



CYSTIC FIBROSIS

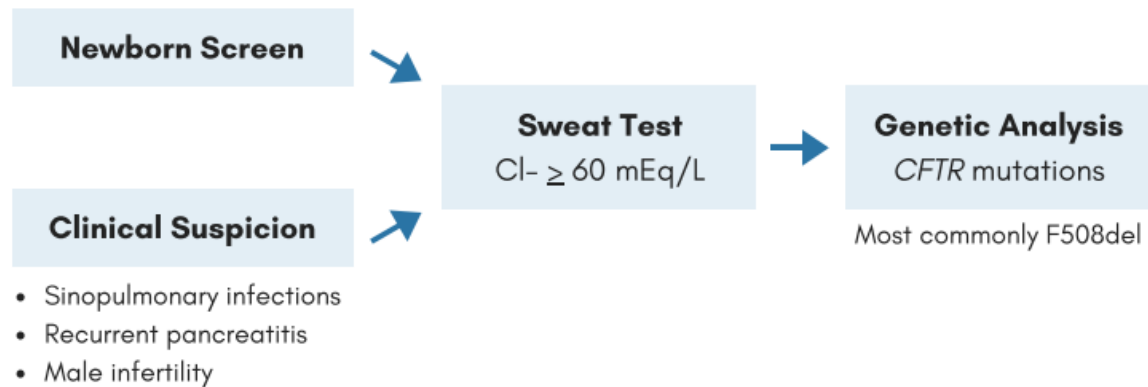
Đúc kết về CF

1. Nghi ngờ CF ở trẻ có biểu hiện nhiễm trùng xoang-phổi tái đi tái lại, thường xuyên viêm tụy cấp, bất thường đường tiêu hóa, hoặc người nam vô sinh.
2. Làm sạch đường thở hàng ngày với khí dung albuterol, khí dung nước muối ưu trương, liệu pháp hô hấp, DNase, và kháng sinh đường khí dung.
3. BMI cao hơn liên quan đến chức năng phổi tốt hơn (**Yeh et al. *J Pediatr.* 2013**).
4. Khi điều trị bệnh nhân biểu hiện đợt cấp CF nhưng không có kết quả cấy trước đó, dùng kháng sinh bao phủ *Pseudomonas* và *Staph aureus*.
5. Đái tháo đường liên quan CF là thể kết hợp thiếu insulin và đề kháng insulin.
6. 90% đột biến, bao gồm F508 del, hiện đang điều trị với CFTR modulatory (**Heijerman et al. *Lancet.* 2019**).
7. Cân nhắc chuyển bệnh nhân CF có chức năng phổi suy giảm (FEV1 < 50% dự đoán) đến trung tâm ghép phổi (**Ramos et al. *J Cyst Fibros.* 2019**).

CYSTIC FIBROSIS

WITH DR. WHITTNEY WARREN

DIAGNOSIS



Higher BMI is correlated with better lung function

AIRWAY MAINTENANCE

- Nebulized albuterol
- Nebulized hypertonic saline
- Airway clearance techniques
- DNase
- Inhaled antibiotics

INFECTIONS & EXACERBATIONS

COMMON ORGANISMS

P. aeruginosa
S. aureus
B. cepacia complex
Non-TB mycobacteria

Goal: Eradicate *P. aeruginosa* upon initial infection with inhaled tobramycin before it can chronically colonize in a biofilm.

CF EXACERBATIONS

- Increased cough
- Increased sputum
- Dyspnea
- Fatigue
- Decline in PFTs

Strategy: Continue long-term pulmonary hygiene, start aggressive airway clearance, prescribe oral/IV antibiotics.

EXTRAPULMONARY MANIFESTATIONS

- Pancreatic exocrine insufficiency
- CF-related diabetes
- Liver and biliary disease
- Osteopenia/osteoporosis
- Absence of the vas deferens
- Thickened cervical mucus

*Pancreatic exocrine insufficiency commonly presents during infancy. Other manifestations may develop or be identified over time in adolescents and adults.

CF-related diabetes is a combination of absolute insulin deficiency AND relative insulin resistance. Diagnose with OGTT. Treat with insulin.



90% of cystic fibrosis patients now have mutations covered by CFTR modulator therapy

Tiếp cận chẩn đoán và xét nghiệm

Sàng lọc sơ sinh

Sàng lọc sơ sinh - phổ biến ở tất cả 50 tiểu bang của Mỹ kể từ năm 2010 - đối với bệnh nhân có nguy cơ xơ nang thực hiện đo trypsinogen phản ứng miễn dịch (IRT - immunoreactive trypsinogen) trong máu gót chân. Bệnh nhân tăng IRT nên được làm sweat test để chẩn đoán. (**Farrell et al. *J Pediatr.* 2017**).

Năm 2018, sàng lọc sơ sinh chiếm 61.5% chẩn đoán mới ở trẻ dưới 6 tháng tuổi (**CFF Patient Registry 2018 Annual Data Report**).

Biểu hiện thường gặp ở bệnh nhân lớn hơn

Bệnh nhân lớn hơn chưa được chẩn đoán CF thường thường vật lộn với nhiều bệnh cảnh nhiễm trùng trong nhiều năm. Những bệnh nhân này bị dạng CF nhẹ hơn hoặc đột biến CFTR hiếm hơn (**Elborn. *Lancet.* 2016**). Dr. Warren nhấn mạnh CF sẽ không được chẩn đoán nếu không nghĩ tới chúng.

Biểu hiện thường gặp:

- Nhiễm trùng xoang-phổi tái phát
- Hen dai dẳng, không được kiểm soát
- Giãn phế quản không rõ nguyên nhân
- Viêm phổi nhiều đợt
- Viêm tụy tái phát
- Vô sinh ở nam giới (không có ống dẫn tinh)

Sweat Test

Ở trẻ sơ sinh có sàng lọc bất thường và ở người lớn biểu hiện muện CF tiềm ẩn nên được làm sweat test, “tiêu chuẩn vàng” trong chẩn đoán CF. Bệnh nhân có nồng độ Cl trong mồ hôi trung bình (30-59 mEq/L) và cao (> 60 mEq/L) nên được gửi đi làm xét nghiệm gen (**Farrell et al. *J Pediatr.* 2017**).

Nồng độ clo trong mồ hôi (mEq/L)	Giải thích
0-29	Loại trừ CF

30-59	Trung bình
> 60	Chỉ điểm CF

Phân tích gen

CF là bệnh lý di truyền gen lặn NST thường do sự hiện diện của 2 đột biến CFTR trong hơn 1500 đột biến hiện được xác định. Phân tích gen nên được thực hiện ở những bệnh nhân có sweat test chưa xác định hoặc dương tính để xác định chẩn đoán và định hướng điều trị. Kiểu gen dự đoán kiểu hình, nhưng không có sự đồng nhất đáng kể về mức độ nặng của bệnh tại các cơ quan khác nhau (**Elborn. *Lancet*. 2016**).

Các nhóm đột biến

- Nhóm I – Không có protein
- Nhóm II – Defective processing/trafficking (bao gồm đột biến F508del - dạng thường gặp nhất)
- Nhóm III – Mất khả năng điều hòa
- Nhóm IV – Giảm dẫn truyền
- Nhóm V – Giảm tổng hợp protein

Chức năng phổi & tình trạng dinh dưỡng

Lung Health

PFTs

Tổ chức Xơ Nang khuyến nghị bệnh nhân nên đi khám hàng quý, theo dõi và quản lý “sức khỏe” phổi lâu dài (**Paranjape and Mogayzel. *Pediatr Rev*. 2014**). PFTs có thể bắt đầu từ 5 tuổi để theo dõi FEV1 và FVC.

Mẫu đờm

Mẫu đờm được dùng để kiểm tra tác nhân có thể điều trị lâu dài hoặc điều trị trúng đích trong các đợt bùng phát. Các tác nhân bao gồm *Staph aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, nontuberculous mycobacterium, và *Burkholderia cepacia*.

Pseudomonas là tác nhân thường gặp ở bệnh nhân CF.

- Nhiễm trùng ban đầu nên được điều trị sớm với tobramycin dạng hít (**Mogayzel et al. *Ann Am Thorac Soc.* 2014**).
- Đối với nhiễm trùng mạn tính, liệu pháp điều trị kháng sinh dạng hít/khí dung (inhaled) như tobramycin, aztreonam, hoặc colistin (**Mogayzel et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013**).
- Ở những bệnh nhân nhiễm trùng dai dẳng, azithromycin đường uống hàng ngày cũng được khuyến cáo để làm giảm các đợt bùng phát (**Mogayzel et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013**).
- Màng sinh học chất nhầy *P. aeruginosa* có thể phát triển trong đường thở và góp phần gây nhiễm trùng mạn tính, khó tiết trừ (**Mogayzel et al. *Ann Am Thorac Soc.* 2014**).

Burkholderia cepacia complex liên quan đến suy giảm chức năng phổi nhanh chóng và tiên lượng xấu (**Jones et al. *Thorax.* 2004**).

“Vệ sinh” phổi

Vệ sinh phổi và làm sạch đường thở trong CF giúp giảm chất tiết đặc và vi khuẩn nhưng đòi hỏi bệnh nhân phải dành thời gian đáng kể để lặp lại 2-3 lần hàng ngày (**Mogayzel et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013**).

Khí dung albuterol: Nên được dùng trước muối ưu trương để tránh kích ứng đường thở và co thắt phế quản (**Elkins et al. *NEJM.* 2006**).

Khí dung muối ưu trương: Hydrates hóa chất nhầy đặc, kích thích ho giúp thanh thải, và giảm các đợt bùng phát (**Elkins et al. *NEJM.* 2006**).

Kỹ thuật làm sạch đường thở: Bao gồm ho, intrapulmonary percussive ventilation (vỗ), thiết bị thông khí áp lực dương thì thở ra, vỗ bằng tay...

DNase: Làm loãng dịch tiết và giảm độ nhớt của chất nhầy.

Inhaled antibiotics: khi cần ở những bệnh nhân nhiễm trùng mạn tính các tác nhân như *Pseudomonas*.

BMI và Chức năng Phổi

Dinh dưỡng đặc biệt quan trọng cần xem xét trong CF vì (1) tăng nhu cầu chuyển hóa để thở khi bệnh phổi tiến triển và (2) giảm khả năng hấp thu do suy tụy ngoại tiết.

- BMI cao hơn giúp cải thiện chức năng phổi tốt hơn và tỷ lệ sống sót cao hơn (Yeh et al. *J Pediatr.* 2013).
- Bệnh nhân CF có thể cần gấp đôi lượng calo ở người khỏe mạnh để duy trì cân nặng và tình trạng dinh dưỡng.

Quản lý đợt cấp CF

Đợt cấp CF khi hệ miễn dịch và phổi không thể kiểm soát được tình trạng nhiễm trùng. Bệnh nhân biểu hiện ho đờm, khó thở, mệt nhiều. Điều trị có thể được chia thành:

1. Tiếp tục các thói quen vệ sinh phổi lâu dài
2. Tăng cường làm sạch đường thở
3. Kháng sinh đường uống hoặc TM dựa vào kết quả cấy trước đó và kháng sinh đồ

Lựa chọn kháng sinh

- Kháng sinh đường uống có thể được dùng trong đợt cấp nhẹ hoặc các chủng nhạy cảm nhiều, nhưng kháng sinh TM thường cần để đẩy lùi đợt cấp.
- Điều trị nhắm vào “baddest bug” (tác nhân gây nặng nề nhất) và các tác nhân mới mọc.
- Mặc dù một số chủng *Pseudomonas* đề kháng cao, nhiều bệnh nhân sẽ cải thiện khi kết hợp 2 kháng sinh. Ví dụ, Dr. Warren đề xuất kết hợp aminoglycoside và cefepime hoặc carbapenem (Flume et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009),

Ý kiến chuyên gia: Nếu bạn đang điều trị đợt cấp CF ở bệnh nhân chưa từng được cấy, hỏi bệnh nhân về kết quả cấy nếu có! Nếu không có, phủ các tác nhân thường gặp nhất (*Pseudomonas* và MRSA) cho đến khi có kết quả cấy.

Nhập viện

Ý kiến chuyên gia: Những bệnh nhân có giảm FEV1 rõ rệt cần được nhập viện, thời gian trung bình 10-14 ngày. Hô hấp ký nên thực hiện trong quá trình nhập viện để kiểm tra chức năng phổi.

