Vietnam Journal of Community Medicine, Vol. 65, Special Issue 3, 134-139
► CHUYÊN ĐỀ BỆNH NHIỄM TRÙNG ◄

MICROBIOLOGICAL AND RADIOGRAPHIC FEATURES OF PATIENTS WITH INVASIVE PULMONARY ASPERGILLOSIS INFECTION IN NATIONAL LUNG HOSPITAL

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

National Lung Hospital - No. 463 Hoang Hoa Tham Street, Ba Dinh District, Hanoi, Vietnam

Received: 21/02/2024
Revised: 07/03/2024; Accepted: 27/03/2024

ABSTRACT

Objective: To describe the microbiological and radiographic features 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. Patients had host factors of EORTC/MSG were 63,8%, mainly hematological malignancies (34%) and long-term corticosteroid use (23,4%). Bronchoscopy features: Pseudomembrane (35,5%), necrotic nodule (21,9%), ulcer (20,6%), warty lesion, infiltration, purulent exudates were range from 10-14%. The most common lung lesions on chest CT are nodules (70,2%), consolidations (51,1%), and cavities (27,7%), multiple lesions appearing in both sides. Microbiological findings: sputum culture (50%), bronchoalveolar lavage culture (45,5%); blood galactomannan (66,7%), bronchoalveolar lavage galactomannan (40%); blood Aspergillus-specific lateral-flow device (LFD Aspergillus) (71,4%), bronchoalveolar lavage LFD Aspergillus (66,7%).

Conclusion: Invasive pulmonary Aspergillosis has been reported increasingly. Early diagnosis and treatment reduce mortality. Combining the host factors, microbiological findings, and radiographic features helps clinicians establish diagnosis.

Keywords: Aspergilloma, invasive aspergillosis, microbiology, lung lesion.

*Corresponding author
Email address: Luongkhuat.dr@gmail.com
Phone number: (+84) 398493720
https://doi.org/10.52163/yhc.v65iCD3.1118

► CHUYÊN ĐỀ BỆNH NHIỄM TRÙNG ◄

ĐẶC ĐIỂM VI SINH VÀ HÌNH ẢNH TỔN THƯƠNG PHỔI CỦA BỆNH NHÂN NẤM PHỔI ASPERGILLUS XÂM LẤN TẠI BỆNH VIỆN PHỔI TRUNG ƯƠNG

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

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

Ngày nhận bài: 21/02/2024
Chỉnh sửa ngày: 07/03/2024; Ngày duyệt đăng: 27/03/2024

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm xét nghiệm vi sinh và hình ảnh tổn thương phổi của bệnh nhân mắc nấm phổi Aspergillus xâm lấn điều trị tại Bệnh viện Phổi Trung ương.

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. Bệnh nhân có yếu tố vật chủ của EORTC/MSG chiếm 63,8%, trong đó bệnh máu ác tính (34%) và dùng corticoid kéo dài (23,4%). Các tổn thương quan sát qua nội soi phế quản là: Giả mạc (35,5%), nốt hoại tử (21,9%), loét (20,6%), tổn thương u sùi, thâm nhiễm, viêm mủ cũng gặp với tỷ lệ 10-14%. Tổn thương phổi gặp nhiều nhất trên CT ngực là nốt (70,2%), đông đặc (51,1%) và hang (27,7%), các tổn thương xuất hiện ở nhiều thùy phổi cả 2 bên. Tỷ lệ tìm thấy nấm Aspergillus bằng các xét nghiệm vi sinh: Nuôi cấy đờm (50%), nuôi cấy dịch phế quản (45,5%); Galactomannan máu (66,7%), Galactomannan dịch phế quản (40%); Aspergillus-specific lateral-flow device (LFD Aspergillus) máu (71,4%), LFD Aspergillus dịch phế quản (66,7%).

Kết luận: Nấm phổi Aspergillus xâm lấn được phát hiện ngày càng nhiều trên lâm sàng. Chẩn đoán và điều trị sớm giúp giảm nguy cơ tử vong. Kết hợp các đặc điểm về yếu tố vật chủ, xét nghiệm vi sinh, tổn thương phổi giúp bác sĩ lâm sàng có cơ sở xác lập chẩn đoán.

Từ khóa: Nấm phổi Aspergillus, Aspergillus xâm lấn, vi sinh, tổn thương phổi.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nấm phổi Aspergillus xâm lấn (IPA) thường gặp ở những người suy giảm miễn dịch, ghép tạng, ung thư máu, điều trị hóa chất và thuốc ức chế miễn dịch, corticoid kéo dài, bệnh gây tử vong cao với tỷ lê 50-90% dù được điều trị. Thế giới mỗi năm phát hiện khoảng 300,000 ca bệnh IPA, xu hướng tăng lên trong 20 năm gần đây [1]. Việt Nam là một trong các nước có gánh nặng bệnh IPA cao nhất thế giới, ước tính khoảng 23,400 ca/năm. 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 gặp nhiều khó khăn do các triệu chứng đa dạng và không đặc hiệu, cần đánh giá yếu tố nguy cơ nhiễm nấm kết hợp làm xét nghiệm vi sinh, miễn dịch, giải phẫu bệnh không sẵn có tại nhiều cơ sở y tế... Tỷ lệ nuôi cấy nấm dương tính thấp, hoặc tình trạng hô hấp trầm trọng của bệnh nhân không cho phép thực hiện kỹ thuật nội soi phế quản và sinh thiết phổi. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mô tả những đặc điểm vi sinh và tổn thương phổi của các 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 cơ sở trong chẩn đoán những ca bệnh tương tự.

*Tác giả liên hệ
Email: Luongkhuat.dr@gmail.com
Điện thoại: (+84) 398493720
https://doi.org/10.52163/yhc.v65iCD3.1118

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].

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, ISOFH (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

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 phần mềm SPSS 20.0 với 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

Tuổi trung bình: 54 ± 14. Tỷ lệ bệnh nhân nam là 66%, nữ là 34%.

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

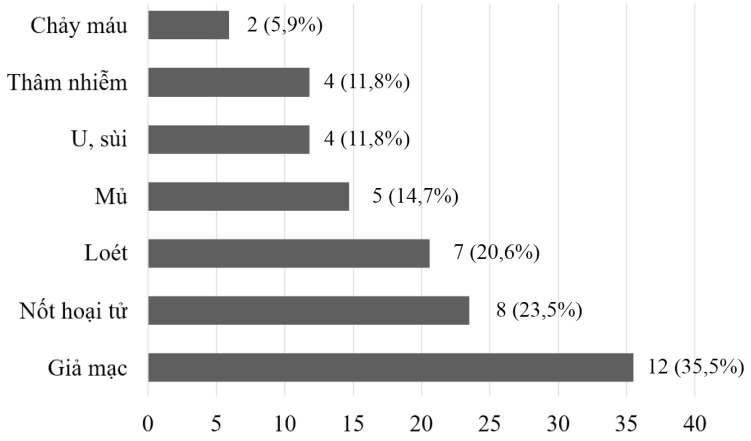
Bảng 1. Các yếu tố vật chủ của bệnh nhân (n=47)

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 có giảm BCTT sau hoá xạ	1 (2,1)
• Xơ gan	1 (2,1)

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

3.2. Đặc điểm nội soi phế quản

Trong nghiên cứu này, 34/47 bệnh nhân được nội soi phế quản. Các tổn thương quan sát được qua nội soi phế quản như sau:



Biểu đồ 1. Tổn thương quan sát qua nội soi phế quản (n=34)

Nhận xét: Tổn thương hay gặp nhất qua nội soi phế quản là: Giả mạc 12/34 (35,5%), nốt hoại tử 8/34 (23,5%) và loét 7/34 (20,6%). Các tổn thương gặp với tỷ lệ thấp hơn là: U sùi, thâm nhiễm, mủ, chảy máu.

3.3. Đặc điểm tổn thương trên Cắt lớp vi tính

Bảng 2. Đặc điểm tổn thương trên phim CLVT (n=47)

Loại tổn thương	Vị trí				
	Phổi phải n (%)			Phổi trái n (%)	
	Thuỳ trên phải	Thuỳ giữa phải	Thuỳ dưới phải	Thuỳ trên trái	Thuỳ dưới trái
Nốt/ nhiều nốt	31 (66,0)	31 (66,0)	33 (70,2)	30 (63,8)	29 (61,7)
Hang/nhiều hang	11 (23,4)	9 (19,1)	9 (19,1)	13 (27,7)	9 (19,1)
Đông đặc	18 (38,3)	21 (44,7)	20 (42,6)	24 (51,1)	23 (48,9)
Dấu hiệu quầng sáng (halosign)	8 (17,0)	6 (12,8)	5 (10,6)	6 (12,8)	6 (12,8)
Dày đường thở	7 (14,9)	9 (19,1)	8 (17,0)	10 (21,3)	9 (19,1)
Dịch màng phổi	6 (12,8)			5 (10,6)	
Giãn phế quản	4 (8,5)	7 (14,9)	6 (12,8)	6 (12,8)	6 (12,8)
Hình chồi - nụ	4 (8,5)	4 (8,5)	8 (17,0)	2 (4,3)	7 (14,9)
Đông đặc hình nêm				2 (4,3)	1 (2,1)

Nhận xét: Loại tổn thương hay gặp nhất là nốt/nhiều nốt chiếm tỷ lệ từ 61,7-70,2%, xuất hiện tại nhiều thuỳ phổi 2 bên. Tổn thương hay gặp tiếp theo là đông đặc (38,3-51,1%). Các tổn thương như hang, dày đường thở gặp với tỷ lệ xấp xỉ 20%. Tổn thương dấu hiệu quầng (halosign) chỉ gặp 10,6-17,0%.

3.4. Đặc điểm xét nghiệm vi sinh

Bảng 3. Kết quả xét nghiệm về vi sinh

Xét nghiệm	Dương tính		Âm tính		Số ngày nằm viện khi có kết quả dương tính ($\bar{X} \pm SD$)
	n	%	n	%	
Nuôi cấy đờm (n=42)	21	50,0	21	50,0	10,2 ± 7,8
Nuôi cấy dịch phế quản (n=33)	15	45,4	18	54,6	10,9 ± 5,0
Galactomannan máu (n=18)	12	66,7	6	33,3	5,8 ± 3,6
Galactomannan dịch phế quản (n=5)	2	40,0	3	60,0	8,0 ± 4,2
LFD máu (n=7)	5	71,4	2	28,6	2,6 ± 2,0
LFD dịch phế quản (n=3)	2	66,7	1	33,3	2,8 ± 0,4

Nhận xét: Tỷ lệ nuôi cấy đờm dương tính là 50%; nuôi cấy dịch phế quản dương tính là 45,4% Tỷ lệ xét nghiệm Gaclactomannan dương tính trong máu là 66,7%; trong dịch phế quản là 40%. Tỷ lệ LFD dương tính trong máu là 71,4%; trong dịch phế quản là 66,7%

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung

Phần lớn bệnh nhân có yếu tố vật chủ theo tiêu chuẩn của tổ chức EORTC/MSG (63,8%). Trong đó chiếm tỷ lệ cao nhất là các 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.

4.2. Nội soi phế quản

34/47 bệnh nhân được nội soi phế quản. Qua nội soi chúng tôi vừa quan sát tổn thương phế quản, vừa làm sạch đường thở (hút đờm mủ, giả mạc, đốt u,..), và lấy bệnh phẩm dịch phế quản để làm các xét nghiệm chẩn đoán. Tuy nhiên phương pháp này yêu cầu kiểm soát tốt tình trạng lâm sàng của bệnh nhân, sự phối hợp của bệnh nhân, trang thiết bị và nhân lực y tế được đào tạo bài bản, chưa thể triển khai tại nhiều tuyến y tế tỉnh, huyện.

Các dạng tổn thương chính quan sát qua nội soi phế quản là: Giả mạc (35,5%), nốt hoại tử (25,5%) và loét (20,6%). Các tổn thương khác có thể thấy là: U sùi, thâm nhiễm, mủ, chảy máu. Theo các nghiên cứu, tổn thương giả mạc và bít tắc thường đáp ứng điều trị kém hơn tổn thương dạng loét. Viêm khí phế quản do nấm Aspergillus xâm nhập (ITBA) là một phần của IPA, đại diện cho sự xâm nhập biệt lập vào cây khí phế quản của Aspergillus. Một số nhóm có khả năng phát triển dạng tổn thương này hơn: Ghép phổi, AIDS, bệnh nhân ung thư có liên quan điều trị trung thất [4].

4.3. Hình ảnh trên CLVT ngực

Trong nghiên cứu của chúng tôi, loại tổn thương hay gặp nhất là nốt/nhiều nốt chiếm tỷ lệ từ 61,7-70,2%, xuất hiện tại nhiều thuỳ phổi 2 bên. Tổn thương hay gặp tiếp theo là đông đặc (38,3-51,1%). Các tổn thương như hang, dày đường thở gặp với tỷ lệ xấp xỉ 20%. Tổn thương dấu hiệu quầng (halosign) chỉ gặp 10,6-17,0%. Tổn thương dạng hang gặp ở thuỳ phổi phía trên nhiều hơn thuỳ phổi giữa và dưới. Ngoài ra các tổn thương khác là: Dấu hiệu quầng sáng, tràn dịch màng phổi, giãn phế quản, chồi cây, kính mờ.

Theo Kousha tổng hợp từ một số nghiên cứu, tổn thương hay thường gặp nhất là: Nốt (67%), kính mờ (56%), đông đặc (44%). Kết quả nghiên cứu của Cornillet thực hiện từ năm 2000-2006 thống kê 88 bệnh nhân nấm phổi Aspergillus xâm lấn tại Bệnh viện Đại học Rennes, tổn thương gặp nhiều nhất là đông đặc (53%), nốt (44%), hang (21%), kính mờ (30%) [4][5].

Dấu hiệu quầng sáng (halo-sign) thường được nhắc đến trong các bệnh nấm phổi xâm lấn, bao gồm cả Aspergillus xâm lấn phổi. Halo-sign biểu hiện tình trạng nấm Aspergillus xâm lấn mạch máu phổi gây xuất huyết, hoại tử vùng xung quanh. Dấu hiệu này chỉ thoáng qua và thường thấy trong 7-10 ngày sau khi bị xâm lấn mạch máu, hay gặp trên các đối tượng giảm bạch cầu trung tính [6]. Tuy nhiên dấu hiệu này chỉ gặp 17% trong nghiên cứu của chúng tôi. Nguyên nhân có thể do các bệnh nhân thường nhập viện tuyến dưới điều trị trước khi chuyển đến Bệnh viện Phổi Trung ương, thời gian từ khi khởi phát bệnh đến khi nhập viện từ 1-4 tuần và tình trạng giảm bạch cầu trung tính chiếm tỷ lệ thấp.

4.4. Xét nghiệm vi sinh

Tất cả bệnh nhân đều được xét nghiệm nuôi cấy nấm trong đờm và/hoặc dịch phế quản. Thời gian có kết quả nuôi cấy trung bình khoảng 10 ngày. Trong số 42 bệnh nhân được nuôi cấy nấm từ bệnh phẩm đờm, số bệnh nhân có kết quả dương tính là 21, chiếm 50%. Tỷ lệ nuôi cấy nấm từ bệnh phẩm dịch phế quản dương tính là 15/33 (45,4%).

Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu khác như Jeannette là 30-40%, Latge là dưới 30% [7]. Tổng hợp của ESCMID-ECMM-ERS 2017 thì tỷ lệ tốt nhất đạt được là 50% [8]. Như vậy tỷ lệ nuôi cấy nấm dương tính trong nghiên cứu đạt mức cao. Chúng ta nên xét nghiệm thường quy, nhiều mẫu nuôi cấy để tăng khả năng phát hiện nấm.

Xét nghiệm kháng nguyên nấm chưa được làm nhiều, chiếm tỷ lệ thấp mặc dù thời gian có kết quả nhanh hơn xét nghiệm nuôi cấy, độ nhạy 70-90% và độ đặc hiệu 80-100% tuỳ từng nghiên cứu. Tỷ lệ xét nghiệm kháng nguyên nấm Aspergillus (LFD và Galactomannan) thấp có thể vì ba nguyên nhân như sau: giá thành xét nghiệm khá cao so với khả năng chi trả của nhiều bệnh nhân trong khi chi phí chưa được bảo hiểm y tế thanh toán, nhiều bác sĩ lâm sàng chưa quan tâm và chưa được trang bị các kiến thức về chẩn đoán nấm phổi Aspergillus bằng các xét nghiệm mới, và do dịch Covid-19 nên trong nhiều tháng vật tư và sinh phẩm xét nghiệm không thể nhập về Việt Nam.

5. KẾT LUẬN

Sau khi tiến hành 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 về đặc điểm vi sinh và hình ảnh tổn thương phổi như sau: 100% bệnh nhân có tổn thương phổi, dạng tổn thương tìm thấy nhiều nhất là nốt/nhiều nốt, đông đặc ở nhiều thùy phổi 2 bên, hang và halo sign tìm thấy với tỉ lệ thấp hơn (dưới 20%). Tỷ lệ nuôi cấy nấm dương tính tốt nhất trong bệnh phẩm đường hô hấp là 50%, các xét nghiệm sinh học phân tử như Galactomannan, LFD Aspergillus có tỷ lệ dương tính cao hơn, thời gian trả kết quả ngắn hơn. Dù vậy các xét nghiệm mới này chưa được bảo hiểm y tế thanh toán, vật tư và sinh phẩm xét nghiệm khó tiếp cận nên chưa được chỉ định rộng rãi.

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] Kousha M, Tadi R, Soubani AO, Pulmonary aspergillosis: A clinical review. Eur Respir Rev.20(121):156-174, 2011.
[5] Cornillet A, Camus C, Nimubona S et al., Comparison of Epidemiological, Clinical, and Biological Features of Invasive Aspergillosis in Neutropenic and Nonneutropenic Patients: A 6-Year Survey. Clin Infect Dis 43(5):577-584, 2006.
[6] Prasad A, Agarwal K, Deepak D et al., Pulmonary Aspergillosis: What CT can Offer Before it is too Late! J Clin Diagn Res JCDR.10(4):TE01-TE05, 2016.
[7] Latgé JP, Chamilos G, Aspergillus fumigatus and Aspergillosis in 2019. Clin Microbiol Rev.33(1), 2019.
[8] Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S et al., Diagnosis and management of Aspergillus diseases: Executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. Clin Microbiol Infect.24 Suppl 1:e1-e38, 2018.