

BÁO CÁO CA BỆNH VI SỎI PHẾ NANG CÓ TÍNH CHẤT GIA ĐÌNH LIÊN QUAN ĐẾN ĐỘT BIẾN GEN SLC34A2

Nguyễn Thị Diệu Thúy¹, Phạm Thu Nga¹

Lê Thị Hồng Hạnh² và Phan Văn Nhã^{1,✉}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Nhi Trung ương

Vi sỏi phế nang là một bệnh lý hô hấp mạn tính rất hiếm gặp. Bệnh đặc trưng bởi tổn thương lan tỏa, ưu thế ở thùy giữa và dưới 2 phổi do lắng đọng canxi và phosphat trong phế nang. Biểu hiện lâm sàng thường kín đáo, ít triệu chứng, có thể được phát hiện tình cờ hoặc khi bệnh tiến triển gây thiếu oxy hay biểu hiện bệnh lý tim mạch do hô hấp. Chúng tôi báo cáo một trường hợp trẻ trai 5 tuổi không có triệu chứng hô hấp, tình cờ phát hiện tổn thương phổi nặng lan tỏa 2 bên khi chụp X-quang tim phổi. Trẻ được chẩn đoán và điều trị viêm phổi nhưng tổn thương X-quang không cải thiện. X-quang tim phổi và cắt lớp vi tính lồng ngực có tổn thương dạng kẻ kèm lắng đọng vôi hóa lan tỏa ưu thế thùy giữa và dưới 2 phổi. Căn nguyên nhiễm trùng được loại trừ bằng các xét nghiệm dịch rửa phế quản phế nang. Trẻ được chẩn đoán xác định bệnh vi sỏi phế nang khi mang gen đột biến đồng hợp tử lặn SLC34A2.

Từ khóa: Vi sỏi phế nang, trẻ em, SLC34A2.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Vi sỏi phế nang (PAM – pulmonary aveolar microlithiasis) là một bệnh lý di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường hiếm gặp với đặc trưng bởi sự lắng đọng lan tỏa vi sỏi canxi-phosphat trong phế nang. Gen SLC34A2 nằm trên cánh ngắn của nhiễm sắc thể 4 (4p15.2), mã hóa protein vận chuyển natri-phosphat, NaPi-2b có nhiều ở phế bào 2. Đột biến gen SLC34A2 gây thiếu hụt khả năng tái hấp thu phosphat trong khoang phế nang, tạo điều kiện hình thành vi sỏi vôi hóa.¹ Bệnh được mô tả đầu tiên năm 1686 bởi nhà khoa học Malpighi người Ý. Đến năm 1933, bệnh được đặt tên là PAM bởi Pühr. Cho tới năm 2015, chỉ có 1022 bệnh nhân mắc PAM được báo cáo trong nghiên cứu tổng quan

hệ thống của Giuseppe Castellana và cộng sự. Nghiên cứu đã cung cấp một số thông tin chi tiết về đặc điểm dịch tễ học và lâm sàng của PAM, chú ý tới các khía cạnh di truyền, lâm sàng, chẩn đoán và điều trị.² Bệnh nhân mắc PAM thường có phân ly lâm sàng – bất thường chẩn đoán hình ảnh. Bệnh thường tiến triển chậm, hay được phát hiện tình cờ khi thăm dò chẩn đoán hình ảnh do bệnh nhân ít có triệu chứng rõ rệt trong giai đoạn sớm. Khi bệnh tiến triển hoặc tổn thương nghiêm trọng, bệnh nhân có thể xuất hiện các triệu chứng như khó thở, tím tái, ngón tay dùi trống, ho khan, đau ngực, ho máu rải rác, suy nhược, làm ảnh hưởng đáng kể chất lượng cuộc sống.³

Do tính chất hiếm gặp của bệnh, chẩn đoán vi sỏi phế nang gặp nhiều thách thức, đặc biệt trong giai đoạn sớm. Hình ảnh X-quang tim phổi và cắt lớp vi tính lồng ngực đóng vai trò quan trọng hỗ trợ chẩn đoán bệnh, với hình ảnh đặc trưng là các nốt vôi hóa nhỏ lan tỏa

Tác giả liên hệ: Phan Văn Nhã

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: phanvannha@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 17/03/2025

Ngày được chấp nhận: 11/05/2025

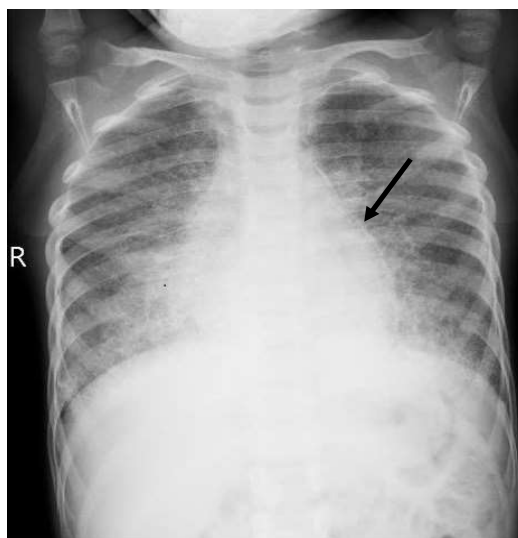
hai bên phổi, ưu thế ở thùy giữa và dưới. Hiện nay, chưa có phương pháp điều trị đặc hiệu cho PAM, tiên lượng phụ thuộc vào mức độ tiến triển của bệnh.

Chúng tôi báo cáo một trường hợp trẻ trai, 5 tuổi, chuyển tới Bệnh viện Nhi Trung ương vì tình cờ phát hiện tổn thương phổi nặng lan tỏa, kém đáp ứng với điều trị kháng sinh của tuyến trước. Qua đây, bài viết nhấn mạnh tầm quan trọng của việc nhận diện sớm bệnh lý hiếm gặp này, giúp các bác sĩ lâm sàng có chiến lược theo dõi và can thiệp phù hợp, nhằm cải thiện tiên lượng cho bệnh nhân.

II. GIỚI THIỆU CA BỆNH

Trẻ trai, 5 tuổi, tiền sử không mắc các bệnh lý hô hấp tái diễn trước đó. Đợt này, cách vào viện khoảng 3 tháng, trẻ đi khám vì đau bụng, tiêu chảy, không ho, không khó khè, không khó thở

tại bệnh viện tuyến trước, tình cờ phát hiện tổn thương phổi trên X-quang. Trẻ được chẩn đoán và điều trị viêm phổi bằng kháng sinh tĩnh mạch 1 tuần. Các tổn thương trên X-quang không cải thiện, chuyển Bệnh viện Phổi Trung ương, chẩn đoán viêm phổi kẽ và loại trừ lao, chuyển Bệnh viện Nhi Trung ương. Khám vào viện: Trẻ không ho, không khó khè, tự thở SpO_2 99%, tần số thở 25 lần/phút, không co kéo các cơ hô hấp. Lồng ngực cân đối, không biến dạng, không có biểu hiện ngón tay dùi trống, móng tay khum. Phổi thông khí đều 2 bên, không có tiếng ran bất thường. Tim đều, không có tiếng bệnh lý, huyết động ổn định. Thể trạng suy dinh dưỡng nhẹ cân ($-2\text{SD} < \text{cân nặng } 13,0\text{kg} < -3\text{SD}$); thấp còi nặng (chiều cao $100,0\text{cm} < -3\text{SD}$). Không biến dạng xương. Các cơ quan, bộ phận khác chưa phát hiện bất thường.

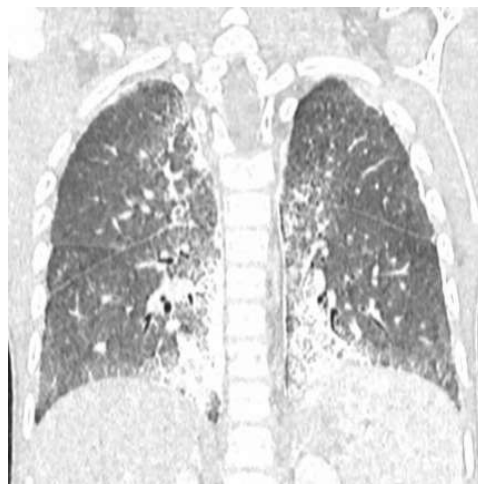
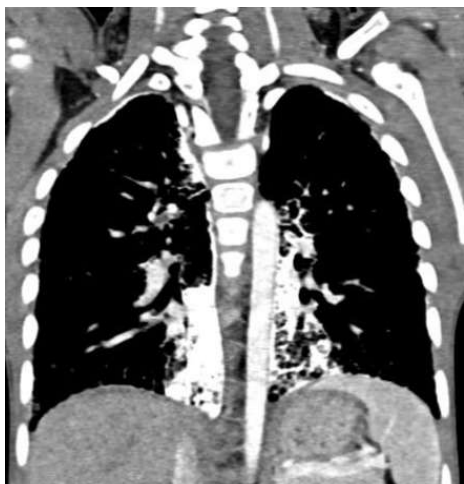


Hình 1. X-quang tim phổi thẳng của bệnh nhân tại thời điểm nhập viện

X-quang có tổn thương phổi dạng kẽ lan tỏa 2 bên, tập trung chủ yếu ở thùy giữa và dưới. Xét nghiệm cơ bản: bạch cầu $7,41 \text{ G/L}$; bạch cầu trung tính $42,2\%$; bạch cầu lympho $46,2\%$; bạch cầu ưa axit $3,1\%$; Hgb 129 g/L ; tiểu cầu 412 G/L ; CRP $0,20 \text{ mg/L}$; ure $4,2 \text{ mmol/L}$;

creatinin $40,3 \text{ } \mu\text{mol/L}$; GOT/GPT $32,6/16,0 \text{ IU/L}$; IgG/IgM/IgA $9,01/1,42/0,83 \text{ g/L}$.

Chúng tôi tiến hành chụp cắt lớp vi tính lồng ngực có tiêm thuốc cản quang để đánh giá chi tiết hơn đặc điểm tổn thương phổi.



Hình 2. Hình ảnh cắt lớp vi tính lồng ngực có tiêm thuốc cản quang của bệnh nhân

Cắt lớp vi tính lồng ngực cho thấy hình ảnh tổn thương khoảng kẽ lan tỏa 2 phổi, lắng đọng vôi hóa thùy giữa và dưới 2 bên, xu hướng trung tâm, cạnh cột sống. Xét nghiệm đánh giá chuyển hóa canxi bằng máu có chống đông của bệnh nhân: canxi toàn phần 2,3 mmol/L; canxi ion hóa 1,01 mmol/L; phospho 1,72 mmol/L; Mg 1,03 mmol/L; ALP 186,01 U/L; PTH 34,0 ng/L; 25OH vitamin D 55,46 nmol/L; canxi niệu 1,22 mmol/L; phospho niệu 21,5 mmol/L với creatinin niệu 12436mcmol/L. X-quang xương dài không phát hiện tình trạng khuyết xương, biến dạng xương hay dấu tích gãy xương cũ.

Trẻ được nội soi phế quản lấy dịch rửa phế quản phế nang làm xét nghiệm. Nội soi phế quản không ghi nhận bất thường cấu trúc đường thở, dịch rửa phế quản phế nang trong: số lượng tế bào có nhân 402 TB/mcL, bạch cầu trung tính 3%, bạch cầu lympho 14%, tế bào biểu mô 82%; xét nghiệm căn nguyên vi

sinh như lao, nấm *Aspergillus*, *pneumocystis carinii*, CMV, *Mycoplasma pneumoniae* âm tính; phẫu đồ giải phẫu bệnh thấy đa dạng các dòng tế bào viêm gồm lympho bào, đại thực bào, bạch cầu trung tính, không thấy có tế bào ác tính. Không tìm thấy tinh thể vôi hóa trên phẫu đồ.

Các thành viên trong gia đình được chỉ định chụp X-quang tim phổi để tìm hiểu căn nguyên bệnh lý có tính chất gia đình. Hình ảnh X-quang phổi của bố và mẹ trẻ không ghi nhận các bất thường. 2 em ruột của trẻ (em gái 3 tuổi và em trai 18 tháng) có các tổn thương tương tự với trẻ trên X-quang phổi, nên được tiến hành chụp cắt lớp vi tính lồng ngực. Trên phim cắt lớp vi tính lồng ngực có tiêm thuốc cản quang, cả 2 em của bệnh nhân có tổn thương lắng đọng vôi hóa, ưu thế thùy dưới phổi trái, mức độ ít hơn so với bệnh nhân, em gái 3 tuổi có tổn thương nhiều hơn em trai 18 tháng.



Hình 3. Hình ảnh cắt lớp vi tính lồng ngực có tiêm thuốc cản quang của em gái bệnh nhân



Hình 4. Hình ảnh cắt lớp vi tính lồng ngực có tiêm thuốc cản quang của em trai bệnh nhân

Trẻ được phân tích di truyền, khảo sát nhóm gen gây bệnh phổi mô kẽ, phát hiện 01 biến thể đồng hợp tử chưa được báo cáo trên ClinVar (phân lớp có khả năng gây bệnh theo hướng dẫn phân lớp biến thể của Hiệp hội di truyền Y Khoa Hoa Kỳ ACMG) trên gen *SLC34A2* (dạng di truyền lặn). Với đặc điểm lâm sàng, tổn thương phổi trên cắt lớp vi tính lồng ngực

và đột biến gen *SLC34A2*, trẻ được chẩn đoán xác định mắc PAM.

Trẻ được thiết lập chẩn đoán PAM. Cho đến nay, trên thế giới chưa có phương pháp điều trị được xác định có hiệu quả với PAM, nên chúng tôi cung cấp kiến thức, tư vấn di truyền và theo dõi bệnh nhân định kỳ. Hiện tại, sức khỏe của bệnh nhân tương đối ổn định.

KẾT QUẢ

Gen	Dạng di truyền	Đồng/Dị hợp	Vị trí	Thay đổi Nucleotit/ Protein	Hệ quả	Kiểu hình
SLC34A2	Lặn	Đồng hợp tử	chr4: 25667879	NM_006424.3 :c.524-1G>C	Đột biến splice_acceptor	Pulmonary alveolar microlithiasis

Hình 5. Kết quả xét nghiệm gen của bệnh nhân

III. BÀN LUẬN

PAM là một bệnh lý hiếm gặp với khoảng 1100 ca bệnh đã được báo cáo trên toàn thế giới. PAM xuất hiện trên toàn thế giới không liên quan cụ thể với địa dư hay dân tộc. Thổ Nhĩ Kỳ, Ý và Hoa Kỳ đã báo cáo số ca mắc lớn nhất. Trước đây, PAM dường như chiếm ưu thế nhẹ ở nam nhưng với số lượng ca bệnh được công bố ngày càng tăng, không có sự khác biệt nhau về tỷ lệ mắc bệnh giữa nam và nữ.¹

PAM được cho là bệnh di truyền gen lặn trên nhiễm sắc thể thường. Sự thiếu hụt tái hấp thu phosphat trong khoang phế nang xảy ra khi gen *SLC34A2* bị đột biến. Loại đột biến hay gặp nhất là đột biến một nucleotide hai alen, nhưng các đột biến lớn hơn cũng có thể xảy ra. Các đột biến này ở trạng thái đồng hợp tử hoặc hiếm gặp hơn là dị hợp tử kép. *SLC34A2* gồm 13 exon nằm trên cánh ngắn nhiễm sắc thể 4 (4p15.2), mã hóa protein vận chuyển natri-phosphat, NaPi-2b. Protein vận chuyển này có mặt ở nhiều cơ quan, bao gồm phổi, ruột, tuyến vú, tuyến nước bọt và tinh hoàn. Cơ quan chính bị ảnh hưởng trong PAM là phổi, tổn thương các cơ quan khác xuất hiện sau, có thể do còn tồn tại các cơ chế thanh thải phosphat khác ở cơ quan ngoài phổi. Tại phổi, kênh vận chuyển phosphat chủ yếu bộc lộ bề mặt các phế bào 2. Các tế bào này sản xuất và bài tiết surfactant vào khoang phế nang. Khi surfactant bị phá hủy, phosphat dưới dạng phospholipid,

được tái hấp thu để tái sử dụng. Ở bệnh nhân có đột biến *SLC34A2*, quá trình tái hấp thu bị suy yếu, dẫn đến tích tụ phosphat trong khoang phế nang, tạo điều kiện cho sự hình thành các vi sỏi canxi hóa.¹ Hầu hết trẻ mắc bệnh trong giai đoạn đầu thường không có triệu chứng và có sự phân ly lâm sàng – chẩn đoán hình ảnh. Bệnh nhân có thể không có triệu chứng trong nhiều thập kỷ, nhưng đa số bệnh nhân mắc PAM đều có biểu hiện ho khan và khó thở khi gắng sức. Ho hiếm khi có đờm và hiếm khi khạc đờm ra các vi sỏi nhỏ. Các triệu chứng phổ biến khác là mệt mỏi và đau ngực. Triệu chứng hay biểu hiện rõ nhất ở thập kỷ thứ tư đến thứ năm của cuộc đời, nhưng có thể xuất hiện ở mọi lứa tuổi, gồm cả trẻ em và trẻ sơ sinh. Ở trẻ em, các triệu chứng tương tự người lớn như ho và khó thở nhưng cũng có thể chỉ biểu hiện chậm phát triển thể chất và nhiễm trùng đường hô hấp dưới tái phát.¹ Biểu hiện lâm sàng được mô tả sớm nhất từ giai đoạn sơ sinh, gồm cả trẻ sinh non.⁴ Elodie Sigur và cộng sự xác định được 28 trường hợp PAM đã công bố ở trẻ dưới 5 tuổi, chiếm 2% - 3% tổng số bệnh nhân mắc PAM. Trẻ em dường như hay có triệu chứng, đặc biệt là ho, sốt và suy hô hấp nặng hơn so với người lớn. PAM khởi phát sớm có thể được giải thích bởi sự kết hợp các yếu tố di truyền, biểu sinh và môi trường (như nhiễm virus đường hô hấp hoặc hút thuốc thụ

động) dẫn đến thay đổi quá trình tự nhiên của bệnh.⁵ Theo thời gian, bệnh nhân có thể có triệu chứng ho mãn tính, khó thở khi gắng sức, ho ra máu, ngón tay dùi trống, bệnh xương khớp phì đại do phổi hoặc tràn khí màng phổi tái phát.⁴ Các biểu hiện ngoài phổi, liên quan đến lắng đọng vi sỏi, bao gồm vôi hóa tủy thận, sỏi thận, sỏi mật, vôi hóa thất lưng và tinh hoàn. Trong báo cáo của Elodie Sigur, không có trẻ dưới 5 tuổi nào gặp những biến chứng này, ủng hộ giả thuyết lắng đọng vi sỏi bắt đầu ở phổi sau đó dần ảnh hưởng đến các cơ quan khác trong quá trình diễn biến của bệnh.^{5,6} Ritchie và cộng sự tình cờ phát hiện PAM ở một trẻ trai 5 tuổi đi khám vì có nhiều sỏi xương. PAM có vôi hóa màng ngoài tim và sỏi mật cũng được mô tả.^{4,7} Bệnh nhân của chúng tôi cũng có các biểu hiện tương tự. Trẻ gần như không có biểu hiện triệu chứng hô hấp, chỉ biểu hiện chậm tăng trưởng (suy dinh dưỡng nhẹ cân, thấp còi nặng). Các biểu hiện tổn thương cơ quan ngoài phổi cũng chưa được phát hiện.

X-quang tim phổi bất thường là thăm dò đầu tiên gợi ý PAM. Mức độ lắng đọng vi sỏi có thể trở nên dày đặc, tạo ra một kiểu hình vi nốt mịn như cát trên X-quang, thường ưu thế hơn ở phần thấp. Khi bệnh tiến triển, quá nhiều vi nốt nhu mô phổi có thể che lấp bờ tim, cơ hoành, góc sườn hoành và góc tâm hoành, gây ra “hiện tượng tim biến mất” trên X-quang. Chụp cắt lớp vi tính lồng ngực, đặc biệt cắt lớp vi tính độ phân giải cao, là phương thức hữu ích nhất để chẩn đoán PAM. Hình ảnh thường thấy là các đám mờ nốt nhỏ tăng tỉ trọng lan tỏa khoang phế nang, chủ yếu ở phân thùy sau thùy dưới và phân thùy trước thùy trên. Các vi sỏi lắng đọng canxi có đường kính > 3mm. Tổn thương dạng kính mờ cũng có thể xuất hiện, do phản ứng viêm xung quanh vi sỏi trong phế nang. Tổn thương có thể bao gồm các bất thường liên quan bệnh phổi kẽ như dày mô kẽ dưới màng

phổi, dày vách liên thùy và các biểu hiện của xơ phổi (thay đổi lưới dưới màng phổi, giãn phế quản do co kéo đường thở ngoại vi). Tiến triển của bệnh trên X-quang qua 4 giai đoạn. Giai đoạn đầu (tiền vôi hóa) có hình ảnh số lượng ít các vi sỏi canxi hóa kém và kính mờ lan tỏa. Biểu hiện này được mô tả ở trẻ em không có triệu chứng. Ở giai đoạn hai, X-quang có hình dạng “cát” với các vi hạt canxi hóa rải rác có đường kính thay đổi từ 2 đến 4mm nhưng vẫn còn ranh giới bờ tim và cơ hoành. Giai đoạn ba, tình trạng mờ tiến triển với sự dày lên của mô kẽ, che lấp bờ tim và cơ hoành xảy ra. Giai đoạn cuối cùng đặc trưng bởi tình trạng vôi hóa mạnh ở các mô kẽ.⁸ Bệnh nhân của chúng tôi có tổn thương lan tỏa thùy giữa và dưới 2 phổi. Các tổn thương này che lấp bờ tim và cơ hoành nhưng chưa có sự vôi hóa trong mô kẽ nên có thể bệnh đang ở giai đoạn thứ ba.

PAM có sự lắng đọng của tinh thể canxi-phosphat đồng tâm trong phế nang, nhưng bệnh nhân thường có giá trị canxi và phosphat bình thường trong huyết thanh.³ Chức năng gan, thận và nồng độ hormon tuyến cận giáp cũng ít thay đổi. Nồng độ cholecalciferol (vitamin D3) cũng dường như bình thường. Protein hoạt động bề mặt (SP)-D, được sản xuất duy nhất ở phổi từ tế bào club và phế bào 2, tăng cao trong huyết thanh bệnh nhân mắc PAM so với người khỏe mạnh và tăng lên khi bệnh tiến triển.⁸ Điều này cũng tương tự với bệnh nhân của chúng tôi, trẻ có nồng độ canxi và phosphat trong huyết thanh bình thường, và không tìm thấy các bất thường chuyển hóa canxi toàn cơ thể.

Phát hiện sỏi vi thể trong dịch rửa phế quản phế nang, với bệnh cảnh lâm sàng phù hợp đủ để chẩn đoán PAM.¹ Tuy nhiên, chẩn đoán có thể bỏ sót do phương pháp tách rửa cổ điển có thể loại bỏ mất các vi sỏi. Do đó, nếu nghi ngờ chẩn đoán, bác sĩ giải phẫu bệnh cần tránh tách rửa dịch rửa phế quản phế nang.⁵ Bệnh

nhân của chúng tôi cũng được nội soi phế quản lấy dịch rửa phế quản phế nang để loại trừ căn nguyên vi sinh gây bệnh và tìm sỏi vi thể canxi nhưng do điều kiện cơ sở - kỹ thuật, nên chúng tôi chưa tìm thấy vi sỏi canxi.

PAM là bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường do các đột biến hai alen của gen *SLC34A2*. Tính đến nay, ít nhất 30 biến thể liên quan đến PAM được tìm thấy. Việc xác định đột biến gây bệnh trên cả hai alen của gen *SLC34A2* đủ để chẩn đoán PAM ở những bệnh nhân có bệnh cảnh lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh phù hợp.¹ Cho đến nay, mối tương quan kiểu hình/kiểu gen chưa được nghiên cứu nhiều trong PAM.⁵ Bệnh nhân của chúng tôi cũng được phân tích di truyền và xác định có mang đột biến đồng hợp tử lặn của gen *SLC34A2*. Do đó, bệnh nhân được chẩn đoán xác định PAM. Đặc biệt, trẻ có 2 người em có cùng bệnh cảnh nghi ngờ PAM, tuy nhiên, do điều kiện kinh tế gia đình, chúng tôi chưa thể tiến hành phân tích di truyền cho 2 trẻ để xác định bệnh cũng như đặc điểm đột biến di truyền trong gia đình. Bố và mẹ trẻ không có tổn thương nghi ngờ PAM trên X-quang nhưng có 3 người con liên tiếp mắc bệnh nên cơ chế di truyền để lý giải tình huống này chưa thật sự rõ ràng. Senyigit A cũng báo cáo 6 trường hợp mắc PAM trong một gia đình. Ba trường hợp được chẩn đoán ban đầu và 3 trường hợp được phát hiện khi sàng lọc các thành viên trong gia đình. Tất cả bệnh nhân đều là nam giới và độ tuổi trung bình là 11,5 tuổi, dao động từ 5 đến 29 tuổi. 5 bệnh nhân là anh em họ và bệnh nhân còn lại là chú của họ.⁹ Với kiến thức di truyền học của PAM hiện nay, có thể cung cấp tư vấn di truyền cho bệnh nhân và gia đình, bao gồm xét nghiệm chẩn đoán di truyền trước sinh hoặc trước khi trứng làm tổ.¹

Sinh thiết phổi là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán, cung cấp bằng chứng về sỏi canxi-phosphat đặc trưng của bệnh. Sinh thiết xuyên

phế quản hoặc sinh thiết lạnh được ưu tiên hơn sinh thiết mở, vì nguy cơ biến chứng thấp hơn. Mô bệnh học cho thấy các khối lắng đọng vôi hóa đồng tâm, nhiều lớp, gọi là sỏi vi thể. Sỏi vi thể được tìm thấy trong khoang phế nang, ưa kiềm khi nhuộm hematoxylin và eosin. Mô xung quanh có thể biểu hiện dấu hiệu viêm dưới dạng thâm nhiễm bạch cầu đơn nhân. Ngoài ra, có thể thấy tình trạng xơ hóa cũng như vôi hóa nhu mô phổi và màng phổi.¹ Do bệnh nhân của chúng tôi đã được chẩn đoán xác định dựa trên lâm sàng và phân tích di truyền, chúng tôi không tiến hành sinh thiết phổi cho bệnh nhân, vì đây là một can thiệp xâm lấn, có thể làm trầm trọng tình trạng bệnh của trẻ.

Triệu chứng lâm sàng và những bất thường chẩn đoán hình ảnh của PAM cần chẩn đoán phân biệt với lao kê (PAM thường xảy ra ở các quốc gia có bệnh lao phổ biến), bệnh beriliosis, bệnh hemosiderosis, bệnh bụi phổi silic, ung thư biểu mô, bệnh sarcoidosis, amyloidosis hay vôi hóa di căn. Weinstein và cộng sự đã báo cáo một trường hợp bệnh sarcoidosis nhầm lẫn với PAM.^{5,10} Xét nghiệm dịch rửa phế quản phế nang được chúng tôi tiến hành, giúp loại trừ các căn nguyên vi sinh như lao, nấm *Aspergillus* xâm lấn, *Pneumocystis carinii*, các bệnh lý ác tính di căn...

Bệnh nhân mắc PAM biểu hiện các mức độ rối loạn thông khí hạn chế khác nhau khi đo chức năng hô hấp, có thể suy giảm nghiêm trọng khả năng khuếch tán carbon monoxide (DLCO). Cũng như nhiều thông số lâm sàng khác, chức năng phổi của bệnh nhân mắc PAM có thể phổ thay đổi rộng, từ giá trị bình thường đến rối loạn thông khí hạn chế nặng. Bệnh nhân có thể giảm dung tích sống gắng sức (FVC), giảm dung tích toàn phổi (TLC) và DLCO. Những phát hiện này thường tiến triển theo diễn biến của bệnh và thay đổi theo thời gian.³ Bệnh nhân của chúng tôi chỉ 5 tuổi nên

chưa thể tiến hành đo chức năng hô hấp để đánh giá mức độ rối loạn thông khí của trẻ.

Cho tới nay, chưa có phương pháp điều trị PAM triệt để. Một số phương pháp điều trị được thử nghiệm với các mức độ hiệu quả khác nhau.¹ Do PAM liên quan đến sự lắng đọng tinh thể canxi-phosphat trong phổi, điều trị làm giảm triệu chứng và tiến triển của bệnh bằng bisphosphonate (disodium etidronate hoặc alendronate) được sử dụng với các kết quả khác nhau. Tính đến 2020, có 12 trường hợp được báo cáo điều trị bằng bisphosphonate, chủ yếu là disodium etidronate. Giai đoạn bệnh, liều lượng và thời gian điều trị rất khác nhau và không tìm thấy bằng chứng chắc chắn về hiệu quả của bisphosphonate.¹ Liệu pháp corticosteroid dạng hít dường như không cải thiện các biểu hiện trên chẩn đoán hình ảnh của PAM. Ít bằng chứng ủng hộ sử dụng corticosteroid dạng hít thường quy ở những bệnh nhân mắc PAM. Một số bác sĩ thử nghiệm corticosteroid toàn thân điều trị cho PAM. Badger và cộng sự điều trị steroid trong 48 ngày cho một bệnh nhân nhưng không cải thiện. Trong một bài đánh giá, hai bệnh nhân được điều trị bằng prednisone; bệnh nhân đầu tiên 66 tuổi và không theo dõi được, bệnh nhân thứ hai là một người trưởng thành được điều trị trong 2 tháng nhưng không có hiệu quả.⁸ Phương pháp điều trị duy nhất được chấp thuận rộng rãi cho PAM là ghép một hoặc cả hai phổi. Một nghiên cứu cho thấy trong 18 bệnh nhân được ghép phổi, 12 bệnh sống sau thời gian theo dõi trung bình là 2,77 năm. Biến chứng như viêm tiểu phế quản tắc nghẽn hoặc suy tạng là nguyên nhân gây tử vong chính. 7 bệnh nhân không gặp biến chứng nào sau phẫu thuật.¹ Mặc dù, chế độ ăn ít phosphat không có hiệu quả rõ ràng trong ngăn ngừa tích tụ vi sỏi, bệnh nhân PAM nên tránh các loại thực phẩm có hàm lượng phosphat cao như đồ uống có gas, pho mát và thịt đóng hộp.⁸ Một số

biện pháp chăm sóc không đặc hiệu có thể làm giảm triệu chứng và biến chứng. Trong trường hợp thiếu oxy máu, bệnh nhân nên được hỗ trợ oxy tại nhà. Tất cả bệnh nhân mắc PAM không nên hút thuốc vì có thể làm trầm trọng quá trình tiến triển của bệnh. Tiêm vắc-xin phòng cúm và phế cầu, COVID-19 cũng đem lại lợi ích tốt.¹

IV. KẾT LUẬN

Vi sỏi phế nang là một bệnh lý hô hấp mạn tính rất hiếm gặp, đặc trưng bởi tình trạng tổn thương lan tỏa 2 phổi do lắng đọng canxi và phosphat trong khoang phế nang, chủ yếu ở phía giữa và dưới. Biểu hiện lâm sàng thường kín đáo, có sự phân ly triệu chứng lâm sàng – chẩn đoán hình ảnh. Bất thường điển hình trên X-quang và cắt lớp vi tính lồng ngực được coi là đặc trưng bệnh. Bệnh di truyền gen lặn trên nhiễm sắc thể thường và đột biến 2 alen gen *SLC34A2* được xác định là căn nguyên gây bệnh. Tìm thấy tinh thể canxi trong dịch rửa phế quản phế nang và sinh thiết phổi làm mô bệnh học là phương pháp chẩn đoán xâm lấn, có thể giúp ích trong một số trường hợp. Không có phương pháp điều trị triệt để bệnh; điều trị chủ yếu gồm hỗ trợ hô hấp khi cần thiết, dự phòng nhiễm khuẩn và quản lý các bệnh lý kèm theo. Ghép phổi là phương pháp duy nhất được chấp thuận rộng rãi trong điều trị PAM.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Enemark A, Jönsson ÅLM, Kronborg-White S, et al. Pulmonary Alveolar Microlithiasis – A Review. *Yale J Biol Med.* 2021;94(4):637-644.
2. Castellana G, Castellana G, Gentile M, et al. Pulmonary alveolar microlithiasis: review of the 1022 cases reported worldwide. *European Respiratory Review.* 2015;24(138):607-620.
3. Ferreira Francisco FA, Pereira e Silva JL, Hochegger B, et al. Pulmonary

alveolar microlithiasis. State-of-the-art review. *Respiratory Medicine*. 2013;107(1):1-9. doi:10.1016/j.rmed.2012.10.014

4. Meenu S, Arushi GS, Joseph M, et al. Pulmonary Alveolar Microlithiasis in Children: Case Series and Review of Literature. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2011 Dec;24(4):221-224. doi: 10.1089/ped.2011.0115

5. Elodie S, Lea R, Geraldine L, et al. Pulmonary Alveolar Microlithiasis in Children Less than 5 Years of Age. *J Pediatr*. 2020 Feb;217:158-164.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.10.014

6. K Pant, A Shah, RK Mathur, et al. Pulmonary alveolar microlithiasis with pleural calcification and nephrolithiasis. *Chest*. 1990 Jul;98(1):245-6. doi: 10.1378/chest.98.1.245

7. DA Ritchie, SA O'Connor, D McGivern.

An unusual presentation of pulmonary alveolar microlithiasis and diaphyseal aclasia. *Br J Radiol*. 1992 Feb;65(770):178-81. doi: 10.1259/0007-1285-65-770-178

8. Kosciuk P, Meyer C, Wikenheiser-Brokamp KA, et al. Pulmonary alveolar microlithiasis. *Eur Respir Rev*. 2020;29(158):200024. doi:10.1183/16000617.0024-2020

9. Senyigit A, Yaramiş A, Gürkan F, et al. Pulmonary alveolar microlithiasis: a rare familial inheritance with report of six cases in a family. Contribution of six new cases to the number of case reports in Turkey. *Respiration*. 2001;68(2):204-9. doi: 10.1159/000050494

10. Chopra M, Tendolkar MS, Vardhan V. Case series of Pulmonary Alveolar Microlithiasis from India. *BMJ Case Rep*. 2019;12(3):e227406. doi:10.1136/bcr-2018-227406

Summary

PULMONARY ALVEOLAR MICROLITHIASIS: A RARE CASE

Pulmonary alveolar microlithiasis is a sporadic chronic respiratory disease. The disease is characterized by bilateral diffuse lesions due to calcium and phosphate deposition in the alveoli, mainly in the middle and lower lungs. Clinical manifestations are often discreet, with few symptoms, and can be detected incidentally or when the disease progresses to hypoxia or cor-pulmonale. We report a case of a 5-years-old boy with no clinical manifestation who was incidentally discovered with severe bilateral diffuse lung lesions on a chest X-ray. The child was diagnosed and treated for pneumonia, but the lesions did not improve on imaging. Chest X-ray and CT scan showed interstitial lesions with diffuse calcifications predominating in bilateral middle and lower lung lobes. Infectious causes were ruled out by bronchoalveolar lavage fluid tests. The child was diagnosed with pulmonary alveolar microlithiasis when carrying the homozygous recessive mutation *SLC34A2*.

Keywords: Pulmonary alveolar microlithiasis, children, *SLC34A2*.