

TỔNG QUAN BỆNH PHỔI KẼ TRONG HỘI CHỨNG KHÁNG SYNTHETASE

Lã Quý Hương

TÓM TẮT

Hội chứng kháng synthetase là một bệnh tự miễn hiếm gặp, có biểu hiện lâm sàng đa dạng với các triệu chứng thường gặp bao gồm viêm cơ, sốt, viêm khớp, hiện tượng Raynaud, dấu hiệu “bàn tay thợ cơ khí” và bệnh phổi kẽ. Hội chứng kháng synthetase được coi là nằm trong nhóm các bệnh lý cơ viêm tự miễn. Mặc dù có sự chồng lấp về mặt lâm sàng với viêm da cơ và viêm đa cơ, điểm khác biệt quan trọng là sự hiện diện của các kháng thể kháng synthetase. Bệnh phổi kẽ liên quan đến hội chứng kháng synthetase là biến chứng nghiêm trọng nhất của hội chứng kháng synthetase, cần được đánh giá kỹ lưỡng về lâm sàng, hình ảnh học, các kiểu hình lâm sàng đặc trưng liên quan đến kháng thể kháng synthetase nhằm định hướng chẩn đoán, tiên lượng và lựa chọn chiến lược điều trị và quản lý phù hợp.

Từ khóa: Hội chứng kháng synthetase, bệnh phổi kẽ, kháng thể kháng synthetase.

SUMMARY

REVIEW OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE IN ANTISYNTHETASE SYNDROME

Anti-synthetase syndrome is a rare autoimmune disorder characterized by a heterogeneous clinical presentation. Common manifestations include myositis, fever, inflammatory arthritis, Raynaud's phenomenon, 'mechanic's hands', and interstitial lung disease. Anti-synthetase syndrome is considered part of the spectrum of idiopathic inflammatory myopathies. Although there is substantial clinical overlap with Polymyositis and Dermatomyositis, a key distinguishing feature is the presence of autoantibodies against an aminoacyl-tRNA synthetase. Interstitial lung disease associated with

anti-synthetase syndrome represents the most frequent and clinically significant complication, contributing substantially to morbidity and mortality. The clinical course and severity of interstitial lung disease can vary widely depending on the specific anti-synthetase antibody profile. Therefore, a comprehensive evaluation incorporating clinical features, radiological findings, and serologic antibody patterns is essential for accurate diagnosis and for guiding appropriate therapeutic strategies.

Keywords: Antisynthetase syndrome, interstitial lung disease, anti-synthetase antibodies.

I. GIỚI THIỆU

Hội chứng kháng synthetase hiện nay được công nhận rộng rãi như một thực thể trong nhóm bệnh cơ viêm tự miễn. Biểu hiện lâm sàng của hội chứng này được mô tả với “tam chứng” kinh điển bao gồm: viêm cơ, viêm khớp và bệnh phổi kẽ, tuy nhiên biểu hiện lâm sàng có thể rất đa dạng. Các triệu chứng lâm sàng khác có thể gặp là hiện tượng Raynaud, dấu hiệu “bàn tay thợ cơ khí”, sốt... Điểm khác biệt quan trọng giữa hội chứng kháng synthetase với các bệnh lý cơ viêm tự miễn khác nằm ở sự hiện diện của kháng thể kháng synthetase.

Bệnh phổi kẽ liên quan đến hội chứng kháng synthetase gây ra gánh nặng đáng kể cho các bệnh nhân, đôi khi có thể xuất hiện đơn độc. Đặc biệt, bệnh phổi kẽ cũng có thể là biểu hiện khởi phát của hội chứng kháng synthetase do đó đòi hỏi các bác sỹ chuyên khoa Hô hấp phải cảnh giác để chẩn đoán chính xác.

¹Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh

Chịu trách nhiệm chính: Lã Quý Hương

Email: huonglq@tamanhhospital.vn

Ngày nhận bài: 3/6/2026

Ngày phản biện khoa học: 13/7/2026

Ngày duyệt bài: 7/8/2026

Bài viết sẽ đưa ra một ca lâm sàng, từ đó thảo luận tổng quan toàn diện về hội chứng kháng synthetase bao gồm biểu hiện bệnh, chẩn đoán, điều trị với trọng tâm là các bệnh phổi kẽ liên quan đến hội chứng kháng synthetase.

Các bệnh cơ viêm tự phát là một nhóm các rối loạn tự miễn bao gồm nhiều thể bệnh cơ khác nhau. Hội chứng kháng synthetase được xem là một thể bệnh cơ đặc trưng bởi sự hiện diện của các kháng thể kháng nhiều loại aminoacyl-transfer RNA synthetases (ARSs). Hocberg và cộng sự lần đầu mô tả hội chứng kháng synthetase khi phát hiện mối liên hệ giữa kháng thể kháng Jo-1 với bệnh phổi kẽ ở bệnh nhân viêm cơ (1). Sau đó Marguerie và cộng sự nhấn mạnh biểu hiện lâm sàng và tam chứng: viêm cơ, viêm khớp và viêm phổi kẽ cùng với sự có mặt của các tự kháng thể kháng ARSs (2). Ngày nay, hội chứng này đã phát triển với việc xác định được nhiều loại tự kháng thể hơn trong khi vẫn giữ phần lớn các điểm chính. Mặc dù hội chứng kháng synthetase chưa được xếp như một thực thể riêng biệt trong tiêu chuẩn phân loại bệnh cơ viêm của Liên đoàn Thấp khớp Châu Âu/Trường môn thấp khớp Hoa Kỳ (EULAR/ACR) (3), nhưng Connors và cộng sự (4), Solomon và cộng sự (5), cùng Lega và cộng sự (6) đã đề xuất các tiêu chuẩn chẩn đoán nhằm hỗ trợ nhận diện bệnh.

Ca lâm sàng

Bệnh nhân nữ, 59 tuổi, nhập viện tại Khoa Hô hấp, Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh Hà Nội trong tình trạng sốt, khó thở tăng dần và yếu cơ gốc chi.

Khoảng hơn 1 tháng trước khi nhập viện, bệnh nhân xuất hiện ho và sốt, được điều trị

tại một bệnh viện chuyên khoa phổi tuyến tỉnh với chẩn đoán viêm phổi. Người bệnh được sử dụng kháng sinh trong 2 tuần, sau đó triệu chứng cải thiện với tình trạng hết sốt và giảm ho, được ra viện. Tuy nhiên, ngay sau đó bệnh nhân tái xuất hiện ho, sốt và khó thở, nhập viện tại bệnh viện đa khoa tỉnh. Sau hơn 1 tuần điều trị nội trú, bệnh nhân giảm ho và hết sốt nhưng vẫn còn khó thở nên xin ra viện. Một ngày trước khi nhập viện tại Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh Hà Nội, người bệnh xuất hiện trở lại tình trạng sốt, khó thở tăng dần, yếu cơ gốc chi và phù hai chân.

Về tiền sử, bệnh nhân sinh năm 1966 tại Việt Nam, kết hôn với người Trung Quốc và sinh sống tại Trung Quốc trong khoảng 30 năm. Người bệnh trở về Việt Nam thăm gia đình khoảng 2 tháng trước khi khởi phát bệnh. Bệnh nhân không hút thuốc lá, thuốc láo và không sử dụng các chất kích thích. Nghề nghiệp là phụ hồ. Trong môi trường sống không ghi nhận phơi nhiễm với gia súc hoặc gia cầm. Tiền sử gia đình không ghi nhận trường hợp bệnh phổi kẽ hoặc bệnh lý tự miễn.

Tại thời điểm nhập viện, bệnh nhân tỉnh táo, sốt 38,2°C, có biểu hiện suy hô hấp với SpO₂ 91–92% khi thở khí phòng. Khám hô hấp ghi nhận ran nổ cuối thì hít vào hai bên phổi. Người bệnh có phù hai chân, yếu cơ gốc chi và đau các khớp bàn tay hai bên nhưng không có biểu hiện viêm khớp. Khám da và mạch máu ngoại vi không ghi nhận tổn thương da đặc hiệu, hiện tượng Raynaud hoặc dấu hiệu “bàn tay thợ cơ khí”.

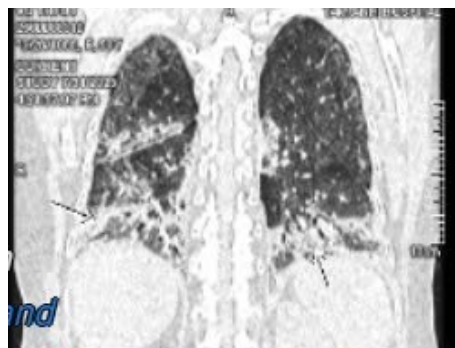
Kết quả xét nghiệm cho thấy bạch cầu tăng 25 G/L, bạch cầu đa nhân trung tính 20 G/L, procalcitonin 0,32 ng/mL. Các dấu ấn tổn thương tim tăng gồm NT-proBNP 367 pmol/L

và troponin T 259 pg/mL. Men cơ tăng cao với creatine kinase (CK) 1982 U/L. Ferritin huyết thanh tăng 1968 ng/mL.

Xét nghiệm miễn dịch ghi nhận kháng thể kháng nhân (ANA) dương tính với kiểu hình speckled AC-4 (3+) và cytoplasmic AC-20 (1+). Yếu tố dạng thấp (RF) và anti-CCP âm tính. Trong panel kháng thể viêm cơ, anti-Ro52 dương tính mạnh (+++), anti-Jo-1 dương tính mạnh (+++), Sp100 dương tính (+).

Chụp cắt lớp vi tính ngực độ phân giải cao (HRCT) cho thấy hình ảnh viêm phổi tổ chức hóa điển hình trong giai đoạn cấp (Hình 1). Điện cơ ghi nhận giảm nhẹ biên độ co cơ toàn phần tại các dây thần kinh vận động chi trên và chi dưới hai bên, phân bố đối xứng. Sinh thiết cơ tứ đầu đùi phải cho thấy teo cơ nhẹ, không ghi nhận hình ảnh viêm cơ đặc hiệu. Siêu âm tim phát hiện tăng áp động mạch phổi mức độ nhẹ với áp lực động mạch phổi ước tính 43 mmHg.

Kết quả xét nghiệm dịch rửa phế quản – phế nang không phát hiện vi khuẩn, vi nấm, AFB hoặc *Mycobacterium tuberculosis* bằng kỹ thuật Xpert. CMV-PCR trong dịch rửa phế quản – phế nang dương tính (Ct = 23). Xét nghiệm viêm gan B ghi nhận HBc total dương tính.



Hình 1: Hình ảnh cắt lớp vi tính lồng ngực: tổn thương dạng viêm phổi tổ chức hóa giai đoạn cấp tính.

Trên cơ sở các biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng, hình ảnh học và xét nghiệm miễn dịch, bệnh nhân được chẩn đoán: suy hô hấp do bệnh phổi kẽ liên quan hội chứng kháng synthetase, theo dõi viêm cơ tim, suy tim và nhiễm cytomegalovirus (CMV).

Người bệnh được điều trị ban đầu bằng kháng sinh phổ rộng, methylprednisolone liều tấn công 500 mg/ngày trong 3 ngày, sau đó giảm còn 40 mg/ngày, kết hợp ganciclovir, thuốc lợi tiểu và liệu pháp oxy. Sau điều trị, bệnh nhân hết sốt, giảm phù ngoại vi và giảm ho; tuy nhiên tình trạng suy hô hấp vẫn còn và yếu cơ gốc chi tiến triển rõ hơn.

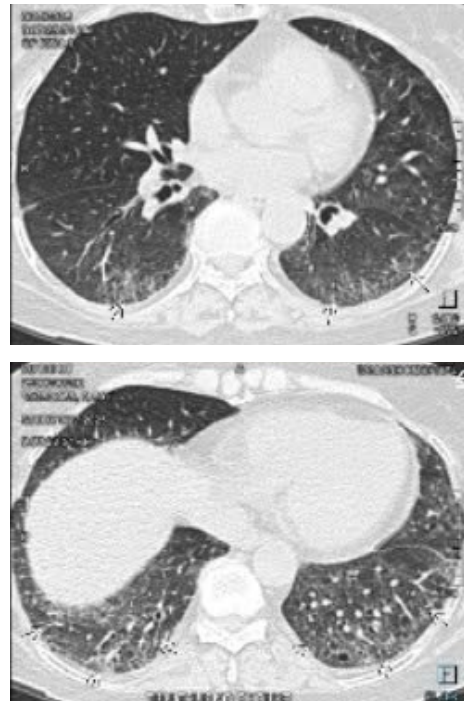
Bệnh nhân được hội chẩn bởi hội đồng đa chuyên khoa về bệnh phổi kẽ bao gồm các chuyên ngành Hô hấp, Cơ xương khớp, Dự ứng – Miễn dịch lâm sàng, Chẩn đoán hình ảnh, Giải phẫu bệnh và Tim mạch. Sau hội chẩn, đánh giá người bệnh có tình trạng suy hô hấp không cải thiện sau khi điều trị methylprednisolone tấn công nên người bệnh được bổ sung cyclophosphamide đường tĩnh mạch liều 500 mg/m² mỗi 3 tuần, đồng thời duy trì methylprednisolone 40 mg/ngày. Điều trị hỗ trợ bao gồm ganciclovir, lợi tiểu, dự

phòng tái hoạt viêm gan B bằng tenofovir, dự phòng viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii* bằng cotrimoxazole và liệu pháp oxy.

Trong quá trình điều trị, tình trạng lâm sàng cải thiện dần với hết sốt, hết phù, cải thiện suy hô hấp (SpO_2 đạt 94–95% khi thở khí phòng), trong khi tình trạng yếu cơ chỉ cải thiện hạn chế. Người bệnh được xuất viện với phác đồ duy trì gồm methylprednisolone, ganciclovir, tenofovir và cotrimoxazole.

Sau xuất viện, bệnh nhân được theo dõi ngoại trú tại phòng khám chuyên khoa Hô hấp trong 3 lần tái khám liên tiếp. Người bệnh không còn sốt, hết ho, chỉ còn khó thở nhẹ khi gắng sức. SpO_2 đạt 98% khi thở khí phòng. Tình trạng yếu cơ cải thiện dần, không còn phù ngoại vi. Khám phổi vẫn ghi nhận ran nổ thì hít vào hai đáy phổi. Chụp HRCT ngực cho thấy tổn thương phổi cải thiện rõ rệt so với thời điểm nhập viện (Hình 2). Các chỉ số viêm, ferritin, men cơ, troponin T và NT-proBNP đều giảm đáng kể.

Trong quá trình theo dõi ngoại trú, methylprednisolone được duy trì với liều 32 mg/ngày. Đánh giá người bệnh có tiến triển lâm sàng tốt lên cùng với nguy cơ tác dụng phụ của cyclophosphamide, Mycophenolate mofetil được cân nhắc bổ sung thay thế cho cyclophosphamide sau xuất viện 2 tuần với liều khởi đầu 1000 mg/ngày và tăng liều dần theo khả năng dung nạp. Đồng thời tiếp tục duy trì tenofovir và cotrimoxazole. Do người bệnh phải trở lại Trung Quốc sinh sống, bệnh nhân được tư vấn tiếp tục theo dõi tại cơ sở chuyên sâu về bệnh phổi kẽ, duy trì điều trị corticosteroid kết hợp mycophenolate mofetil với liều đích từ 2000–3000 mg/ngày.



Hình 2: Hình ảnh cắt lớp vi tính lồng ngực sau 2 tuần ra viện.

Cơ chế bệnh sinh

Hiểu biết hiện tại của chúng ta về hội chứng kháng synthetase cũng tương tự như các rối loạn tự miễn khác cho thấy có sự rối loạn của hệ miễn dịch bao gồm cả miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch thu được, có thể được khởi phát bởi một yếu tố môi trường. Điều này dẫn đến sự chọn lọc các tế bào miễn dịch có khả năng nhận diện tự kháng nguyên từ đó gây ra tình trạng tự miễn. Sự chọn lọc này có thể khởi phát trong một số điều kiện thuận lợi (ví dụ: yếu tố di truyền, nồng độ hormone, hệ vi sinh vật), dẫn đến sản xuất các tự kháng thể (7).

Hội chứng kháng synthetase được định nghĩa bởi sự hiện diện của các tự kháng thể chống lại aminoacyl-tRNA synthetase (ARS). 8 loại tự kháng thể kháng ARS thường được mô tả có liên quan đến hội chứng kháng

synthetase bao gồm: HisRS (anti-Jo-1); ThrRS (anti-PL-7); AlaRS (anti-PL-12); GlyRS (anti-EJ); IleRS (anti-OJ); AsnRS (anti-KS); PheRS (anti-Zo); TyrRS (anti-HA/YRS) trong đó kháng thể anti Jo-1 là thường gặp nhất (8)

Bảng 1: Tần suất các kháng thể kháng ARS ở bệnh nhân hội chứng kháng synthetase

Kháng thể	Zhao, 2022 (9) N= 111	Cavagna, 2019 (10) N = 828
Anti Jo-1	63%	72%
Anti PL-7	15%	11%
Anti PL-12	8%	10%
Anti EJ	14%	5%
Anti OJ	-	-
Anti KS		-
Anti Zo		-
Anti Ha		-

Một giả thiết được đưa ra là phổi có thể là nơi khởi phát cơ chế bệnh sinh. Các nghiên cứu quan sát đã ghi nhận tỷ lệ cao các bệnh lý đường hô hấp hoặc phơi nhiễm với các yếu tố nguy cơ trong môi trường trước khi khởi phát tình trạng viêm cơ (11). Tình trạng stress hoặc chết của tế bào biểu mô do các phơi nhiễm trước đó được cho là giải phóng các vi hạt và từ đó kích hoạt hệ miễn dịch dẫn đến hình thành các kháng thể kháng synthetase.

Dịch tễ học

Các bệnh viêm cơ tự miễn nhìn chung là bệnh hiếm gặp (12) trong đó hội chứng kháng synthetase còn ít gặp hơn. Mặc dù ban đầu được mô tả với tam chứng kinh điển bao gồm: viêm cơ, viêm khớp và viêm phổi kẽ tuy nhiên thực tế hội chứng kháng synthetase có thể biểu hiện lâm sàng đa dạng với thời gian biểu

hiện các triệu chứng là khác nhau dẫn đến khó khăn trong chẩn đoán. Bên cạnh đó, việc phát hiện chậm các kháng thể kháng synthetase cũng như hạn chế về độ chính xác của các xét nghiệm dẫn đến việc chẩn đoán không đầy đủ. Tất cả những điều này ảnh hưởng đến tỷ lệ phát hiện bệnh.

Trong 1 phân tích trên hơn 3000 bệnh nhân viêm cơ tự miễn, tỷ lệ hội chứng kháng synthetase chiếm 17% và gần đây sau khi cập nhật ở cùng 1 cơ sở dữ liệu thì tỷ lệ này đã tăng lên gần 20% (13). Đáng chú ý, có một số lượng lớn bệnh nhân được chẩn đoán bổ sung là hội chứng kháng synthetase sau khi đã được phân loại vào các bệnh lý viêm cơ tự miễn khác khi được xem xét hồi cứu và áp dụng tiêu chuẩn chẩn đoán của Connors. Trong 1 quần thể lớn gồm 1.113 bệnh nhân viêm cơ tự miễn tại Trung Quốc, 21% được phát hiện mắc hội chứng kháng synthetase (14). Orphabet ước tính rằng có khoảng $\frac{1}{4}$ số ca viêm cơ tự miễn là hội chứng kháng synthetase, với tỷ lệ mắc khoảng 1/25.000-33.000 (15).

Hội chứng kháng synthetase thường gặp ở nữ nhiều hơn, với tỷ lệ khoảng 2-3:1 (10, 15). Bệnh thường khởi phát trong thập niên thứ 4 đến 5 của cuộc đời (10).

Đặc điểm lâm sàng

Tam chứng kinh điển của hội chứng kháng synthetase bao gồm viêm cơ, viêm khớp và viêm phổi kẽ chỉ được ghi nhận ở khoảng 15% bệnh nhân (10). Tỷ lệ bệnh nhân có tam chứng kinh điển có thể tăng lên đến 44% trong quá trình theo dõi cho thấy bản chất tiến triển và thay đổi của hội chứng này (10). Các biểu hiện khác có thể gặp của bệnh là sốt, hiện tượng Raynaud, dấu hiệu bàn tay thợ cơ khí. Tính không đồng nhất trong biểu hiện bệnh được

cho là có thể liên quan đến các loại kháng thể kháng synthetase khác nhau.

Tổn thương cơ

Tổn thương cơ trong hội chứng kháng synthetase có thể biểu hiện dưới dạng đau cơ và/hoặc yếu cơ, 1 số bệnh nhân còn có khó nuốt. Tổn thương thường ảnh hưởng chủ yếu đến nhóm cơ gốc chi (16). Kháng thể anti Jo-1 là yếu tố dự báo mạnh của tổn thương cơ (10). Tổn thương cơ hô hấp cũng đã được ghi nhận, chiếm khoảng 8% (16).

Khớp

Viêm khớp và đau khớp là các biểu hiện thường gặp ở bệnh nhân hội chứng kháng synthetase với tỷ lệ khoảng 60-70% với các biểu hiện đau nhiều khớp hoặc viêm nhiều khớp (17). Những bệnh nhân có kháng thể anti Jo-1 dương tính có tỷ lệ tổn thương khớp cao hơn so với những loại kháng thể khác (10). Tổn thương khớp thường mang tính đối xứng, đa khớp và chủ yếu ảnh hưởng đến bàn tay và cổ tay. Hầu hết các trường hợp tổn thương khớp có tính chất không hủy khớp tuy nhiên một số có thể có hủy khớp. Trong đó, có bệnh nhân có dương tính yếu tố dạng thấp RFF hoặc anti-CCP do đó có thể bị chẩn đoán nhầm thành viêm khớp dạng thấp (18).

Phổi

Bệnh phổi kẽ là một biểu hiện ngoài cơ thường gặp nhất của hội chứng kháng synthetase với tỷ lệ mắc từ 67-100% (19). Nhiều nghiên cứu chỉ ra tỷ lệ viêm phổi kẽ có liên quan đến kháng thể kháng synthetase của bệnh nhân. Những bệnh nhân dương tính với anti EJ, PL-7; PL-12 có tỷ lệ tổn thương phổi cao và nặng hơn.

Về biểu hiện lâm sàng của bệnh phổi kẽ,

một số bệnh nhân có thể có bệnh phổi kẽ dưới lâm sàng, nhưng đa số thường biểu hiện ho hoặc khó thở khi gắng sức (18). Trong khi nhiều bệnh nhân hội chứng kháng synthetase khởi phát triệu chứng của bệnh phổi kẽ từ từ thì có 1 tỷ lệ đáng kể có biểu hiện khởi phát cấp tính và có thể gặp ở tất cả nhóm kháng thể. Trong một phân tích về dịch rửa phế quản phế nang ở bệnh nhân có bệnh phổi kẽ cấp tính cho thấy bạch cầu trung tính chiếm ưu thế, cao hơn đáng kể so với nhóm còn lại (20), gợi ý khả năng có tình trạng tổn thương phổi cấp (acute lung injury – ALI).

Sự đồng tồn tại của kháng thể Ro-52 đã được nhiều nghiên cứu báo cáo có liên quan đến bệnh phổi kẽ nặng hơn ở các bệnh nhân có hội chứng kháng synthetase (21). Tuy vậy, mức độ đóng góp của anti Ro-52 vào biểu hiện phổi nặng ở hội chứng kháng synthetase vẫn chưa thực sự rõ ràng, còn cần thêm các nghiên cứu để đánh giá.

Chụp cắt lớp vi tính độ phân giải cao là thăm dò thiết yếu nhất trong chẩn đoán và đánh giá mức độ của bệnh phổi kẽ. Các tổn thương thường thấy ở thùy dưới hoặc phân bố lan tỏa với ưu thế ngoại vi hoặc quanh bó mạch phế quản. Các kiểu hình tổn thương phổ biến bao gồm viêm phổi không điển hình (NSIP), viêm phổi tổ chức hóa (OP) hoặc hỗn hợp NSIP-OP; ngoài ra còn có thể gặp viêm phổi kẽ thông thường (UIP) hoặc viêm phổi kẽ cấp tính/tổn thương phế nang lan tỏa (AIP/DAD) nhưng hiếm gặp hơn (22).

Ngoài viêm phổi kẽ, một số tổn thương tại phổi khác có thể gặp ở bệnh nhân có hội chứng kháng synthetase bao gồm tăng áp động mạch phổi, bệnh lý màng phổi với tỷ lệ ít gặp hơn (22). Cần đánh giá toàn diện về lâm

sàng, chẩn đoán hình ảnh để phát hiện sớm các tổn thương kèm theo.

Biểu hiện da

Hiện tượng Raynaud là một biểu hiện quan trọng của hội chứng kháng synthetase và được báo cáo ở khoảng 39% bệnh nhân (10) cũng như có thể là triệu chứng khởi phát của bệnh. Một dấu hiệu có thể gặp khác của hội chứng kháng synthetase là “bàn tay thợ cơ khí” đặc trưng bởi các tổn thương tăng sừng không ngứa, nứt nẻ, bong vảy chủ yếu ảnh hưởng đến lòng bàn tay, bờ quay của bàn tay và ngón trỏ. Tổn thương này được ghi nhận ở khoảng 40% bệnh nhân và có thể được cải thiện khi điều trị, có thể đóng vai trò là dấu hiệu của đợt cấp của bệnh trong đó có thể bao gồm tổn thương phổi (23).

Biểu hiện khác

Sốt gặp trong khoảng 1/3 số bệnh nhân trong suốt quá trình diễn biến lâm sàng và có vẻ hay gặp hơn ở bệnh nhân mang kháng thể anti-EJ và anti-PL-12 (10, 18).

Tổn thương tim cũng có thể gặp ở bệnh nhân có hội chứng kháng synthetase, chiếm

7% trong số 649 bệnh nhân được báo cáo trong 1 nghiên cứu (13). Các biểu hiện tim mạch bao gồm có viêm cơ tim, rối loạn nhịp, tăng men tim không do nguyên nhân mạch vành, viêm màng ngoài tim và tràn dịch màng ngoài tim.

Chẩn đoán

Chẩn đoán hội chứng kháng synthetase dựa trên một trong các tiêu chuẩn đã được đề xuất (bảng 2). Do biểu hiện lâm sàng đa dạng, tiến triển theo thời gian, có thể chồng lấp triệu chứng với các bệnh lý khác, khả năng chẩn đoán của các bộ tiêu chuẩn là khác nhau và hiện vẫn còn thiếu các bằng chứng chứng minh độ nhạy và độ đặc hiệu của các bộ tiêu chuẩn này. Tất cả các tiêu chuẩn hiện có đều bao gồm sự hiện diện của kháng thể kháng synthetase như điều kiện tiên quyết nhưng khác nhau về số lượng và loại triệu chứng bổ sung. Trong thực hành lâm sàng, cần nghĩ đến hội chứng kháng synthetase ngay cả khi không có triệu chứng ngoài phổi đặc biệt ở bệnh nhân có kiểu hình NSIP, OP hoặc chồng lấp NSIP-OP trên HRCT và cần sàng lọc hội chứng kháng synthetase.

Bảng 2: Tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng kháng synthetase

Connors (4)	Solomon (5)	Lega (Connors sửa đổi) (6)
Kháng thể kháng synthetase dương tính và 1 trong các dấu hiệu:	Kháng thể kháng synthetase dương tính và 2 tiêu chuẩn chính hoặc 1 tiêu chuẩn chính + 2 tiêu chuẩn phụ:	Kháng thể kháng synthetase dương tính và 1 trong các dấu hiệu:
- Viêm cơ (tiêu chuẩn của Bohan và Peter - Viêm phổi kê theo tiêu chuẩn của ATS - Viêm khớp (lâm sàng, X-quang, tự ghi nhận) - Sốt không giải thích được - Dấu hiệu Raynaud - Bàn tay thợ cơ khí	Tiêu chuẩn chính: - Viêm cơ (tiêu chuẩn của Bohan và Peter) - Viêm phổi kê theo tiêu chuẩn của ATS Tiêu chuẩn phụ: - Viêm khớp - Dấu hiệu Raynaud - Bàn tay thợ cơ khí	- Viêm cơ (rõ ràng hoặc không điển hình) - Viêm phổi kê theo tiêu chuẩn của ATS - Viêm khớp hoặc đau khớp Hoặc 2 trong số: - Sốt không giải thích được - Dấu hiệu Raynaud - Bàn tay thợ cơ khí

Trong thực hành lâm sàng, nên cân nhắc sàng lọc các kháng thể kháng synthetase với các bệnh nhân có viêm phổi kẽ ngay cả khi không có biểu hiện ngoài phổi, đặc biệt ở những bệnh nhân có kiểu hình NSIP, OP hoặc chồng lẫn NSIP-OP. Việc sinh thiết phổi để chẩn đoán là không cần thiết trong nhiều trường hợp. Thay vào đó, các xét nghiệm toàn diện về cơ (panel viêm da cơ) để phát hiện các kháng thể có giá trị trong chẩn đoán. Trong một số trường hợp có thể cần làm một số thăm dò để chẩn đoán tùy từng bệnh cảnh lâm sàng như MRI cơ, sinh thiết cơ, nội soi phế quản, siêu âm tim,...

Điều trị

Điều trị viêm phổi kẽ ở bệnh nhân hội chứng kháng synthetase gặp nhiều thách thức do biểu hiện bệnh đa dạng từ không có triệu chứng đến tiến triển mạn tính hoặc tiến triển nhanh. Ở những bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng, mức độ nặng của bệnh cũng có thể dao động từ nhẹ cho đến nặng, đe dọa tính mạng. Ngay cả với những bệnh nhân đã được điều trị ổn định vẫn có thể có những đợt cấp tính, khó dự đoán đòi hỏi phải thay đổi phác đồ điều trị.

Chiến lược điều trị viêm phổi kẽ liên quan hội chứng kháng synthetase phần lớn suy ra từ các khuyến cáo điều trị liên quan đến viêm cơ tự miễn. Vì vậy, ức chế miễn dịch là nền tảng quan trọng nhất trong điều trị. Một số bệnh nhân có thể có biểu hiện kháng trị dù đã được điều trị với corticosteroid và hai thuốc ức chế miễn dịch và cần phải thử các liệu pháp điều trị khác bao gồm rituximab và IVIG (22).

Ức chế miễn dịch

Corticosteroid

Corticosteroid là nền tảng trong điều trị

viêm phổi kẽ liên quan hội chứng kháng synthetase. Phần lớn dữ liệu đến từ nghiên cứu ở bệnh nhân viêm cơ tự miễn cho thấy bệnh có xu hướng cải thiện hoặc ổn định khi điều trị corticosteroid (24). Hiện tại, không có chỉ dấu nào dự báo khả năng đáp ứng với điều trị corticosteroid ở bệnh nhân có viêm phổi kẽ liên quan hội chứng kháng synthetase tuy nhiên một số tài liệu gợi ý rằng bệnh nhân có thành phần viêm nổi bật hơn trong kiểu hình NSIP hoặc OP có thể đáp ứng tốt hơn với corticosteroid (25).

Liều corticosteroid khởi đầu là prednisone từ 0,5-1mg/kg/ngày tùy theo mức độ nặng, đồng thời theo dõi tiến triển lâm sàng (22). Ở những bệnh nhân nặng, viêm phổi kẽ tiến triển nhanh, cấp tính hoặc suy hô hấp, đe dọa tính mạng có thể cân nhắc dùng methylprednisolone tĩnh mạch liều cao 500-1000mg/ngày x 3 ngày. Đồng thời, bắt đầu một thuốc ức chế miễn dịch thứ hai khởi phát nhanh như IVIG trước khi chuyển sang prednisone đường uống 1mg/kg/ngày. Sau đó, luôn cần kết hợp với một thuốc ức chế miễn dịch giúp giảm liều steroid. Liều khởi đầu này thường cần duy trì khoảng 1 tháng. Nếu có cải thiện về lâm sàng, chức năng hô hấp và hình ảnh học, giảm liều prednisone xuống 40mg/ngày; sau đó giảm 25% mỗi 2-4 tuần cho đến khi còn 20mg/ngày rồi tiếp tục giảm 2,5mg mỗi 2 tuần. Các đợt cấp nặng của viêm phổi kẽ hoặc tình trạng kháng trị thường xảy ra khi giảm liều glucocorticoid vì vậy thường duy trì prednisone ở mức 5-10mg/ngày cùng thuốc giảm liều steroid cho đến khi các triệu chứng, chức năng hô hấp và hình ảnh học ổn định (22).

Các thuốc ức chế miễn dịch giảm liều steroid

Thuốc ức chế tổng hợp purine – azathioprine và mycophenolate mofetil

Nhiều nghiên cứu quan sát đã cho thấy hiệu quả của azathioprine và mycophenolate mofetil trong kiểm soát bệnh và cải thiện chức năng phổi. Azathioprine khởi đầu với liều 50mg/ngày, tăng 50mg mỗi 1-2 tuần đến liều 2-2,5mg/kg/ngày (tối đa 200mg/ngày). Cần theo dõi độc tính huyết học và gan. Mycophenolate mofetil được dùng với liều khởi đầu là 500mg 2 lần/ngày, mục tiêu liều là 2-3g/ngày (22).

Thuốc ức chế calcineurin – cyclosporine A và Tacrolimus

Một số nghiên cứu đã cho thấy hiệu quả của hai thuốc này trong cải thiện chức năng phổi cũng như giúp giảm liều steroid (26). Cyclosporin A được khuyến cáo với liều 2-5mg/kg x 2 lần/ngày duy trì nồng độ máu 100-150 nang/ml (22). Tacrolimus được sử dụng với liều 0,075mg/kg x 2 lần/ngày, nồng độ đích 3-6ng/ml (22).

Cyclophosphamide

Cyclophosphamide không phải là lựa chọn thường quy mà thường chỉ được sử dụng chủ yếu trong các trường hợp viêm phổi kẽ nặng, tiến triển nhanh do độc tính nhiều. Liều dùng: truyền tĩnh mạch 500-700mg/m² diện tích da mỗi 2-4 tuần, điều chỉnh theo bạch cầu (22).

Rituximab

Đây là kháng thể đơn dòng chống CD20, thường được chỉ định ở các trường hợp kháng trị hoặc đợt cấp. Liều: Rituximab 1g ngày 0 và 14, có thể nhắc lại sau 4-6 tháng tùy từng trường hợp (22).

Immunoglobulin tĩnh mạch (IVIG)

IVIG gây ức chế cytokine, giúp trung hòa tự kháng thể, giảm hoạt hóa bổ thể. IVIG thường được chỉ định trong các trường hợp bệnh nhân nặng, diễn biến cấp tính với ít tác dụng phụ hơn so với cyclophosphamide tuy nhiên lại có giá thành cao hơn. Liều dùng: 2g/kg chia 5 ngày, lặp lại hàng tháng và luôn cần phối hợp thêm thuốc ức chế miễn dịch khác (22).

Thuốc chống xơ

Nintedanib được chứng minh giúp giảm tốc độ suy giảm FVC ở bệnh nhân có viêm phổi kẽ tiến triển (26). Tuy nhiên, vai trò của thuốc chống xơ trong điều trị viêm phổi kẽ liên quan hội chứng kháng synthetase còn hạn chế, cần có thêm các nghiên cứu.

Điều trị khác

Hỗ trợ hô hấp: thông khí nhận tạo không xâm nhập hoặc xâm nhập có thể cần thiết cho những trường hợp người bệnh có suy hô hấp nặng. Một số trường hợp có thể cần liệu pháp oxy bổ sung.

ECMO: có thể được chỉ định trong những trường hợp nặng, giúp hỗ trợ oxy hóa, có thêm thời gian trong khi chờ các liệu pháp ức chế miễn dịch phát huy tác dụng.

Tập phục hồi chức năng hô hấp và tập luyện giúp cải thiện tình trạng khó thở, nâng cao chất lượng cuộc sống.

Tiêm chủng và dự phòng: các vắc xin thường đường khuyến cáo bao gồm: cúm, phế cầu, RSV, COVID-19.

III. KẾT LUẬN

Hội chứng kháng synthetase là một bệnh lý hiếm gặp có biểu hiện lâm sàng đa dạng, phức tạp, không đồng nhất gây khó khăn trong chẩn đoán và có thể có tiến triển cấp tính, đe dọa

tính mạng. Việc nhận diện sớm và điều trị kịp thời, theo dõi chặt chẽ giúp cải thiện được tiên lượng cho bệnh nhân. Tuy nhiên, còn nhiều hạn chế trong các bằng chứng về chẩn đoán, tiên lượng, điều trị do đó cần có thêm các nghiên cứu riêng cho quần thể bệnh nhân có hội chứng kháng synthetase để có chiến lược theo dõi, quản lý phù hợp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hochberg MC, Feldman D, Stevens MB, Arnett FC, Reichlin M. Antibody to Jo-1 in poly myositis/dermatomyositis: association with interstitial pulmonary disease. *J Rheumatol* 1984;11(05): 663–665
2. Marguerie C, Bunn CC, Beynon HLC, et al. Polymyositis, pulmonary fibrosis and autoantibodies to aminoacyl-tRNA synthetase enzymes. *Q J Med* 1990;77(282):1019–1038
3. Lundberg IE, TjÄrnlund A, Bottai M, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis* 2017;76 (12):1955–1964.
4. Connors GR, Christopher-Stine L, Oddis CV, Danoff SK. Interstitial lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies: what progress has been made in the past 35 years? *Chest* 2010;138(06):1464–1474
5. Solomon J, Swigris JJ, Brown KK. Myositis-related interstitial lung disease and antisynthetase syndrome. *J Bras Pneumol* 2011;37 (01):100–109.
6. Lega JC, Reynaud Q, Belot A, Fabien N, Durieu I, Cottin V. Idiopathic inflammatory myopathies and the lung. *Eur Respir Rev* 2015;24(136):216–238.
7. Gallay L, Gayed C, Hervier B. Antisynthetase syndrome pathogenesis: knowledge and uncertainties. *Curr Opin Rheumatol* 2018;30(06): 664–673
8. Galindo-Feria, A.S.; Notarnicola, A.; Lundberg, I.E.; Horuluoglu, B. Aminoacyl-tRNA Synthetases: On Anti-Synthetase Syndrome and Beyond. *Front. Immunol.* 2022, 13, 866087. [CrossRef];
9. Zhao, N.; Jiang, W.; Wu, H.; Wang, P.; Wang, X.; Bai, Y.; Li, Y.; Tang, Y.; Liu, Y. Clinical features, prognostic factors, and survival of patients with antisynthetase syndrome and interstitial lung disease. *Front. Immunol.* 2022, 13, 872615. [CrossRef] [PubMed]
10. Cavagna, L.; Trallero-Araguas, E.; Meloni, F.; Cavazzana, I.; Rojas-Serrano, J.; Feist, E.; Zanframundo, G.; Morandi, V.; Meyer, A.; Pereira da Silva, J.A.; et al. Influence of Antisynthetase Antibodies Specificities on Antisynthetase Syndrome Clinical Spectrum Time Course. *J. Clin. Med.* 2019, 8, 2013. [CrossRef] [PubMed]
11. Webber MP, Moir W, Zeig-Owens R, et al. Nested case-control study of selected systemic autoimmune diseases in World Trade Center rescue/recovery workers. *Arthritis Rheumatol* 2015;67 (05):1369–1376
12. Khoo T, Lilleker JB, Thong BYH, Leclair V, Lamb JA, Chinoy H. Epidemiology of the idiopathic inflammatory myopathies. *Nat Rev Rheumatol* 2023;19(11):695–712
13. Hum RM, Lilleker JB, Lamb JA, et al. MYONE Registry. Comparison of clinical features between patients with anti-synthetase syndrome and dermatomyositis: results from the MYONET registry. *Rheumatology (Oxford)* 2023;00:1–8
14. Zhang Y, Ge Y, Yang H, et al. Clinical feature sand out comes of the patients with anti-glycyl tRNA synthetase syndrome. *Clin Rheumatol* 2020;39(08):2417–2424
15. Lilleker JB, Vencovsky J, Wang G, et al. All EuroMyositis contributors. The EuroMyositis registry: an international collaborative tool to facilitate myositis research. *Ann Rheum Dis* 2018;77(01): 30–39
16. Noguchi E, Uruha A, Suzuki S, et al. Skeletal muscle involvement in antisynthetase syndrome.

- JAMA Neurol 2017;74(08):992–999
17. **González-Gay, M.A.; Montecucco, C.; Selva-O'Callaghan, A.; Trallero-Araguas, E.; Molberg, O.; Andersson, H.; Rojas-Serrano, J.; Perez-Roman, D.I.; Bauhammer, J.; Fiehn, C.; et al.** Timing of onset affects arthritis presentation pattern in antisynthetase syndrome. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2018, 36, 44–49.
 18. **Trallero-Araguás E, Grau-Junyent JM, Labirua-Iturburu A, et al.** IIM Study Group and Autoimmune Diseases Study Group (GEAS) of the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) Clinical manifestations and long-term outcome of anti-Jo1 antisynthetase patients in a large cohort of Spanish patients from the GEAS IIM group. *Semin Arthritis Rheum* 2016;46(02):225–231
 19. **Aggarwal, R.; Cassidy, E.; Fertig, N.; Koontz, D.C.; Lucas, M.; Ascherman, D.P.; Oddis, C.V.** Patients with non-Jo-1 anti-tRNA synthetase autoantibodies have worse survival than Jo-1 positive patients. *Ann. Rheum. Dis.* 2014, 73, 227–232. [CrossRef]
 20. **Tillie-Leblond I, Wislez M, Valeyre D, et al.** Interstitial lung disease and anti-Jo-1 antibodies: difference between acute and gradual onset. *Thorax* 2008;63(01):53–59
 21. **Shi J, Li S, Yang H, et al.** Clinical profiles and prognosis of patients with distinct antisynthetase autoantibodies. *J Rheumatol* 2017; 44(07):1051–1057
 22. **Ghanbar MI, Danoff SK.** Review of Pulmonary Manifestations in Antisynthetase Syndrome. *Semin Respir Crit Care Med.* 2024 Jun;45(3):365–385. doi: 10.1055/s-0044-1785536. Epub 2024 May 6. PMID: 38710221
 23. **Gusdorf L, Morruzzi C, Goetz J, Lipsker D, Sibilia J, Cribier B.** Mechanics hands in patients with antisynthetase syndrome: 25 cases. *Ann Dermatol Venereol* 2019;146(01):19–25
 24. **Schnabel A, Reuter M, Biederer J, Richter C, Gross WL.** Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: clinical course and response to treatment. *Semin Arthritis Rheum* 2003;32(05):273–284
 25. **Marié I, Hatron-Py Y, Dominique S, Chérin P, Mouthon L, Menard JF.** Short-term and long-term outcomes of interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: a series of
 26. **Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al.** INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med* 2019;381(18):1718–1727