

TIẾP CẬN XUẤT HUYẾT PHẾ NANG LAN TỎA TRONG CÁC BỆNH TỰ MIỄN

GS.TS.BS. Gilles Kaplanski

Aix-Marseille University

Service de Médecine interne et Immunologie clinique

Hôpital de la Conception Assistance Publique Hôpitaux de Marseille

FRANCE

ĐỊNH NGHĨA

1/ Xuất huyết trong phổi

- Nguồn gốc phế quản: Bronchiectasis or endobronchial malignancy

hoặc

- Xuất huyết phổi: Mạch máu nhỏ

2/ Xuất huyết phế nang lan tỏa (DAH):

Hội chứng sinh bệnh học – lâm sàng xảy ra do tích tụ hồng cầu trong phế nang có nguồn gốc từ mạch máu phế nang

- Tổn thương vi tuần hoàn phế nang
- Mất tính toàn vẹn của màng đáy phế nang-mao mạch

3/ Nguyên nhân:

- Miễn dịch (viêm mạch ANCA, Hội chứng Goodpasture, SLE, APS, bệnh thận IgA, mixed cryoglobulinemia...)
- Không miễn dịch (suy tim, nhiễm trùng, chấn thương, thuốc, cận ung, vô căn...)

Lara Chest 2010

MÔ BỆNH HỌC

3 hình ảnh đặc trưng:

▪ **Viêm mạch máu phổi:**

Tổn thương neutrophil mô kẽ quanh mạch máu mao mạch (vách phế nang)
Phù và tổn thương mô kẽ
Hoại tử fibrin

▪ **Xuất huyết phế nang nhẹ:**

Không liên quan trực tiếp đến viêm hoặc phá hủy mao mạch phế nang
Sự rò rỉ hồng cầu lan rộng vào phế nang

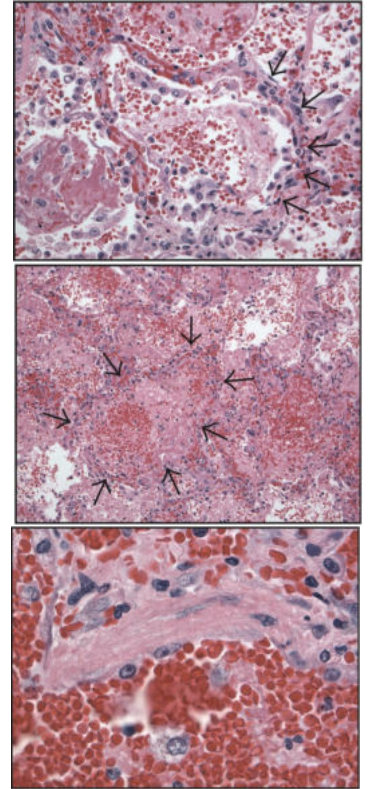
▪ **Tổn thương phế nang lan tỏa:**

Tổn thương cấp tính nguyên phát của hội chứng nguy kịch hô hấp cấp (ARS)
Phù kẽ và phế nang
Tắc nghẽn mao mạch
Vi huyết khối
Hoại tử biểu mô
Xuất tiết sợi huyết trong không gian phế nang
Tạo màng hyaline

Lara Chest 2010

De Prost Resp Med 2012

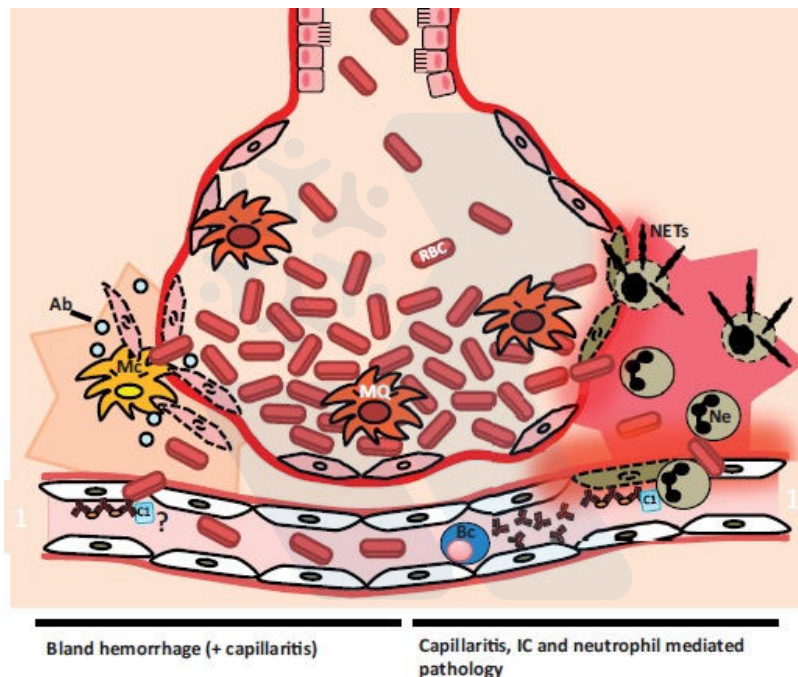
Park Int J Mol Sci 2020



SINH BỆNH HỌC

Vai trò của lympho B?

Tế bào chết
Phủ IgM
Đại thực bào
Opsonin hóa thụ thể C3b



Vai trò bổ thể?

Viêm mao mạch
Miễn dịch Pauci (ANCA)
Phức hợp miễn dịch
(SLE, GBM)
Bạch cầu trung tính
NET

Zhuang Arthritis Rhum 2017/ Al-Adhoubi, Lupus 2020

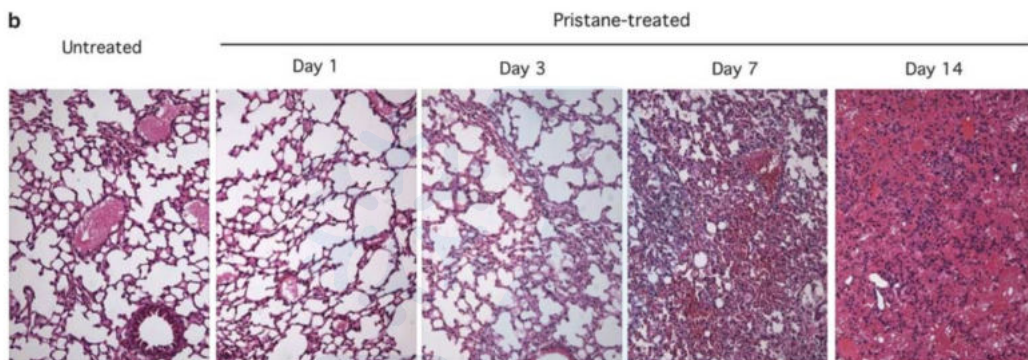
Pristane

- Pristane (TMPD) = dầu kị nước có đặc tính bổ trợ
- Cho đến nay, một trong những “mô hình bệnh lupus ở chuột”
- Phản ứng sau khi tiêm trong phúc mạc phụ thuộc vào nền tảng di truyền của chuột

	TMPD (BALB/c)	TMPD (C57BL/6)
Lupus criteria met		
Immune complex nephritis	++	+
Arthritis	++	(-)
Serositis	++ (?)	++ (?)
Antinuclear antibodies	+++	+++
Anti-dsDNA	++ (late)	(-)
Anti-Sm	+++	++
Anti-RNP	+++	++
Anti-ribosomal P	(-)	++
Other manifestations	None	Pulmonary vasculitis
Lupus criteria not met	skin, photosensitivity, mucocutaneous ulcers, nervous system, cytopenias	skin, photosensitivity, mucocutaneous ulcers, arthritis, nervous system, cytopenias
Role of IFN-I	IFN signature is present (peripheral blood)	IFN signature is present (peripheral blood)

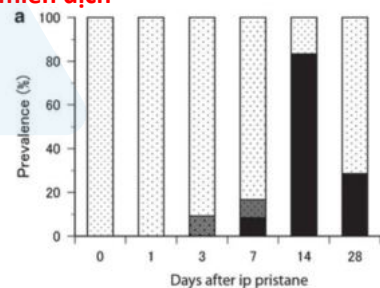
Reeves et al. *Cell*, 2009

DAH do Pristane



Viêm mao mạch phổi với thâm nhiễm quanh mạch của bạch cầu đa nhân, đại thực bào và tế bào lympho, không lắng đọng phức hợp miễn dịch

- IAH do Pristane gây ra (C57BL/6)
 - Huy động bạch cầu đa nhân và đại thực bào trước DAH, bắt đầu 3 ngày sau khi tiêm pristane, đạt đỉnh sau 2 tuần
 - ANCA âm tính/kháng thể kháng nhân + (4/11 con chuột)



Chowdhary et al. *Rheumatology*, 2007

HỘI NGHỊ THƯỜNG NIÊN NĂM 2023

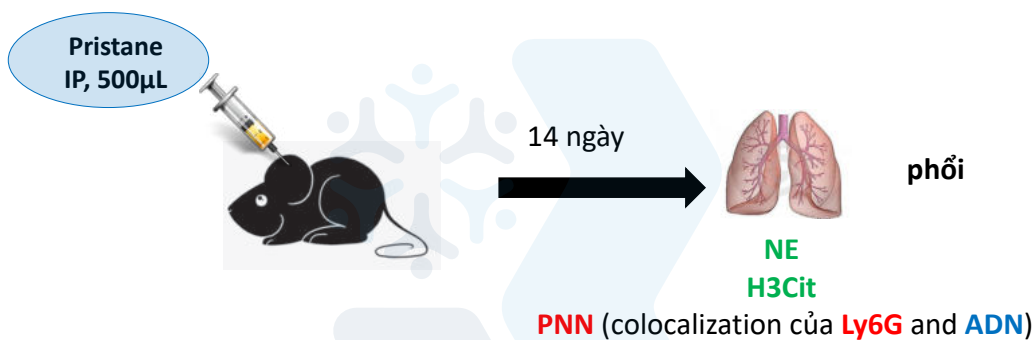
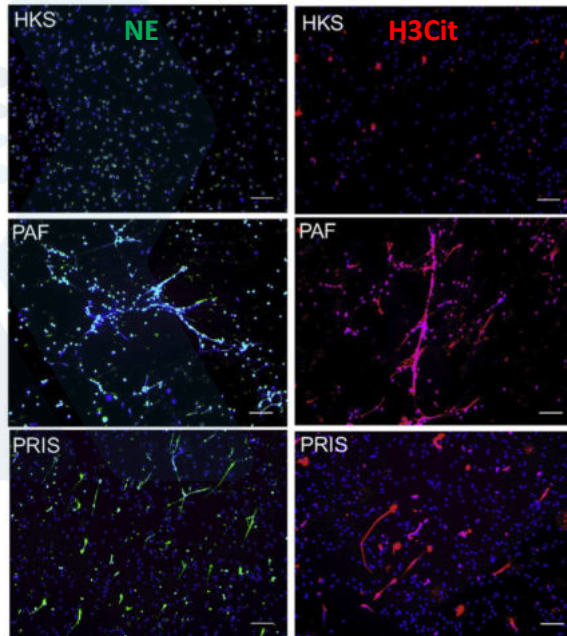
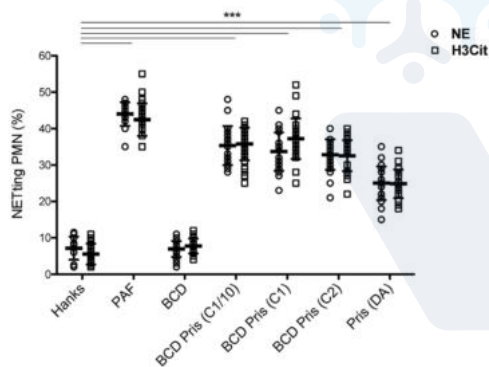
LIÊN CHI HỘI BỆNH TỰ MIỄN CƠ XƯƠNG KHỚP TP. HCM

Neutrophil extracellular traps are associated with the pathogenesis of diffuse alveolar hemorrhage in murine lupus

Pierre-André Jarrot^{a,b,*}, Edwige Tellier^a, Lea Plantureux^a, Lydie Crescence^a, Stéphane Robert^a, Corinne Chareyre^a, Laurent Daniel^c, Véronique Secq^d, Stéphane Garcia^d, Françoise Dignat-George^{a,c}, Laurence Panicot-Dubois^a, Christophe Dubois^a, Gilles Kaplanski^{a,b,**}

PhD, 2019

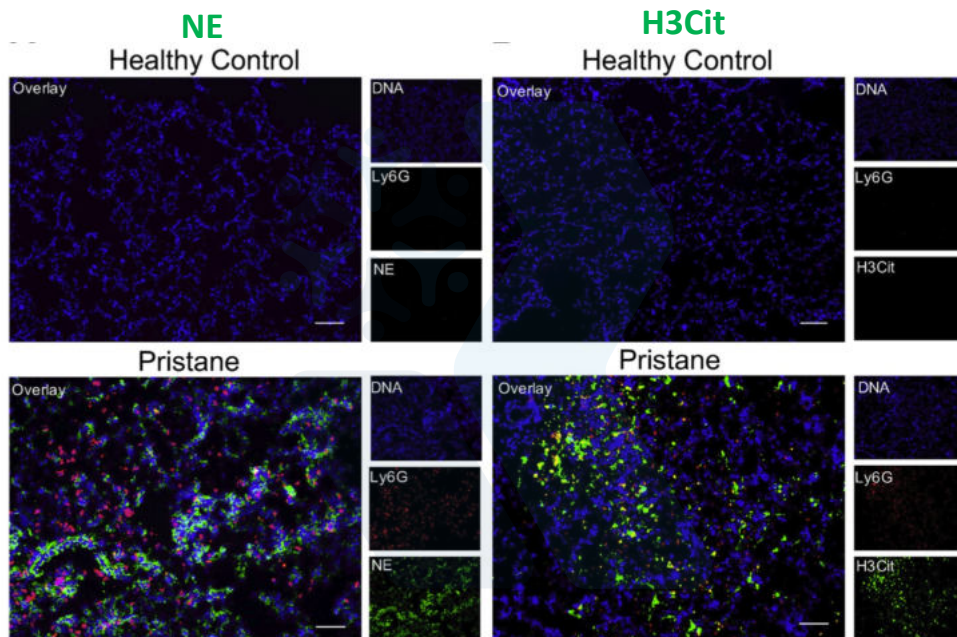
Pristane gây thể hệ NETs *in vitro*



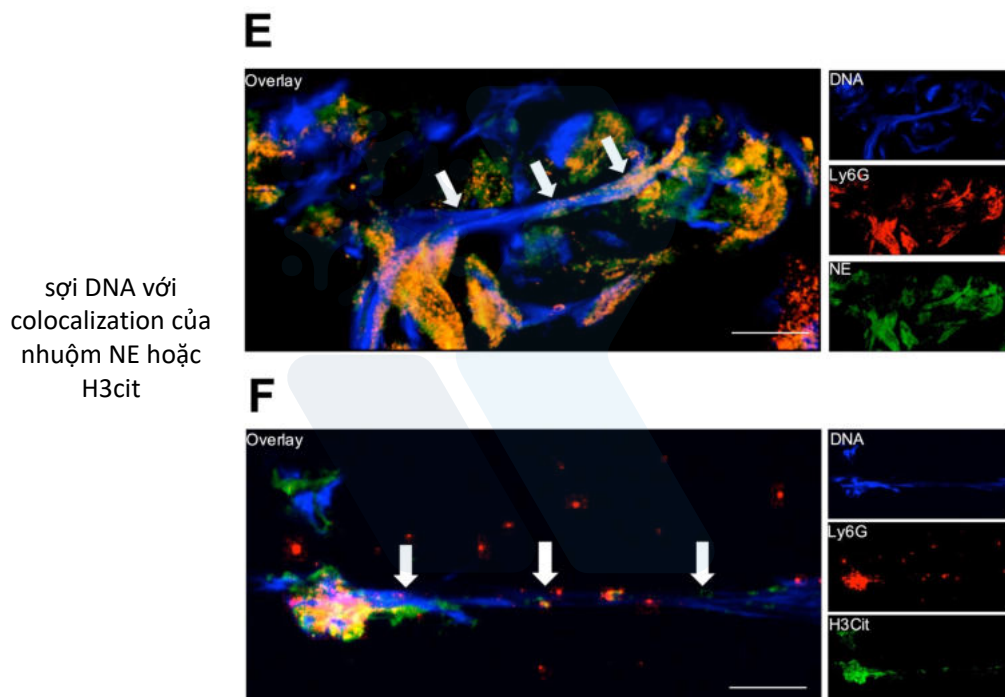
HỘI NGHỊ THƯỜNG NIÊN NĂM 2023

LIÊN CHI HỘI BỆNH TỰ MIỄN CƠ XƯƠNG KHỚP TP. HCM

Pristane gây hình thành NETs trong phổi



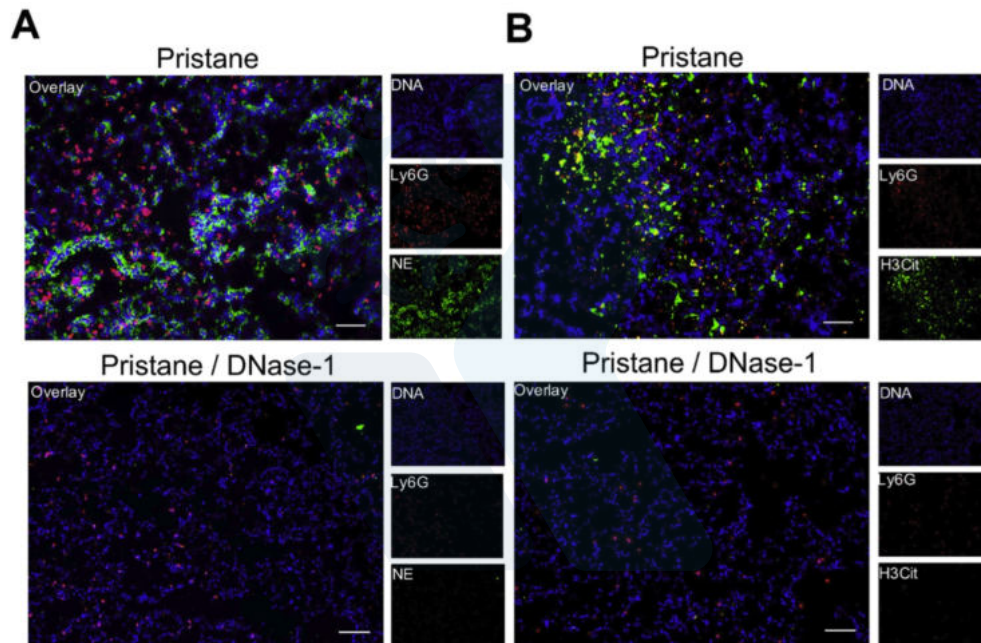
Pristane gây hình thành NETs trong phổi (confocal imaging)



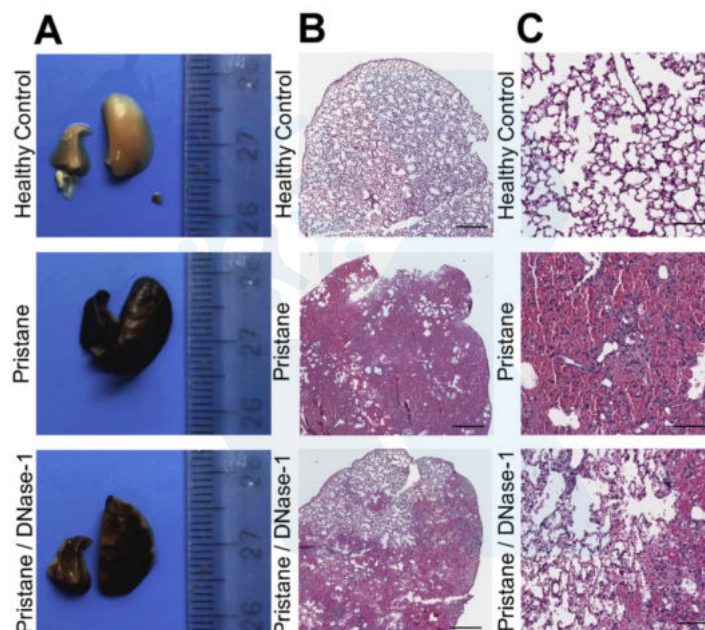
HỘI NGHỊ THƯỜNG NIÊN NĂM 2023

LIÊN CHI HỘI BỆNH TỰ MIỄN CƠ XƯƠNG KHỚP TP. HCM

Dnase-1 phá vỡ NET in vivo



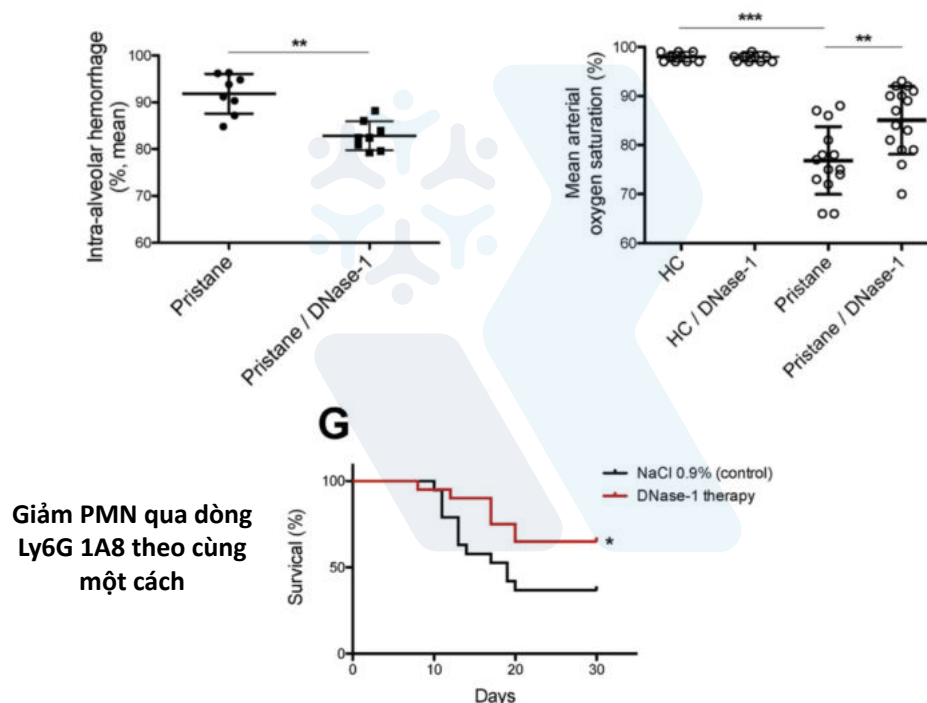
Hít Dnase-1 giảm tổn thương



HỘI NGHỊ THƯỜNG NIÊN NĂM 2023

LIÊN CHI HỘI BỆNH TỰ MIỄN CƠ XƯƠNG KHỚP TP. HCM

Hít Dnase-1 cải thiện tình trạng lâm sàng của chuột



CHẨN ĐOÁN

TAM CHỨNG:

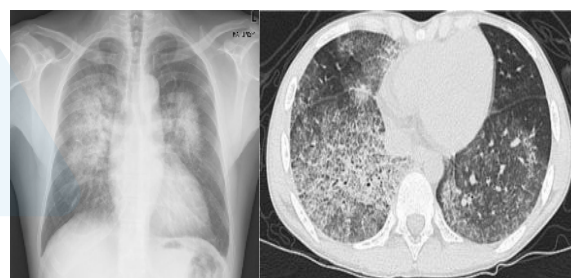
▪ HO RA MÁU:

Cấp tính nguy kịch hoặc tiến triển trong vài ngày đến vài tuần
Không có: trong 33% và gần 50% các nguyên nhân miễn dịch của DAH
Suy hô hấp giảm oxy máu: PaO₂/FiO₂

▪ THIẾU MÁU: < 120g/l (60%)

▪ THÂM NHIỄM LAN TỎA TRÊN HÌNH ẢNH HỌC: 80%

Hình ảnh kính mờ khu trú hoặc lan tỏa
Đồng đặc (lấp đầy phế nang)



TAM CHỨNG chỉ hiện diện <50% số ca

HỘI NGHỊ THƯỜNG NIÊN NĂM 2023

LIÊN CHI HỘI BỆNH TỰ MIỄN CƠ XƯƠNG KHỚP TP. HCM

CHẨN ĐOÁN

▪ CHẢY RỬA DỊCH PHẾ QUẢN:++++

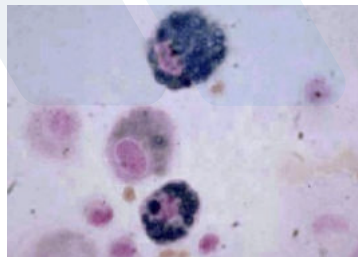
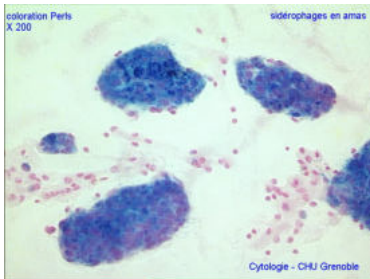
☐ IAH lượng nhiều:

Máu đại thể trong 3 phần liên tiếp



☐ IAH lượng ít:

Sự hiện diện của các đại thực bào chứa hemosiderin (màu Perls) > 20% (Không phát hiện trong 72 giờ đầu tiên)



ĐIỂM GOLDE *

200 đến 300 đại thực bào được phân lập từ BALF. Màu xanh Prussian (PERLS): hemosiderin.

Mỗi tế bào được tính điểm từ 0 đến 4:

0: không có màu xanh

1: màu xanh nhạt của toàn bộ tế bào chất

2: màu xanh đậm cho phần tế bào chất nhỏ hoặc màu xanh vừa cho toàn bộ tế bào chất

3: màu xanh đậm trong toàn bộ tế bào chất

4: màu xanh đậm trong toàn bộ tế bào chất (đầy hemosiderin)

Điểm trung bình trên 100 đại thực bào (0 đến 400)

*GOLDE DW. Occult pulmonary haemorrhage in leukemia. Br Med J 1975; 2: 166-68.

- IAH nếu điểm GOLDE > 20.
- IAH vừa nếu điểm GOLDE từ 20 đến 100.
- IAH nặng nếu điểm GOLDE > 100.

KAHN FW. Diagnosis of pulmonary hemorrhage in the immunocompromised host. Am Rev Respir Dis. 136(1): 155-60. 1987

- **SINH THIẾT PHẪU THUẬT:** trong các trường hợp khó
- **SINH THIẾT XUYỀN PHẾ QUẢN:** không có dữ liệu

HỘI NGHỊ THƯỜNG NIÊN NĂM 2023

LIÊN CHI HỘI BỆNH TỰ MIỄN CƠ XƯƠNG KHỚP TP. HCM

NGUYÊN NHÂN CỦA DAH

NC hồi cứu ở Pháp trong 30 năm

Table 1 Etiology of DAH syndromes (N = 112).

Immune	N = 39
Small-vessel vasculitides	28
Microscopic polyangiitis	16
Wegener's granulomatosis	11
Churg and Strauss syndrome	1
ABMAD	5
Connective tissue disease	6
Systemic lupus erythematosus	4
Rheumatoid arthritis	1
Mixed connective tissue disease	1
Congestive heart failure	N = 33
Systolic dysfunction of the left ventricle ^a	20
Diastolic dysfunction of the left ventricle	8
Valvular heart disease ^b	5

Miscellaneous	N = 26
Infection	8
Staphylococcus aureus ^c	5
Leptospirosis	1
Anaerobic bacteria	1
Dirofilaria immitis	1
Barotrauma	6
Clotting disorder	6
Thrombocytopenia	3
Anticoagulant and/or antiaggregant treatment	3
Cancer ^d	2
Uterine leiomyosarcoma	1
Small cell lung cancer	1
Toxic-induced DAH	2
Cannabis	1
Glue solvent inhalation	1
Drug-induced DAH	1
Clomifene	1
Fat embolism ^e	1
Idiopathic	N = 14

De Prost Resp Med 2012

NGUYÊN NHÂN MIỄN DỊCH CỦA DAH

Nghiên cứu hồi cứu đa trung tâm tại Pháp 2000-2017, 104 BN ICU

- Tuổi trung bình: 56, nam: 54%, viêm mạch 76%, bệnh mô liên kết 24%
- Ho ra máu: 51%, hội chứng phổi thận: 81%++++ (89% trong viêm mạch so với 56% trong CTD) sinh thiết thận hỗ trợ chẩn đoán
- Nặng (tỷ lệ PaO₂/FiO₂: 150), suy hô hấp cấp: 75% và CTD cấp tính hơn (1 ngày trước ICU so với 6 ngày)
- Đặt nội khí quản (IMV): 50% với tiêu chí ARDS trong trung bình 12 ngày
- Cai IMV lâu hơn: cao tuổi, viêm mạch, thời gian từ lúc bắt đầu khó thở đến lúc nhập ICU
- Tử vong tại ICU: 15%, nếu IMV: 31% (ít nghiêm trọng hơn các DAH khác : 50%)
- Bệnh thận mạn tính (65%), điều trị thay thế thận (24%), xơ phổi hạn chế (36%) sau 2 năm theo dõi

Cần chẩn đoán sớm để sử dụng các phương pháp điều trị ức chế miễn dịch tích cực và giảm tỷ lệ tử vong/bệnh tật

Mirouse, Crit Care 2020

HỘI NGHỊ THƯỜNG NIÊN NĂM 2023

LIÊN CHI HỘI BỆNH TỰ MIỄN CƠ XƯƠNG KHỚP TP. HCM

THANG ĐIỂM CHẨN ĐOÁN SỚM DAH MIỄN DỊCH

4 thông số:

- Khởi phát triệu chứng hô hấp đầu tiên >11 days
- Mệt mỏi và/hoặc sụt cân trong 1 tháng trước biểu hiện
- Đau khớp hoặc viêm khớp
- Đạm niệu >1 g/l

	OR	95% CI	p
Time since the first respiratory symptoms ≥11 days	8.4	1.46–48	0.017
Fatigue and/or weight loss ^a	14.5	2.5–97.6	0.006
Arthralgia/arthritis	60.7	3.8–968	0.004
Proteinuria ≥1 g/l	59	6.8–516	0.0002

Variable	Points
Time since the first respiratory symptoms ≥11 days	+2
Fatigue and/or weight loss ^a	+2
Arthralgia/arthritis	+3
Proteinuria ≥1 g/l	+3

Độ nhạy: 100%
Độ đặc hiệu: 88%
Giá trị tiên đoán dương: 0.75
Giá trị tiên đoán âm: 1

Picard Clin Invest 2010/ de Prost Lung 2013

DAH TRONG VIÊM MẠCH LIÊN QUAN ANCA

Phân tích gộp 9 NC 1985-2012 (207 BN)

Reference	n	% of total AAV cohort	Age (Years)	Male : Female	ANCA pattern	Diagnosis
Haworth [11] [*] 1985	32	36%	(Not stated)	(Not stated)	(NA)	GPA 22 MPA 10
Lauque [13] 2000	29	(Not stated)	56	12:17	PR3-ANCA 14 MPO-ANCA 11 Mixed 1	MPA 29
Klemmer [12] 2003	20	(Not stated)	63	10:10	MPO-ANCA 6 PR3-ANCA 13 Negative 1	MPA 17 GPA 2 CSS 1
Gallagher [10] 2002	13	(Not stated)	65 (±2)	6:7	MPO-ANCA 5 PR3-ANCA 5 PR3-ANCA + GBM 2 Negative 1	MPA 11 MPA + GBM 2
Lin [14] 2009	12	9%	60 (±17)	9:3	MPO-ANCA 2 PR3-ANCA 10	MPA 9 GPA 2 CSS 1
Ravindran [15] 2010	9	(Not stated)	52	4:5	MPO-ANCA 6 PR3-ANCA 3	GPA 6 MPA 2 CSS 1
ter Maaten [16] [*] 1996	7	(Not stated)	48 (26- 73)	6:1	MPO-ANCA 6 PR3-ANCA 1	MPO 1 PR3 6
Chen [9] [*] 2009	5	8%	60 (17-78)	3:2	PR3-ANCA 5 MPO-ANCA 0	MPA 5
Kostianovsky [17] 2012	80	(Not stated)	49 (13-86)	3 :2	Positive ³ 71 ANCA + GBM 2 Negative 6	GPA 49 MPA 21 CSS 8

West, Intern Med 2013

DAH TRONG VIÊM MẠCH LIÊN QUAN ANCA

- Tuổi trung vị: 57, thường mới bắt đầu hoặc trong thời gian tái phát bệnh, tỷ lệ mắc bệnh: 30%
- Anti-PR3 ANCA: 57%, anti-MPO ANCA: 39% nhưng MPA trên lâm sàng (52%) so với GPA (41%) so với EGPA (6%)
- Dạng hỗn hợp với Goodpasture (ANCA+ và GBM+)
- **Hội chứng phổi thận** (Viêm thận hoại tử liều + suy thận): 53%, sinh thiết thận hỗ trợ chẩn đoán
- **BAL và siderophages+++**, trong GPA 50% bệnh nhân không có triệu chứng lâm sàng
- Cần thở máy xâm lấn (IMV) trong 27%
- Tỷ lệ tử vong khó đánh giá: 30%, nguy cơ tử vong tăng 8
- Điều trị: IV Methyl prednisolone bolus, cyclophosphamide, rituximab, thay huyết tương (PLEX)

West, Intern Med 2013

DAH TRONG GPA (U HẠT WEGENER)

- **Phân tích gộp (18 NC và ca lâm sàng)**
- Tuổi: 49 +/-17
- **Thiếu máu Hb: 88 +/- 14 g/dl**
- Ho ra máu: 61%, suy thận: 67%
- Thở máy xâm lấn: 61%
- Tử vong: 20%
- Điều trị: rituximab, steroids, PLEX, ECMO

Da Silva, Cureus 2022

HỘI NGHỊ THƯỜNG NIÊN NĂM 2023

LIÊN CHI HỘI BỆNH TỰ MIỄN CƠ XƯƠNG KHỚP TP. HCM

DAH TRONG VIÊM MẠCH LIÊN QUAN ANCA

Dự đoán suy hô hấp
Nghiên cứu hồi cứu, 73 bệnh nhân MPA và GPA từ Mayo Clinic USA

ARFailure: 47%
ICU: 56%
Tỷ lệ tử vong: 22%

Table 3. Multivariate analysis of respiratory failure prediction in the 73 patients with DAH secondary to AAV*

	OR (95% CI)	P
Spo ₂ :Fio ₂ <450 at presentation	74 (9–180)	<0.001
CRP >25 mg/liter†	7.35 (1.7–48)	0.007
>30% neutrophils in BAL	6.4 (1.6–34)	0.009

PaO₂/Fio₂ lúc biểu hiện có thể được dự đoán

Cartin-Ceba Arthritis Rheum 2016

ĐIỀU TRỊ DAH TRONG VIÊM MẠCH LIÊN QUAN ANCA THEO ACR 2021

▪ TẤN CÔNG:

- **IV methyl prednisolone** 500-1000mg/ngày trong 3-5 ngày
Sau đó Prednisone 1mg/kg/ngày đến 80 mg, và giảm liều dần
- **Rituximab**: 375 mg/m² (TTM) trong 4 liều hoặc 1000mg ngày 1 và ngày 15
- **Cyclophosphamide**: đến 2mg/kg/ngày trong 3-6 tháng (uống),
hoặc 15mg/Kg (TTM) mỗi 2 tuần trong 3 liều, sau đó 15mg/kg mỗi 3 tuần trong ít nhất 3 liều

▪ DUY TRÌ (2 năm):

- **Azathioprine**: đến 2mg/kg/ngày hoặc
- **Methotrexate**: đến 25mg/tuần hoặc
- **MMF**: đến 1500mg 2 lần/ngày hoặc
- **Rituximab**: 500mg mỗi 6 tháng hoặc 1g mỗi 4 tháng

Recommendation: For patients with active, severe GPA/MPA, we conditionally recommend treatment with rituximab over cyclophosphamide for remission induction.

Chung Arthritis Rheum 2021

HỘI NGHỊ THƯỜNG NIÊN NĂM 2023

LIÊN CHI HỘI BỆNH TỰ MIỄN CƠ XƯƠNG KHỚP TP. HCM

ĐIỀU TRỊ DAH TRONG VIÊM MẠCH LIÊN QUAN ANCA THEO ACR 2021: THAY HUYẾT TƯƠNG

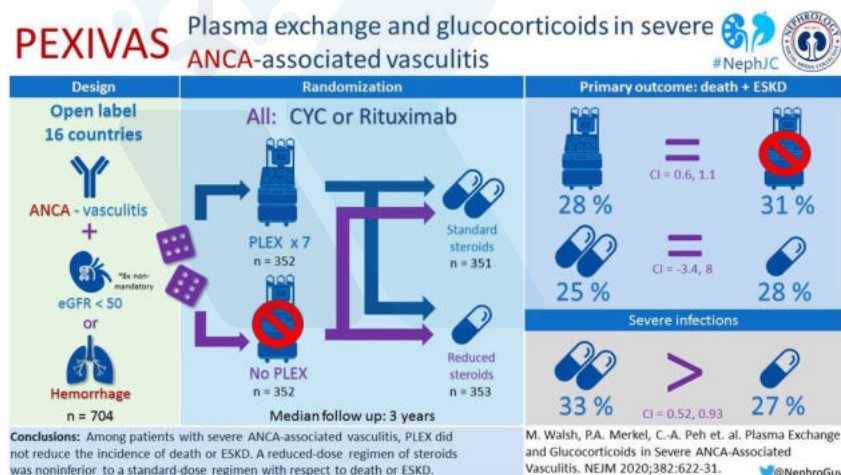
THAY HUYẾT TƯƠNG (PLEX) hiệu quả trong trường hợp nặng:

- **Wayne (JASN, 2007):** tiến cứu, ngẫu nhiên
137 BN MP+CPM so với MP+CPM+PLEX ở BN có creatinine > 500 micromol/l
69% (PLEX) so với 47% sống sót sau 3 tháng mà không cần lọc máu ($p < 0,02$)/giảm 24% bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD)
Sau 1 năm: không có sự khác biệt
- **De Luca (J Autoimm, 2015):** tại Pháp, hồi cứu
152 BN (126: suy thận, 64: DAH-33% thở máy xâm lấn)
DAH: 100% cải thiện
Cải thiện chức năng thận ở tháng thứ 3 và tháng thứ 6 trong 100% BN
- **Zhu (Clin Nephrol, 2021):** Phân tích gộp 19 NC
PLEX giảm nguy cơ mắc ESRD sau 3 tháng (0;002) nhưng không giảm sau 1 năm. Không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong
Không có lợi ích trên DAH

ĐIỀU TRỊ DAH TRONG VIÊM MẠCH LIÊN QUAN ANCA THEO ACR 2021: THAY HUYẾT TƯƠNG

PLEX không hiệu quả trong trường hợp nặng:

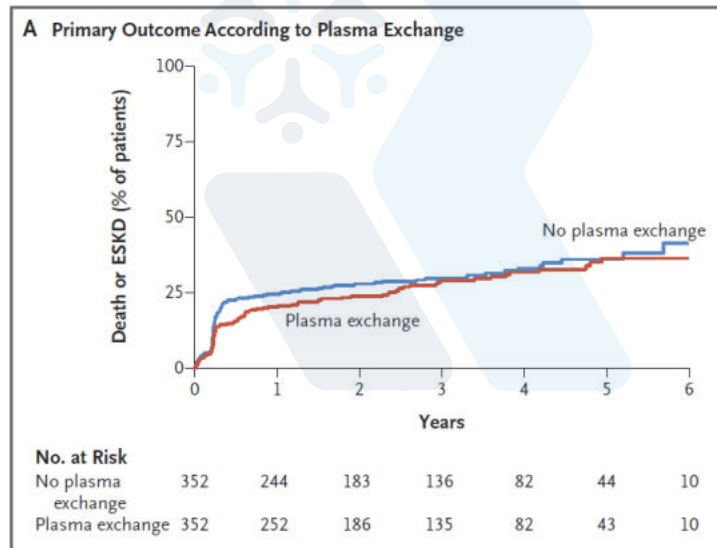
- **Walsh (PEXIVAS NEJM, 2020)** NC tiến cứu ngẫu nhiên, SOC +/- PLEX
ANCA nặng, mức lọc cầu thận < 50ml/phút hoặc DAH
700 bệnh nhân, Kết cục chính: tử vong theo điểm tổng hợp và ESRD



ĐIỀU TRỊ DAH TRONG VIÊM MẠCH LIÊN QUAN ANCA
THEO ACR 2021: THAY HUYẾT TƯƠNG

PLEX không hiệu quả trong trường hợp nặng:

- Walsh (PEXIVAS NEJM, 2020)



ĐIỀU TRỊ DAH TRONG VIÊM MẠCH LIÊN QUAN ANCA
THEO ACR 2021: THAY HUYẾT TƯƠNG

Recommendation: In patients with GPA/MPA with active glomerulonephritis, we conditionally recommend *against* the routine addition of plasma exchange to remission induction therapy.
Recommendation: In patients with active, severe GPA/MPA with alveolar hemorrhage, we conditionally recommend *against* adding plasma exchange to remission induction therapies.

NHƯNG PEXIVAS sử dụng CPM liều cao và MP TTM liều xung, cỡ mẫu DAH nhỏ, ESRD sau 3 tháng?

PLEX LÀ ĐIỀU TRỊ « CỨU VẤN » CHO BỆNH NHÂN NẶNG KHÁNG TRỊ? (Am Soc of Apheresis)

Và

PLEX CÓ THỂ MANG LẠI LỢI ÍCH GIẢM ESRD Ở THÁNG THỨ 3, VÀ LIỀU STEROIDS +/- CPM (Toyoda Clin Rheum Rep 2022)

Combination treatment with rituximab, low-dose cyclophosphamide and plasma exchange for severe antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis

Gulati Kidney Int 2021

HỘI NGHỊ THƯỜNG NIÊN NĂM 2023

LIÊN CHI HỘI BỆNH TỰ MIỄN CƠ XƯƠNG KHỚP TP. HCM

DAH TRONG LUPUS BAN ĐỎ HỆ THỐNG (SLE)

Không phải là nguyên nhân thường gặp nhất gây tổn thương phổi trong SLE (tỷ lệ mắc bệnh: 0,5%-5%) nhưng có thể dưới lâm sàng

Nặng: tỷ lệ tử vong 50% trong quá khứ và 30% trong giai đoạn 2000-13

60% nữ, tuổi trung bình 37, hiếm khi khởi phát (10-20%), thường xuyên hơn trong 5 năm đầu tiên sau khi khởi phát SLE

Thường cấp tính

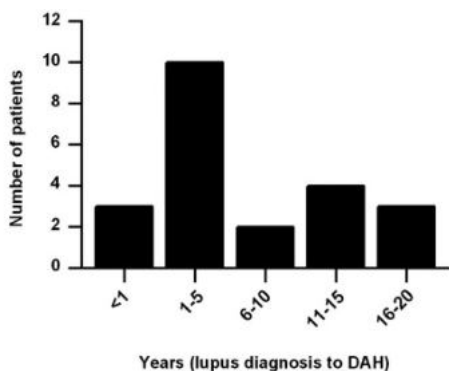
Khó thở, giảm oxy máu, ho ra máu hiếm gặp (27%)

Giảm Hemoglobin gần đây (1.5-2g/dl), CT-scan, nội soi phế quản

BALF (thường đại thực bào có máu, chứa hemosiderin) ++++++

Kazzaz Lupus Sci Med 2015/ Ednalino J Clin Rheum 2015/ Al-Adhoubi Lupus 2020)

DAH TRONG LUPUS BAN ĐỎ HỆ THỐNG (SLE)



Hiếm khi khởi phát

Kazzaz Lupus Sci Med 2015

Table 1 Diffuse alveolar haemorrhage presentation

Active features	Frequency	Percentage
Dyspnoea	14/22	(64)
Hypoxaemia*	12/22	(55)
Cough (no haemoptysis)	9/22	(41)
Haemoptysis	6/22	(27)
BAL		
Bloody return	8/14	(57)
Haemosiderin-laden MΦ	2/14	(14)
SLEDAI-2K score†	11.4±7.3	
Any lupus rash	5/22	(23)
Arthritis	4/22	(23)
Serositis	7/22	(32)
Nephritis	8/22	(36)
Neuropsychiatric	2/22	(9)
Leucopenia	5/21	(23)
Haemolytic anaemia	2/22	(9)
Thrombocytopenia	5/22	(23)
Raynaud's	2/22	(9)
Hypocomplementemia	15/20	(75)
Down from baseline	12/16	(75)
Elevated anti-dsDNA	14/18	(78)
Up from baseline	9/16	(56)

THỞ MÁY
XÂM LẤN: 9

BỆNH HOẠT
ĐỘNG

HỘI NGHỊ THƯỜNG NIÊN NĂM 2023

LIÊN CHI HỘI BỆNH TỰ MIỄN CƠ XƯƠNG KHỚP TP. HCM

DAH TRONG LUPUS BAN ĐỎ HỆ THỐNG (SLE)

Yếu tố nguy cơ của DAH

Phân tích đơn biến

Table 3 Comparison between DAH and control groups (univariate analysis)

Historical features	DAH (n=22)	Control (n=66)	OR (CI)	p Value
Malar rash	8/22	33/66	0.61 (0.24 to 1.56)	0.3
Any lupus rash	17/22	44/66	1.65 (0.56 to 4.93)	0.35
Oral ulcers	6/22	16/66	1.16 (0.41 to 3.28)	0.79
Alopecia	5/22	10/66	1.6 (0.50 to 5.09)	0.44
Arthritis	19/22	63/66	0.18 (0.02 to 1.82)	0.11
Serositis	14/22	33/66	2.07 (0.67 to 6.36)	0.20
Nephritis	14/22	28/66	2.52 (0.89 to 7.16)	0.07
Neuropsychiatric	10/22	9/66	9.20 (1.94 to 43.59)	0.001
Raynaud's	5/22	24/66	0.54 (0.18 to 1.59)	0.24
Haemolysis	12/22	10/66	5.85 (2.01 to 17.03)	0.001
Thrombocytopenia*	19/22	10/66	43.2 (5.72 to 326.40)	<0.0001
Leucopenia	21/22	39/66	13.43 (1.74 to 103.79)	0.0004
Low C3*	20/22	29/66	19.26 (2.49 to 148.72)	<0.0001
Low C4	16/22	31/66	3.32 (1.05 to 10.54)	0.03

Kazzaz Lupus Sci Med 2015

DAH TRONG LUPUS BAN ĐỎ HỆ THỐNG (SLE)

Phân tích đơn biến

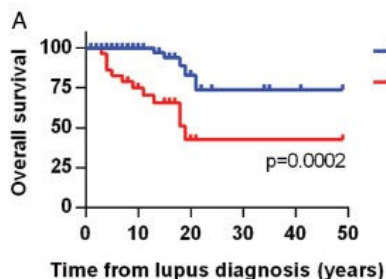
ANA	21/22	58/64	2.27 (0.26 to 20.06)	0.43
Anti-dsDNA	18/22	41/65	2.45 (0.77 to 7.77)	0.11
Anti-SSA	7/21	27/64	0.65 (0.21 to 1.98)	0.44
Anti-SSB	3/21	13/63	0.70 (0.19 to 2.64)	0.6
Anti-Sm	8/21	16/63	2.59 (0.79 to 8.45)	0.11
Anti-RNP	8/21	22/63	1.23 (0.44 to 3.44)	0.69
Arterial thrombosis	7/22	4/66	6.42 (1.65 to 25.09)	0.01
Venous thrombosis	7/22	10/66	2.62 (0.84 to 8.15)	0.1
Pregnancy loss	3/18	4/60	2.81 (0.56 to 13.96)	0.22
Cardiac valve disease	8/22	2/66	22.09 (2.75 to 177.67)	<0.0001
Livedo reticularis	2/22	5/66	1.2 (0.23 to 6.19)	0.83
Seizures	4/22	4/66	4.37 (0.77 to 24.92)	0.09
Anti-β ₂ GPI IgG	2/21	9/55	0.59 (0.11 to 3.05)	0.52
Anti-β ₂ GPI IgA	3/21	11/55	0.70 (0.18 to 2.80)	0.61
Anti-β ₂ GPI IgM	1/21	3/55	1.0 (0.10 to 9.61)	1
Cardiolipin IgG	7/22	16/63	1.35 (0.46 to 3.98)	0.58
Cardiolipin IgM	2/22	4/62	1.39 (0.26 to 7.66)	0.71
Lupus anticoagulant	9/20	7/60	5.36 (1.63 to 17.68)	0.004
APS	6/22	6/66	4.37 (1.06 to 18.11)	0.04

Phân tích đa biến

Giảm tiểu cầu <100,000 nhưng >50,000
Nồng độ C3 giảm
NHIỄM TRÙNG ++

Kazzaz Lupus Sci Med 2015

DAH TRONG LUPUS BAN ĐỎ HỆ THỐNG (SLE)



Tỷ lệ tử vong nghiêm trọng hơn, bao gồm tỷ lệ tử vong lâu dài, so với SLE không có DAH

Kazzaz Lupus Sci Med 2015

Các yếu tố nguy cơ tử vong
Phân tích gộp
8 nghiên cứu, 251 bệnh nhân

- NHIỄM TRÙNG (p= 0.001)
- Tuổi cao lúc chẩn đoán (p= 0.01)
- Thời gian mắc bệnh (p<0.05)
- Giảm tiểu cầu
- Giảm bạch cầu
- Viêm thận Lupus hoặc tổn thương thần kinh trung ương
- Thở máy xâm lấn (p<0.0001)

Jiang Arthritis Res Ther 201

DAH TRONG LUPUS BAN ĐỎ HỆ THỐNG (SLE) ĐIỀU TRỊ

KHÔNG CÓ NC RCT

- Điều trị hỗ trợ: ICU, ECMO.....
- Methyl Prednisolone IV bolus 1-3 ngày, sau đó prednisone uống
- Cyclophosphamide
- Rituximab
- IVIg
- Thay huyết tương (PLEX)
- Yếu tố VIIa
- Kháng sinh phổ rộng thường dùng trên các bệnh nhân này do tỷ lệ mắc và tiên lượng xấu của nhiễm trùng

DAH TRONG HỘI CHỨNG KHÁNG PHOSPHOLIPID (APS)

- DAH hiếm gặp ở APS (<2% trong số 500 bệnh nhân được theo dõi trong hơn 16 năm)
- Thường xuyên hơn (12%) trong APS thảm họa (CAPS)
- Sinh bệnh học: Viêm mao mạch qua trung gian phức hợp miễn dịch (50%), vi huyết khối (23%), xuất huyết ít (45%), tăng sinh nội mô do mTOR gây ra
- Thường gặp là nam giới (62%), 40-50 tuổi, mới khởi phát (11%), chủ yếu là 5,8 năm sau chẩn đoán ban đầu
- Thường liên quan đến van hai lá, tăng áp phổi, livedo, loét da, tai biến sản khoa, tổn thương hệ thần kinh trung ương
- Giảm oxy máu, ho ra máu (chỉ 60%), ho, đau ngực kiểu màng phổi, Khó thở ++ nhưng ARF chủ yếu ở CAPS
- Dễ nhiễm khuẩn đường hô hấp (virus hoặc vi khuẩn)
- Kháng đông thường không hiệu quả
- Nội soi phế quản và BALF+++ với sàng lọc nhiễm trùng trong giai đoạn cấp tính

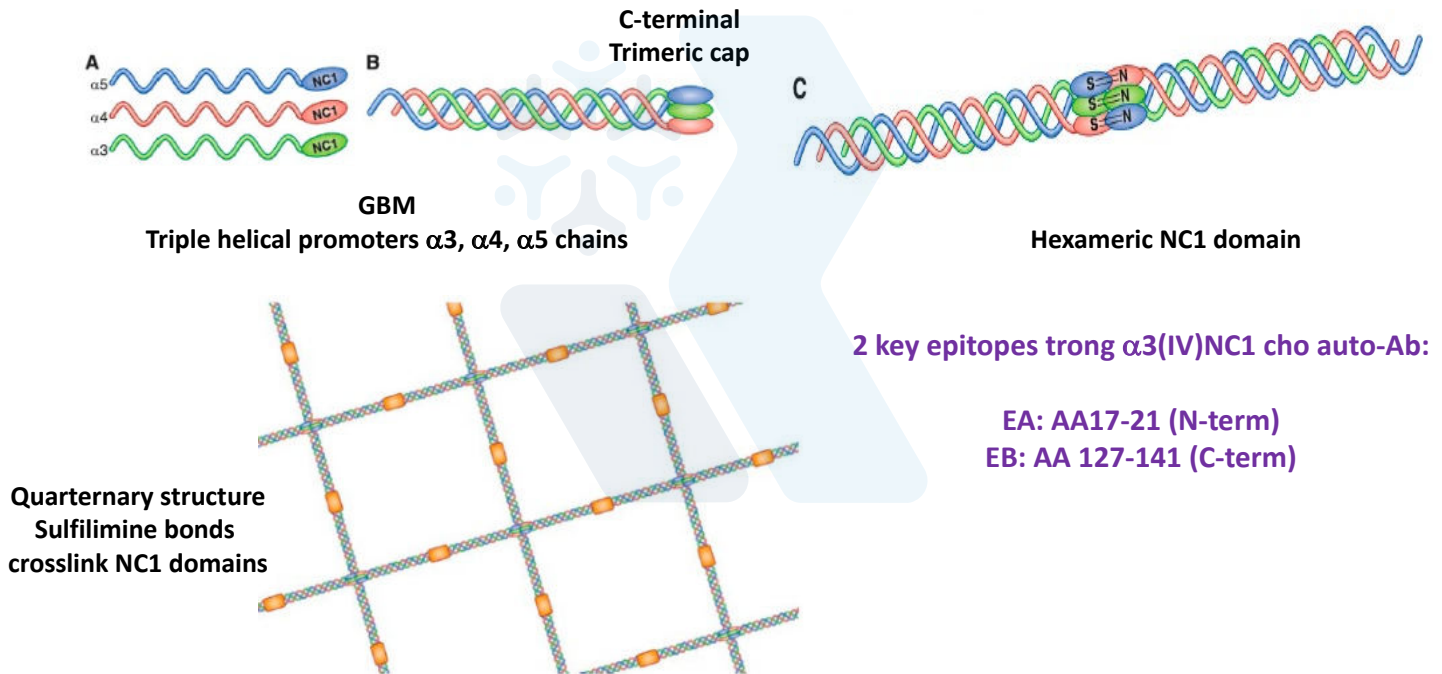
DAH TRONG HỘI CHỨNG KHÁNG PHOSPHOLIPID (APS)

- Lui bệnh đạt được trong 65% khi điều trị
- Tái phát (55%) khi giảm liều steroid

ĐIỀU TRỊ:

- Trong dạng cấp tính:
 - Nhập viện, ICU, điều trị hỗ trợ
 - Kháng sinh phổ rộng theo kinh nghiệm do nguy cơ nhiễm trùng cao ở những bệnh nhân này
 - Methyl prednisolone IV bolus sau đó steroid đường uống
 - Thuốc ức chế miễn dịch cần thiết để giảm tái phát: MMF +/- Rituximab
 - Nếu kháng trị: IVIg, PLEX
 - Ngừng thuốc kháng đông cho đến khi ngừng chảy máu
- Trong biểu hiện mạn tính:
 - Steroid đường uống (tối đa 1mg/kg 60mg/ngày)
 - MMF +/- rituximab

DAH TRONG HỘI CHỨNG GOODPASTURE
KHÁNG THỂ KHÁNG MÀNG ĐÁY CẦU THẬN (GBM)



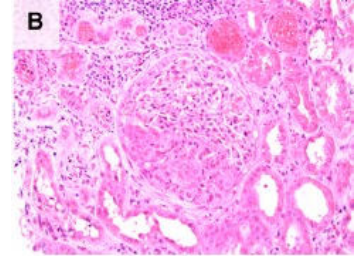
DAH TRONG HỘI CHỨNG GOODPASTURE
KHÁNG THỂ KHÁNG MÀNG ĐÁY CẦU THẬN (GBM)

- Bệnh hiếm gặp: <2/106 dân/năm
- Do Ab tấn công vùng không tạo collagen (NC) của chuỗi $\alpha 3$ của collagen loại IV ($\alpha 3(IV)NC1$):
- Goodpasture Ag
- Liên kết chặt chẽ với HLADR2 (80%) DRB1*1501, DRB1*0401 trong khi DRB1*07 bảo vệ
- Đa hình của COL4A3 (gen mã hóa cho Goodpasture Ag): không liên quan đến khuynh hướng
- Biểu hiện hạn chế ở màng đáy của mao mạch cầu thận và phế nang
- Hai chiều: 1 đỉnh ở tuổi 30, bệnh thận và phổi và 1 đỉnh ở tuổi 60, biểu hiện thận đơn độc
- « Bùng phát »: các yếu tố môi trường như hút thuốc lá, hít hydrocarbon, vi rút, thuốc kháng CD52 (alemtuzumab) được sử dụng trong bệnh đa xơ cứng

**DAH TRONG HỘI CHỨNG GOODPASTURE
KHÁNG THỂ KHÁNG MÀNG ĐÁY CẦU THẬN (GBM)**

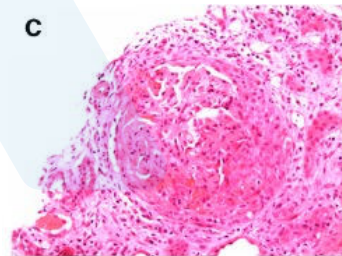
BIỂU HIỆN:

- Cấp tính: 80-90% GN tiến triển nhanh và 40-60% DAH đồng thời
- DAH riêng lẻ cực kỳ hiếm
- DAH dễ phát hiện nhưng BALF có thể hữu ích

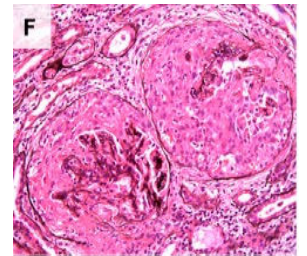


Liềm tế bào nhỏ

- Sinh thiết thận: hình liềm là dấu hiệu đặc trưng (95%)
- 90% >50% cầu thận ảnh hưởng
- Độ tuổi đồng nhất (trái ngược với RPGN)
- Vùng hoại tử fibrinoid



Large cellular crescent



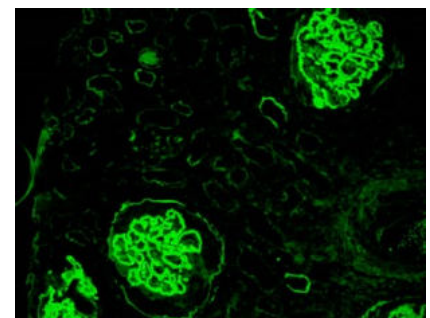
Synchronous lesions

**DAH TRONG HỘI CHỨNG GOODPASTURE
KHÁNG THỂ KHÁNG MÀNG ĐÁY CẦU THẬN (GBM)**

CHẨN ĐOÁN

- Xét nghiệm miễn dịch: +++
anti-GBM lưu hành được phát hiện bằng xét nghiệm miễn dịch
Kết quả trong 24 giờ
Âm tính ở 10% bệnh nhân

- Lắng đọng miễn dịch:
Miễn dịch huỳnh quang trực tiếp trên sinh thiết thận đông lạnh (không thực hiện ở phổi): độ nhạy cao
Dạng ribbon đường rõ
Có thể âm tính trong GN nặng: cấu trúc bị phá vỡ



HỘI NGHỊ THƯỜNG NIÊN NĂM 2023

LIÊN CHI HỘI BỆNH TỰ MIỄN CƠ XƯƠNG KHỚP TP. HCM

DAH TRONG HỘI CHỨNG GOODPASTURE KHÁNG THỂ KHÁNG MÀNG ĐÁY CẦU THẬN (GBM)

Plasma exchange	Daily 4 L exchange for 5% human albumin solution. Add fresh human plasma (300–600 ml) within 3 d of invasive procedure (e.g., kidney biopsy) or in patients with alveolar hemorrhage. Continue for 14 d or until antibody levels are fully suppressed. Monitor antibody levels regularly after cessation of treatment because plasma exchange may require reinstatement if antibody levels rebound.	Monitor and correct as required: platelet count, aim $>70 \times 10^9/L$; fibrinogen, aim $>1 \text{ g/L}$ (may require cryoprecipitate supplementation to support PEX); hemoglobin, aim for $>90 \text{ g/L}$; corrected calcium, aim to keep in normal range
Cyclophosphamide	2–3 mg/kg per d given orally for 2–3 mo. Reduce dose to 2 mg/kg in patients $>55 \text{ yr}$.	Stop if leukocyte count falls to $<4 \times 10^9/L$ and restart at reduced dose when recovered. Insufficient evidence to recommend use of IV cyclophosphamide.
Corticosteroids	Prednisolone 1 mg/kg per d (maximum 60 mg) given orally. Reduce dose weekly to 20 mg by 6 wk, then gradually taper until complete discontinuation at 6–9 mo.	There is no evidence to support the use of methylprednisolone, and it may increase the risk of infection
Prophylactic treatments	Prophylaxis against oropharyngeal fungal infection (e.g., nystatin, amphotericin, or fluconazole) while on high-dose steroids. Peptic ulcer prophylaxis (e.g., with PPI) while on high-dose steroid treatment. Prophylaxis against PCP (e.g., cotrimoxazole) while receiving high-dose corticosteroids and cyclophosphamide. Consider acyclovir for CMV prophylaxis. Consider prophylaxis against HBV reactivation (e.g., lamivudine) in patients who have evidence of previous infection (HBV cAb positive).	H_2 receptor antagonists in those who are intolerant of PPI. Cotrimoxazole may contribute to leukopenia; monitor leukocyte count. Alternatives include nebulized pentamidine.

DAH TRONG HỘI CHỨNG GOODPASTURE KHÁNG THỂ KHÁNG MÀNG ĐÁY CẦU THẬN (GBM)

- Điều trị hỗ trợ: ICU, chạy thận nhân tạo, IMV (11% bệnh nhân)
- Rituximab??
- Tiên lượng:
 - Nếu creatinine $<500 \text{ micromol/l}$: tỷ lệ thận hồi phục 95% sau 1 năm, 94% sau 5 năm
 - Nếu creatinine $>500 \text{ micromol/l}$: tỷ lệ thận hồi phục 82% sau 1 năm, 50% sau 5 năm
 - Nếu chạy thận nhân tạo ban đầu: tỷ lệ thận hồi phục 8% sau 1 năm
 - Nếu chạy thận nhân tạo ban đầu + 100% sang thương liên trên sinh thiết: Không hồi phục
 - Tái phát rất hiếm $<3\%$ và liên quan chất kích thích phổi như hút thuốc lá, hydrocarbon
- Ghép thận:
- Sau khi loại bỏ auto-Ab ít nhất 6 tháng: tái phát $<3\%$

HỘI NGHỊ THƯỜNG NIÊN NĂM 2023

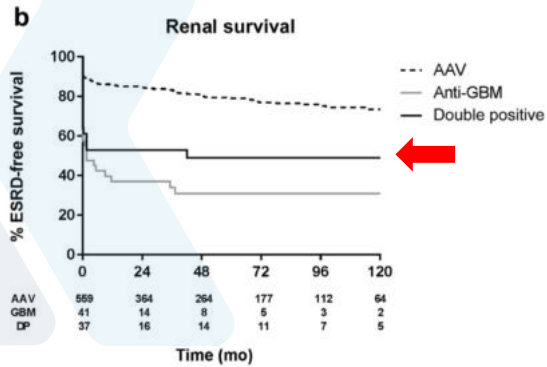
LIÊN CHI HỘI BỆNH TỰ MIỄN CƠ XƯƠNG KHỚP TP. HCM

DAH TRONG HỘI CHỨNG GOODPASTURE DOUBLE ANCA dương + anti-GBM

- ANCA (anti-MPO ++) hiện diện trong 30% of anti-MBG
- Thể hỗn hợp. DAH: **35%**

Table 2 | Histopathology

	Anti-GBM	Double positive	P value
Underwent biopsy, n (%)	29 (71%)	25 (68%)	0.81
Mean age at biopsy, yr (range)	46 (13–91)	62 (46–76)	<0.01
Renal status at biopsy			
• Required RRT	52%	54%	1.00
• eGFR ^a ml/min (range)	21 (5–90)	16 (8–73)	0.78
• Serum creatinine ^b μmol/l (range)	275 (62–677)	315 (71–606)	0.75
Glomerular findings			
• Crescentic glomeruli, %	64% (0–100)	64% (25–100)	0.98
• Sclerotic glomeruli, %	0% (0–80)	15% (0–100)	0.19
• Normal glomeruli, %	5% (0–100)	0% (0–67)	0.56
• Tubular atrophy, % (range)	5% (0%–30%)	27% (0%–80%)	<0.01
Immunofluorescence pattern			0.69
• Linear IgG	79%	80%	
• Pauci-immune	3%	8%	
• Technically inadequate	17%	12%	



Adoo MC et al. *Kidney Int* 2017

KẾT LUẬN

- DAH hiếm gặp nhưng nặng nề
- Đôi lúc rất khó chẩn đoán: BALF++++
- Có nhiều nguyên nhân khác nhau
- DAH miễn dịch đại diện cho một trong những nguyên nhân thường gặp nhất
- Viêm mạch ANCA
- Hội chứng Goodpasture
- SLE
- Xét nghiệm miễn dịch tìm nguyên nhân: ANCA, anti-GBM, ANA, APS, bổ thể
- Chẩn đoán sớm các nguyên nhân miễn dịch rất quan trọng để bắt đầu điều trị ức chế miễn dịch sớm