

# NHÂN TRƯỜNG HỢP CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ LYMPHANGIOLEIOMATOMATOSIS (LAM) TẠI BỆNH VIỆN QUÂN Y 175

*Phan Thị Anh Đào<sup>1</sup>, Trương Thanh Tùng<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Ngọc Hân<sup>1</sup>*

## TÓM TẮT

*Lymphangioliomatosis (LAM) là một bệnh lý rối loạn đa hệ thống đặc trưng bởi sự tăng trưởng các tế bào cơ trơn xung quanh phổi, các mạch máu phổi, mạch bạch huyết và màng phổi dẫn đến có nhiều nang, kén khí trong phổi cũng như các biểu hiện ngoài phổi như u mạch máu và u bạch huyết. Đây là một bệnh lý hiếm gặp và gây tử vong ở phụ nữ trẻ tuổi. Trong bài báo cáo này, chúng tôi đề cập một trường hợp nữ giới, 33 tuổi, tiền sử tràn khí màng phổi tái phát nhiều lần, nhập viện vì tức ngực, khó thở cấp tính, hình ảnh Xquang phổi, cắt lớp vi tính lồng ngực cho thấy nhiều nang, kén khí hai bên phổi kích thước to nhỏ không đều, xơ hóa mô kẽ lan tỏa, tràn khí màng phổi hai bên và được chẩn đoán LAM. Bệnh nhân không còn chỉ định điều trị bằng thuốc ức chế mTOR (sirolimus) nên được tư vấn tới cơ sở điều trị có khả năng ghép phổi.*

*Từ khóa: Lymphangioliomyomatosis (LAM).*

## CASE OF DIAGNOSIS AND TREATMENT LYMPHANGIOLEIOMATOMATOSIS (LAM) AT MILITARY HOSPITAL 175

### SUMMARY

*Lymphangioliomatosis (LAM) is a multisystem disorder characterized by the growth of smooth muscle cells around the lungs, pulmonary blood vessels, lymphatic vessels, and pleura leading to the formation of cystic structure in the lung parenchyma and other manifestations such as angioma and lymphoma. According to other reports, this is a rare and fatal disease in young women. In this report, we describe a 33 years old woman with a history of reoccurrent pneumothorax, hospitalized due to chest pain, acute dyspnea. Chest X-ray and thoracic computed tomography images showed*

<sup>1</sup> Bệnh viện Quân y 175

Người phản hồi (Corresponding): Phan Thị Anh Đào (anhdao310891@gmail.com)

Ngày nhận bài: 15/02/2022, ngày phản biện: 20/02/2022

Ngày bài báo được đăng: 30/9/2022

*multicystic lung lesions, diffuse interstitial fibrosis, bilateral pneumothorax, and finally diagnosis of LAM has been confirmed. Our patient is no longer suitable for treatment with mTOR inhibitors (sirolimus) and treatment in an institute where lung transplant is available is recommended.*

*Keywords: Lymphangiomyomatosis(LAM).*

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Lymphangiomyomatosis (LAM) là một bệnh lý rối loạn đa hệ thống đặc trưng bởi sự tăng trưởng các tế bào cơ trơn xung quanh phổi, các mạch máu phổi, mạch bạch huyết và màng phổi dẫn đến trúc nang trong nhu mô phổi cũng như các biểu hiện ngoài phổi như u mạch và u bạch huyết. Đây là một bệnh lý hiếm gặp và thường chỉ xuất hiện ở phụ nữ trẻ. Các triệu chứng thường gặp là khó thở, ho, đau ngực, đôi khi ho ra máu; tràn khí màng phổi tự phát và hay tái phát nhiều lần. Chẩn đoán LAM chủ yếu dựa trên các triệu chứng lâm sàng và X-quang ngực, CT-scanner ngực có độ phân giải cao và mô bệnh học. Tồn thương tùy thuộc vào mức độ tiến triển của bệnh đặc trưng bằng hình ảnh các nang nhỏ lan tỏa hai phổi, tràn khí màng phổi, tràn dịch bạch huyết. Điều trị LAM hiện nay chủ yếu bằng các thuốc ức chế mTOR (sirolimus) hoặc ghép phổi tuy nhiên về toàn cục bệnh vẫn có tiên lượng xấu, tiến triển dần dần đến suy hô hấp và tử vong. Trong khuôn khổ nội dung bài báo này, chúng tôi xin cung cấp một số thông tin về biểu hiện lâm sàng điển hình, một số xét nghiệm cận lâm sàng trong chẩn đoán LAM đồng thời thảo luận về một trường hợp bệnh có biểu hiện đau tức ngực và khó thở do tràn khí màng phổi

và được chẩn đoán LAM tại Bệnh viện Quân y 175.

## 2. GIỚI THIỆU CA BỆNH

### 2.1. Bệnh sử

Bệnh nhân Lê Thị Thúy H, nữ giới, sinh năm 1988, tiền sử chưa ghi nhận bệnh lý mạn tính, chưa mang thai lần nào, đã từng tràn khí màng phổi điều trị ổn định nhưng không rõ chẩn đoán cụ thể. Bệnh nhân có biểu hiện sốt, ho khạc ít đờm, tức ngực, khó thở đột ngột, không liên quan đến chấn thương ngực. Nhập viện khoa cấp cứu 01/01/2021 được chỉ định chụp Xquang ngực, phát hiện tràn khí màng phổi hai bên lượng nhiều, tràn ít dịch màng phổi trái được đặt dẫn lưu khí màng phổi hai bên, tiếp tục điều trị tại khoa Hồi sức tích cực – Bệnh viện Quân Y 175.

### 2.2. Khám bệnh

#### 2.2.1. Lâm sàng

Toàn thân: Tỉnh táo, tiếp xúc được, thể trạng trung bình, không phù, không sốt, không sờ thấy hạch ngoại vi.

Huyết động ổn định: mạch đều 110 lần/phút, huyết áp 100/60 mmHg, chức năng gan, thận bình thường.

Hô hấp: Tức ngực, khó thở vừa, thở 21 lần/phút, SpO<sub>2</sub> 85%, tam chứng Gaillard điển hình cả hai phổi đã được đặt dẫn lưu khí màng phổi hai bên.

Không có yếu tố dịch tễ COVID 19.

**2.2.2. Xét nghiệm cận lâm sàng**

Huyết đồ: Bạch cầu: 20 000 bạch cầu/uL, N: 56,6 %; Hồng cầu: 4,96 triệu hồng cầu/cm<sup>3</sup>, Hb: 14,1 g/dL; Tiểu cầu: 382 000 tiểu cầu/uL.

Đông - chảy máu: Prothrombin: 98%. D - Dimer 7444 ng/ml. Nhóm máu: AB<sup>+</sup>.

Sinh hóa: Lactat: 7,8 mmol/l, AFP < 0,605 U/ml, CA 125: 52,6 U/mL, HbsAg (-), Anti - HCV (-), các chỉ số khác trong giới hạn bình thường.

Khí máu động mạch: pH 7,28, PaCO<sub>2</sub>: 40,4%, PaO<sub>2</sub>: 181,5%, HCO<sub>3</sub>: 18,8%.

Vì sinh: HIV, cúm A,B âm tính. AFB đờm âm tính.

Xquang tim - phổi: Trần khí màng

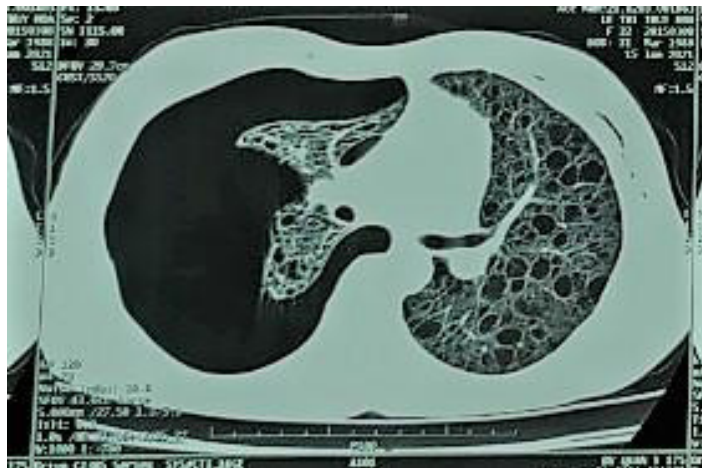
phổi 2 bên lượng nhiều gây xẹp phổi thụ động.

CT - scanner ngực: Nhu mô phổi có nhiều nang và kén khí hai bên kích thước to nhỏ không đều, tràn khí màng phổi hai bên, ít dịch màng phổi trái, còn ống dẫn lưu khí màng phổi hai bên, tràn khí trung thất và mô mềm thành ngực, không có dấu hiệu thuyên tắc phổi.

Điện tim: nhịp xoang 100 chu kỳ/phút. Siêu âm tim bình thường.

Siêu âm ổ bụng: u gan và u thận trái, không thấy dịch ổ bụng.

CT-scanner bụng: Nhiều ổ tổn thương ở gan và thận chứa mỡ nghi Angiomyolipoma (AML), u nang buồng trứng.



Hình 01: CT-scanner lồng ngực lúc nhập viện cho thấy tổn thương phổi có nhiều nang và kén khí hai bên kích thước to nhỏ không đều, tràn khí màng phổi hai bên, còn ống dẫn lưu khí màng phổi hai bên, không có dấu hiệu thuyên tắc phổi.

**Diễn biến lâm sàng:**

Chẩn đoán: Tràn khí màng phổi hai bên tự phát theo dõi LAM chưa loại trừ bệnh mô bào Langerhans, đã được dẫn

lưu khí màng phổi hai bên.

Điều trị hồi sức tích cực: An thần, thở máy, dẫn lưu khí màng phổi hai bên, kháng sinh phòng bội nhiễm.

- Ngày 5: Lâm sàng tạm ổn định, không sốt, tức ngực, khó thở nhẹ, rì rào phế nang giảm nhẹ hai phổi, sinh hiệu ổn định. Chụp phim Xquang phổi kiểm tra thấy hai phổi nở tốt, còn ống dẫn lưu.

Khí máu động mạch, xét nghiệm huyết học, sinh hóa :Bình thường.

Bệnh nhân được rút ống nội khí quản, tự thở ổn định, SpO2 95% Oxy nhánh 5 lít/phút.

Kết quả giải phẫu bệnh của phổi: Tăng sinh nhiều tế bào giống cơ trơn tập trung thành từng cụm nằm ở rìa các nang trong phổi, dọc theo mạch máu, bạch huyết và phế quản dẫn đến chít hẹp đường

thở, tắc nghẽn mạch bạch huyết, dày thành mạch máu, và xuất huyết. Không ghi nhận tế bào Langhans và các hình ảnh ác tính.

Hội chẩn: Dựa trên triệu chứng lâm sàng, hình ảnh học và mô bệnh học, chẩn đoán xác định LAM.

Hướng điều trị: Sirolimus và ghép phổi.

- Ngày 7: Lâm sàng ổn định, chụp Xquang ngực phổi nở tốt, rút ống dẫn lưu, bệnh nhân xuất viện và được tư vấn tới cơ sở điều trị có khả năng ghép phổi để được các chuyên gia góp ý về phương án điều trị.



Hình 02 : CT - scanner ngực phổi nở tốt, đã rút dẫn lưu khí màng phổi hai bên.

### 3. BÀN LUẬN

Bệnh LAM là một bệnh hiếm gặp và gây tử vong ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản từ 20 đến 40 tuổi. Tỷ lệ mắc LAM khoảng 1 - 2,6 /1.000.000 dân số nữ nói chung, người da trắng mắc nhiều hơn [4]. Do tỷ lệ mắc bệnh thấp, triệu chứng lâm sàng LAM giai đoạn đầu gần giống với các bệnh phổi khác và thiếu các xét nghiệm đặc hiệu nên chẩn đoán bệnh còn

gặp nhiều khó khăn. Trong trường hợp của chúng tôi, bệnh nhân đã có tiền sử tràn khí màng phổi và đã được điều trị, tuy nhiên không được chỉ định chụp HRCT phổi, do đó chưa được chẩn đoán LAM trước đây. Bệnh lý được đặc trưng bởi sự gia tăng các tế bào cơ trơn không điển hình trên khắp ngực, bao gồm nhu mô phổi, mạch máu, bạch huyết, và màng phổi, dẫn đến sự biến dạng của cấu trúc phổi, và sự suy giảm

chức năng phổi.

Vì LAM chủ yếu gặp ở phụ nữ nên hormone sinh dục nữ (Estrogen và Progesterone) có vai trò trong quá trình sinh bệnh. Các thụ thể Estrogen và Progesterone được tìm thấy trong các tế bào cơ trơn của phổi và khối u mạch máu và chức năng phổi xấu đi trong quá trình mang thai hoặc bệnh nhân sử dụng liệu pháp estrogen, ngược lại tiến triển bệnh chậm lại sau khi cắt bỏ buồng trứng hoặc mãn kinh. Tuy nhiên chưa có nghiên cứu cho điều trị nhắm vào các thụ thể nội tiết tố [4].

LAM là sự gia tăng của các tế bào không đồng nhất kiểu hình trong phổi (tế bào LAM) có đặc điểm giống tế bào cơ trơn và melanocytes bất thường có chứa đột biến ở gen TSC1 hoặc TSC2. Các gen TSC1 và TSC2 mã hóa hai protein là hamartin và tuberin, hai protein này cùng

ức chế con đường tín hiệu rapamycin (mTOR), một yếu tố điều chỉnh về kích thước và phát triển tế bào[2].

Bệnh LAM có 2 dạng: LAM tự phát và LAM kết hợp với Tuberous Sclerosis Complex (TSC) và thường xảy ra ở dạng thứ hai. Có đến 80% nữ giới có TSC bị LAM [5], 13-38% nam giới có TSC bị LAM [1]. TSC là bệnh di truyền hiếm gặp, đặc trưng bởi các khối u không phải ung thư phát triển trong não, tim, gan, thận, mắt, phổi và da. Triệu chứng chủ yếu là co giật, khuyết tật trí tuệ, chậm phát triển, bất thường hành vi, bất thường ở da, tim, gan, phổi, thận. TSC gây ra do đột biến của một trong hai gen TSC1 hoặc TSC2, với đột biến gen TSC2 chiếm ưu thế, gây ra triệu chứng nghiêm trọng hơn. Gen TSC1, TSC2 mã hóa protein hamartin và tuberin ức chế tăng trưởng khối u. [2].

*Bảng 01. Triệu chứng lâm sàng LAM [2]*

Triệu chứng	LAM tự phát	TSC-LAM
Khó thở	73 %	71%
Tràn khí màng phổi	57 %	47%
Angiomyolipomas (AML)	41 %	96%
Tràn dịch bạch huyết	20 %	14%
Ho máu	10%	3%

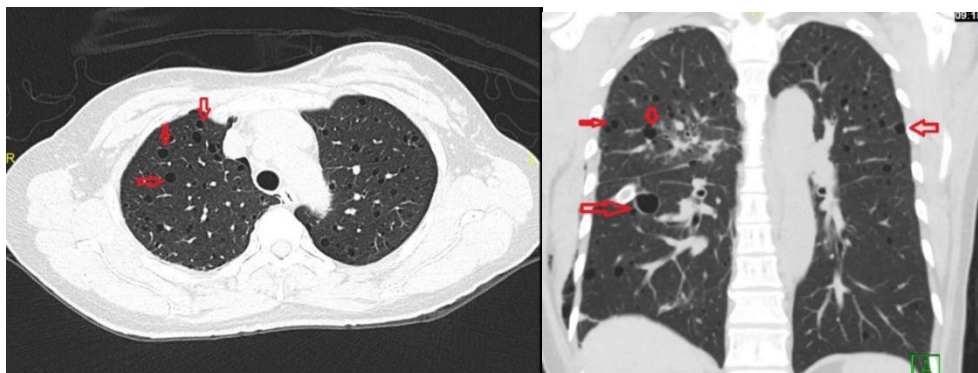
Triệu chứng chủ yếu là khó thở khi gắng sức. Bên cạnh triệu chứng chính còn các triệu chứng khác gồm tràn khí màng phổi tự phát (57%), ho ra máu (32%), u mạch máu bụng (32%), AML (29%), và tràn dịch màng phổi (12%) và ít gặp tắc nghẽn hệ thống bạch huyết (tràn dịch màng phổi bạch huyết, cổ chướng bạch huyết và

tiểu bạch huyết), xuất huyết ổ bụng do u mạch thận, gan [4]. Những triệu chứng trên xuất hiện giai đoạn sau của bệnh, nên ban đầu bệnh nhân bị LAM thường bị chẩn đoán sai và được điều trị bằng thuốc giãn phế quản. Bệnh nhân LAM dễ bị tràn khí màng phổi tự phát và tái phát nhiều lần do sự gia tăng của các cơ trơn trong phế quản,

thu hẹp đường thở và bẫy khí và bệnh nặng hơn nếu bệnh nhân mang thai [4].

Chẩn đoán bệnh LAM dựa vào Xquang ngực và CT – scanner ngực độ phân giải cao (HRCT) và sinh thiết phổi nếu cần. Hình ảnh tổn thương Xquang

ngực và HRCT thay đổi tùy thuộc vào mức độ tiến triển của bệnh thường đặc trưng bằng hình ảnh các nang nhỏ lan tỏa hai phổi, tràn khí màng phổi, tràn dịch bạch huyết.



Hình 03. Hình ảnh tổn thương nang nhỏ lan tỏa 2 phổi.

Nếu HRCT tổn thương đặc hiệu kết hợp AML, tràn dịch bạch huyết hoặc TSC là đủ chẩn đoán LAM, ngược lại nếu HRCT đặc trưng nhưng không có tổn thương ngoài phổi hoặc TSC sẽ không đủ chẩn đoán LAM. Trong trường hợp không đủ các điều kiện để chẩn đoán LAM, chúng ta có thể đo nồng độ VEGF-D trong huyết thanh, một yếu tố tăng trưởng bạch huyết tăng lên trong huyết thanh của bệnh nhân mắc LAM để hỗ trợ chẩn đoán. Với các triệu chứng lâm sàng kết hợp với kết quả nồng độ VEGF-D  $\geq 800$  pg/ml trong huyết thanh được chấp nhận để chẩn đoán LAM [3]. Sinh thiết phổi chẩn đoán xác định bệnh với sự hiện diện của một số marker đặc trưng các tế bào cơ trơn (actin, desmin hoặc HMB-45) trong đó HMB-45 là tiêu chuẩn vàng của các tế bào LAM [4].

Đo chức năng hô hấp chỉ hỗ trợ

chẩn đoán và theo dõi bệnh với rối loạn thường gặp là rối loạn thông khí tắc nghẽn hoặc hỗn hợp. Phổi bị tăng trương lực do sự gia tăng dung tích toàn phổi (TLC) và thể tích lồng ngực, bẫy khí xuất hiện nhiều do tăng thể tích khí cặn (RV) và RV / TLC, Pao<sub>2</sub> và khuếch tán carbon monoxide (DLCO) bị giảm. Tất cả các rối loạn trên làm giảm hoạt động thể lực ở hầu hết các bệnh nhân [4].

Điều trị bệnh LAM tùy vào mức độ nghiêm trọng của bệnh, bệnh nhân được chỉ định sử dụng sirolimus hoặc everolimus (thuốc ức chế mTOR) nhắm vào con đường tín hiệu rapamycin, có hiệu quả ổn định chức năng phổi và giảm các triệu chứng của bệnh nhưng phương pháp này chỉ giúp ổn định bệnh mà không chữa khỏi hoàn toàn. Ghép phổi vẫn là lựa chọn điều trị tối ưu cho bệnh nhân LAM để cải

thiện chất lượng cuộc sống của họ [4]. Ngoài ra còn có thể sử dụng thuốc giãn phế quản để hỗ trợ bệnh nhân LAM bị khó thở và đôi khi là được coi là phương pháp điều trị duy nhất mà bệnh nhân LAM cần.

#### 4. KẾT LUẬN

Liên hệ ở ca lâm sàng trên, bệnh nhân của chúng tôi là nữ, trẻ tuổi, người Châu Á nên tỷ lệ rất hiếm gặp. Tiền sử đã từng tràn khí màng phổi tự phát nhưng chưa được làm đầy đủ các xét nghiệm để chẩn đoán xác định căn nguyên. Bệnh nhân đến với chúng tôi khi đã có khó thở nặng kéo dài, tràn khí màng phổi tự phát, AML, tổn thương phổi đặc trưng trên HRCT, kết hợp với kết quả mô bệnh học chỉ điểm đủ tiêu chuẩn để chẩn đoán LAM. Với trường hợp cụ thể này, diễn biến của bệnh đã có thời gian tiến triển kéo dài (>4 năm), tổn thương mô kẽ và nang lan tỏa hai phổi nên sử dụng sirolimus không còn hiệu quả, ghép phổi là phương pháp điều trị cuối cùng để cải thiện chức năng phổi và chất lượng cuộc sống. Bệnh nhân nên được theo dõi y tế chặt chẽ như đo chức năng phổi, kiểm tra thể lực, hình ảnh học định kỳ để theo dõi tiến triển bệnh cũng như được khuyến không nên mang thai và không sử dụng các liệu pháp liên quan đến hormone sinh dục nữ.

*Kiến nghị:* Với những trường hợp nữ giới trẻ tuổi, việc chụp HRCT phổi là cần thiết đối với những trường hợp tràn khí màng phổi tự phát nhằm phát hiện sớm các tổn thương gợi ý của LAM để từ đó có định hướng điều trị sớm, làm chậm tiến

triển của bệnh, nâng cao chất lượng cuộc sống.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Adriaensen ME, Schaefer-Prokop CM, Duyndam DAC, et al (2011) Radiological evidence of lymphangioleiomyomatosis in female and male patients with tuberous sclerosis complex. *Clinical Radiology*. [PubMed] [Google Scholar] This study makes an important contribution to the epidemiology of LAM in patients with TSC. 66:625–28.
2. Angelo M. Taveira-DaSilva, Joel Moss. (2016). Epidemiology, pathogenesis and diagnosis of lymphangioleiomyomatosis. *Expert Opin Orphan Drugs*. 4(4): 369–378.
3. Chang WYC, Cane JL, Blakey JD, et al (2012). Clinical utility of diagnostic guidelines and putative biomarkers in Lymphangioleiomyomatosis. *Respiratory Research*. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar] report that of measurement of serum VEGF-D levels is a useful diagnostic tool. 13:34.
4. Jee Ah Rhee, Ajay Adial, Asma Iftikhar. (2019). Lymphangioleiomyomatosis: A Case Report and Review of Literature. 11(1):3938.
5. Ryu JH, Moss J, Beck GJ, et al (2006). The NHLBI Lymphangioleiomyomatosis Registry. Characteristics of 230 Patients at Enrollment. *Am J Respir Crit Care Med*. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar] This article reports the results from the LAM Registry study. 173:105–11.