

CLINICAL FEATURES AND RISK FACTORS OF PATIENTS WITH INVASIVE PULMONARY ASPERGILLOSIS AT NATIONAL LUNG HOSPITAL FROM 2019 TO 2020

Khuat Thi Luong*, Nguyen Thi Bich Ngoc, Mai Thanh Tu

National Lung Hospital - 463 Hoang Hoa Tham, Ba Dinh, Hanoi, Vietnam

Received: 22/02/2024

Revised: 08/03/2024; Accepted: 28/03/2024

ABSTRACT

Objective: To describe the clinical features and risk factors of patients with invasive pulmonary Aspergillosis treated at the National Lung Hospital.

Methods: Retrospective descriptive study on 47 patients with invasive pulmonary Aspergillosis, treated at the National Lung Hospital from January 2019 to December 2020.

Results: The average age was 54 ± 14 years old, 59,6% were 18-60 years olds, male/female was 2/1. The most common reasons for being hospitalized are breathless (48,9%) and fever (17%). However, the earliest symptoms of the disease appear 1-3 weeks before admission: Fever (40,4%) and phlegm cough (40,4%). 30/47 (63,8%) patients had host factors for EORTC/MSG, mainly hematological malignancies (34%) and long-term corticosteroid use (23,4%). Other co-morbidities are diabetes (34%), hypertension (10,6%), and chronic hepatitis (14,9%).

Conclusion: Clinical features of invasive pulmonary Aspergillosis are multiform and non-specific, you have to think about fungal infection in patients with risk factors and have persistent respiratory symptoms that do not improve with common treatment.

Keywords: Aspergillus pulmonary, invasive Aspergillosis, clinical, risk factors.

*Corresponding author
Email address: Luongkhuat.dr@gmail.com
Phone number: (+84) 975510272
<https://doi.org/10.52163/yhc.v65iCD3.1122>



ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ YẾU TỐ NGUY CƠ CỦA BỆNH NHÂN NẤM PHỔI ASPERGILLUS XÂM LẤN TẠI BỆNH VIỆN PHỔI TRUNG ƯƠNG GIAI ĐOẠN 2019-2020

Khuất Thị Lương*, Nguyễn Thị Bích Ngọc, Mai Thanh Tú

Bệnh viện Phổi Trung ương - 463 Hoàng Hoa Thám, Ba Đình, Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài: 22/02/2024

Chỉnh sửa ngày: 08/03/2024; Ngày duyệt đăng: 28/03/2024

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, các yếu tố nguy cơ của bệnh nhân mắc nấm phổi Aspergillus xâm lấn điều trị tại Bệnh viện Phổi Trung ương.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu trên 47 bệnh nhân nấm phổi Aspergillus xâm lấn, điều trị tại Bệnh viện Phổi Trung ương thời gian từ 01/2019 - 12/2020.

Kết quả: Tuổi trung bình là 54 ± 14 , độ tuổi 18-60 chiếm 59,6%, nam/nữ là 2/1. Lý do vào viện hay gặp khó thở (48,9%) và sốt (17%). Tuy nhiên triệu chứng bệnh xuất hiện sớm nhất từ 1-3 tuần trước khi nhập viện là sốt (40,4%) và ho đờm (40,4%). 30/47 (63,8%) bệnh nhân có yếu tố vật chủ của EORTC/MSG, chủ yếu là bệnh máu ác tính (34%) và dùng corticoid kéo dài (23,4%). Các bệnh đồng mắc khác là đái tháo đường (34%), tăng huyết áp (10,6%), viêm gan mạn tính (14,9%).

Kết luận: Các dấu hiệu lâm sàng của nhiễm nấm phổi Aspergillus xâm lấn đa dạng, không đặc hiệu, cần phải nghĩ tới nấm ở bệnh nhân có yếu tố nguy cơ và triệu chứng hô hấp dai dẳng không cải thiện với các biện pháp điều trị thông thường.

Từ khóa: Nấm phổi Aspergillus, Aspergillus xâm lấn, lâm sàng, yếu tố nguy cơ.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm nấm Aspergillus đứng hàng thứ 2 sau nấm Candida. Nấm Aspergillus xâm nhập vào cơ thể chủ yếu qua đường mũi xoang và hô hấp nên viêm phổi do Aspergillus gặp nhiều nhất. Nấm phổi Aspergillus xâm lấn (IPA) thường gặp ở người suy giảm miễn dịch, ghép tạng, ung thư máu, điều trị hóa chất và thuốc ức chế miễn dịch, dùng corticoid kéo dài, tỷ lệ tử vong cao, trung bình 40-50%, có thể lên đến 70-90% với bệnh nhân nặng tại ICU [1]. Chẩn đoán, điều trị và dự phòng sớm các trường hợp nấm phổi Aspergillus xâm lấn giúp cải thiện tỷ lệ tử vong [2]. Tuy nhiên, chẩn đoán nấm phổi Aspergillus xâm lấn trên lâm sàng còn nhiều khó khăn do các triệu chứng đa dạng và không đặc hiệu, chẩn đoán xác định cần kết hợp yếu tố nguy cơ nhiễm nấm, kết quả xét nghiệm vi sinh, miễn dịch, giải phẫu bệnh, phân lớn xét nghiệm không sẵn có tại nhiều cơ sở y tế,...nên đa số chẩn đoán muộn hoặc không được chẩn đoán. Vì vậy,

chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mô tả những đặc điểm lâm sàng, yếu tố nguy cơ của bệnh nhân mắc nấm phổi Aspergillus xâm lấn đã được chẩn đoán xác định và điều trị tại Bệnh viện Phổi Trung ương, nhằm giúp các đồng nghiệp có cách tiếp cận tốt hơn trong chẩn đoán những ca bệnh tương tự.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu áp dụng thiết kế mô tả cắt ngang, phân tích trên số liệu hồi cứu. Nghiên cứu thực hiện trên đối tượng Bệnh nhân điều trị tại Bệnh viện Phổi Trung ương từ tháng 01/2019 đến tháng 12/2020, được chẩn đoán mắc nấm phổi Aspergillus xâm lấn theo tiêu chuẩn đồng thuận của EORTC/MSG 2008 và đáp ứng các tiêu chí yếu tố vật chủ, lâm sàng, vi sinh [3].

*Tác giả liên hệ

Email: Luongkhuat.dr@gmail.com

Điện thoại: (+84) 975510272

<https://doi.org/10.52163/yhc.v65iCD3.1122>

► CHUYÊN ĐỀ BỆNH NHIỄM TRÙNG ◀

Nghiên cứu không bao gồm bệnh nhân chẩn đoán nấm phổi Aspergillus xâm lấn theo tiêu chuẩn Bulpa hoặc AspICU. Bệnh nhân nấm phổi bán cấp, mạn tính. Bệnh nhân không có đầy đủ các xét nghiệm vi sinh, chẩn đoán hình ảnh. Bệnh nhân đồng thời nhiễm nấm khác tại phổi.

Nghiên cứu thực hiện phương pháp chọn mẫu toàn bộ. Theo đó, tất cả bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn được tiếp cận, giới thiệu về nghiên cứu và mời tham gia. Tổng cộng, đã có 47 bệnh nhân được thu tuyển.

2.2. Nội dung nghiên cứu

Thu thập danh sách bệnh nhân từ trích xuất số liệu các bệnh nhân có kết quả nấm Aspergillus của khoa Giải phẫu bệnh, khoa Vi sinh, danh sách bệnh nhân điều trị thuốc nấm của khoa Dược trong thời gian từ tháng 1/2019 đến tháng 12/2020. Dữ liệu được trích xuất từ hồ sơ bệnh án, ISOFTH (phần mềm quản lý bệnh nhân nội trú) và PACS (phần mềm lưu trữ và chia sẻ dữ liệu hình ảnh) của bệnh viện. Liên hệ trực tiếp với gia đình bệnh nhân qua điện thoại. Hoàn thiện các thông tin theo mẫu bệnh án nghiên cứu.

2.3. Phương pháp phân tích và quản lý số liệu

3.1.2. Mức độ chẩn đoán và các kỹ thuật giúp chẩn đoán xác định

Số liệu được ghi nhận và nhập vào hệ thống dữ liệu điện tử bằng phần mềm EpiData. Dữ liệu sau đó được rà soát và làm sạch để đảm bảo tính tin cậy và logic của bộ số liệu. Quá trình phân tích sử dụng cách tiếp cận thống kê mô tả. Các chỉ số tần số, tỉ lệ được sử dụng cho biến số định tính. Giá trị trung bình, trung vị, độ lệch chuẩn được sử dụng để báo cáo cho các biến định lượng.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

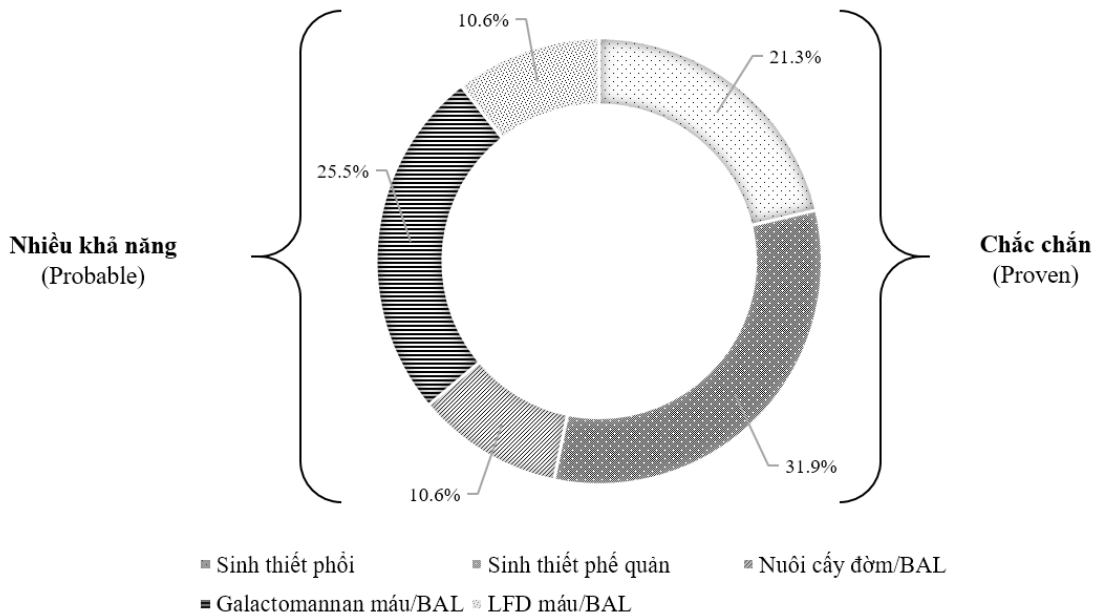
Trong thời gian từ tháng 1/2019 đến tháng 12/2020, tổng số 47 bệnh nhân mắc nấm phổi Aspergillus xâm lấn đủ tiêu chuẩn chọn vào nghiên cứu.

3.1. Đặc điểm chung

3.1.1. Tuổi và giới

Tuổi trung bình: 54 ± 14 (nhỏ nhất: 10, lớn nhất: 78). Tỷ lệ bệnh nhân nam/nữ: 2/1. Bệnh nhân trong nhóm tuổi lao động (18-60 tuổi) chiếm tỷ lệ cao nhất 59,6%; bệnh nhân cao tuổi (trên 60 tuổi) chiếm 36,2%; bệnh nhân dưới 18 tuổi chiếm 4%.

KỸ THUẬT CHẨN ĐOÁN



Hình 1. Các kỹ thuật giúp chẩn đoán xác định

Nhận xét: Tỷ lệ chẩn đoán dựa trên mô bệnh qua sinh thiết phế quản: 15/47 (31,9%); sinh thiết phổi: 10/47 (21,3%). Tỷ lệ chẩn đoán dựa trên các xét nghiệm vi

sinh: Nuôi cấy đờm/dịch phế quản: 5/47 (10,6%); Galactomannan máu/dịch phế quản là 12/47 (25,5%); LFD Aspergillus máu/dịch phế quản: 5/47 (10,6%).

3.2. Đặc điểm lâm sàng**3.2.1. Triệu chứng bệnh và thời gian khởi phát****Bảng 1. Triệu chứng bệnh và thời gian khởi phát (n=47)**

Lý do vào viện	n	Tỷ lệ (%)
Khó thở	23	48,9
Sốt	8	17,0
Ho ra máu	6	12,7
Ho đờm	5	10,6
Đau ngực	4	8,5
Mệt mỏi	1	2,1
Triệu chứng đầu tiên	n	Tỷ lệ (%)
Ho đờm	19	40,4
Sốt	19	40,4
Đau ngực	4	8,5
Ho ra máu	2	4,3
Khác	3	6,3
Thời gian khởi phát	n	Tỷ lệ (%)
Dưới 2 tuần	16	34,0
Từ 2-3 tuần	21	44,7
Trên 3 tuần	10	21,3

Nhận xét: Lý do vào viện đa dạng, hay gặp nhất là: khó thở (48,9%), sốt (17%) và ho ra máu (12,7%). Triệu chứng xuất hiện đầu tiên: sốt (40,4%), ho đờm (40,4%).

Ngoài ra có thể gặp triệu chứng khác: Ho ra máu, đau ngực. Thời gian khởi phát bệnh cấp tính: Đa số dưới 3 tuần (78,7%).

3.2.2. Triệu chứng cơ năng và thực thể**Bảng 2. Triệu chứng khi nhập viện (n=47)**

Triệu chứng cơ năng	n	Tỷ lệ (%)
Ho đờm	36	76,6
Mệt mỏi	32	68,1
Sốt không đáp ứng điều trị kháng sinh	31	65,9
Đau tức ngực	28	59,6
Khó thở không cải thiện khi đang hỗ trợ oxy thích hợp	25	53,2
Sụt cân	15	31,9
Ho ra máu	14	29,8
Triệu chứng thực thể	n	Tỷ lệ (%)
Rales nổ	43	91,5
Giảm thông khí	25	53,2
Bình thường	4	8,5

Nhận xét: Triệu chứng cơ năng hay gặp nhất của bệnh nhân là: Ho đờm (76,6%), mệt mỏi (68,1%), đau tức ngực (59,6%), khó thở (53,2%) và sốt không đáp ứng

với kháng sinh. Triệu chứng thực thể rales nổ ghi nhận ở 91,5% bệnh nhân.

3.3. Các yếu tố nguy cơ

3.3.1. Yếu tố vật chủ

Bảng 3. Yếu tố vật chủ của bệnh nhân (n=47)

Yếu tố vật chủ theo EORTC/MSG	n (%)
Không	17 (36,2)
Có	30 (63,8)
Dùng corticoid kéo dài trong 60 ngày gần đây	11 (23,4)
• Bệnh lý phổi mạn tính (Hen, COPD)	5 (10,6)
• Bệnh lý hệ thống	6 (12,8)
Bệnh máu ác tính	16 (34,0)
• Bạch cầu cấp	9 (19,1)
• Bệnh máu khác	7 (14,9)
Suy giảm miễn dịch khác	3 (6,3)
• HIV	1 (2,1)
• Ung thư thanh quản giảm bạch cầu trung tính sau hoá trị	1 (2,1)
• Xơ gan	1 (2,1)

Nhận xét: Bệnh nhân có yếu tố vật chủ theo tiêu chuẩn của EORTC/MSG là 63,8%. Trong đó tỷ lệ bệnh máu ác tính: 34%, sử dụng corticoid kéo dài: 23,4%. Bệnh nhân không có yếu tố vật chủ: 36,2%.

3.3.2. Bệnh đồng mắc khác

Bảng 4. Bệnh đồng mắc khác (n=47)

Bệnh đồng mắc	n	Tỷ lệ (%)
Đái tháo đường	16	34,0
Tăng huyết áp	5	10,6
Viêm gan mạn tính	7	14,9
Ung thư phổi	2	4,3
Suy thận cấp	1	2,1
Gout	1	2,1

Nhận xét: Bệnh nhân đa số có bệnh mạn tính kèm theo: Đái tháo đường, tăng huyết áp, viêm gan mạn tính.

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung

4.1.1. Tuổi và giới

Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu: 54 ± 14 , tương đương với nghiên cứu của Brendon. J Webb: 51 ± 14 , Nguyễn Thị Như Quỳnh: $54,2 [4][5]$. Tỷ lệ nam/nữ 2/1. Bệnh nhân trong nhóm 18-60 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (60%), bệnh nhân cao tuổi trên 60 chiếm tỷ lệ là 36%. Điều này là phù hợp vì bệnh nhân trong nghiên cứu chủ yếu là người có bệnh nhiều bệnh nền hoặc bệnh lý ác tính về máu, thường gặp ở các đối tượng trung niên, cao tuổi. Kết quả tương tự tác giả Tong (2003) thống kê 10.400 bệnh nhân nội trú tại Mỹ được chẩn đoán nấm phổi Aspergillus: Bệnh nhân dưới 18 tuổi, từ 18-65 và trên 65 tuổi lần lượt là 4,7%; 51,8% và 37,2% [6].

4.1.2. Mức độ chẩn đoán

Bệnh nhân được chẩn đoán nấm phổi Aspergillus xâm lấn ở các mức độ: Chắc chắn (Proven): 25/47 (53,2%) và nhiều khả năng (Probable): 22/47 (46,8%). Không có bệnh nhân chẩn đoán mức độ có thể (Possible).

Mô bệnh từ bệnh phẩm vô trùng thu được thông qua sinh thiết phổi, sinh thiết xuyên thành phế quản có hình ảnh nấm Aspergillus xâm lấn phổi là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán bệnh. Tiếp cận chẩn đoán bằng mô bệnh nhanh chóng và hiệu quả. Tuy nhiên nội soi phế quản hay sinh thiết phổi cần kiểm soát tình trạng bệnh nhân ổn định, yêu cầu nhiều trang thiết bị và nhân lực được đào tạo kỹ lưỡng, khó thực hiện tại các tuyến y tế cơ sở.

34/47 bệnh nhân được nội soi phế quản và sinh thiết phế quản. Kết quả: 15/34 (44,1%) mẫu sinh thiết có hình ảnh nấm Aspergillus xâm lấn. Qua nội soi chúng tôi kết hợp quan sát tổn thương phế quản và làm sạch đường thở (hút đờm mù, giả mạc, đốt u...) và lấy bệnh phẩm dịch phế quản làm các xét nghiệm chẩn đoán (nuôi cấy nấm, Galactomannan Aspergillus, LFD Aspergillus).

4.2. Đặc điểm lâm sàng

Triệu chứng gặp ở bệnh nhân trong nghiên cứu là các triệu chứng hô hấp không đặc hiệu, có thể gặp ở bệnh nhiễm trùng hô hấp do căn nguyên khác hoặc loại nấm gây bệnh khác. Triệu chứng khởi phát bệnh thường gặp nhất là sốt (40,4%) và ho đờm (40,4%). Khi thăm khám phổi phát hiện rales nổ với tỷ lệ cao (91,5%). Rales nổ kết hợp với triệu chứng khó thở, chứng tỏ bệnh nhân đã có nhiều tổn thương tại nhu mô phổi. Triệu chứng cơ năng cần lưu ý để nghi ngờ nấm phổi Aspergillus xâm lấn là sốt không đáp ứng điều trị kháng sinh (định nghĩa là sốt kéo dài > 72 giờ dù được điều trị kháng sinh thích hợp hoặc sốt lại sau khi đã hết sốt 48 giờ) gặp với tỷ lệ cao (65,9%).

Thời gian khởi phát bệnh dưới 3 tuần, biểu hiện tình trạng nhiễm trùng cấp tính. Điều này phù hợp với đặc điểm sinh bệnh học của nấm phổi, bắt đầu biểu hiện IPA từ 10-14 ngày sau khi xâm nhập vào cơ thể [7].

4.3. Yếu tố nguy cơ

Phần lớn bệnh nhân có yếu tố vật chủ theo tiêu chuẩn của EORTC/MSG (63,8%). Trong đó chiếm tỷ lệ cao nhất là bệnh nhân có bệnh máu ác tính (34%) và sử dụng corticoid kéo dài (23,4%). Bệnh máu ác tính gây giảm bạch cầu trung tính và sử dụng corticoid kéo dài gây ức chế miễn dịch, rối loạn chức năng các đại thực bào đường hô hấp là 2 yếu tố nguy cơ hàng đầu của nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn phổi.

Bệnh nhân không có yếu tố vật chủ đều có ít nhất một bệnh lý như: Đái tháo đường (34%), tăng huyết áp (10,6%), suy thận, viêm gan mạn tính (14,9%), viêm gan cấp tính. Tác giả Brendon.J. Webb tổng hợp trên 301 bệnh nhân mắc nấm *Aspergillus* xâm lấn tại Mỹ trong 10 năm, các bệnh kèm theo hay gặp: suy thận (22,9%), suy tim (26,2%), viêm gan cấp-mạn (31,2%), đái tháo đường (20,9%) [4].

5. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 47 bệnh nhân được chẩn đoán Nấm phổi *Aspergillus* xâm lấn (IPA) tại Bệnh viện Phổi Trung ương, chúng tôi rút ra một số kết luận sau: Tuổi trung bình của các bệnh nhân trong nghiên cứu: 54 ± 14 . Nam/nữ là 2/1. Triệu chứng bệnh đa dạng, biểu hiện nhiễm trùng phổi cấp tính (thời gian khởi phát bệnh thường dưới 3 tuần), triệu chứng đầu tiên: sốt (40,4%) và ho đờm (40,4%). 63,8% có yếu tố vật chủ của EORTC/MSG, hay gặp nhất là bệnh máu ác tính và dùng corticoid kéo dài. Các xét nghiệm vi sinh và giải phẫu bệnh đóng vai trò quan trọng để chẩn đoán xác định.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Bongomin F, Gago S, Oladele RO et al., Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases—Estimate Precision. *J Fungi*.3(4), 2017.
- [2] Smith JA, Kauffman CA, Pulmonary fungal infections. *Respirology*. 17(6):913-926, 2012.
- [3] De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP et al., Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*.46(12):1813-1821, 2008.
- [4] Webb BJ, Ferraro JP, Rea S et al., Epidemiology and Clinical Features of Invasive Fungal Infection in a US Health Care Network. *Open Forum Infect Dis*.5(8), 2018.
- [5] Nguyễn Thị Như Quỳnh, Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị nấm phổi xâm lấn tại Trung tâm Hô hấp Bệnh viện Bạch Mai. Luận văn thạc sĩ Đại học Y Hà Nội, 2018.
- [6] Tong KB, Lau CJ, Murtagh K et al., The economic impact of aspergillosis: Analysis of hospital expenditures across patient subgroups. *Int J Infect Dis*.13(1):24-36, 2009.
- [7] Segal BH, Walsh TJ, Current Approaches to Diagnosis and Treatment of Invasive Aspergillosis. *Am J Respir Crit Care Med*.173(7):707-717, 2006.