

BÁO CÁO

MỘT TRƯỜNG HỢP NẤM PHỔI ASPERGILLUS XÂM LẤN TRÊN BỆNH NHÂN HEN PHẾ QUẢN

NGUYỄN THANH HIẾU¹, VŨ VĂN THÀNH¹, TRẦN THỊ THU HIỀN¹

¹ Bệnh viện Phổi Trung Ương; Số 463 Hoàng Hoa Thám, Ba Đình, Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thanh Hiếu

Email: thanhhieudr@gmail.com

Ngày nhận bài báo: 19/6/2023

Ngày nhận phản biện: 10/08/2023

Ngày duyệt đăng: 13/9/2023

TÓM TẮT:

Nấm phổi Aspergillus là tình trạng viêm phổi do nhiễm nấm Aspergillus. Bệnh có thể diễn biến cấp tính, bán cấp hoặc mạn tính. Chúng tôi báo cáo một trường hợp nấm phổi Aspergillus xâm lấn trên bệnh nhân hen phế quản. Bệnh nhân của chúng tôi có tình trạng khó thở, ho, sốt; CLVT ngực hình tổn thương đồng đặc nhu mô, nốt kính mờ rải rác phổi hai bên, kèm phá hủy tạo hang rải rác. Bệnh nhân được điều trị kháng sinh, thở oxy, khí dung thuốc giãn phế quản không đáp ứng. Bệnh nhân được nội soi phế quản sinh thiết với mô bệnh học nấm phổi Aspergillus xâm lấn, cấy nấm dương tính với Aspergillus. Bệnh nhân được điều trị phác đồ voriconazole 400 mg/ngày. Trong thời gian điều trị, bệnh nhân xuất hiện suy gan cấp được xử trí phác đồ giải độc gan, chuyển phác đồ itraconazol 400 mg/ngày. Theo dõi điều trị 6 tháng, bệnh nhân không sốt, không khó thở, không phải thở oxy.

Từ khóa: Hen phế quản, Nấm phổi Aspergillus

REPORTING A CASE OF INVASIVE ASPERGILLUS PNEUMONIA PATIENT WITH BRONCHIAL ASTHMA

ABSTRACT:

Aspergillus pneumonia is an inflammation of the lungs caused by infection with the fungus Aspergillus. The disease can be acute, subacute or chronic. We report a case of invasive pulmonary Aspergillus infection in a bronchial asthma patient. The patient was hospitalized with dyspnea, cough and fever; Chest CT scan showed parenchymal consolidation lesions, scattered ground-glass opacities in both lungs, with scattered cavitary destruction. Despite treatment with antibiotic, oxygen therapy and nebulized bronchodilators, no improvement was observed. The patient underwent bronchoscopy and biopsy with histopathology of invasive Aspergillus lung fungus and positive fungal culture for Aspergillus. The patient was treated with voriconazole 400 mg/day regimen. During treatment, the patient with acute liver failure was treated with a liver detoxification regimen, switching to itraconazole 400 mg/day regimen. After 6 months of treatment follow-up, the patient had no fever, no difficulty breathing, and no need for oxygen.

Keywords: Bronchial asthma, invasive Aspergillus

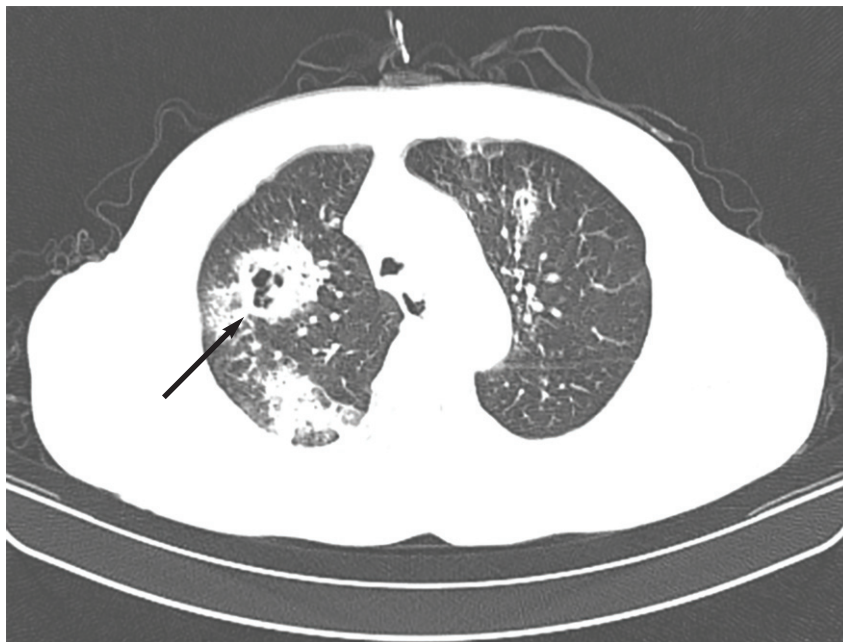
1. DẶT VẤN ĐỀ

Nấm phổi Aspergillus là tình trạng viêm phổi do nhiễm nấm Aspergillus. Bệnh có thể diễn biến cấp tính, bán cấp hoặc mạn tính. Trong đó, nấm phổi Aspergillus xâm lấn là tình trạng nhiễm nấm cấp tính. Loài nấm Aspergillus gây bệnh thường gặp nhất là Aspergillus fumigatus. Các bào tử nấm tồn tại khắp nơi trong khí quyển và môi trường sống của con người. Khi có yếu tố thuận lợi, các bào tử xâm nhập vào phổi và gây bệnh. Nhiễm nấm thứ phát thường gặp ở những bệnh nhân bị hen nặng không kiểm soát hoặc kiểm soát kém có biểu hiện đặc trưng: co thắt phế quản, thâm nhiễm phổi, tăng bạch cầu ái toan và bằng chứng miễn dịch học về dị ứng với các kháng nguyên của Aspergillus.

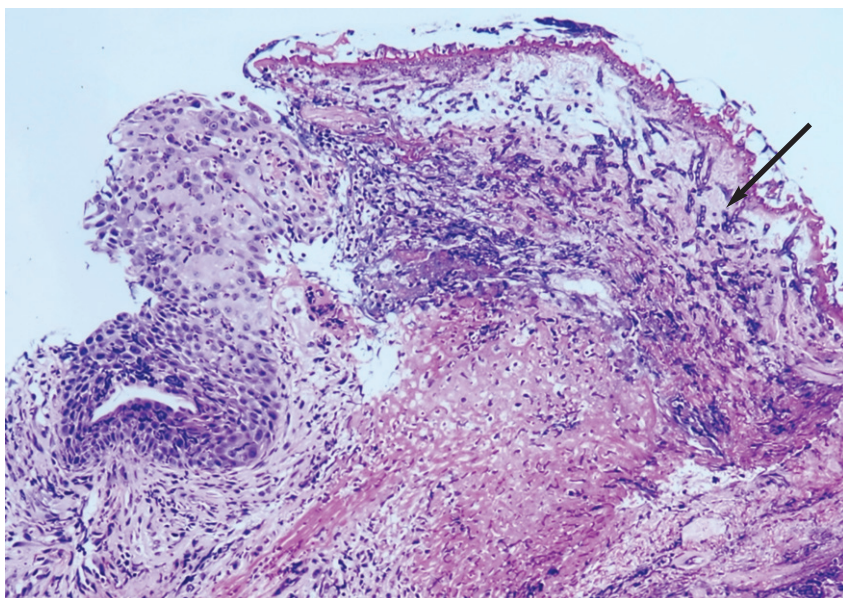
Chúng tôi xin báo cáo một trường hợp bệnh nhân nam 65 tuổi, tiền sử hen phế quản không được quản lý và kiểm soát, nhập viện Bệnh viện Phổi Trung ương tháng 12 năm 2022 nhằm rút ra những nhận xét ban đầu về bệnh này và nhìn lại y văn.

2. TRƯỜNG HỢP CA BỆNH

Bệnh nhân nam 65 tuổi, tiền sử hen phế quản không được kiểm soát, dùng Ventolin cắt cơn khi khó thở, tăng huyết áp nhiều năm, điều trị thường xuyên với Enalapril 5 mg/ngày. Cách 2 tuần trước vào viện, bệnh nhân ho đờm, sốt cao 39 độ, khó thở thường xuyên, tăng dần. Bệnh nhân đã điều trị tại một Bệnh viện đa khoa với kháng sinh Cefotaxim, Levofloxacin, Corticoid, giãn phế quản trong 11 ngày. Bệnh không cải thiện, bệnh nhân ho đờm nhiều, sốt cao liên tục được giới thiệu đến Bệnh viện Phổi Trung ương. Bệnh nhân nhập viện trong tình trạng khó thở liên tục thở oxy gọng kính 3 lít/phút (SpO2 90-92%), sốt 39-40oC, tim đều T1, T2 rõ, phổi ran rít, ran ẩm hai bên, có hội chứng nhiễm trùng. Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi: Bạch cầu 29 G/l, trung tính 92%; eosin 0%; hồng cầu 4,0 T/l, huyết sắc tố 154 g/l; tiểu cầu 430 G/l. Sinh hóa máu: CRP 191 g/l; Pro-calcitonin 0,83ng/ml, IgE 1130 IU/ml; chức năng gan thận bình thường. X quang ngực: Đông đặc, nốt mờ rải rác hai



Hình 1: CT ngực: Tổn thương đông đặc, phá huỷ tạo hang hai phổi

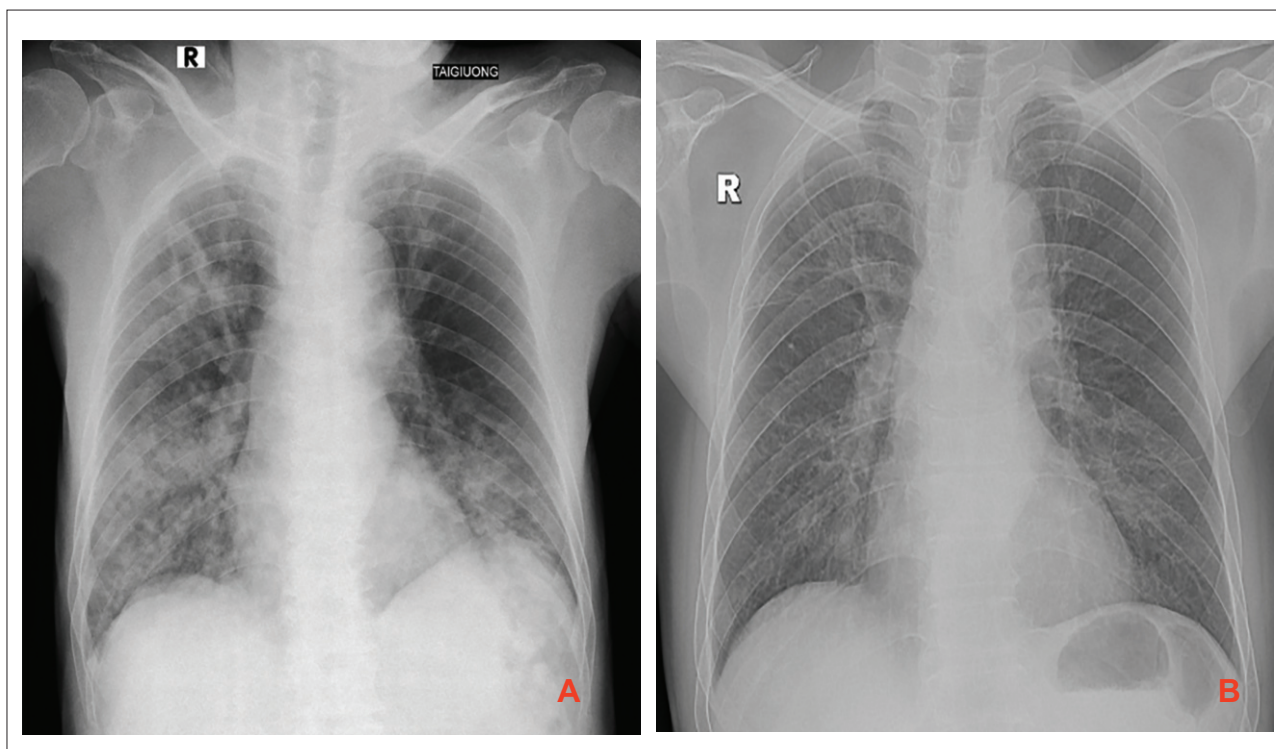


Hình 2. Hình ảnh mô bệnh học mảnh sinh thiết phế quản qua nội soi phế quản được nhuộm HE dưới kính hiển vi

phổi (hình 3A); Cắt lớp vi tính ngực: đông đặc nhu mô, nốt kính mờ rải rác phổi hai bên, kèm phá huỷ tạo hang rải rác (hình 1). Nội soi phế quản giả mạc dây thanh trái, xung huyết nề và giả mạc trắng rải rác khí phế quản hai bên (hình 4A). Mô bệnh mảnh sinh thiết phế quản tại vùng mô hoại tử loét và hoại tử xơ huyết, biểu mô bề mặt có cùng bị bong trọt thoái hoá, bề mặt hoại tử có nhiễm các đám sợi nấm dạng Aspergillus, mô đệm có viêm hạt với đa dạng tế bào viêm, huyết quản tân tạo, bạch cầu trung tính thoái hoá, bạch cầu ái toan (hình 2). Xét nghiệm đờm, dịch phế quản nuôi cấy vi khuẩn

và Xpert âm tính với MTB, cấy nấm dịch phế quản dương tính với Aspergillus Fumigatus, Galactomanan dương tính với index 6,356.

Bệnh nhân được điều trị kháng sinh phổ rộng Meropenem và Levofloxacin phối hợp Voriconazole liều 400 mg/ngày truyền tĩnh mạch 14 ngày, oxy liệu pháp, khí dung thuốc giãn phế quản. Sau 21 ngày, tình trạng lâm sàng cải thiện, không sốt, không khó thở, thở khí trời, tim đều T1, T2 rõ, phổi không ran, huyết động ổn định. Bệnh nhân ra viện tiếp tục được điều trị nấm phổi với Voriconazole 400 mg/ngày, kiểm soát hen với Salmeterol/Flutica-



Hình 3. Hình ảnh XQ tim phổi: đông đặc, nốt mờ rải rác hai phổi (3A) và sau 6 tháng điều trị : phổi hai bên sáng (3B)

sone 25mcg/250mcg mỗi 12 giờ và Perindopril 5mg/ngày. Điều trị ngoại trú 2 tuần, bệnh nhân xuất hiện mệt mỏi nhiều, ăn uống kém, vàng da vàng mắt, xét nghiệm GOT: 391 U/l GPT: 269 U/l, Bilirubin toàn phần 247 mmol/l, Bilirubin trực tiếp 140 mmol/l. Bệnh nhân được chẩn đoán: Suy gan cấp do thuốc, ngừng Voriconazole, truyền giải độc gan, men gan ổn định hội chẩn chuyển phác đồ Itraconazole 400 mg/ngày. Bệnh nhân ra viện được duy trì thuốc nấm, dự phòng hen, kiểm soát huyết áp và theo dõi chức năng gan thận, lấy đờm cấy nấm âm tính, chụp phim X-quang tim phổi (hình 3B), nội soi phế quản (hình 4B) sau 6 tháng, các chỉ số ổn định, tiếp tục điều trị quản lý dự phòng hen phế quản, duy trì thuốc huyết áp hàng ngày.

3. BÀN LUẬN

3.1. Khái niệm

Nấm phổi Aspergillus xâm lấn là tình trạng viêm phổi cấp tính do nhiễm nấm Aspergillus [1].

3.2. Dịch tễ

Nấm Aspergillus thuộc loại nấm mốc (nấm sợi) phát triển thành sợi trong mô xâm nhập. Nhiễm Aspergillus đứng hàng thứ 2 sau Candida. Tỷ lệ nhiễm nấm Aspergillus có thể lên đến 25% ở những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ cao. Có khoảng 19 loài Asper-

gillus gây bệnh được ghi nhận. Phần lớn các trường hợp nhiễm Aspergillus gây ra bởi các loài A.fumigatus, A.flavus, A.niger, A.terreus [1] [2].

3.3. Yếu tố nguy cơ người mắc bệnh nấm phổi [1].

1. Bệnh nhân có giảm bạch cầu trung tính gần đây (10 ngày) liên quan đến khởi phát của bệnh nấm xâm lấn.
2. Bệnh nhân ghép tạng.
3. Sử dụng corticoid kéo dài (trừ những bệnh nhân nhiễm Aspergillus phế quản phổi dị ứng) với liều trung bình tối thiểu tương đương 0,3mg/kg/ngày prednisolone trong thời gian >3 tuần.
4. Điều trị với các thuốc ức chế miễn dịch tế bào T khác như cyclosporine, ức chế TNF-alpha, kháng thể đơn dòng đặc hiệu (như alemtuzumab) hoặc các chất tương tự nucleoside trong vòng 90 ngày qua.

5. Suy giảm miễn dịch nặng di truyền (như bệnh u hạt mạn tính hoặc suy giảm miễn dịch phổi hợp nặng).

3.4. Chẩn đoán nấm phổi xâm lấn

Nấm phổi Aspergillus là tình trạng nhiễm trùng cấp tính do nấm. Vì vậy các triệu chứng hô hấp hay gặp là: ho khạc đờm nhiều, khó thở, khô khè, ho ra máu, sốt cao kéo dài [3]. Các triệu chứng của bệnh khó phân biệt với các

bệnh lý hô hấp khác. Vì vậy, cần nghi ngờ nấm phổi ở các bệnh nhân có yếu tố nguy cơ [4] [5], đặc biệt là khi bệnh không thuyên giảm dù đã dùng kháng sinh phù hợp.

Theo định nghĩa đồng thuận của EORTC/MSG – 2008 [6], chẩn đoán nhiễm nấm xâm lấn khi có 1 tiêu chuẩn yếu tố cơ địa vật chủ. Một tiêu chuẩn lâm sàng: có 1 trong 3 dấu hiệu sau trên hình ảnh CT: các tổn thương đặc, ranh giới rõ có kèm theo hoặc không kèm theo dấu hiệu quầng sáng hoặc dấu hiệu liềm khí hoặc tổn thương hang; hoặc tổn thương viêm loét khí phế quản, tổn thương nốt, giả mạc, mảng, hoặc đóng vảy quan sát được qua nội soi phế quản. Một tiêu chuẩn về bằng chứng nấm: phát hiện nấm mốc qua các phương pháp trực tiếp (tế bào học, nhuộm soi, hoặc nuôi cấy bệnh phẩm đờm, dịch rửa phế quản phế nang, chải phế quản).

3.5. Điều trị

Nấm phổi Aspergillus xâm lấn là bệnh lý có tỷ lệ tử vong rất cao. Tiên lượng bệnh thường nặng, dễ dẫn đến suy hô hấp, sốc nhiễm khuẩn. Bệnh thường mắc ở bệnh nhân có suy giảm miễn dịch, mắc bệnh mạn tính [1]. Do đó, việc điều trị càng trở nên khó khăn. Một nguyên nhân khác góp phần làm tăng tỷ lệ tử vong là do quá



Hình 4. Hình ảnh nội soi phế quản trước: giả mạc trắng phế quản (4A) và sau 6 tháng điều trị : lòng phế quản thông thoáng, không còn giả mạc trắng (4B)

trình chẩn đoán thường phức tạp, kèm theo xét nghiệm tốn thời gian dẫn đến việc chẩn đoán và điều trị thường bị trễ. Các nghiên cứu cho thấy điều trị càng muộn thì tỷ lệ tử vong càng cao. Dù đã có chẩn đoán, các loại thuốc chống nấm thường gây tác dụng phụ đối với gan và thận, điều này gây khó khăn trong quá trình điều trị. Nên khởi trị sớm ở bệnh nhân nghi ngờ cao nhiễm nấm phổi Aspergillosis xâm lấn trong khi vẫn tiếp tục làm các xét nghiệm để chẩn đoán xác định. Vori-

conazole là thuốc lựa chọn ưu tiên, các thuốc thay thế Amphotericin Liposomal, AMB phức hợp lipid, Itraconazole... Echinocandins có thể được sử dụng khi có chống chỉ định với thuốc kháng nấm azoles và polyene [4]. Nên điều trị duy trì tối thiểu 6-12 tuần, hoặc dài hơn phụ thuộc mức độ và thời gian ức chế miễn dịch, cơ quan bị bệnh và bằng chứng cải thiện bệnh.

4. KẾT LUẬN

Bào tử do Aspergillus tạo ra có mặt

ở khắp nơi trong tự nhiên và dễ dàng được hít vào đường hô hấp trên. Vật chủ suy giảm miễn dịch có thể bị mắc bệnh. Tiên lượng xấu và tỷ lệ tử vong cao tới 80-100% ở những bệnh nhân nặng được đưa vào ICU. Rất khó chẩn đoán do các dấu hiệu và triệu chứng không đặc hiệu và bản chất của Aspergillus là một sinh vật hoại sinh trong cơ thể người. Điều quan trọng nhất là bác sĩ lâm sàng cần luôn nghi ngờ để nghĩ tới phát hiện nhiễm nấm Aspergillus. ■

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2021). Quyết định 3429/QĐ-BYT ngày 14/7/2021 về ban hành tài liệu chuyên môn "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị nhiễm nấm xâm lấn", 2021.
2. Bassetti M, Azoulay E, Kullberg BJ, et al (2021). EORTC/MSGERC Definitions of Invasive Fungal Diseases: Summary of Activities of the Intensive Care Unit Working Group. Clin Infect Dis. 2021;72(Supplement_2): S121-S127. Doi: 10.1093/cid/ciaa1751.
3. Chen CY, Sheng WH, Tien FM, et al (2021). Clinical characteristics and treatment outcomes of pulmonary invasive fungal infection among adult patients with hematological malignancy in a medical centre in Taiwan, 2008–2013. J Microbiol Immunol Infect. 2020; 53(1): 106-114. doi: 10.1016/j.jmii.2018.01.002.
4. Thomas F. Patterson, K.A.M., and al (2021), Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Seaton D. Bronchiectasis. In.
5. Greenberger PA, Bush RK, Demain JG, Luong A, Slavin RG, Knutsen AP (2021). Allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2014 Nov-Dec;2(6):703-8.
6. Tsitsikas DA, Morin A, Araf S, Murtagh B, Johnson G, Vinnicombe S, Ellis S, Suaris T, Wilks M, Doffman S, Agrawal SG (2021). Impact of the revised (2008) EORTC/MSG definitions for invasive fungal disease on the rates of diagnosis of invasive aspergillosis. Med Mycol. 2012 Jul;50(5):538-42.