

# VIÊM TIỂU PHẾ QUẢN TẮC NGHẼN HẬU NHIỄM TRÙNG Ở TRẺ EM

TS. BS. TRẦN ANH TUẤN  
BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG 1

# I. TỔNG QUAN

# Định nghĩa

- **Viêm tiểu phế quản tắc nghẽn (Bronchiolitis obliterans: BO):** bệnh phổi tắc nghẽn không phục hồi được đặc trưng bởi viêm thương biểu mô và hẹp xơ hóa các tiểu phế quản.
- Tránh nhầm lẫn với **viêm tiểu phế quản nặng** (cấp tính, do virus).

**TABLE 27-2** POSSIBLE ETIOLOGIES FOR PEDIATRIC BRONCHIOLITIS OBLITERANS

Post-infectious	Adenovirus types 3, 7, and 21 Influenza Parainfluenza Measles Respiratory syncytial virus (RSV) Varicella Mycoplasma pneumoniae
Post-transplant	Chronic rejection of lung or heart/lung transplantation Graft-versus-host disease associated with bone marrow transplantation
Connective tissue disease	Rheumatoid arthritis Sjögren's syndrome Systemic lupus erythematosus
Toxic fume inhalation	NO <sub>2</sub> NH <sub>3</sub>
Chronic hypersensitivity pneumonitis	Avian antigens Mold
Aspiration	Stomach contents: gastroesophageal reflux Foreign bodies
Drugs	Penicillamine Cocaine
Stevens-Johnson syndrome	Idiopathic Drug-induced Infection-related

Viêm tiểu phế quản  
hậu nhiễm trùng  
(PIBO: Post infectious  
Bronchiolitis Obliterans)

# PIBO

- Tần suất PIBO:
  - Chưa xác định được chính xác
  - Ở 1 trung tâm: 0.6% của 3,141 cas tử thất và sinh thất phổi được chẩn đoán là BO, và đa số là PIBO (Hardy KA-1998).
- Tiên lượng của PIBO tốt hơn BO sau ghép tế bào máu gốc hay ghép phổi.

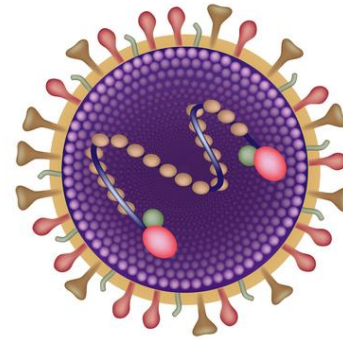
# PIBO

- PIBO kết hợp với:
  - Adenovirus (serotype 1, 3, 7, 21), sởi, RSV, cúm (A,B), á cúm (2,3), Thủy đậu.
  - *Mycoplasma pneumoniae*.
  - *Streptococci GB*.





Respiratory Syncytial Virus



2006

However, there are few data to support the association of bronchiolitis obliterans with RSV infections, and bronchiolitis obliterans should not be considered a complication of RSV bronchiolitis.

2012

respiratory tract infection. The most common associated viral etiology is adenovirus, especially serotypes 1, 3, 7 and 21,<sup>127,128</sup> however it has been suggested that RSV may cause it as well.<sup>1</sup> Table 27-2 outlines the varied pos-

## II. CHẨN ĐOÁN



# “Clinical Pearls”

- Cần xem xét chẩn đoán **PIBO** ở BN có **bệnh sử viêm phổi nặng**, đặc biệt do **adenovirus, sởi**, và **tắc nghẽn đường dẫn khí kém hồi phục** (“hen không điển hình”).

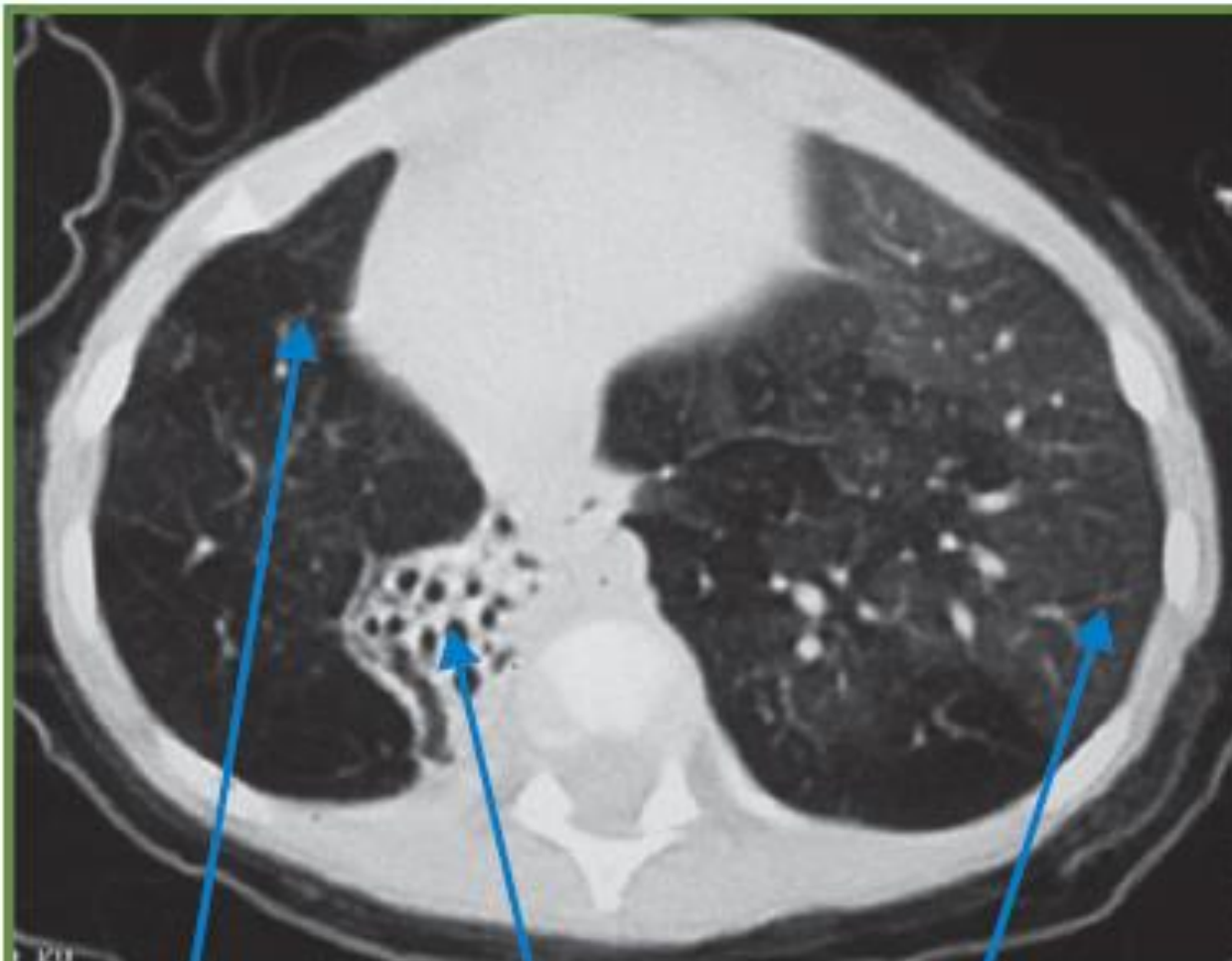
# Chẩn đoán

Dù chẩn đoán PIBO cần được xác định bằng GPBL, nhưng hầu hết các chuyên gia hô hấp nhi thống nhất chẩn đoán PIBO dựa trên bệnh sử và dấu hiệu lâm sàng theo **các tiêu chuẩn sau**:

- (1) **Nhiễm trùng hô hấp cấp tính nặng**, đặc biệt trong thời kỳ còn nhỏ.
- (2) **Tắc nghẽn đường dẫn khí dai dẳng** sau giai đoạn bệnh nặng ban đầu và kém đáp ứng với corticoid đường toàn thân và giãn phế quản biểu hiện bởi các dấu hiệu & TCLS và chức năng phổi, nếu thực hiện được.
- (3) **Hình ảnh mosaic, bẫy khí**, và/hoặc **giãn PQ** trên CT ngực.
- (4) **Loại trừ các bệnh phổi mạn tính khác** như hen nặng, loạn sản phế quản phổi, hít mạn tính, RLVĐ lồng chuyển tiên phát, bệnh xơ nang, suy giảm MD và thiếu alpha-1-antitrypsin.



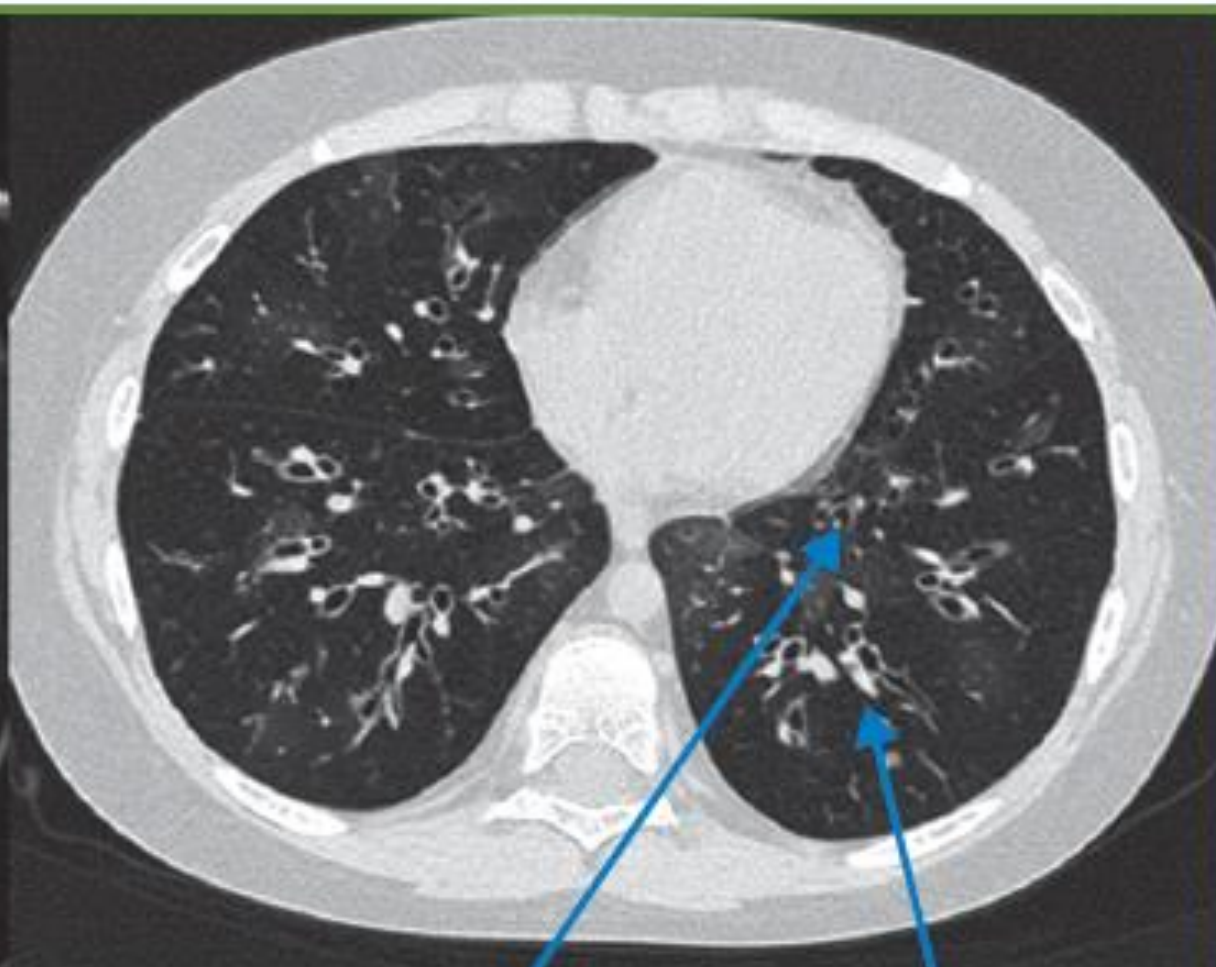
Thâm nhiễm  
khoảng khí lan  
tỏa, không đặc  
hiệu hai bên.



Raréfaction  
vasculaire

Atélectasie  
et DDB

Aspect en  
mosaïque



Aspect en  
mosaïque

DDB

# CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

Cần phân biệt với các bệnh có thể gây tắc nghẽn đường dẫn khí mạn tính:

- Trào ngược dạ dày thực quản
- Bệnh xơ nang
- Lao phổi
- Suy giảm miễn dịch
- Thiếu  $\alpha$ 1-antitrypsin.



## II. ĐIỀU TRỊ

*Postinfectious bronchiolitis obliterans in children:  
lessons from bronchiolitis obliterans after lung  
transplantation and hematopoietic stem cell  
transplantation*

# ĐIỀU TRỊ NÂNG ĐỖ

- Bao gồm giãn phế quản, VLTL hô hấp, KS khi có đợt nhiễm khuẩn cấp, lợi tiểu.
- Trào ngược dạ dày – thực quản:
  - Yếu tố góp phần có ý nghĩa vào việc tổn hại chức năng hô hấp ở BN PIBO.
  - TNDD-TQ/VTPQTN: TNDDTQ/ BN có yếu tố nguy cơ cao
  - **Bắt buộc** phải điều trị nếu được xác định.

# Điều trị nâng đỡ

- Thở Oxygen (duy trì  $SpO_2 > 94\%$ )
- Vaccin phòng ngừa các tác nhân gây bệnh đường hô hấp
- Điều trị nhiễm khuẩn chủ động (Proactive) và đúng thời điểm
- Dinh dưỡng.
- Vật lý trị liệu hô hấp
- IV IG

# Thuốc giãn phế quản

- Dù trên lý thuyết không có đáp ứng với GPQ ở BN có tắc nghẽn đường dẫn khí cố định, nhưng ở BN PIBO đáp ứng GPQ vẫn có ở 10 - 42.9% BN.
  - Sử dụng GPQ beta-2-agonist nên tùy theo mỗi BN dựa trên đánh giá đáp ứng với thuốc GPQ.

Zhang L, Irion K, Kozakewich H, Reid L. Pediatr Pulmonol 2000;29:341-50  
Cazzato S, Poletti V, Bernardi F. Pediatr Pulmonol 2008; 43:381-90.  
Aguerre V, Castanos C, Pena HG. Pediatr Pulmonol 2010;45:1180-5



# ĐIỀU TRỊ KHÁNG VIÊM

- Hầu hết các bằng chứng gợi ý là tổn thương phổi trong PIBO là **qua cơ chế miễn dịch**.
- Can thiệp điều trị nhằm tránh cho bệnh phát triển bằng cách ức chế phản ứng viêm.
- 2 câu hỏi chính chưa được trả lời: loại thuốc kháng viêm nào cần được sử dụng và khi nào?

# Corticosteroids

- Mặc dù điều trị tối ưu cho PIBO vẫn chưa được xác định, nhưng corticosteroids đã được sử dụng như thuốc kháng viêm chính yếu.
- Nên sử dụng steroids đường toàn thân hơn là ICS do tính đến việc tắc nghẽn đường dẫn khí nhỏ.

# Corticosteroids

- Thường được sử dụng nhất: Corticoid liều cao – từng đợt (pulse of corticosteroid).
- Methylprednisolone IV 10-30mg/kg trong 3 ngày liên tiếp và lặp lại mỗi tháng trong 3 – 6 th.
  - NC hồi cứu, không có nhóm chứng 40 BN PIBO:  
Corticoid liều cao – từng đợt là điều trị thay thế an toàn cho sử dụng corticoid uống kéo dài ở trẻ PIBO nhưng ít có tác dụng phụ hơn đường uống.

Kim CK, Kim SW, Kim JS, Koh YY, Cohen AH. Chest 2001;120:1101-6

Fischer GB, Sarria EE, Mattiello R, Mocelin HT, Castro-Rodriguez JA. Paediatr Respir Rev 2010;11:233-9

# Corticosteroids

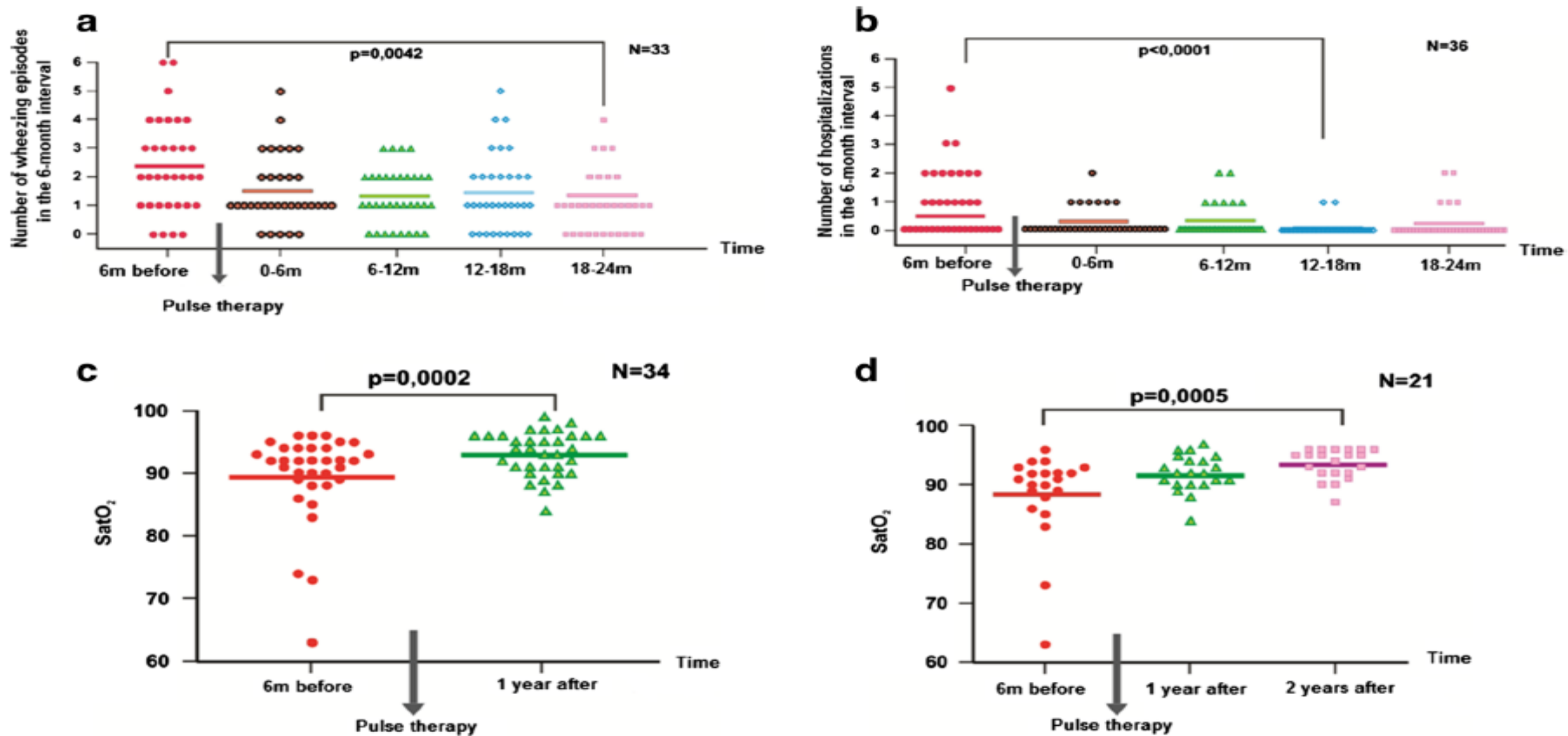
- Điều trị corticoid uống kéo dài trong thời gian 2 th đến 2 năm đã được áp dụng cho khoảng 70% trẻ PIBO.

Zhang L, Irion K, Kozakewich H, Reid L, Camargo JJ. *Pediatr Pulmonol* 2000;29:341-50

# Thời điểm điều trị

- Điều trị ngay có thể cải thiện mức độ bẫy khí nếu có hình ảnh **dày vách PQ trên CT ngực**.
- Nếu được sử dụng, corticosteroids nên được cho sớm khi còn trong giai đoạn phát triển của bệnh **trước khi xơ hóa đường dẫn khí hoàn tất**.





**Figure 1** Clinical and laboratory data before and after pulse therapy. **a** – Wheezing exacerbations before and after pulse therapy ( $n = 33$ ). **b** – Hospitalizations before and after pulse therapy ( $n = 36$ ). **c** – Oxygen saturation (SatO<sub>2</sub>) before and after 1 year of pulse therapy ( $n = 34$ ). **d** – Oxygen saturation (SatO<sub>2</sub>) before and after 1 and 2 years of pulse therapy ( $n = 21$ ).

# Macrolides

- Macrolides: có thể có vai trò trong điều trị duy trì do hoạt tính kháng viêm làm giảm các HCTG của phản ứng viêm (IL-8, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ).
- Azithromycin:
  - Có thể có ích trong hội chứng BO sau ghép phổi hay ghép TB máu gốc.
  - PIBO: azithromycin đã được sử dụng trên LS dù chưa có nhiều bằng chứng.
  - Azithromycin 10mg/kg uống 3 lần/tuần

Lam DC, Lam B, Wong MK. Bone Marrow Transplant 2011;46:1551-6

Khalid M, Al Saghir A, Saleemi S. Eur Respir J 2005;25:490-3

Mosquera RA, Hashmi SS, Pacheco SE. Clin Respir J 2014;8: 63-71.

Original Article  
Effects of azithromycin therapy on bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplant: a meta-analysis

Su L, Qian C,  
Chen B, Zou S.  
Int J Clin Exp Med  
2016;9(4):7381-7387

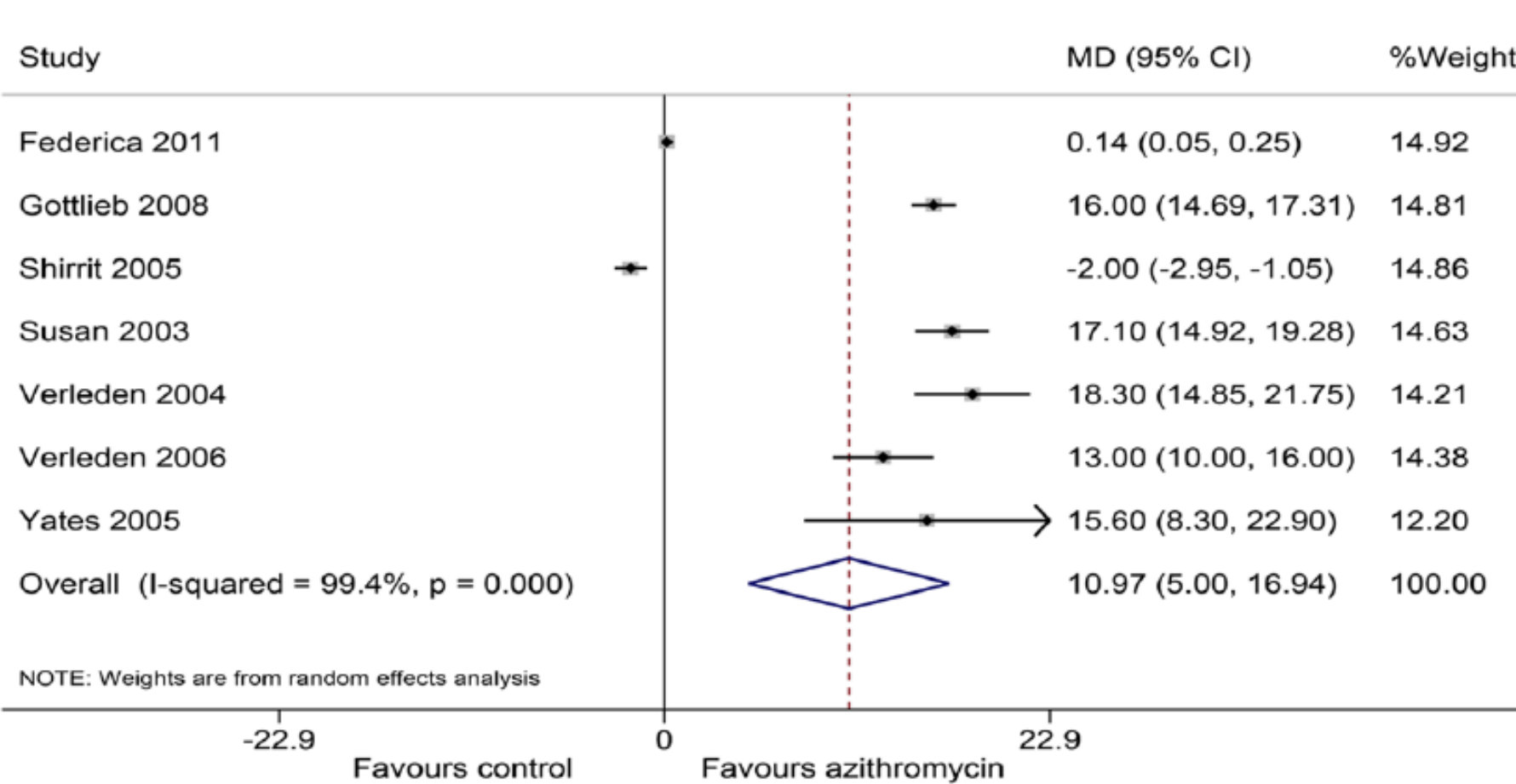


Figure 2. Forest plot for effect of percentage changes in FEV<sub>1</sub> using azithromycin in patients with BOS.

# ĐIỀU TRỊ KHÁC

- Điều trị kháng viêm: chloroquine, hydroxychloroquine
- Ức chế miễn dịch: (methotrexate, azathioprine, cyclophosphamide, thalidomide, imatinib, etanercept)
- TNF- $\alpha$  blocker (Infliximab)
  - Chưa có báo cáo sử dụng các thuốc này ở trẻ PIBO và KQ không thật hứa hẹn.

# GHÉP PHỔI

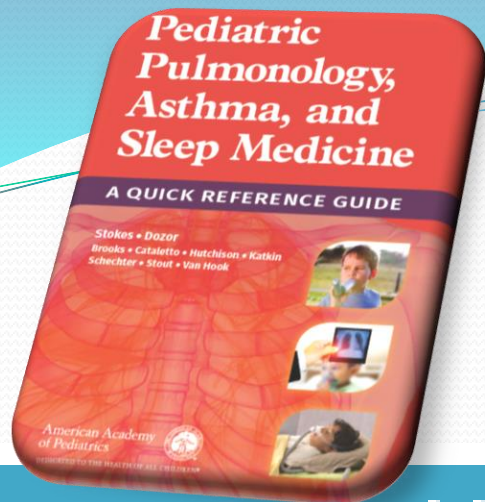
- Vẫn là một lựa chọn điều trị cho trẻ BO giai đoạn cuối.
- Ở BN BO tiến triển: có khi tái ghép phổi có thể là một lựa chọn điều trị dù nguy cơ rất cao.



**MỘT SỐ CHẾ ĐỘ ĐIỀU TRỊ**

# FAM

- **FAM**: kết hợp Fluticasone hít, Azithromycin & Montelukast (FAM) với đợt corticoid toàn thân liều cao ngắn hạn
  - Có thể cải thiện diễn tiến của HC BO mới khởi phát.
    - FAM dung nạp tốt
    - FAM kết hợp với đợt corticoid toàn thân liều cao có thể ngăn chặn suy giảm chức năng phổi ở BN HC BO mới khởi phát ở đa số BN và cho phép giảm ĐT corticoid đường toàn thân, cải thiện chất lượng cuộc sống.
  - Ở BN HC BO sau ghép TB máu gốc: phác đồ FAM có một số lợi ích.



# Chế độ điều trị MIA

Table 65-1. Treatment for Obliterative Bronchiolitis

Treatment	Dose	Interval
Methylprednisolone	IV 10–30 mg/kg for 3 d	Every month
IV immunoglobulin	IV 2 g/kg for 1 d	Every month
Azithromycin	10 mg/kg by mouth (maximum, 500 mg) Alternate dosing: 18.0–35.9 kg: 250 mg >36.0 kg: 500 mg	3 d a week

## **IV. TIÊN LƯỢNG**

- **Ít có dữ kiện ở trẻ em.**
- **Một số trẻ, đặc biệt là trẻ có biểu hiện suy hô hấp từ ban đầu, có thể trở nên tắc nghẽn đường thở nặng, phổi căng phồng quá mức, ứ CO<sub>2</sub> và có thể tiến triển thành tâm phế mạn.**
- **Nói chung tiên lượng của BN PIBO tốt.**

Chân thành cảm ơn!