sup>11</sup> Do đó, nếu bệnh nhân có 2/3 triệu chứng trên thì đã phải nghi ngờ chảy máu phổi. Ngoài ra, bệnh nhân cũng có thể có các triệu chứng khác tại cơ quan hô hấp (ho, khò khè, khó thở) và ngoài cơ quan hô hấp (chậm phát triển thể chất, gan to và/hoặc lách to).

### 2.2. Cận lâm sàng

#### *Xét nghiệm máu*

Thiếu máu thiếu sắt có thể ở mức độ nhẹ đến nặng và có thể là biểu hiện bất thường duy nhất ở bệnh nhân bị IPH.<sup>3</sup> Khi có rối loạn đông máu, giảm tiểu cầu, rối loạn chức năng gan hoặc bệnh thận - cầu thận cần chú ý chẩn đoán phân biệt với một bệnh khác

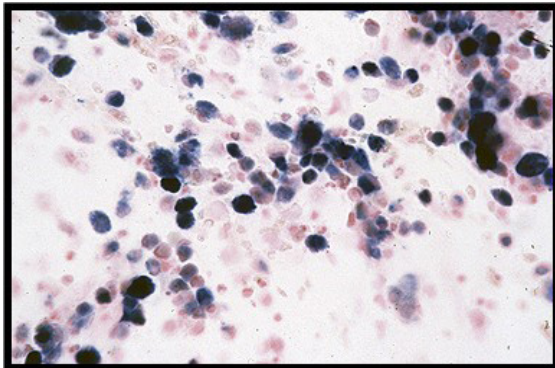
#### *Chẩn đoán hình ảnh*

*X-quang ngực:* Đây là xét nghiệm cơ bản giúp gợi ý chẩn đoán. Hình ảnh điển hình: tổn thương đông đặc hoặc kính mờ dạng đám, nốt lan tỏa. Tuy nhiên X-quang tim phổi có thể bình thường, đặc biệt khi chụp ngoài đợt chảy máu. Ngoài ra, X-quang cũng rất quan trọng trong chẩn đoán phân biệt với một số căn nguyên gây chảy máu phổi khu trú như: dị vật đường thở, áp xe phổi...

*Chụp cắt lớp vi tính lồng ngực:* Có vai trò quan trọng trong chẩn đoán xuất huyết phế nang lan tỏa. Hình ảnh điển hình: đông đặc/kính mờ lan tỏa hai phổi, thường nặng hơn trong đợt chảy máu. Trong giai đoạn ngoài đợt chảy máu, có thể gặp hình ảnh kính mờ lan

tỏa kèm dày tổ chức kẽ. Chụp cắt lớp vi tính lồng ngực có tiêm thuốc cản quang cũng góp phần quan trọng trong chẩn đoán phân biệt với các căn nguyên gây chảy máu phổi khu trú như: giãn phế quản, dị dạng mạch máu phổi, khối u, áp xe, hang lao, hạch trung thất...

**Nội soi hô hấp:** Là xét nghiệm có vai trò quyết định trong việc khẳng định có chảy máu từ phổi. Trong giai đoạn sớm: nội soi phế quản sẽ thấy dịch rửa phế quản có máu nhưng không thấy điểm chảy máu khu trú ở một vị trí. Nội soi cũng cho phép loại trừ dị vật đường thở và một số căn nguyên chảy máu phổi khu trú. Trong giai đoạn muộn: dịch rửa phế quản sẽ có màu vàng hoặc bình thường. Xét nghiệm dịch rửa phế quản cho thấy có nhiều đại thực bào ăn sắt.



**Hình 1. Dịch rửa phế quản của bệnh nhân mắc IPH được nhuộm sắt cho thấy nhiều đại thực bào chứa hemosiderin.**

Kabra và cộng sự năm 2007 báo cáo có 92% dịch rửa phế quản của 26 trẻ mắc IPH có đại thực bào chứa hemosiderin.<sup>12</sup> Đại thực bào ăn sắt sẽ xuất hiện sau chảy máu 2,3 ngày, nhiều nhất vào khoảng 7 - 10 ngày và có thể tồn tại 2 tháng sau chảy máu (hình 2).<sup>13</sup> Như vậy thời điểm lý tưởng để chẩn đoán xuất huyết phế nang lan tỏa bằng đại thực bào ăn sắt là khoảng tuần thứ 2 sau khi khởi phát triệu chứng. Chẩn đoán chảy máu phổi nếu có trên 20% của 200 đại thực bào ăn sắt dương tính với nhuộm sắt phổ xanh.<sup>13</sup>

**Thăm dò chức năng hô hấp:** thăm dò chức năng hô hấp cho thấy có rối loạn thông khí hạn chế, với giảm TLC, FVC và tỷ lệ FEV1/FVC bình thường hoặc tăng lên.

**Sinh thiết phổi:** Có ý nghĩa trong chẩn đoán chảy máu phổi không tìm thấy căn nguyên. Tuy nhiên do khó thực hiện, nên ở trẻ em có kết quả lâm sàng, xét nghiệm máu, dịch rửa phế quản và chụp cắt lớp vi tính lồng ngực có tổn thương điển hình cho IPH và huyết thanh học âm tính với các bệnh qua trung gian miễn dịch, sinh thiết phổi không cần thực hiện trong đánh giá ban đầu. Ở người lớn, sinh thiết phổi cần thiết để xác định chẩn đoán IPH.

Xét nghiệm loại trừ các nguyên nhân gây chảy máu phổi khác:

- Nước tiểu: hồng cầu niệu, soi hình dáng hồng cầu niệu, protein niệu, chức năng thận bình thường.

- Kiểm tra rối loạn đông máu và rối loạn tự miễn nên là một phần của đánh giá định kỳ. Bệnh được chẩn đoán khi không có bằng chứng về bệnh tự miễn, như các kháng thể kháng nhân (ANA), kháng thể kháng chuỗi kép (anti-dsDNA), các kháng thể kháng bào tương bạch cầu đa nhân trung tính (ANCA), kháng thể kháng màng nền (GBM), kháng thể kháng phospholipid hoặc yếu tố thấp khớp âm tính.<sup>3</sup> Bệnh nhân cũng nên được sàng lọc bệnh celiac với các xét nghiệm huyết thanh học IgA, kháng transglutaminase nội mô và xét nghiệm các kháng thể đối với sữa bò (IgG và IgE). Trong nghiên cứu của Zhang và cộng sự trên 107 bệnh nhân bị IPH các xét nghiệm về đông máu và miễn dịch trên đều bình thường.<sup>3</sup>

- Các xét nghiệm loại trừ căn nguyên gây nhiễm trùng khác: tại thời điểm xuất hiện triệu chứng ban đầu và các đợt xuất huyết phế nang lan tỏa tái phát, các nguyên nhân nhiễm trùng cần được loại trừ. Điều này được thực hiện tốt

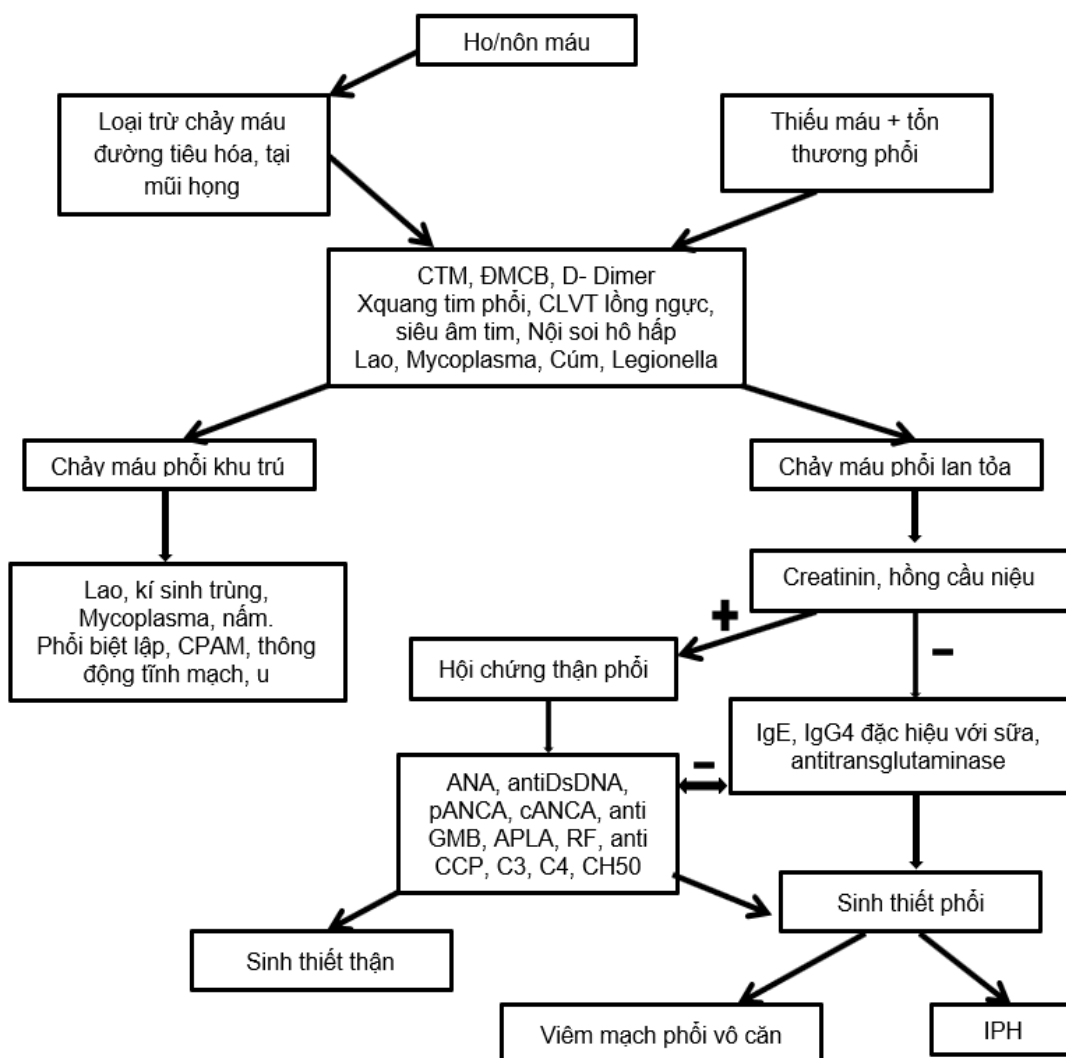
nhất với sự kết hợp của cấy máu, xét nghiệm huyết thanh học, cấy dịch rửa phế quản, tế bào học của dịch đó và sàng lọc nhiễm trùng đường tiêu.

- Siêu âm tim: loại trừ chảy máu phổi do bệnh tim hoặc đánh giá tăng áp phổi ở những bệnh nhân chảy máu mạn tính.

### 3. Tiếp cận chẩn đoán bệnh IPH

Chẩn đoán IPH là chẩn đoán dựa vào loại trừ các rối loạn khác, trong đó xuất huyết phế

nang lan tỏa là dấu hiệu chính. Dấu hiệu gợi ý bệnh là ho máu hoặc thiếu máu hồng cầu nhỏ nhược sắc kèm theo các biểu hiện thâm nhiễm phổi, viêm phổi tái diễn, viêm phổi kéo dài, viêm phổi kẽ. Nội soi lấy dịch rửa phế quản tìm đại thực bào ăn sắt và sinh thiết phổi có vai trò quan trọng trong chẩn đoán xác định bệnh. Ngoài ra cần phối hợp khám lâm sàng tỉ mỉ và làm các xét nghiệm chuyên sâu để loại trừ các nguyên nhân khác gây xuất huyết phế nang lan tỏa.



Hình 2. Sơ đồ tiếp cận chẩn đoán bệnh hemosiderin phổi vô căn

### 4. Điều trị

IPH là một bệnh hiếm, điều trị bệnh dựa trên các kinh nghiệm được báo cáo trong các trường

hợp riêng lẻ hoặc các trường hợp nhỏ. Đối với bệnh nhân có bằng chứng đồng thời mắc bệnh celiac, khuyến cáo sử dụng chế độ ăn uống không chứa gluten, dựa trên báo cáo về sự thuyên giảm lâm sàng khi hạn chế gluten. Đối với hầu hết các bệnh nhân khác, glucocorticoids toàn thân là liệu pháp chính, mặc dù một số bệnh nhân cần thêm các thuốc ức chế miễn dịch khác.

**Glucocorticoids:** Mặc dù số liệu chưa có nhiều, hàng loạt các báo cáo ca bệnh cho thấy glucocorticoids toàn thân làm giảm tỷ lệ bệnh và tử vong ở giai đoạn cấp tính của xuất huyết phế nang lan tỏa và kiểm soát tiến trình xơ phổi. Nếu bệnh nhân được phát hiện sớm và điều trị bằng glucocorticoids sẽ ngăn chặn được xuất huyết tái diễn và cải thiện tiên lượng. Để điều trị các đợt cấp tính của xuất huyết phế nang liên quan đến IPH, liều ban đầu prednisolone được đề nghị là 0,5 đến 0,75 mg/kg/ngày. Điều trị khởi phát nên tiếp tục cho đến khi xuất huyết phổi đã ngừng và chụp X-quang ngực cho thấy hình ảnh tổn thương có cải thiện, thường cần từ một đến hai tháng. Vào thời điểm này, tổng liều prednisolone nên được giảm 5 mg mỗi tuần với liều duy trì từ 10 đến 15 mg/ngày. Đối với những bệnh nhân bị suy hô hấp do xuất huyết trầm trọng, methylprednisolone được khuyến cáo nên dùng 1 đến 2 mg/kg/ngày, tiêm tĩnh mạch.

**Thuốc ức chế miễn dịch:** Một số thuốc ức chế miễn dịch có thể được phối hợp cùng với liệu pháp glucocorticoids đường uống ở những bệnh nhân có bệnh ban đầu trầm trọng hoặc có các đợt xuất huyết phế nang tái phát khi giảm dần glucocorticoids uống. Tuy nhiên, bằng chứng hỗ trợ hiệu quả của các thuốc này còn rất hạn chế. Cả azathioprine và hydroxychloroquine đã được sử dụng thành công kết hợp với glucocorticoids đường

uống ở một số bệnh nhân. Các thuốc ức chế miễn dịch khác, như cyclophosphamide hoặc 6-mercaptopurine, thỉnh thoảng được sử dụng ở những bệnh nhân đáp ứng không tốt với glucocorticoids, nhưng hiệu quả của thuốc này cũng không được xác định rõ.

**Màng trao đổi oxy ngoài cơ thể ECMO:** có thể hỗ trợ cho bệnh nhân mắc IPH cấp tính có giảm oxy máu đáp ứng kém với điều trị nội khoa. Ở một trẻ bị IPH và suy hô hấp do xuất huyết phổi nặng, ECMO giúp cung cấp oxy cho đến khi liệu pháp ức chế miễn dịch đạt hiệu quả.

**Ghép phổi:** Trong điều trị bệnh IPH, ghép phổi thường ít hiệu quả hơn so với các bệnh phổi kẽ khác với thời gian sống trung bình khoảng 5 năm.<sup>14</sup> Do đó, ghép phổi mới chỉ thực hiện được vài trường hợp do nhiễm sắt phổi quá nặng. Tuy nhiên vấn đề nổi lên sau ghép là bệnh có thể tái phát ở chính phổi được ghép.<sup>4</sup> Do đó các nghiên cứu về tiên lượng bệnh nhân IPH sau ghép phổi vẫn còn hạn chế.

**Điều trị hỗ trợ:** Bệnh nhân IPH đa phần có thiếu máu thiếu sắt nhưng không được bổ sung sắt trong quá trình điều trị vì có thể làm nặng thêm bệnh. Vì vậy cần hạn chế ăn những thực phẩm tăng hấp thu sắt như vitamin C. Khi bệnh nhân ho ra máu cấp tính đe dọa tính mạng thì nên được truyền khối hồng cầu để đảm bảo thể tích tuần hoàn. Chế độ ăn uống không chứa gluten có thể cải thiện quá trình nhiễm sắt ở phổi của những bệnh nhân mắc bệnh celiac và bệnh IPH.

### III. KẾT LUẬN

IPH là một bệnh hiếm gặp, nguyên nhân còn chưa rõ ràng. Bệnh đặc trưng bởi các đợt xuất huyết phế nang lan tỏa tái phát và thường xuất hiện với triệu chứng ho ra máu. Để chẩn đoán bệnh, cần phối hợp khám lâm sàng tỉ mỉ và

hiều xét nghiệm chuyên sâu. Nội soi lấy dịch rửa phế quản tìm đại thực bào ăn sắt có vai trò quan trọng trong chẩn đoán xác định bệnh. Ngoài ra cần loại trừ viêm mao mạch, nhiễm trùng, u hạt, bệnh miễn dịch và các nguyên nhân khác gây chảy máu phế nang lan tỏa trước khi khẳng định chẩn đoán bệnh. Corticosteroids và thuốc ức chế miễn dịch có vai trò quan trọng trong điều trị bệnh.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Milman N, Pedersen FM. Idiopathic pulmonary haemosiderosis. Epidemiology, pathogenic aspects and diagnosis. *Respir Med*. 1998; 92(7): 902 - 907. doi:10.1016/S0954-6111(98)90188-3
2. Castellazzi L, Patria MF, Frati G, et al. Idiopathic pulmonary haemosiderosis in paediatric patients: How to make an early diagnosis. *Ital J Pediatr*. 2016; 42(1): 86. doi:10.1186/s13052-016-0296-x
3. Zhang Y, Luo F, Wang N, et al. Clinical characteristics and prognosis of idiopathic pulmonary hemosiderosis in pediatric patients. *J Int Med Res*. 2019; 47(1): 293 - 302. doi:10.1177/0300060518800652
4. Idiopathic pulmonary hemosiderosis - UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/idiopathic-pulmonary-hemosiderosis>. Accessed July 11, 2020.
5. Le Clainche L, Le Bourgeois M, Fauroux B, et al. Long-term outcome of idiopathic pulmonary hemosiderosis in children. *Medicine (Baltimore)*. 2000; 79(5): 318 - 326. doi:10.1097/00005792-200009000-00005
6. Yanagihara T, Yamamoto Y, Hamada N, et al. Recurrent idiopathic pulmonary hemosiderosis after long-term remission presented with Sjogren's syndrome: Idiopathic no more? *Respir Med Case Reports*. 2018; 25: 68 - 72. doi:10.1016/j.rmcr.2018.06.013
7. Boat TF, Polmar SH, Whitman V, et al. Hyperreactivity to cow milk in young children with pulmonary hemosiderosis and cor pulmonale secondary to nasopharyngeal obstruction. *J Pediatr*. 1975; 87(1): 23 - 29. doi:10.1016/S0022-3476(75)80062-X
8. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D. Lane-Hamilton syndrome: Simultaneous occurrence of coeliac disease and idiopathic pulmonary haemosiderosis. *Intern Med J*. 2007; 37(1): 65 - 67. doi:10.1111/j.1445-5994.2006.01226.x
9. Sethi GR, Singhal KK, Puri AS, et al. Benefit of gluten-free diet in idiopathic pulmonary hemosiderosis in association with celiac disease. *Pediatr Pulmonol*. 2011; 46(3): 302 - 305. doi:10.1002/ppul.21357
10. Bulucea C, Sorin D. Idiopathic pulmonary hemosiderosis in children: a romanian experience. *Pediatrics*. 2008; 121(Supplement 2): S158.2 - S159. doi:10.1542/peds.2007-2022ccccccc
11. Taytard J, Nathan N, De Blic J, et al. New insights into pediatric idiopathic pulmonary hemosiderosis: The French RespiRare® cohort. *Orphanet J Rare Dis*. 2013; 8(1). doi:10.1186/1750-1172-8-161
12. Kabra SK, Bhargava S, Lodha R, et al. Idiopathic pulmonary hemosiderosis: clinical profile and follow up of 26 children. *Indian Pediatr*. 2007; 44(5): 333 - 338. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17536132>. Accessed March 4, 2020.
13. Vece TJ, De Guzman MM, Langston C, et al. 61 - Diffuse Alveolar Hemorrhage in Children. In: Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children. *Elsevier Inc*; 2019: 893 - 902.e2. doi:10.1016/B978-0-323-44887-1.00061-4
14. Vece TJ, Young LR. Update on diffuse lung disease in children. *Chest*. 2016; 149(3): 836 - 845. doi:10.1378/chest.15-1986

## Summary

# AN APPROACH TO IDIOPATHIC PULMONARY HEMOSIDEROSIS IN CHILDREN

Idiopathic pulmonary hemosiderosis (IPH) is a rare disorder that manifestations with recurrent episodes of diffuse alveolar hemorrhage in children. The cause of IPH is unknown. The response to immunosuppressive therapy suggests that immune processes may be involved in. IPH which is characterized by the triad of hemoptysis, iron deficiency anemia, and pulmonary infiltrates. However, this triad of signs is not frequent seen at the onset of the disease, resulting in a delay in diagnosis and a negative outcomes. Glucocorticoids have a pivotal role in treatment, including preventing recurrent bleeding and improve prognosis. In some cases, additional immunosuppression therapy is required.

**Keyword: Idiopathic, hemosiderosis, hemoptysis.**