



# HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN LIÊN CHI HỘI HEN - DỊ ỨNG - MIỄN DỊCH LÂM SÀNG TP.HCM 2023

## Sarcoidosis

## Góc nhìn toàn diện về một bệnh lý miễn dịch

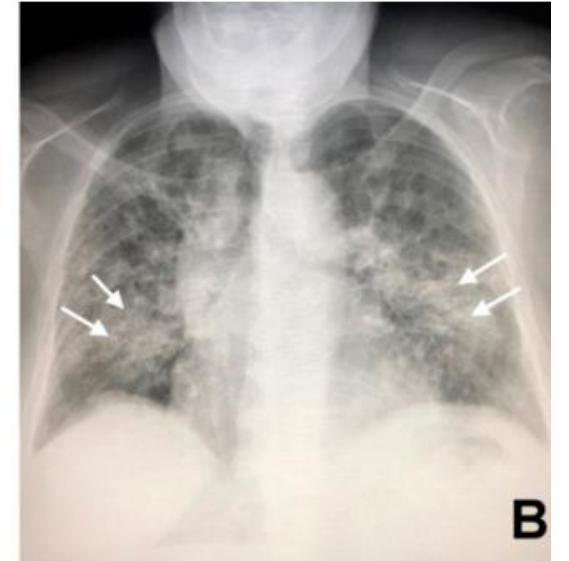
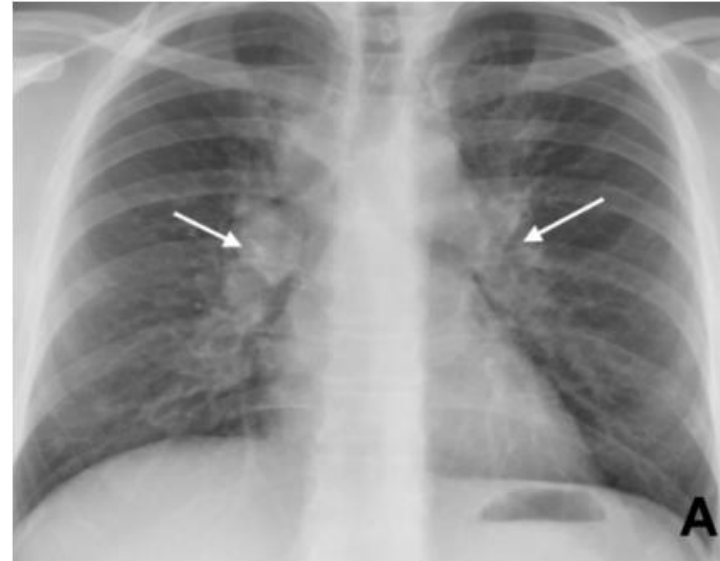
---

NGUYỄN LÊ HÀ

KHOA DỊ ỨNG, MIỄN DỊCH VÀ DA LIỄU

BỆNH VIỆN E

# Sarcoidosis??? Chỉ có vậy



**Đây là bệnh lý hệ thống miễn dịch**

Tử vong: 5% (xơ phổi, u nấm, đột tử do tim, nhiễm trùng)



MIỀN DỊCH LÂM SÀNG  
HCMC Society of Asthma, Allergy and Clinical Immunology  
Hội nghị thường niên 2023

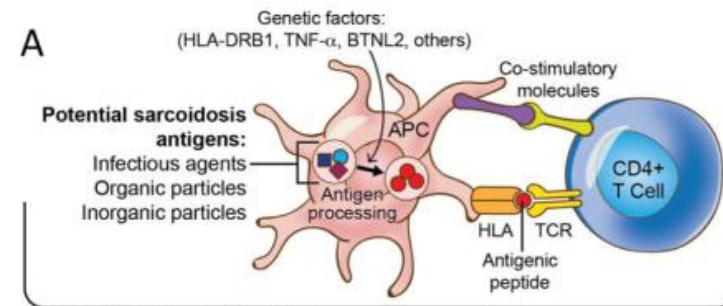
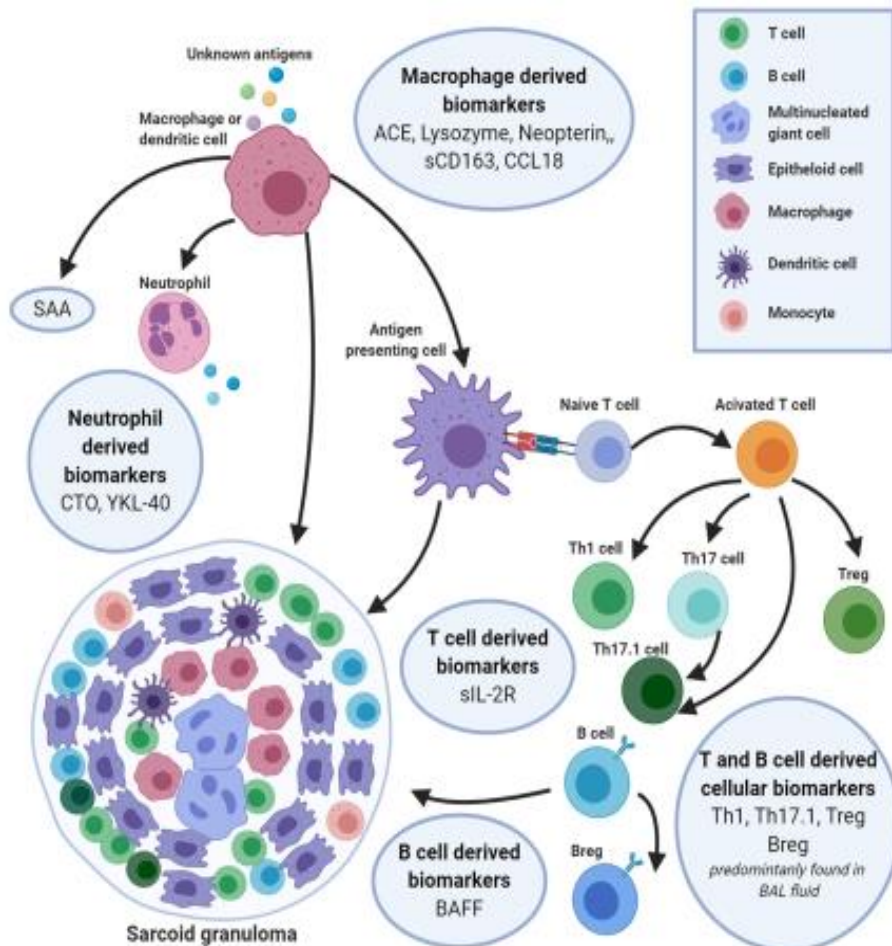
# Lịch sử phát hiện

	Event
1869	J. Hutchinson: first account of skin lesions
1888	E. Besnier: coined term lupus pernio
1892	M. Tenneson: defined histology
1897	C. Boeck: described a policeman with skin lesions
1902	R. Kienbock/K. Kreibich/O. Jungling: described bone changes
1906	Darier–Roussy syndrome: subcutaneous nodules described
1909–1910	H. Schumacher/Christian Heerfordt/F. Bering: recognised uveitis
1915	J. Schaumann: emphasised multisystemic disorder
1915	E. Kuznitsky: classified skin lesions
1915	A. Bittorf: described lung lesions
1937	W. Bruins-Slot/L-M. Pautrier/W.T. Longcope/J. Pierson/ J. Costa Waldenstrom: uveoparotid fever
1941	A. Kveim: introduced Kveim test S. Löfgren: described Löfgren’s syndrome
1958	K. Wurm: first proposal for radiographic staging
1958	1st International Conference on Sarcoidosis: London, UK
1961	1st USA conference: Washington, DC, USA
1967–1981	H. Reynolds, G. Hunninghake, R Crystal: bronchoalveolar lavage
1976	Commemorative publication dedicated to L. Siltzbach: <i>Mount Sinai Journal of Medicine, New York</i> [1]
1984	G. Rizzato: starts journal <i>Sarcoidosis</i> (now called <i>Sarcoidosis, Vasculitis and Diffuse Lung Diseases</i> )
1987	G. Rizzato: founds World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG); D.G. James elected the first president
1987	Commemorative publication dedicated to D.G. James: <i>Sarcoidosis</i> [2]

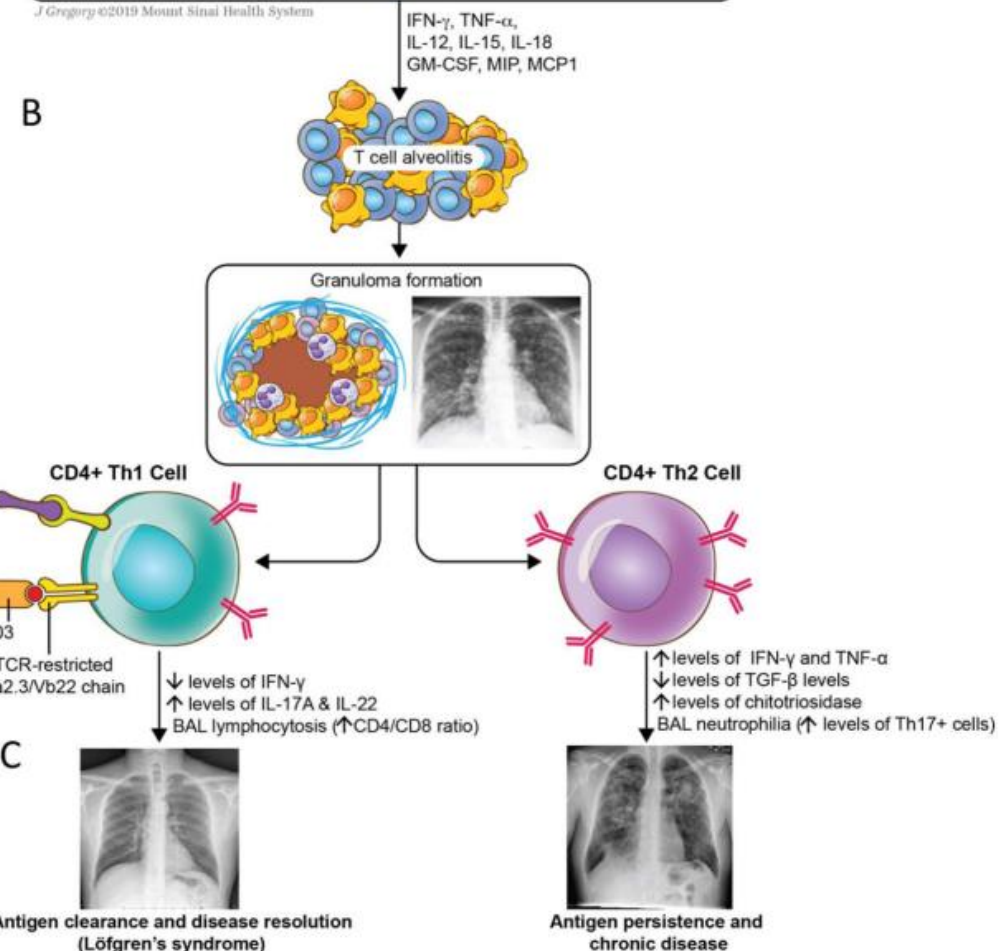
# Dịch tễ- yếu tố nguy cơ

- Tỷ lệ 2,1- 160/100.000 người
- Nữ/nam: 2/1 ; Độ tuổi: 20-39
- Phổ biến: người ở nông thôn, không hút thuốc, gốc Bắc Âu và người Mỹ gốc Phi
- Nguyên nhân: Nấm mốc, Nhôm, Zirconia, phấn hoa, đất sét, thuốc trừ sâu, vi khuẩn (Mycobacteria, Leptospira, Borrelia burgdorferia, Mycoplasma, Propionibacterium acnes)
- Yếu tố di truyền :BTNL2, HLA-B, HLA-DPB1, ANXA11, IL23R, SH2B3/ATXN2, IL12B, NFKB1/MANBA, FAM177B và HLA-DRB1\* 03

# Cơ chế bệnh sinh



J Gregory ©2019 Mount Sinai Health System

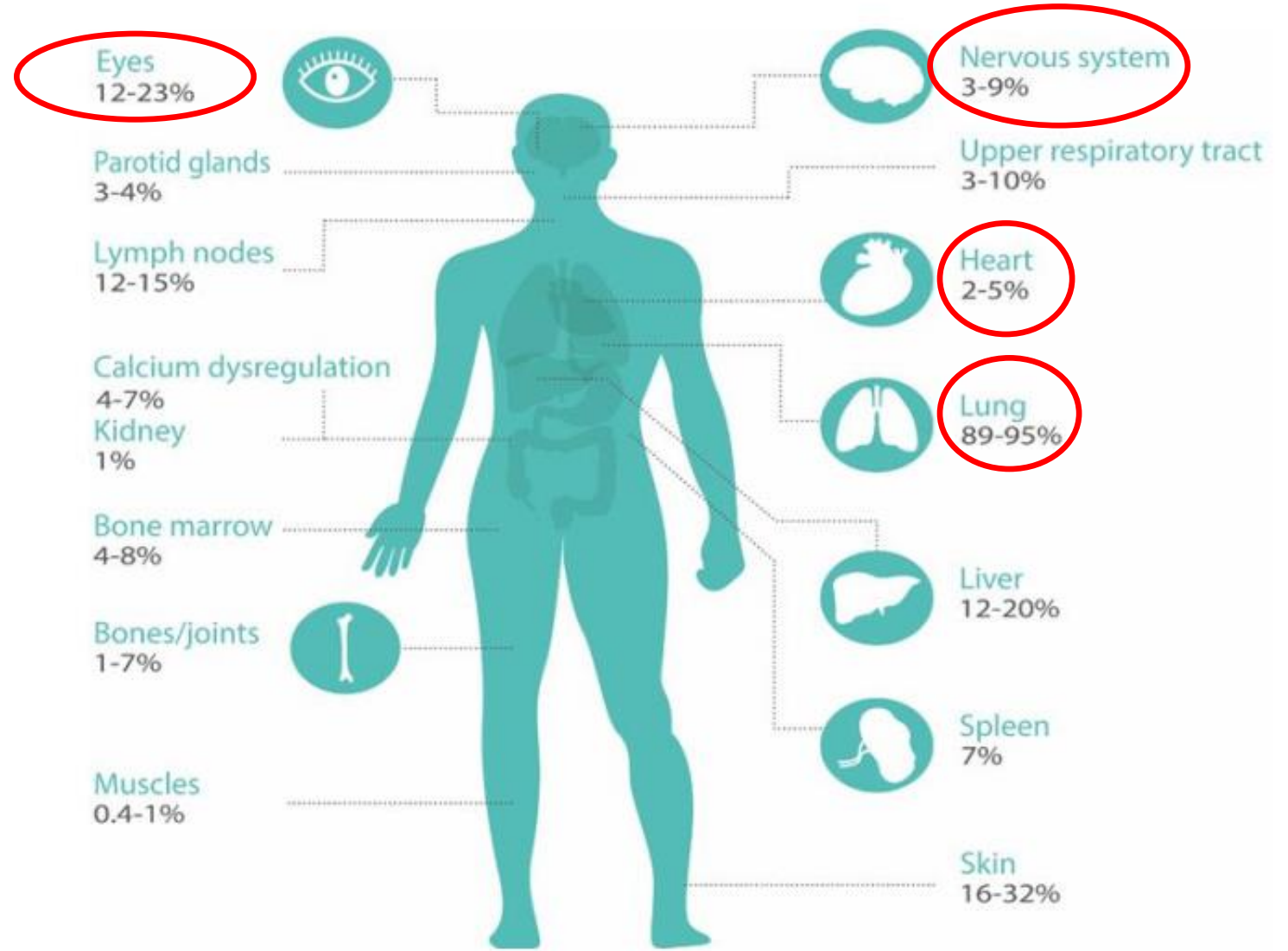




# Biểu hiện Sarcoidosis

MIỄN DỊCH LÂM SÀNG  
HCMC Society of Asthma, Allergy and Clinical Immunology  
Hội nghị thường niên 2023

TRIỆU CHỨNG TOÀN  
THÂN KHÔNG ĐẶC HIỆU  
(1/3 BN)



# Tổn thương phổi: 90-95% bệnh nhân

## PULMONARY SARCOIDOSIS SIGNS AND SYMPTOMS

### KHÔNG ĐẶC HIỆU

Giảm FVC, TLC, DLCO

Rối loạn thông khí tắc nghẽn ±

Giảm khoảng cách đi bộ 6 phút

### CÓ THỂ KHÔNG CÓ TRIỆU CHỨNG

of Breath

**SARCOIDOSIS** IS A MULTI-SYSTEM DISORDER THAT PRIMARILY AFFECTS THE LUNGS

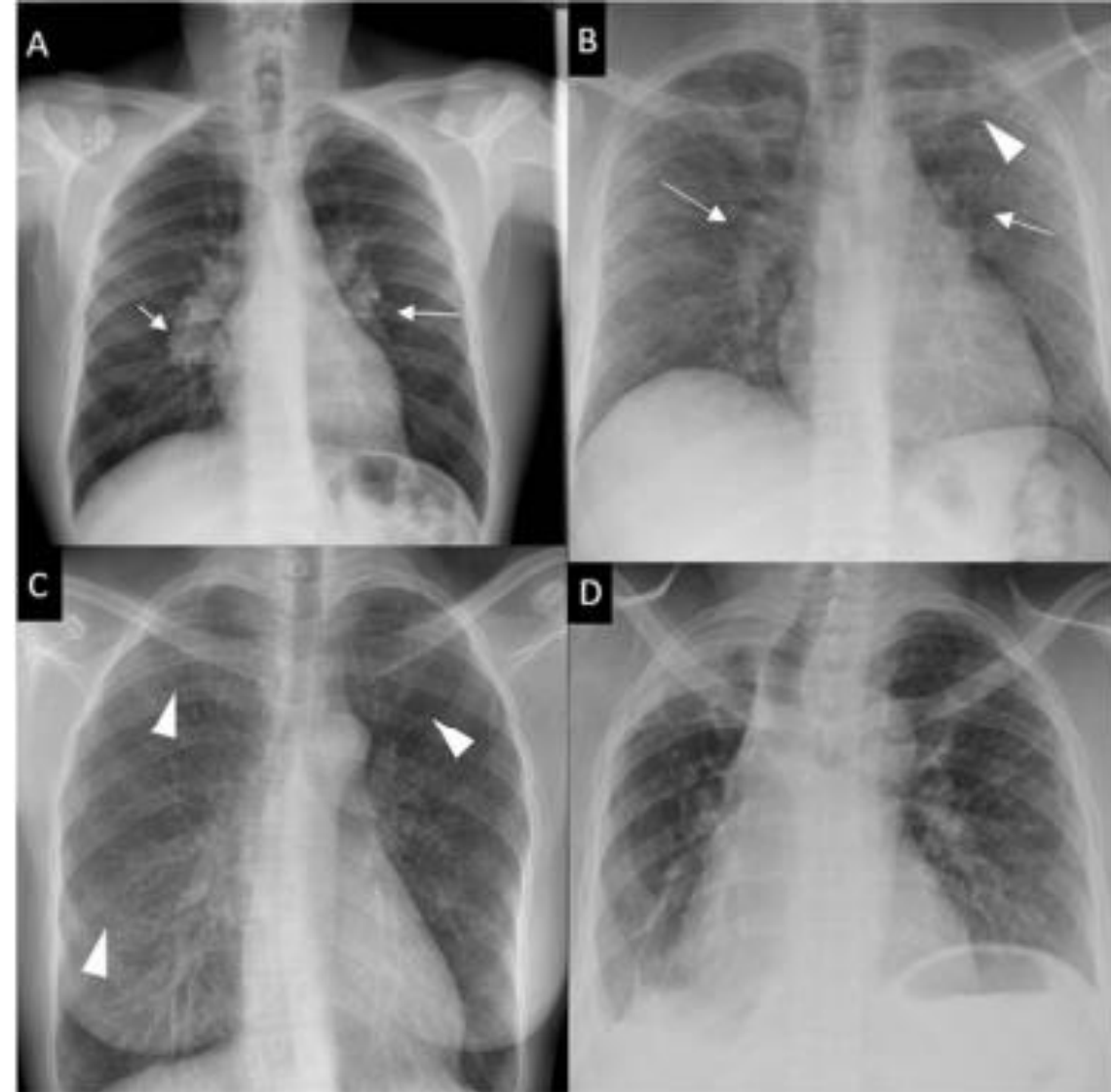
**Note:** That this is not an all-encompassing list. There are many more signs and symptoms that can be seen in patients depending on the organs involved.



# Tổn thương phổi

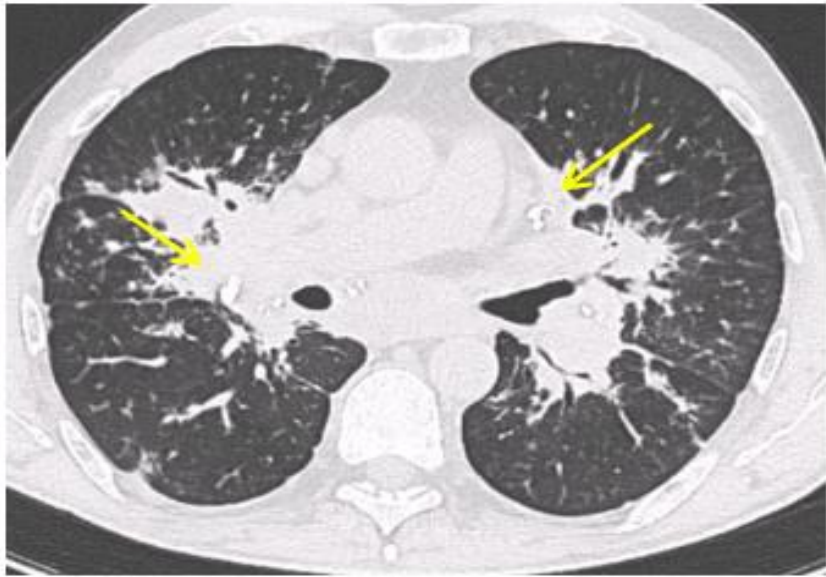
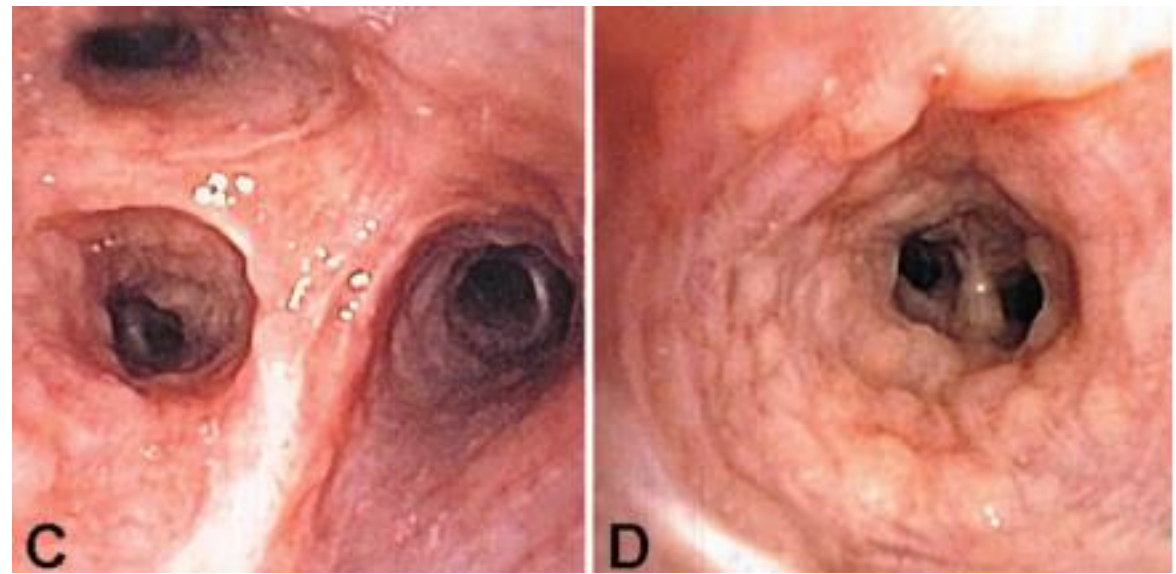
MIỄN DỊCH LÂM SÀNG  
HCMC Society of Asthma, Allergy and Clinical Immunology  
Hội nghị thường niên 2023

Độ	Đặc điểm Xquang ngực	Tỷ lệ	Phục hồi
0	Bình thường	5-15%	
1	Phì đại hạch rốn phổi 2 bên	25-65%	60-90%
2	Phì đại hạch rốn phổi 2 bên và thâm nhiễm phổi	20-40%	40-70%
3	Thâm nhiễm phổi không có phì đại hạch	10-15%	10-20%
4	Xơ phổi	5%	0%

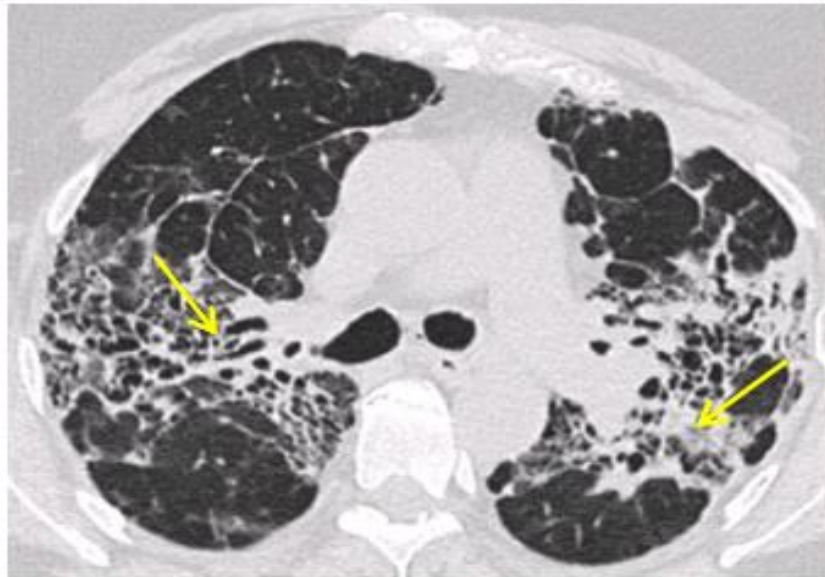


## Ưu thế thùy trên và giữa

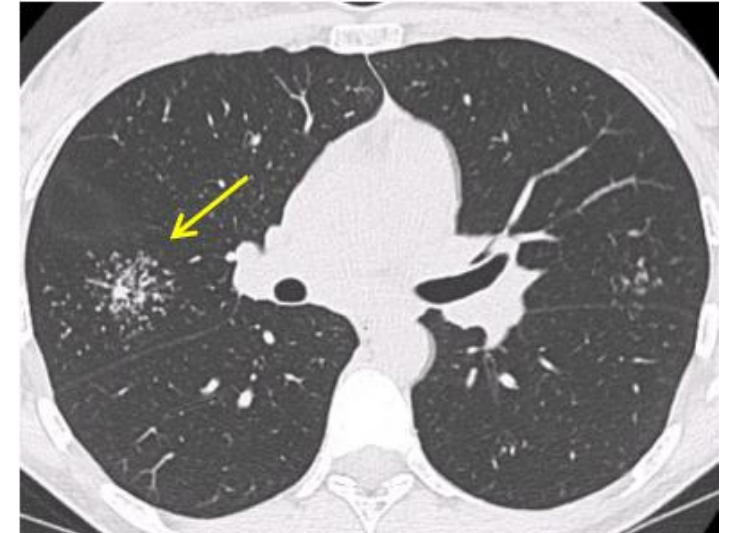
# Tổn thương phổi



(c)

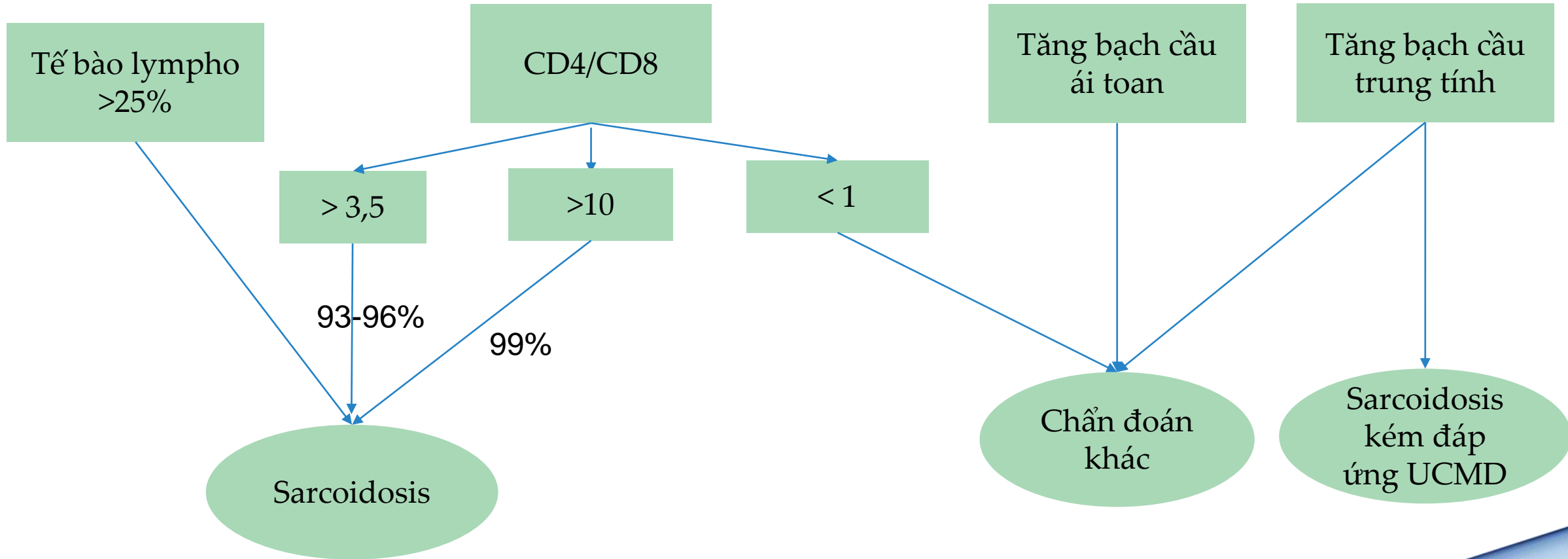


(d)





# Dịch rửa Phế quản- phế nang

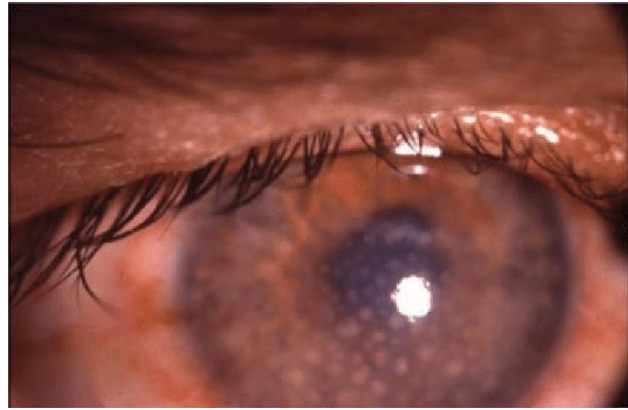
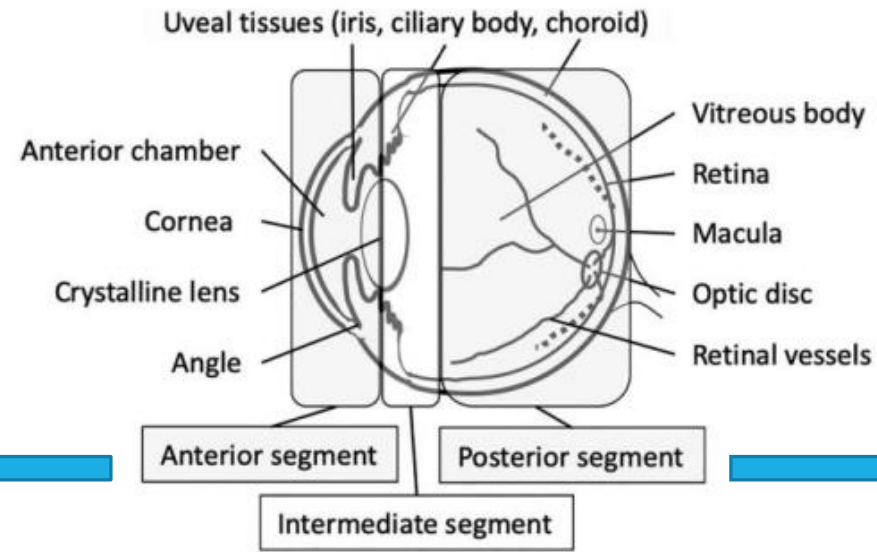




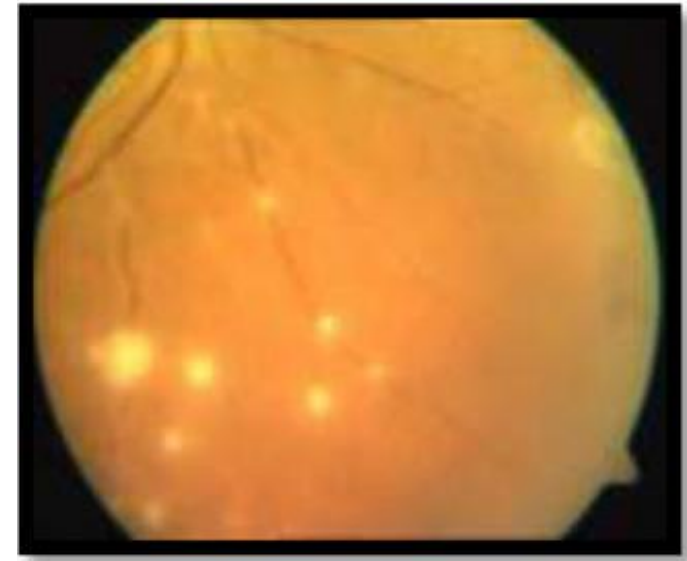
# Tổn thương mắt

MIỀN DỊCH LÂM SÀNG  
HCMC Society of Asthma, Allergy and Clinical Immunology  
Hội nghị thường niên 2023

- Biểu hiện phổ biến thứ hai (đến 60%)
- Yếu tố nguy cơ: nữ, người Nhật, da đen
- Viêm màng bồ đào phổ biến nhất (đến 20-30% bệnh nhân Sarcoidosis), chiếm 2-15% viêm màng bồ đào mạn tính ko do nhiễm trùng)
- Di chứng: **giảm thị lực, viêm thần kinh thị giác, tăng nhãn áp, ...**



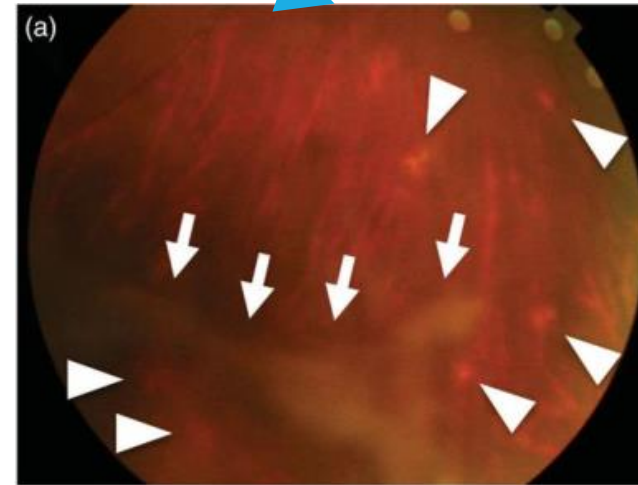
**Mutton-fat keratic precipitates**



**Candle wax drippings**  
 (trên OCT):  
 Viêm tĩnh mạch ồ



**Quả cầu tuyết**



**Chuỗi tràng hạt**

Belperio JA et al. *EClinicalMedicine*. 2021;37:100966..

Takase H. *Immunol Med*. 2022;45(1):12-21.

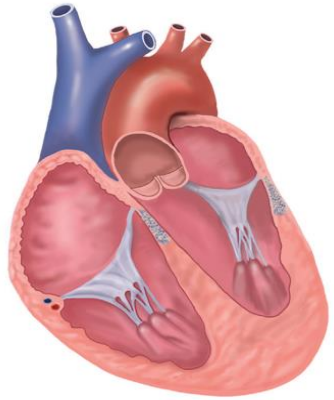
Giorgiutti S et al. *Journal of Clinical Medicine*. 2023; 12(9):3194.

# Tổn thương tim

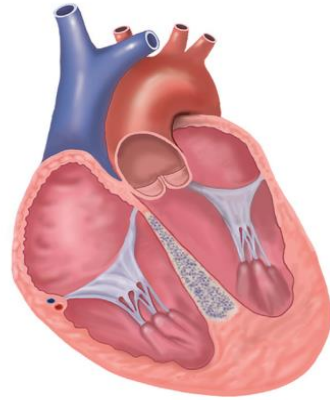
Có thể ở 25% bn Sarcoidosis

(Đb ở người Nhật 51-68%)

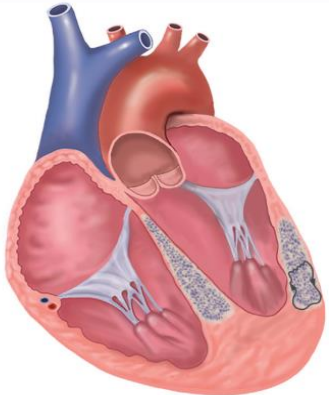
chỉ có 5% bn có biểu hiện lâm sàng



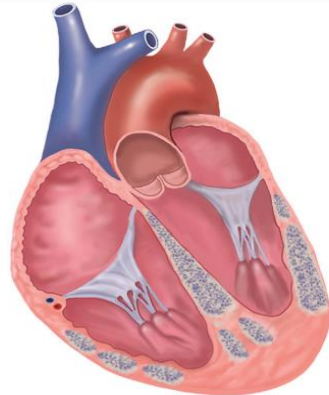
Small patches of basal involvement, usually clinically silent



Large area of septal involvement, often clinically manifest as heart block



Re-entrant circuit involving area of granuloma/fibrosis leading to VT



Extensive areas of LV and RV involvement, often clinically manifest as heart failure +/- heart block +/- VT

- Block nhĩ thất
- Nhịp nhanh thất
- Suy tim
- Đột tử do tim

Yếu tố nguy cơ: giới nam, thay đổi điện tim, triệu chứng tim, proBNP, tổn thương phổi và đa cơ quan

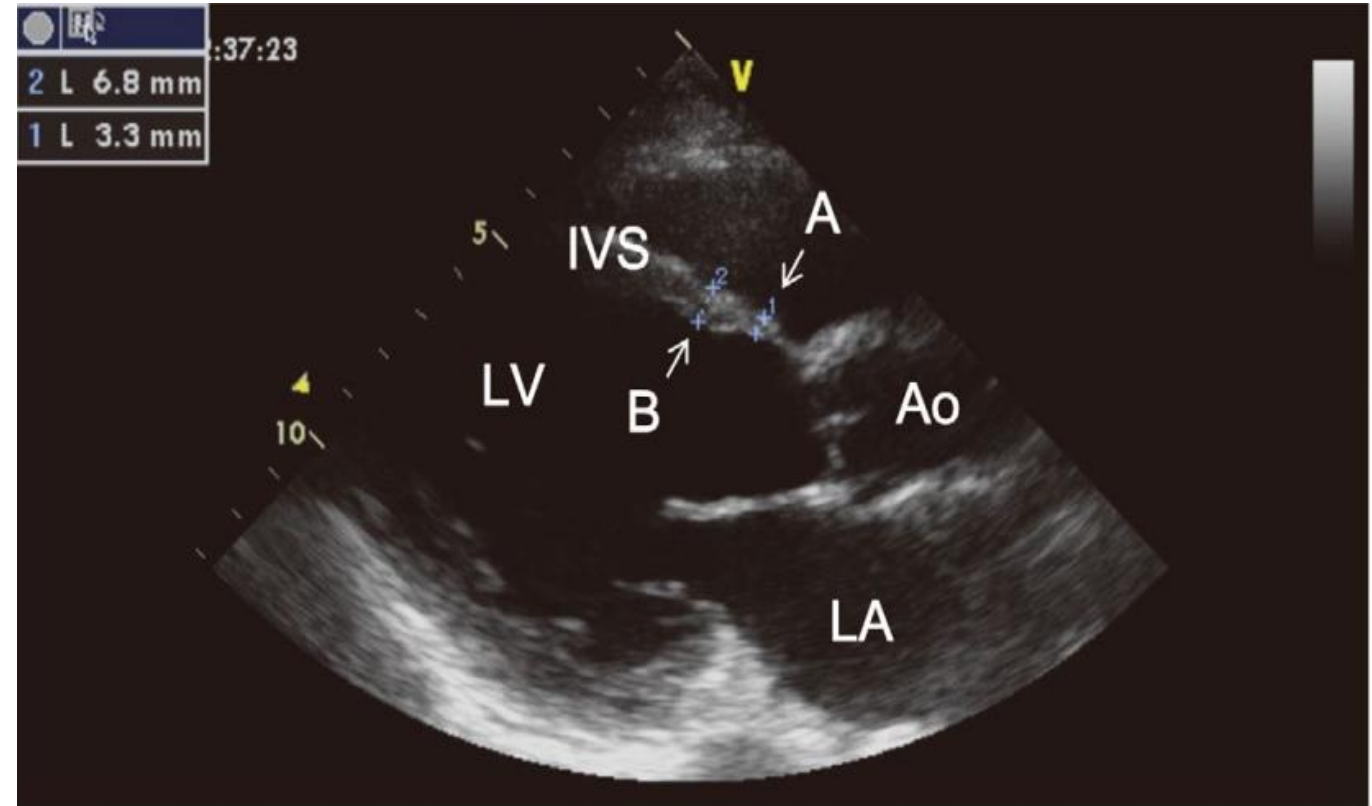
Birnie DH et al. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(4):411-421. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.605

# Siêu âm tim: **mỏng vách liên thất**

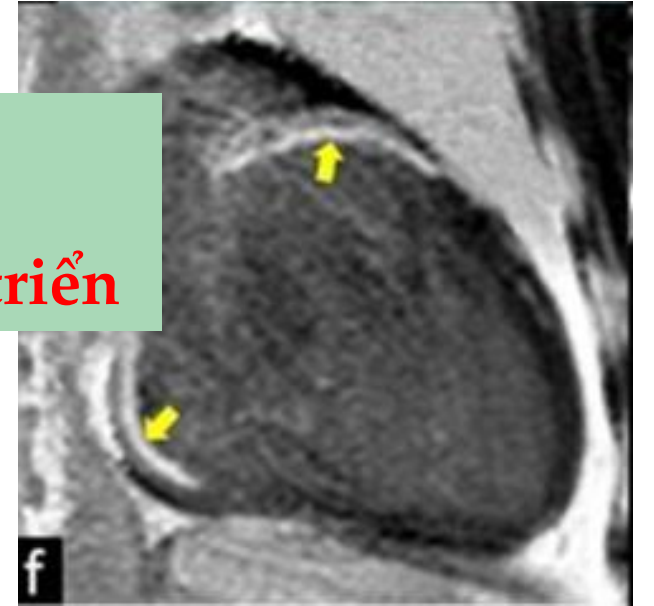
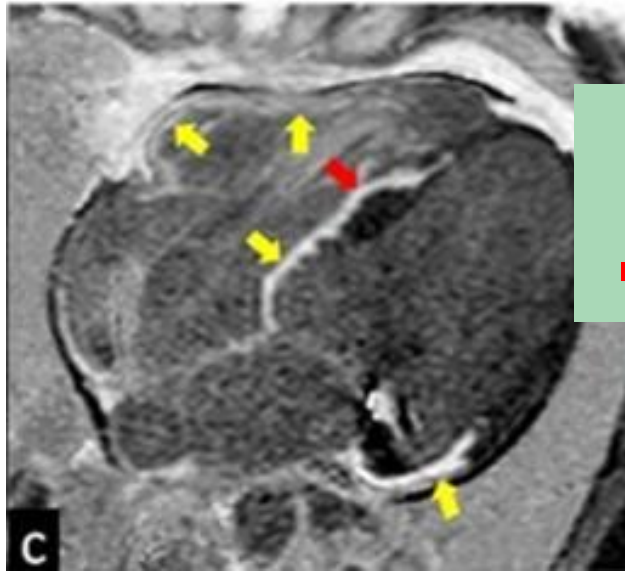
- Độ dày vách liên thất ở đáy (đo ở 10mm cách cung ĐMC)- Basal IVS  $\leq$  4mm
- Basal IVS/ IVS (trục ngắn nhĩ trái)  $\leq$  0,6

**Độ nhạy 38,9%**

**Độ đặc hiệu gộp 99%**



# MRI tim: Bắt thuốc gadolinium muộn (late gadolinium enhancement- LGE)



- Giá trị chẩn đoán cao
- Không có giá trị theo dõi tiến triển

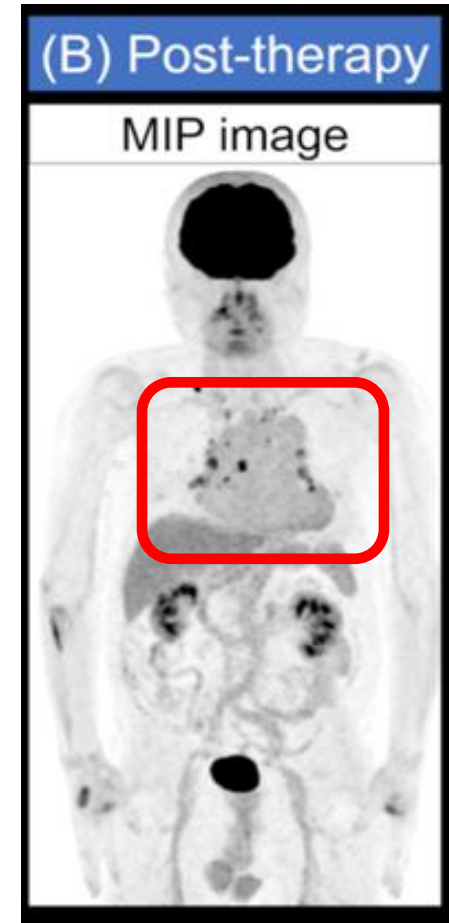
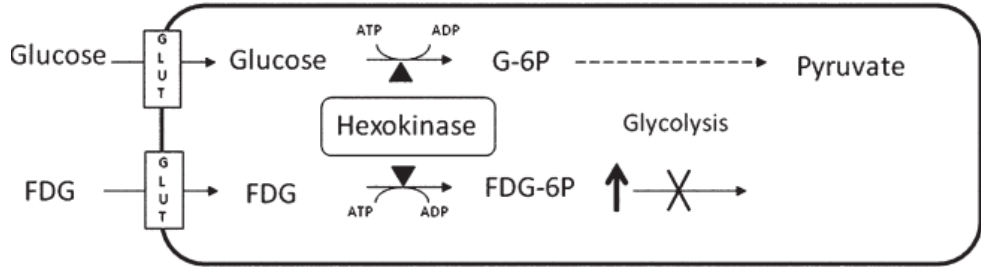
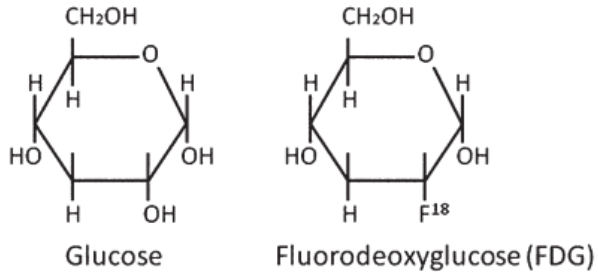
▪ tổn thương mạn tính

Độ nhạy gộp 75-100%  
Độ đặc hiệu gộp 76-78%



# 18F-FDG PET

MIỀN DỊCH LÂM SÀNG  
HCMC Society of Asthma, Allergy and Clinical Immunology  
Hội nghị thường niên 2023



**Theo dõi điều trị**  
**Chỉ định chống viêm**

Kobayashi K, et al. *Radiographics*. 2012;32(5):1483-1501. doi:10.1148/rg.325115159  
<https://radiologykey.com/physiologic-distribution-of-18f-fdg/>  
Birnir DH et al. 2016;68(4):411-421. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.605



# Tổn thương thần kinh

MIỀN DỊCH LÂM SÀNG  
HCMC Society of Asthma, Allergy and Clinical Immunology

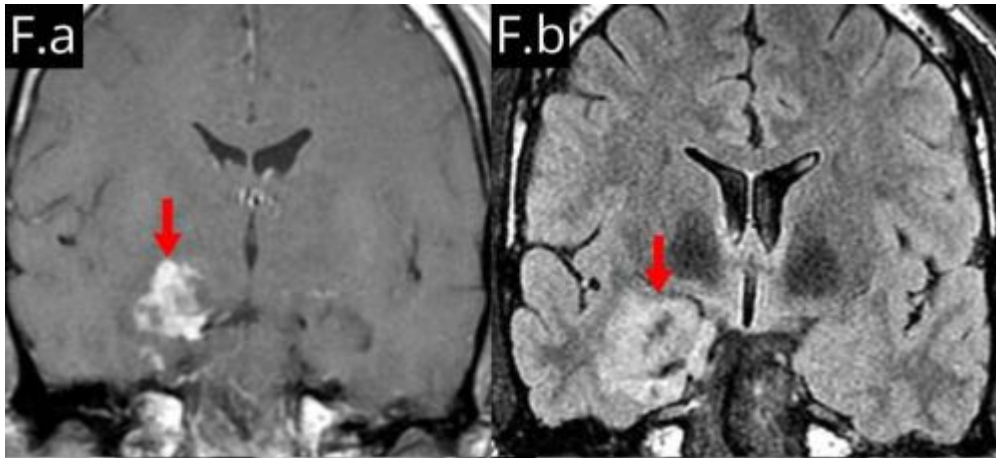
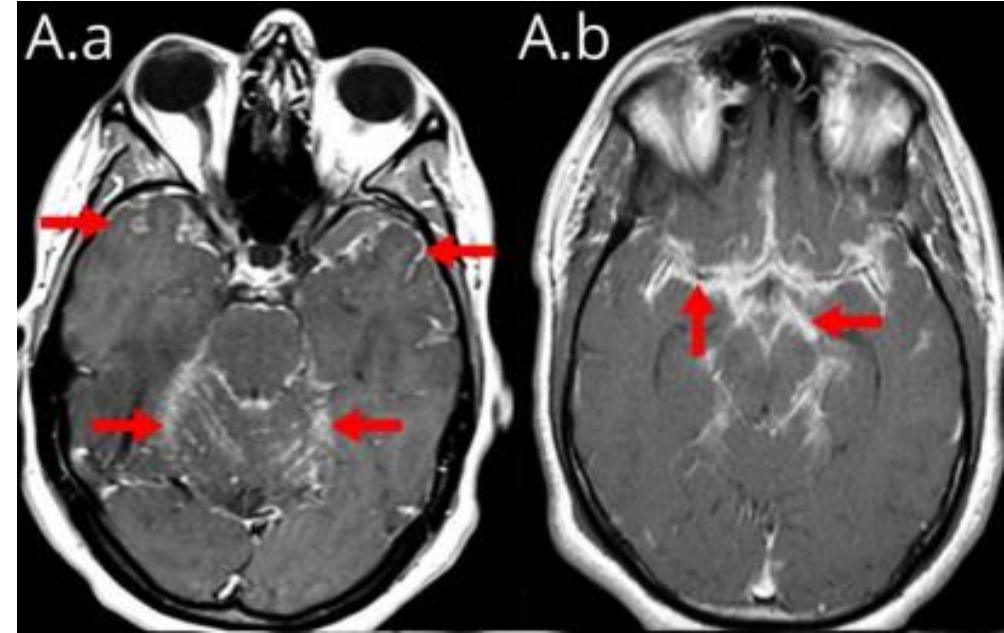
Hội nghị thường niên 2023

- Tỷ lệ di chứng cao (35-92% bệnh nhân)
- 5-10% bn Sarcoidosis thần kinh tử vong
- Tỷ lệ tái phát cao (chỉ có 28% bn không tái phát trong 10 năm)
- 30% bn có biểu hiện thần kinh là triệu chứng đầu tiên của Sarcoidosis
- Tổn thương thần kinh đơn độc gặp ở 10-20% bệnh nhân

## Viêm thần kinh thị giác Trái



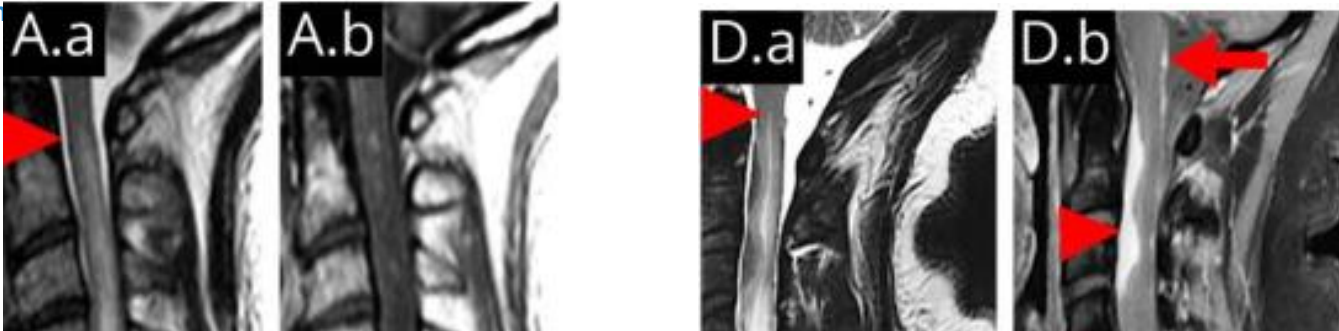
## Tổn thương màng não



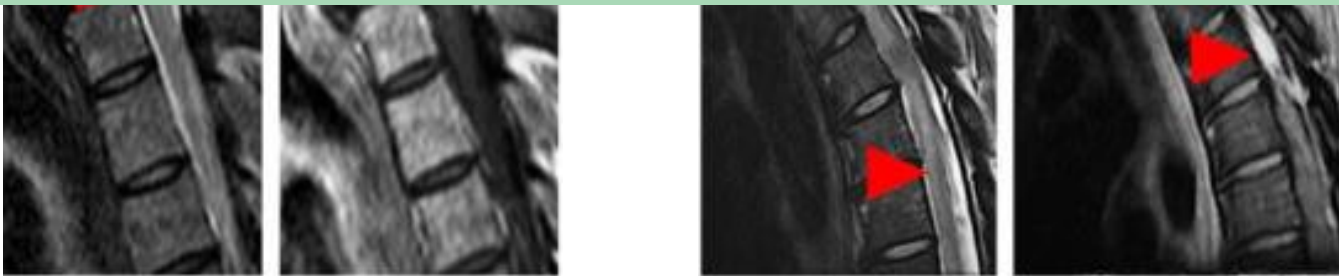
## Tổn thương nhu mô não:

dấu hiệu thần kinh khu trú, co giật

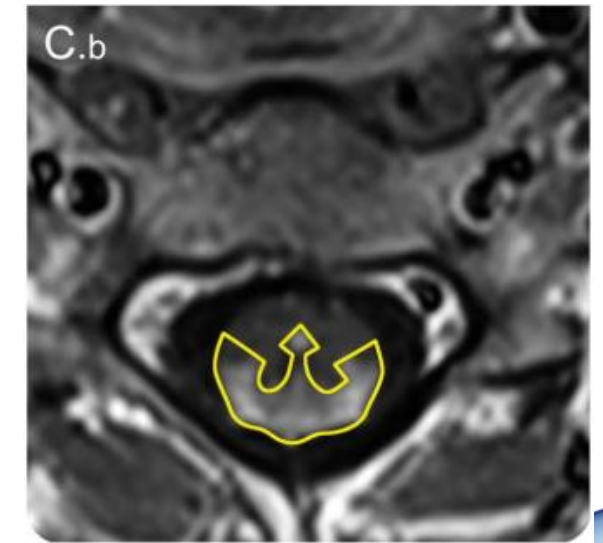
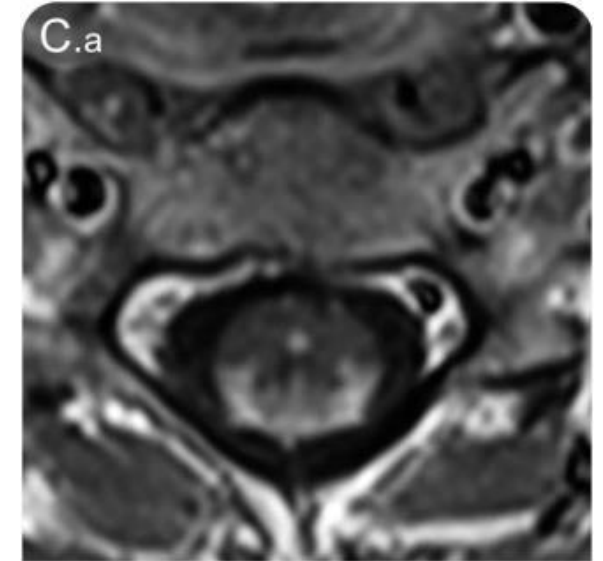
# Sarcoidosis myelitis



Bắt gadolinium dưới màng cứng tủy sống từ 2 đốt tủy  
Bắt thuốc kéo dài quá 2 tháng dù đã điều trị



**LETM- Tổn thương màng não**

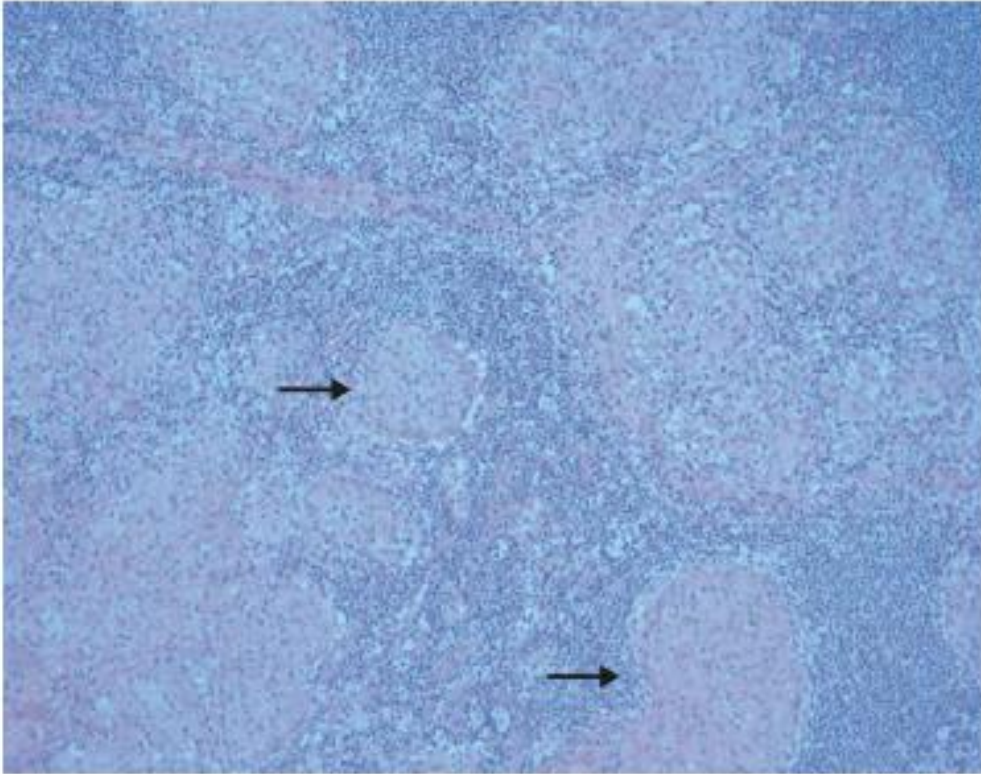


**Trident sign**

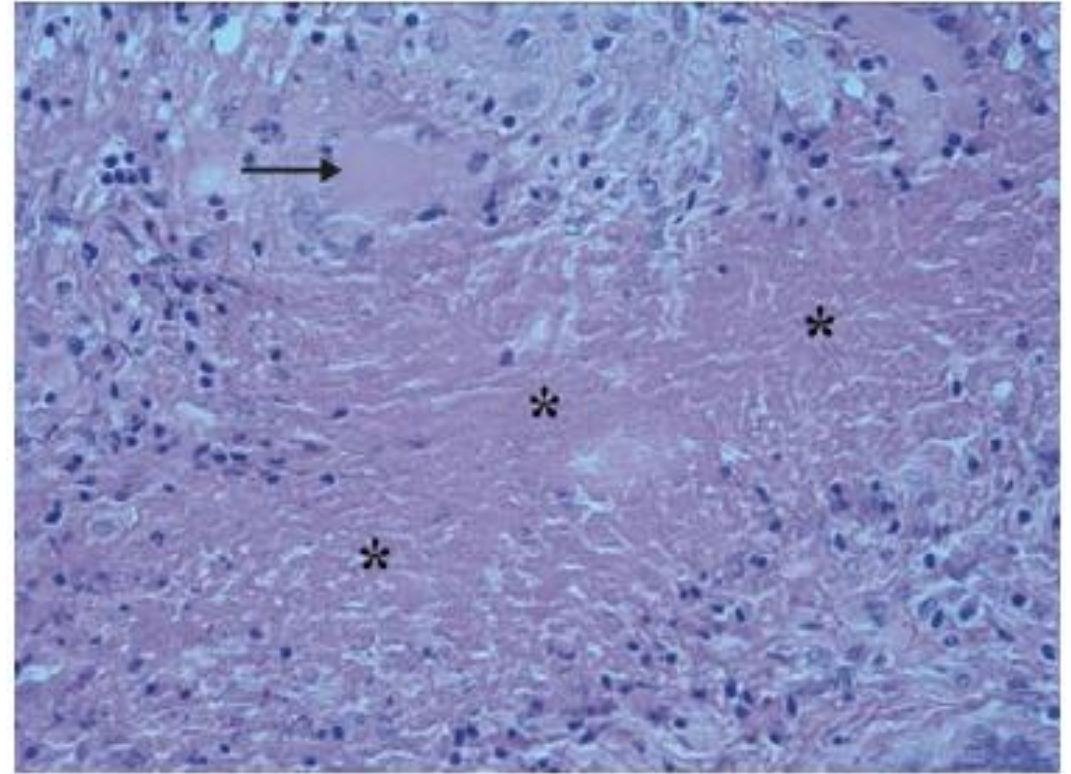
# Biểu hiện da: 25-30% bn



# Mô bệnh học Sarcoidosis

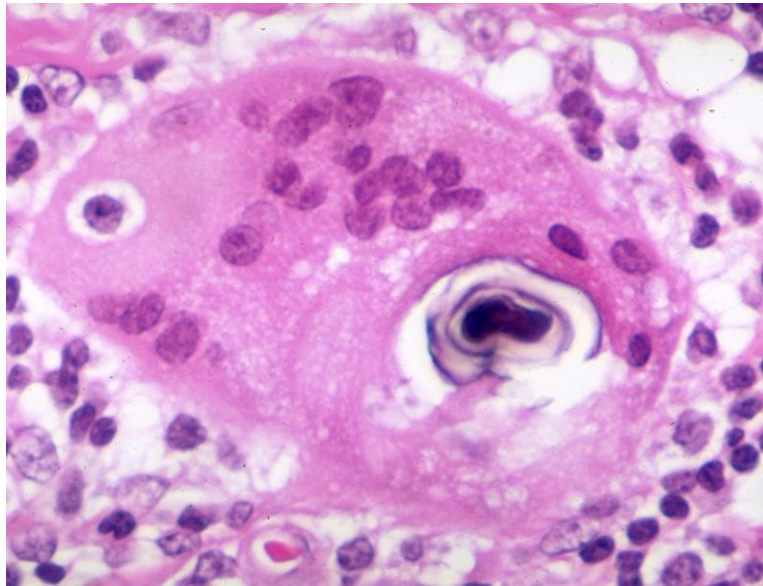


U hạt điển hình-  
không hoại tử (HE 100X)

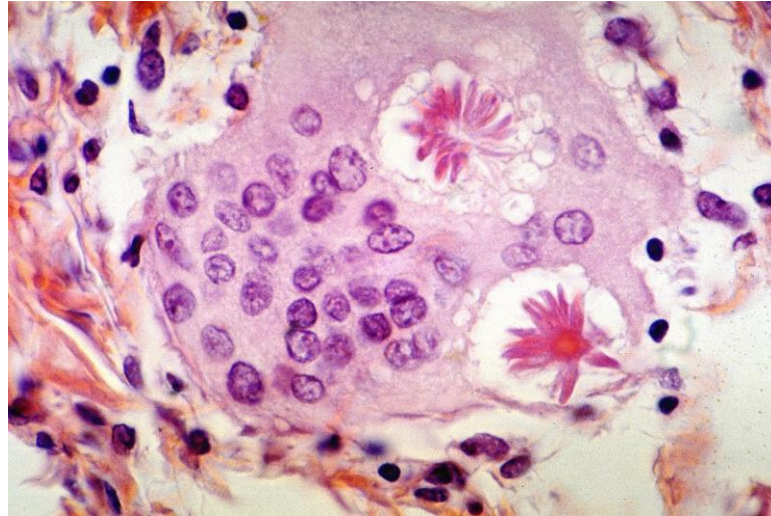


U hạt hoại tử Fibrin trung tâm

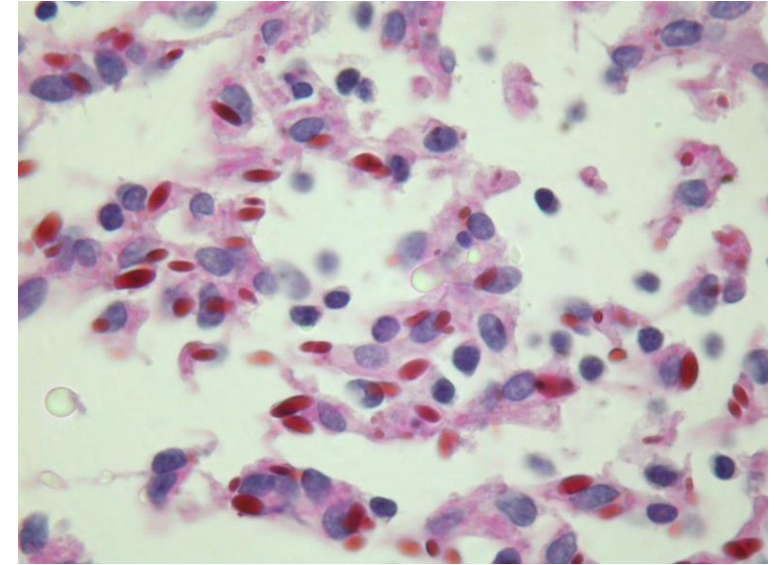
# Mô bệnh học Sarcoidosis- Thể vùi



Thể Schaumann



Thể Asteroid



Thể HamazakiWesenberg

# BIỂU HIỆN ĐẶC HIỆU SARCOIDOSIS

## Löfgren Syndrome



Hilar lymphadenopathy

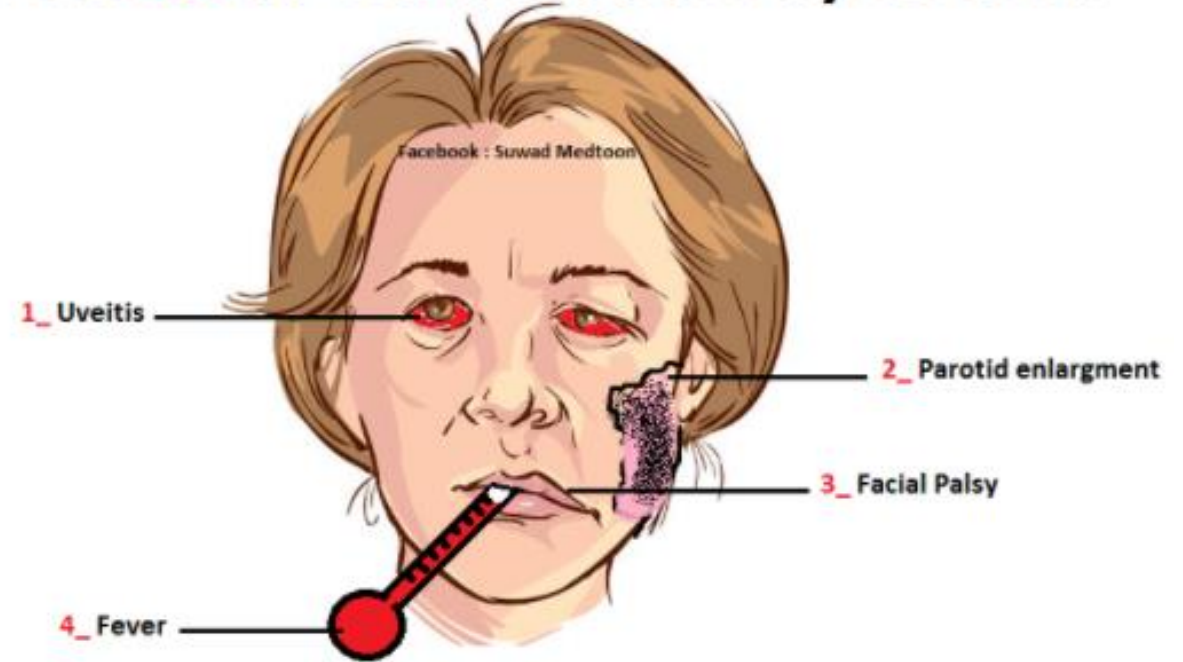


Acute polyarthritis (usually ankles)



Erythema nodosum

## Heerfordt-Waldenström Syndrome



# BIỂU HIỆN ĐẶC HIỆU SARCOIDOSIS



## Lupus pernio

- Tiên lượng bệnh mạn tính
- Tổn thương nặng đường hô hấp trên, tổn thương nặng ở xương, khớp



MIỀN DỊCH LÂM SÀNG  
HCMC Society of Asthma, Allergy and Clinical Immunology  
Hội nghị thường niên 2023

# CHẨN ĐOÁN

Lâm sàng + CDHA + Mô bệnh học  
(nếu có thể) + xét nghiệm marker  
dịch phế quản

Differential diagnosis	Example	Test or assessment
Bacterial infections	Mycobacterium	<ul style="list-style-type: none"><li>• Culture</li><li>• Antigen or antibody detection methods</li></ul>
Fungal infections	Aspergillosis	<ul style="list-style-type: none"><li>• Culture</li><li>• Antigen or antibody detection methods</li></ul>
Systemic vasculitis	Granulomatosis with polyangiitis (GPA) <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Detection of ANCA</li><li>• Analysis of urinary sediment</li><li>• Nasal and oral assessment</li></ul>
IgG4-related disease	Pulmonary inflammatory pseudotumours	<ul style="list-style-type: none"><li>• Measurement of serum IgG4 level</li><li>• IgG4 immunohistochemistry of biopsy samples</li></ul>
Exposure-induced sarcoid-like lesions	<ul style="list-style-type: none"><li>• Silicosis</li><li>• Berylliosis</li><li>• Hypersensitivity pneumonitis</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Extrapulmonary organ assessment (especially for silicosis; usually by FDG-PET scanning)</li><li>• Assessment of birefringent crystals in silicosis (for example, in BAL fluid or lung or lymph node tissue)</li><li>• BeLPT</li><li>• Precipitin test in hypersensitivity pneumonitis</li></ul>
Drug-induced granulomas	Immunotherapy-induced granulomas	<ul style="list-style-type: none"><li>• Compatible drug exposure</li><li>• Timeline with symptoms</li></ul>
Haematological malignancies	Lymphomas	<ul style="list-style-type: none"><li>• Cytological assessment</li><li>• Histological assessment</li></ul>
Sarcoid-like lesions due to other diseases	<ul style="list-style-type: none"><li>• Cancer</li><li>• Common variable immunodeficiency</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Cytological assessment</li><li>• Histological assessment</li><li>• Major organ assessment for sarcoidosis (for example, by FDG-PET scanning)</li><li>• Measurement of serum immunoglobulins</li></ul>

ANCA, anti-neutrophil cytoplasmic antibodies; BAL, bronchoalveolar lavage; BeLPT, beryllium lymphocyte proliferation test; FDG-PET, fluorodeoxyglucose-PET. <sup>a</sup>Previously known as Wegener granulomatosis.

# Sarcoidosis-Like Reactions: Malignant

Thường gặp bệnh tăng sinh lympho, ung thư tạng đặc

4-14% bn ung thư

Vị trí: thường ở hạch ở gần hoặc chính cơ quan ung thư, tổn thương di căn

Mô bệnh học: u hạt có thành phần B cell và mô bào xoang

# Sarcoidosis-Like Reactions: Drugs

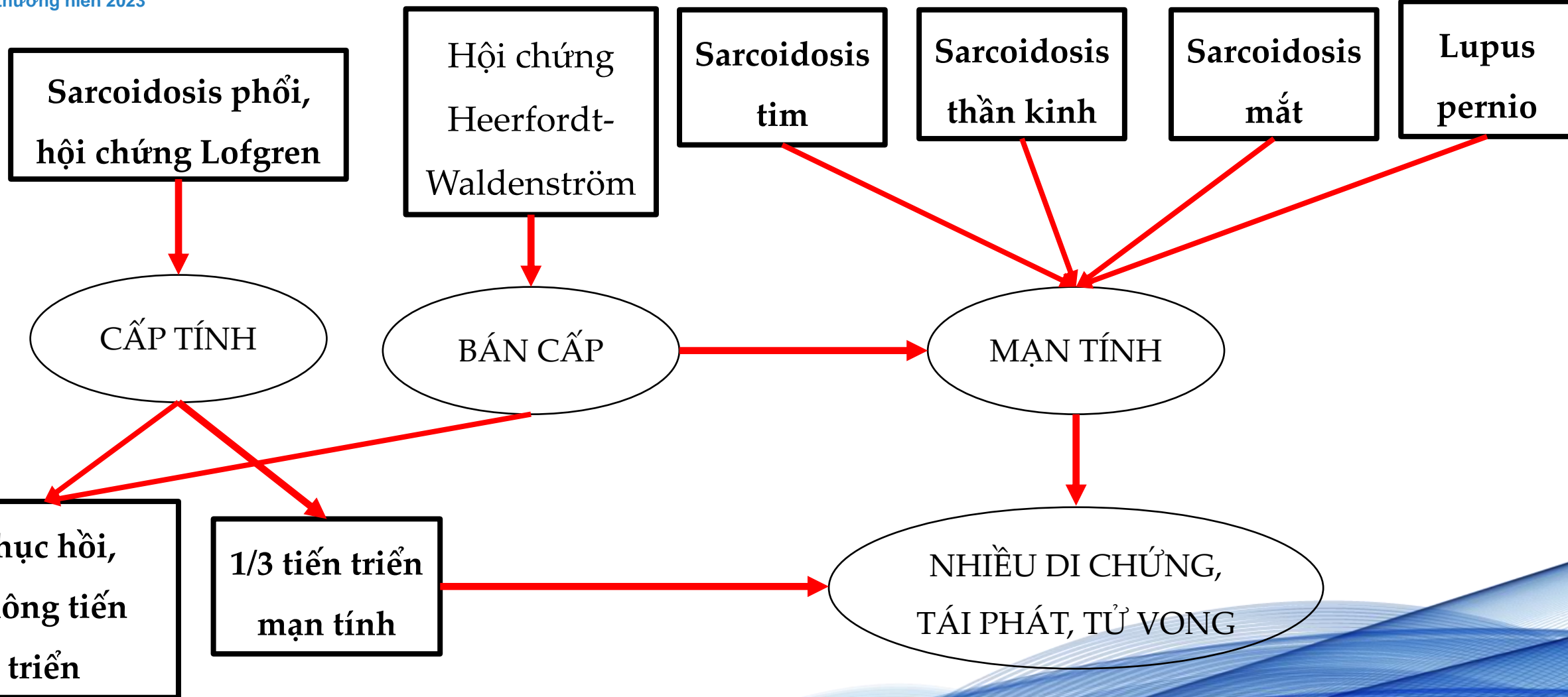
Drug Class	Drugs
Immune checkpoint inhibitors	Ipilimumab Nivolumab Pembrolizumab
Highly active antiretroviral therapy	...
Interferons	Interferon-alpha Interferon-beta
Tumor necrosis factor- $\alpha$ antagonist	Etanercept Adalimumab Infliximab
Miscellaneous drug class	<i>BRAF</i> inhibitors

Biểu hiện và mô bệnh học giống Sarcoidosis  
Có khả năng phục hồi sau dừng thuốc

Drug Class	Time From Drug Initiation to the Diagnosis of DISR (mo)		Requiring Antisarcoidosis Prescription (%)		Outcome Resolution (%) <sup>a</sup>	
	No. of Patients	Mean (range)	%	No. of Patients	%	No. of Patients
ICIs	23	4.6 (0.7-21.2)	57.2	21	62	21
HAART	22	19.8 (3-48)	41.1	17	64.2	9
IFN	99	9.6 (1.5-120)	42.9	98	75.5	94
TNF- $\alpha$ antagonist	82	24.2 (1-84)	59.5	79	84.3	77

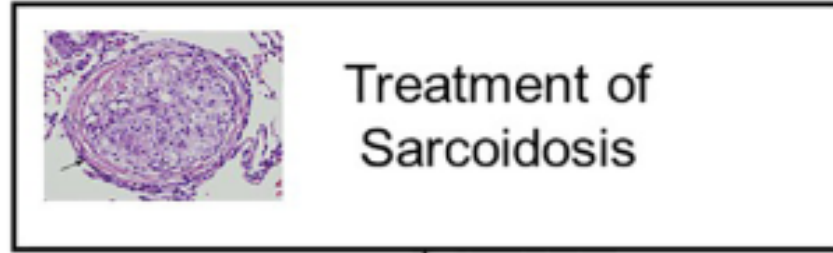
# Cần tiếp cận chẩn đoán toàn diện

# Diễn biến

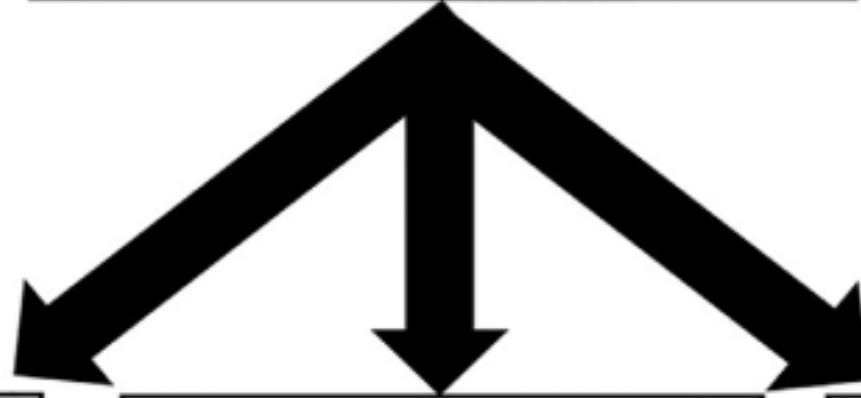




MIỀN DỊCH LÂM SÀNG  
HCMC Society of Asthma, Allergy and Clinical Immunology  
Hội nghị thường niên 2023



## Treatment of Sarcoidosis



### Immunosuppression

- 1<sup>st</sup> Line: Corticosteroids
- 2<sup>nd</sup> Line: Hydroxychloroquine, Methotrexate, Azathioprine, Leflunomide, Mycophenolate
- 3<sup>rd</sup> Line: Infliximab, Adalimumab
- Other considerations: Rituximab, Cyclophosphamide, Adrenocorticotropic hormone, Pentoxifylline

### Medication Side Effects

- Obesity
- Increased infection risk
- Low bone density, Osteoporosis
- Hyperglycemia
- Cataracts, Glaucoma
- Gastrointestinal Distress
- Liver or kidney injury
- Bone marrow suppression

### Comorbid Conditions

- Small Fiber Neuropathy
- Fatigue, Cognitive Dysfunction
- Obesity
- Obstructive Sleep Apnea
- Pulmonary Hypertension
- Thromboembolic Disease
- Bronchiectasis
- Heart failure management, arrhythmias
- Depression, Anxiety

- Phòng di chứng cho cơ quan
- Giảm tỷ lệ tử vong
- Nâng cao chất lượng cuộc sống



# Tiên lượng

MIỀN DỊCH LÂM SÀNG  
HCMC Society of Asthma, Allergy and Clinical Immunology  
Hội nghị thường niên 2023

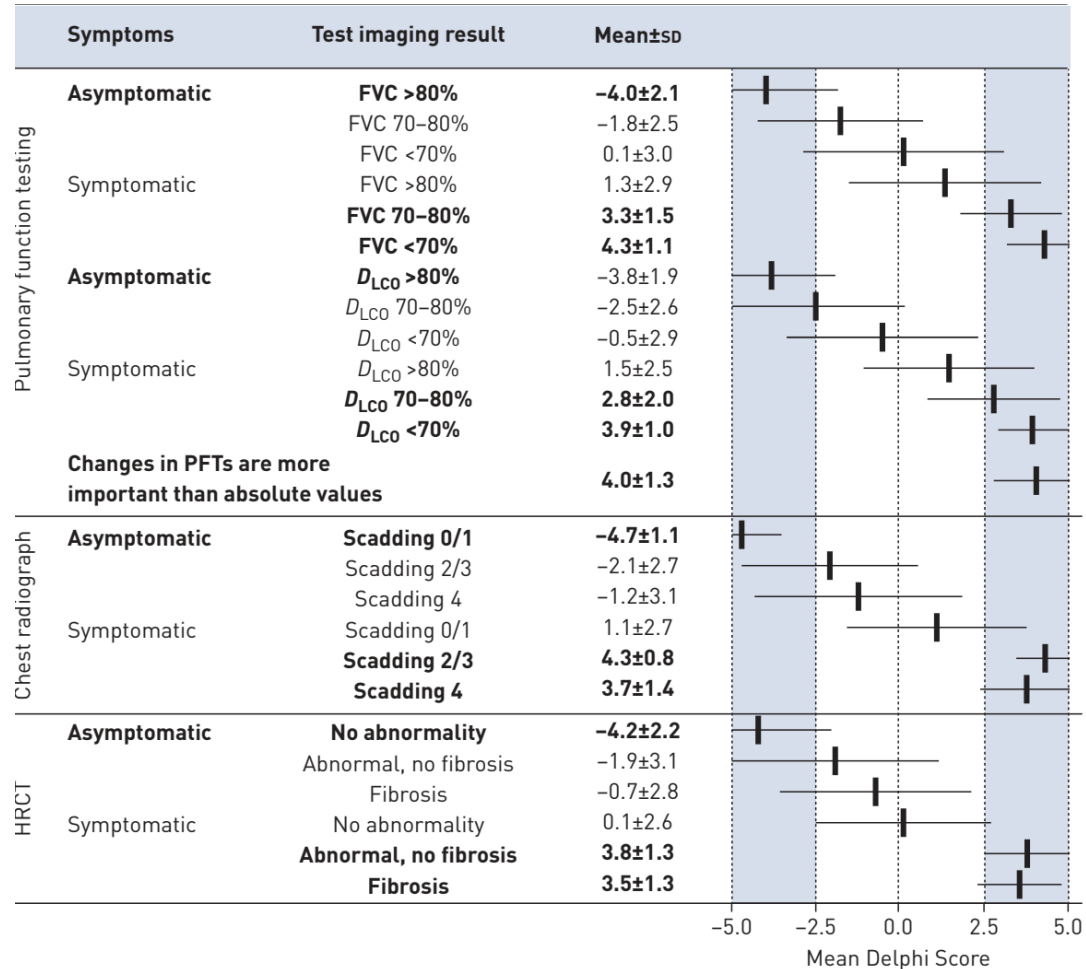
**Table 1: Prognostic factor in sarcoidosis according to clinical, radiographic and laboratory findings**

Prognostic factor according to	Poor prognosis	Good prognosis
Gender	Female More symptoms Lower quality of life More functional impairment Higher incidence of coexisting autoimmune disorders More hospitalization	Male Ankle arthritis
Age	Elderly-onset	Younger-onset
Ethnicity	African-American Extrapulmonary involvement Progressive disease High mortality rates	Caucasian Erythema nodosum Löfgren syndrome
Genetic	HLA-DQB1*1501 HLA-DQB1*0602 Annexin A11 gene	HLA-DQB1*0201 HLA-DRB1*0301 TNF-308A allele MEFV gene

Clinical phenotype Pulmonary involvement	Chronic sarcoidosis Low PFT and DLCO Bronchial obstruction Pulmonary fibrosis PH	Acute sarcoidosis Acute alveolitis Normal PFT Normal DLCO
Heart involvement	A-V block, ventricular tachycardia, myocarditis	Pericarditis
Neurosarcoidosis	epilepsy Intracranial mass Spinal cord Optic nerve involvement	Facial nerve palsy Aseptic meningitis Isolated headache Vertigo
Ocular involvement	Panuveitis	Anterior uveitis
Skin involvement	Lupus pernio Chronic skin lesion	Erythema nodosum Scar sarcoidosis
Musculoskeletal involvement	Chronic arthritis Jaccoud deformity Dactylitis Granulomatous myositis Cystic bone lesions	Acute arthritis Arthralgia
Radiographic Laboratory	Stage 3 and Stage 4 Neopterin, sIL-2R, KL-6, TNF-alpha, chitotriosidase, tryptase, chitotriosidase, hypercalcemia, hypercalciuria, Th17	Stage 1 and Stage 2 Low TNF-alpha CRP

# điều trị khi nào?

Hội nghị thường niên 2023



Patients should be treated if:

Asymptomatic

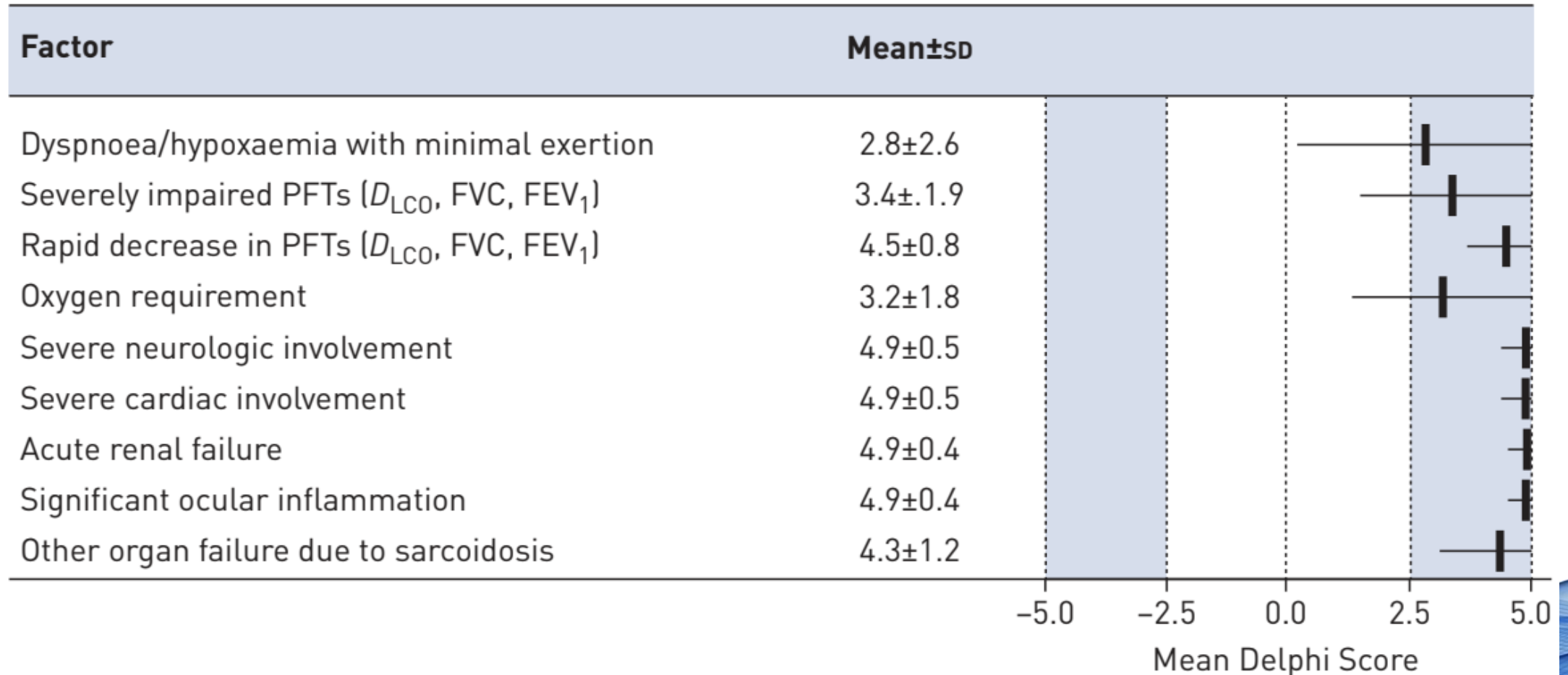
<b>Cardiac involvement</b>	<b>3.3±2.1</b>
<b>Neurologic involvement</b>	<b>3.1±1.8</b>
<b>Ocular involvement</b>	<b>3.9±1.1</b>
<b>Renal involvement</b>	<b>3.6±1.5</b>
Cutaneous involvement	0.2±2.9
Hepatic involvement	-0.9±3.1

Symptomatic

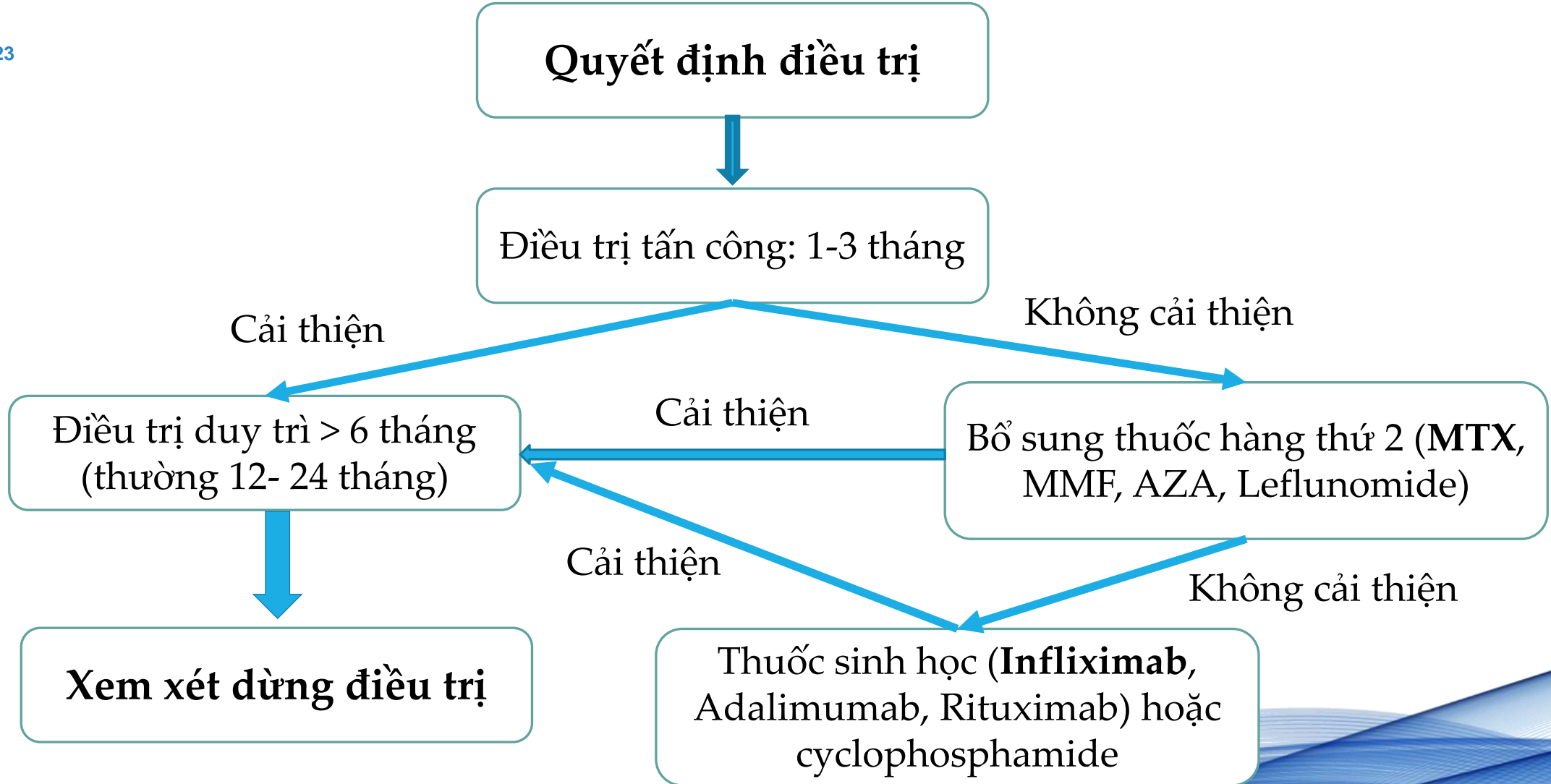
<b>Cardiac involvement</b>	<b>4.9±0.4</b>
<b>Neurologic involvement</b>	<b>4.8±0.5</b>
<b>Ocular involvement</b>	<b>4.9±0.3</b>
<b>Renal involvement</b>	<b>4.6±0.8</b>
<b>Cutaneous involvement</b>	<b>3.7±1.2</b>
<b>Hepatic involvement</b>	<b>3.3±1.8</b>

# điều trị ngay lập tức

Hội nghị thường niên 2023



# TIẾN TRÌNH ĐIỀU TRỊ



# Kết luận

- Sarcoidosis là bệnh lý u hạt hệ thống với nhiều cơ quan khác ngoài phổi
- Biểu hiện cần chú ý là tổn thương phổi tiến triển, tổn thương tim, thần kinh và mắt
- Chẩn đoán dựa vào mô bệnh học và biểu hiện phù hợp với Sarcoidosis
- Sarcoidosis có thể tự thuyên giảm tuy nhiên 30% bệnh nhân cần điều trị
- Mục tiêu điều trị: tránh biến chứng di chứng cho cơ quan, giảm tỷ lệ tử vong và nâng cao chất lượng cuộc sống