

2022

CHẨN ĐOÁN TĂNG ÁP PHỔI MẠN DO  
THUYỀN TẮC HUYẾT KHỐI



*Admin*

*Bs. Nguyễn Hoàng Lộc*

*4/30/2022*

## **Bảng nội dung**

<b>GIỚI THIỆU</b> .....	2
<b>DỊCH TỄ</b> .....	2
<b>BỆNH NGUYÊN</b> .....	3
Tình trạng tăng đông.....	3
Các giả thuyết khác.....	3
<b>CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ</b> .....	3
Tổng quát.....	3
Bệnh thuyên tắc huyết khối mạn tính (CTED).....	4
<b>CÁC ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG</b> .....	4
Các đặc điểm lâm sàng của tăng áp phổi .....	4
Các đặc điểm lâm sàng chuyên biệt với thuyên tắc huyết khối.....	4
Hình ảnh học lồng ngực .....	5
<b>ĐÁNH GIÁ CHẨN ĐOÁN</b> .....	6
Nghĩ ngờ CTEPH trong khi đánh giá một bệnh nhân có tăng áp phổi .....	7
Kỹ thuật Scan thông khí tưới máu phổi.....	8
Chụp CT động mạch phổi (CTPA).....	9
Digital subtraction pulmonary angiography (chụp mạch máu phổi xóa nền).....	10
<b>CHẨN ĐOÁN</b> .....	10
Tiêu chuẩn chẩn đoán – việc chẩn đoán CTEPH đòi hỏi phải thỏa mãn cả 2 tiêu chí sau: .....	10
Lưu đồ tiếp cận chẩn đoán CTEPH.....	11

# Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations and diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension

**Author:** Peter F Fedullo, MD

**Section Editors:** Jess Mandel, MD, Nestor L Muller, MD, PhD

**Deputy Editor:** Geraldine Finlay, MD

Contributor Disclosures

All topics are updated as new evidence becomes available and our peer review process is complete.

**Literature review current through:** Mar 2022. | **This topic last updated:** Mar 11, 2022.

## GIỚI THIỆU

Tăng áp phổi do thuyên tắc huyết khối mạn tính (CTEPH - Chronic thromboembolic pulmonary hypertension) là một tình trạng tăng áp phổi gây ra do tắc nghẽn động mạch phổi vì bệnh lý thuyên tắc huyết khối không được điều trị tốt. CTEPH là một biến chứng muộn của bệnh lý thuyên tắc phổi cấp và được phân vào nhóm thứ 4 (vd, tăng áp phổi gây ra do tắc nghẽn động mạch phổi). Việc nhận ra và chẩn đoán xác định CTEPH gây ra tăng áp phổi là điều rất quan trọng, bởi vì chiến lược điều trị sẽ khác nếu nguyên nhân gây tăng áp phổi không phải do CTEPH.

Tần suất, bệnh nguyên, các đặc điểm lâm sàng, và chẩn đoán CTEPH sẽ được thảo luận kỹ trong bài này. Còn điều trị CTEPH sẽ được bàn luận trong một chuyên đề khác.

Tiếp cận được nhấn mạnh trong bài này, nhất quán hoàn toàn với các hướng dẫn được công bố bởi nhiều hiệp hội quốc tế.

## DỊCH TỄ

Tỷ lệ chính xác CTEPH không được biết rõ, nhưng ước tính sẽ rơi vào giữa 1 và 5% giữa các bệnh nhân sống sót được sau khi điều trị thuyên tắc phổi cấp (PE).

- Một chuỗi các nghiên cứu hồi cứu, đã báo cáo trong số 899 bệnh nhân với PE, xấp xỉ khoảng 1% sẽ rơi vào CTEPH.
- Ngược lại, 2 nghiên cứu tiền cứu lại báo cáo rằng con số bệnh nhân bị CTEPH rơi vào giữa 3.8 đến 4.8% khi theo dõi họ sau khi trải qua PE với thời gian theo dõi là 2 năm.
- Một hồi quan lại 16 nghiên cứu đã đề nghị ra con số 0.5% trong dân số chung và 3% với các bệnh nhân sống sót được sau khi mắc PE.

Trong các bệnh nhân với PE cấp, việc xuất hiện biến chứng CTEPH khá hiếm sau 2 năm theo dõi.

## BỆNH NGUYÊN

Đã từng có những ý kiến cho rằng CTEPH có thể sẽ là bệnh cảnh cuối cùng của thuyên tắc phổi không điều trị hoặc điều trị không tốt. Dĩ nhiên, cho đến bây giờ, người ta vẫn không thể biết được là tại sao vài bệnh nhân bị PE cấp lại xuất hiện biến chứng CTEPH trong khi vài bệnh nhân khác lại không. Giả thuyết phổ biến nhất đó là CTEPH có thể liên quan với một tình trạng tăng đông nhưng vẫn có nhiều giả thuyết khác nữa lại nói khác.

## Tình trạng tăng đông

Nhiều nghiên cứu đã đề xuất một tình trạng tăng đông có thể là nguyên nhân cho CTEPH trên vài bệnh nhân. Các nghiên cứu quan sát đã tìm thấy giá trị tăng của yếu tố VIII (định nghĩa là  $>230$  IU/dL) trên các bệnh nhân với CTEPH khi so với nhóm chứng (41 so với 5%). Thêm nữa, các kháng thể kháng phospholipid, đã được tìm thấy trên 10-20% bệnh nhân với CTEPH. Dĩ nhiên, không phải tất cả các bất thường về tăng đông đều gây ra CTEPH. Ví dụ như, hoạt hóa đề kháng Protein C hoặc bất thường trong hoạt động ly giải fibrin không phải lúc nào cũng được tìm thấy trên các bệnh nhân CTEPH và ít hơn 1% bệnh nhân với CTEPH có giảm yếu tố antithrombin, protein C, hoặc protein S. Tương tự, các nghiên cứu khác đã báo cáo không tìm thấy sự khác biệt nào trong yếu tố V Leiden hoặc Prothrombin G20210A (PT) trên các bệnh nhân với CTEPH so với các bệnh nhân bị PE nhưng không có biến chứng CTEPH.

## Các giả thuyết khác

- Một giả thuyết khác đó là cơ chế ly giải fibrin nội sinh bị suy giảm bởi tuổi tác, độ lớn hoặc vị trí của cục huyết tắc.
- Giả thuyết khác là các bệnh nhân CTEPH có các đột biến fibrin đề kháng lại với việc ly giải qua trung gian plasmin

## CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ

Mặc dù, nhiều yếu tố nguy cơ của CTEPH đã được chỉ ra trên các bệnh nhân với thuyên tắc phổi cấp, nhưng vẫn không có yếu tố nguy cơ nào là đủ lớn để có thể đưa nó vào loại nguy cơ cần tầm soát thường qui cho biến chứng CTEPH. Chúng tôi đưa ra đề xuất rằng, các bệnh nhân PE mà có khó thở mới phát hoặc khó thở dai dẳng hoặc khó thở không thể vận động thể lực sau 3 tháng sử dụng kháng đông nên được theo dõi bằng các xét nghiệm nhằm vào việc tìm ra biến chứng của cả bệnh thuyên tắc huyết khối mạn (chronic thromboembolic disease (CTED)) và CTEPH

Trong khi một lưu đồ (sử dụng điện tim đồ và BNP, không có siêu âm tim) đã được sử dụng để loại trừ CTEPH trên các bệnh nhân có triệu chứng sau khi mắc PE, nó cần được thông qua và nó cũng không thể loại được các tình trạng khác như bệnh huyết khối mạn hoặc tăng áp phổi do gắng sức, mà có thể điều trị được.

## Tổng quát

Nhiều nghiên cứu quan sát nhỏ đã mô tả các yếu tố tiên lượng về việc sẽ bùng lên biến chứng CTEPH sau khi mắc PE. Một nghiên cứu đã đề xuất rằng, trong các bệnh nhân với PE cấp, rối loạn chức năng thất phải có thể là một yếu tố tiên lượng độc lập cho việc hình thành biến chứng CTEPH. Bên cạnh đó, các nghiên cứu khác đã báo cáo tỷ lệ hình thành biến chứng CTEPH trên nhóm bệnh nhân này lên đến 3%, bất chấp là đã có điều trị tiêu sợi huyết. Các yếu tố nguy cơ khác gồm, PE không yếu tố thúc đẩy, chậm trễ chẩn đoán biến cố cấp tính (vd 2 tuần), cục huyết khối lớn, có các lần tái phát thuyên tắc, rối loạn thrombophilic (vd như hội chứng kháng phospholipid), shunt nhĩ thất, có đường truyền tĩnh mạch hoặc máy tạo nhịp đặt trong người lâu ngày, bệnh sử ung thư, các rối loạn về viêm đường ruột, cắt lách, viêm tủy xương mạn tính.

## **Bệnh thuyên tắc huyết khối mạn tính (CTED)**

Một cộng đồng các bệnh nhân đã được tìm thấy với không có khả năng gắng sức hậu thuyên tắc (post-embolic exercise intolerance) và bằng chứng về bệnh thuyên tắc huyết khối mạn nhưng lại không có các bằng chứng về tăng áp phổi khi nghỉ. Tình trạng này được gọi bằng cái tên “bệnh lý thuyên tắc huyết khối mạn tính (“chronic thromboembolic disease (CTED)”) hoặc “hội chứng hậu thuyên tắc phổi” (“post-PE syndrome”) và có thể ảnh hưởng đến bệnh nhân với một số lượng lớn hơn nhiều so với các bệnh nhân CTEPH. Liệu rằng, CTED có thể phân biệt với CTEPH bằng CT scan hay không thì vẫn chưa được biết rõ.

Việc không thể gắng sức được nữa có thể liên quan với tăng khoảng chết thông khí gây ra do tắc nghẽn mạch máu phổi và/hoặc rối loạn chức năng thất phải và giới hạn mức cung lượng tim tối đa khi gắng sức.

Tiếp cận nào là tối ưu để điều trị CTED cho tới nay vẫn chưa rõ. Trong một nghiên cứu 1019 bệnh nhân với phương pháp phẫu thuật cắt bỏ lớp nội mạc mạch máu phổi, 42 bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn huyết động cho CTED (vd, áp lực đm phổi trung bình dưới 20mmHg). Không có ca nào tử vong và tất cả bệnh nhân đã cho biết có cải thiện rõ rệt về triệu chứng và các hoạt động chức năng.

## **CÁC ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG**

### **Các đặc điểm lâm sàng của tăng áp phổi**

Các bệnh nhân bị CTEPH sẽ thường xuyên có các triệu chứng của tăng áp phổi, điển hình là họ sẽ than khó thở ngày càng tiến triển và không thể gắng sức như trước. Thành thạo, các bệnh nhân mà ráng chịu đựng được lâu hơn cho đến khi nhập viện thì sẽ hiện lên với một triệu chứng cơ năng và thực thể của suy thất phải, như phù ngoại biên, đau ngực khi gắng sức, ngất, hoặc sấp ngất.

### **Các đặc điểm lâm sàng chuyên biệt với thuyên tắc huyết khối**

Riêng cho CTEPH, nhiều bệnh nhân sẽ cho bạn một bệnh sử họ đã từng bị PE hoặc một bệnh sử với các sự kiện họ bị thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch cấp tính (VTE) dai dẳng (ví dụ như đau ngực kiểu màng phổi, khó chịu ở chi dưới, hoặc một viêm phổi không điển hình kéo dài) nhiều tháng đến nhiều năm trước khi họ bị khó thở. Dĩ nhiên, bệnh sử VTE có thể không thấy trong 38% bệnh nhân. Bệnh

nhân không có VTE là điều không cần quá ngạc nhiên, do có nhiều nghiên cứu lớn đã cho thấy nó thường bị bỏ sót. Chính vì vậy, bác sĩ nên nhớ và tìm các câu hỏi gợi ý chẳng hạn như đã từng nhập viện? hoặc đã từng có các thủ thuật gì không?

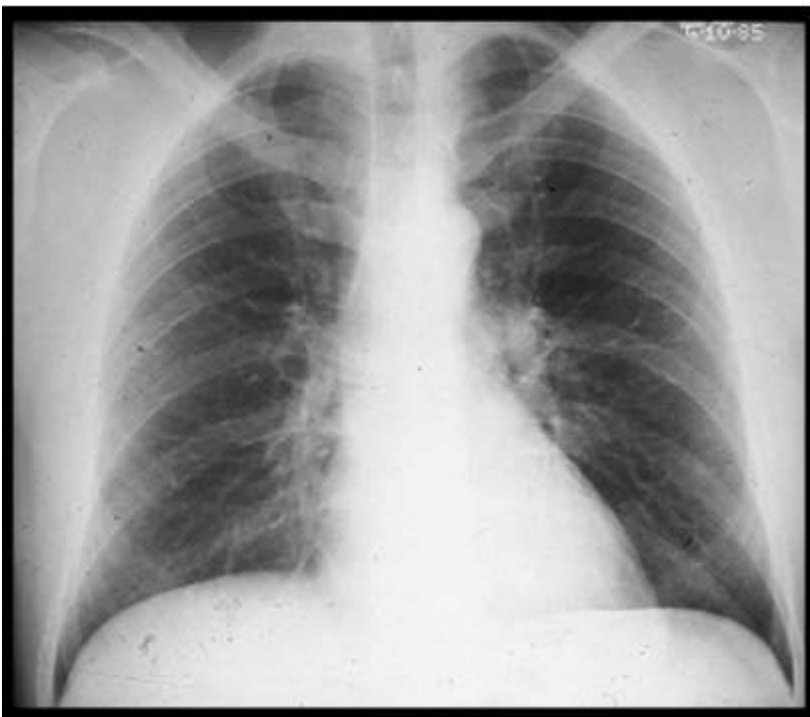
Một đặc điểm lâm sàng độc nhất vô nhị sẽ được tìm thấy ở vài bệnh nhân CTEPH đó là sự hiện diện của một tiếng rù của dòng chảy mạch máu khi nghe các vùng ở phổi. Tiếng này hình thành do sự chảy hỗn loạn của dòng máu khi nó chảy qua điểm tắc nghẽn, và theo thống kê, nó sẽ được phát hiện trên khoảng 30% bệnh nhân với CTEPH. Việc phát hiện sẽ dễ dàng hơn khi nghe phổi từ phía sau lưng và chỉ có thể nghe được nghi bệnh nhân hít vào và giữ hơi lại. Triệu chứng này không tìm thấy trên các bệnh nhân tăng áp phổi do nguyên nhân khác.

### **Hình ảnh học lồng ngực**

Riêng cho CTEPH, bệnh lý thuyên tắc phổi có thể gây ra các vùng giảm tưới máu và/hoặc tăng tưới máu, cũng như có thể nhìn thấy các hình ảnh giống bệnh màng phổi một bên hay cả 2 bên phổi. Dĩ nhiên trong nhiều trường hợp, hình ảnh học lồng ngực có thể bình thường hoặc đơn giản là không chuyên biệt cho tăng áp phổi.(xem hình)



Xquang phổi trên bệnh nhân bệnh lý thuyên tắc huyết khối mạn cho thấy các động mạch phổi ở trung tâm không đều, lớn với giảm tưới máu thùy dưới phổi trái



Xquang phổi bình thường

## ĐÁNH GIÁ CHẨN ĐOÁN

Chẩn đoán CTEPH thường bị bỏ sót bởi vì triệu chứng không đặc hiệu của tăng áp phổi và tỷ lệ thấp xuất hiện biến chứng CTEPH trên bệnh nhân với thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE).

Một khi CTEPH bị nghi ngờ, chúng tôi đề xuất việc tiếp cận theo từng bước để chẩn đoán cũng như xem xét bệnh nhân phù hợp để phẫu thuật ngoại khoa, khi mà CTEPH đã được chẩn đoán xác định.

(lưu đồ 1). Tiếp cận này bao gồm việc tầm soát kiểm tra sự thông khí tưới máu (V/Q), CT mạch máu phổi nếu như có chỉ định, catheter tim phải, chụp mạch máu phổi có cản quang.

Chẩn đoán phụ thuộc vào sử dụng hình ảnh cản quang (vd như CTPA và chụp mạch máu phổi cản quang) để xác định thuyên tắc huyết khối mạn tính ở các mạch máu gần cũng như xa rốn phổi.

### **Nghi ngờ CTEPH trong khi đánh giá một bệnh nhân có tăng áp phổi**

Xét nghiệm kiểm tra việc tăng áp phổi bao gồm: siêu âm tim, test chức năng phổi, Scan tỷ lệ thông khí tưới máu phổi, CT ngực, và RHC (right heart catheterization). CTEPH có thể bị nghi ngờ trong khi làm các xét nghiệm vừa nêu (vd như bất tương xứng thông khí tưới máu khi scan, thấy cục huyết khối tắc nghẽn trên phim CT, bệnh sử đã bị VTE từ trước).

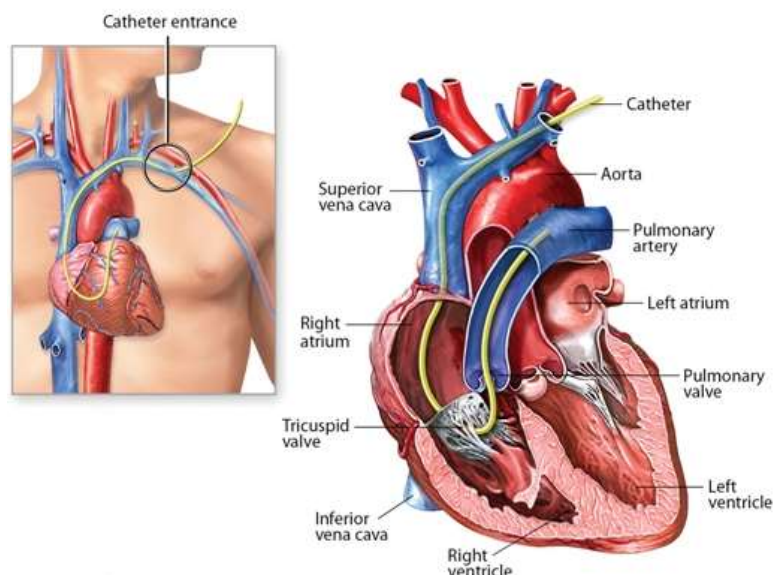
Nên nghi ngờ cao là CTEPH trên các bệnh nhân khó thở và/hoặc không thể gắng sức hoặc các bệnh nhân có tăng áp phổi với các đặc điểm sau:

- Tiền căn VTE
- Các triệu chứng cứ tồn tại dai dẳng kèm theo đã có VTE từ lâu
- Các yếu tố nguy cơ mắc VTE
- Các yếu tố nguy cơ mắc CTEPH do VTE (như đã trình bày ở phần trên)

Nếu như CTEPH bị nghi ngờ trước khi RHC được thực hiện và có bằng chứng của bệnh thuyên tắc huyết khối được nghi ngờ bằng Scan V/Q hoặc đã được xác định bằng CTPA, chúng tôi ủng hộ việc nên hội chẩn với các bệnh viện chuyên về CTEPH, mà có thể thực hiện được các kỹ thuật như: RHC (right heart catheterization), chụp mạch máu phổi, và can thiệp phẫu thuật.

Trên một số bệnh nhân nhất định, RHC khi nghi ngờ có thể chỉ cho ra kết quả với tỷ lệ thấp mức độ tăng áp phổi. Trong tình huống này, chúng tôi thi thoảng sẽ làm lại việc đặt catheter để đo sau khi bệnh nhân đã được cho gắng sức trong một khoảng thời gian ngắn.

Figure 1. Right Heart Catheterization



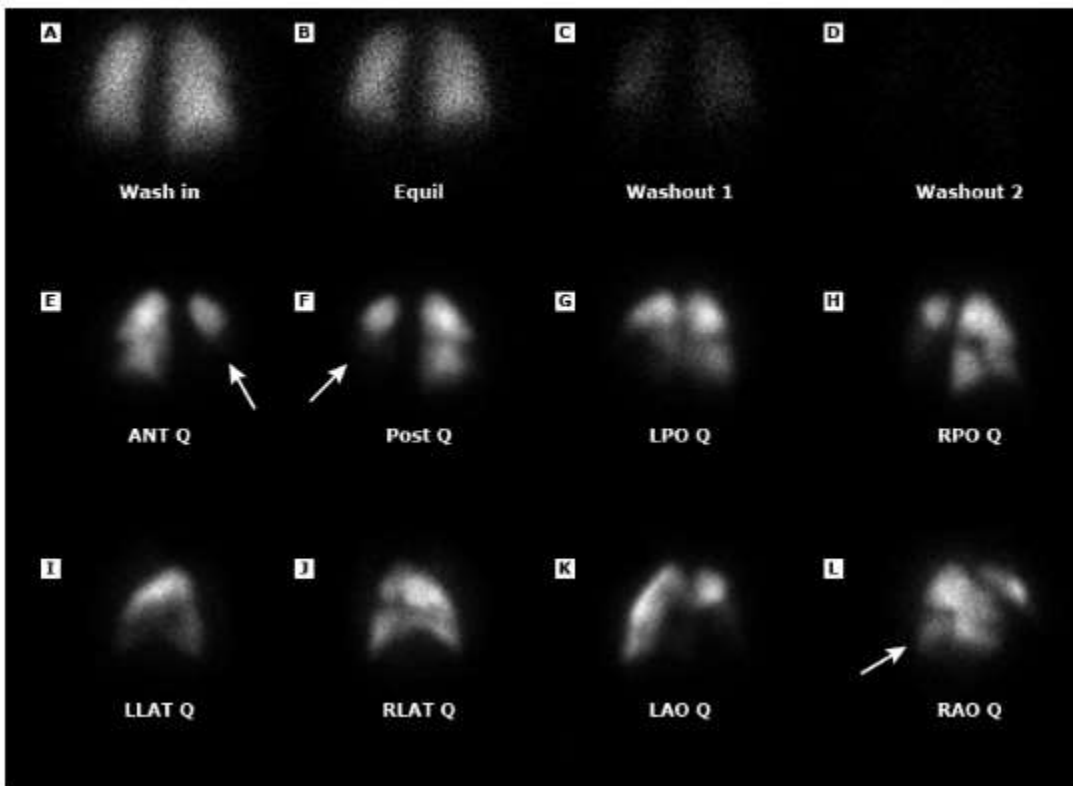


## Kỹ thuật Scan thông khí tưới máu phổi

Trên các bệnh nhân được chẩn đoán tăng áp phổi giai đoạn sớm, hoặc các bệnh nhân đang nghi ngờ CTEPH, chúng tôi đề xuất sử dụng scan V/Q phổi là kỹ thuật hình ảnh đầu tiên.

Bằng chứng của bệnh phổi thuyên tắc huyết khối mạn tính được nhìn thấy trên scan V/Q ở ít nhất 1 (thường nhiều hơn 1) thùy phổi hoặc bất tương hợp thông khí tưới máu lớn (hình 2). Một scan V/Q mà kết quả cho ra bình thường có thể giúp loại trừ một cách chính xác bệnh thuyên tắc huyết khối mạn tính với độ nhạy từ 96 đến 97% và độ đặc hiệu 90 đến 95%.

### Ventilation perfusion scanning findings of chronic thromboembolic pulmonary hypertension



*Scan V/Q trên một bệnh nhân có bệnh tăng áp phổi mạn tính do thuyên tắc huyết khối. Scan thông khí thì bình thường (A-D). Nhiều bất tương xứng và giảm tưới máu hiện ra ở vùng trước đáy thùy dưới phổi phải và toàn bộ thùy dưới phổi trái và thùy lưới (các mũi tên).*

Scan V/Q là một công cụ hữu ích để phân biệt các loại tắc nghẽn mạch máu lớn, gần (ví dụ tăng áp phổi nhóm 4 như CTEPH hoặc sarcoma động mạch phổi) với các mạch máu nhỏ ở vị trí xa như là tăng áp động mạch phổi nhóm 1 mà thường sẽ bình thường hoặc một hình ảnh tưới máu lốm đốm đặc trưng của giảm tưới máu các động mạch dưới phân thùy.

Dĩ nhiên, ở các bệnh nhân với CTEPH, Scan V/Q cũng có những hạn chế:

- Scan V/Q có thể cho ra kết quả sai của các tắc nghẽn mạch máu phổi lan rộng. Các tuần hoàn bàng hệ có thể cho phép chất đồng vị phóng xạ chạm đến các vùng ngoại biên của phổi. Các vùng này khi đó trên phim sẽ hiện lên là những vùng bình thường hoặc có thể là những vùng giảm tưới máu bất chấp dòng máu đến.
- V/Q Scan có độ nhạy nhưng không đặc hiệu. Bất kỳ một bệnh nào đó tiến triển gây tắc dòng chảy mạch máu phổi mà không có tắc nghẽn tương xứng với thông khí có thể cho ra kết quả giảm thông khí tưới máu. Các rối loạn tăng áp phổi khác có thể cũng gây ra giảm tưới máu phân thùy trên V/Q scan bao gồm: sarcoma động mạch phổi, bệnh lý tắc nghẽn tĩnh mạch phổi, viêm trung thất xơ hóa, viêm mạch máu phổi lớn, và các chèn ép ngoại lai lên mạch máu phổi. (bảng 2)

### Chụp CT động mạch phổi (CTPA)

Ở các bệnh nhân mà scan V/Q gợi ý là CTEPH, chúng tôi tiếp theo sẽ thực hiện CT động mạch phổi. Mục đích chính khi thực hiện CTPA đó là loại trừ các nguyên nhân khác (u động mạch phổi, xơ hóa đm phổi, viêm trung thất xơ hóa). Thêm nữa, CTPA có thể xác định sự có mặt của bệnh lý thuyên tắc huyết khối và giúp xác định các ca nào cần phẫu trị.

Các dấu hiệu chuyên biệt trên CTPA bao gồm



*CT mạch máu phổi trên bệnh nhân tăng áp phổi mạn do thuyên tắc huyết khối. Cục huyết khối xuất hiện bên trong nhánh chính động mạch phổi phải (mũi tên)*

Hình ảnh các động mạch phế quản trở nên lớn hơn bình thường sẽ là dấu hiệu được nhìn thấy trên phần đông bệnh nhân có tình trạng tắc nghẽn động mạch phổi mạn tính.

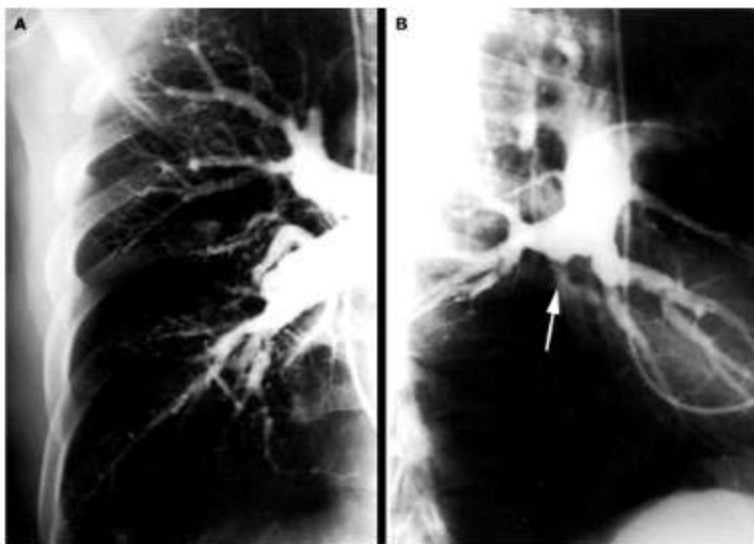
Hạn chế của CTPA lồng ngực bao gồm các vấn đề sau:

- CTPA ít nhạy hơn khi so với scan V/Q. Do đó, một CT scan âm tính không thể loại trừ được CTEPH.

- CTPA là công cụ đặc biệt yếu kém trong phát hiện thuyên tắc huyết khối ở mức độ phân thùy, là mức độ mà hiện nay là cần phải can thiệp ngoại khoa
- CTPA không thể phân biệt tắc cấp hay tắc mạn.

### Digital subtraction pulmonary angiography (chụp mạch máu phổi xóa nền)

Trên các bệnh nhân mà V/Q scan và CTPA nghi ngờ CTEPH, chụp tôi sẽ thực hiện xét nghiệm chụp mạch máu phổi xóa nền (DSPA), đây được xem là tiêu chuẩn vàng chẩn đoán CTEPH và công cụ để quyết định xem bệnh nhân có cần can thiệp ngoại khoa hay không (hình)



### Chẩn đoán

**Tiêu chuẩn chẩn đoán** – việc chẩn đoán CTEPH đòi hỏi phải thỏa mãn **cả 2 tiêu chí sau**:

- **Sự hiện diện của tăng áp phổi**  
Được xác định bằng đo áp lực động mạch phổi (>20mmHg) bằng catheter tim phải đo lúc nghỉ và kháng trở mạch máu phổi  $\geq 3$  đơn vị Wood (>240 dynes mỗi giây mỗi cm-5) , không có tăng áp lực mao mạch phổi bít (PCWP; ie, PCWP is  $\leq 15$  mmHg).
- **Sự hiện diện của tắc nghẽn do thuyên tắc huyết khối mạch máu phổi đoạn gần hoặc đoạn xa**

## Lưu đồ tiếp cận chẩn đoán CTEPH

Nghi ngờ CTEPH trên bệnh nhân với tăng áp phổi đã biết

Các dấu hiệu nghi ngờ như sau:

- Khó thở tiến triển và không thể gắng sức
- Tiền sử có tăng áp phổi
- Có các yếu tố nguy cơ thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch
- nghe được tiếng dòng chảy mạch máu phổi
- Có các vùng giảm tưới máu hoặc tăng tưới máu trên phim Xquang

Thực hiện xét nghiệm V/Q scan

V/Q scan có chỉ ra các điều sau đây không?

- Một kiểm khuyết thông khí tưới máu mức độ phân thùy hoặc lớn hơn
- Hoặc**
- Có kiểm khuyết về thông khí tưới máu từ trên 2 hạ phân thùy trở lên

YES

NO

Chụp CT mạch máu phổi

CT có cho thấy các nguyên nhân gây bất thường V/Q mà không phải do thuyên tắc huyết khối hay không? (u, xơ trung thất...)

YES

NO

**Không giống CTEPH**

Điều trị bệnh nguyên nghi ngờ và nếu có chỉ định, hội chẩn bs chuyên khoa

Hội chẩn chụp DSA để chẩn đoán xác định

Có một hay nhiều hơn các đặc điểm sau:

- Pouch defects
- Các mạng đm phổi
- Intimal irregularities
- Hẹp đột ngột của các đm chính
- Tắc nghẽn mạch máu thùy hoặc phân thùy tại gốc của chúng và không có dòng máu đến nuôi các phân thùy mà bình thường phải được tưới bởi các mạch máu đó

YES

NO

**CTEPH**

**Không giống CTEPH**