

THỰC HÀNH CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ VIÊM PHỔI DO NẤM

*Cao Xuân Thục**

TÓM TẮT:

Viêm phổi do nấm chiếm một phần nhỏ trong viêm phổi và *Candida* là tác nhân thường gặp nhất gây nhiễm nấm xâm lấn, chiếm tỉ lệ 70-90%. Nấm có thể thường trú trong cơ thể mà không gây bệnh hoặc có thể gây bệnh thật sự, đặc biệt trên các cơ địa suy giảm miễn dịch. Mặc dù khởi đầu nhanh chóng điều trị kháng nấm thích hợp giúp kiểm soát nhiễm nấm *Candida* xâm lấn và cải thiện tiên lượng, tuy nhiên chẩn đoán sớm nhiễm nấm xâm lấn vẫn còn là thách thức và các tiêu chuẩn khởi đầu điều trị kháng nấm theo kinh nghiệm vẫn chưa được định nghĩa đầy đủ.

Để điều trị nấm thành công cần biết làm thế nào nấm trốn tránh hệ thống miễn dịch và tồn tại bên trong các tế bào chủ cũng như làm thế nào cơ thể người nhận biết và chống nấm xâm nhập. Việc quan trọng nhất trong kiểm soát nhiễm nấm là nâng cao nhận thức của các bác sĩ lâm sàng khi nào nấm gây bệnh có ý nghĩa và dân số bệnh nhân nào có nguy cơ, cũng như chọn lựa thuốc kháng nấm hiệu quả. Về lâu dài, cần phát triển các xét nghiệm chẩn đoán mới nhanh và chính xác.

ABSTRACT:

DIAGNOSIS AND EMPIRICAL TREATMENT OF FUNGAL PNEUMONIA

Fungal pneumonia accounted for a small portion of pneumonia and *Candida* is the most common cause of invasive fungal infection, accounting for 70-90%. Fungi may colonize body sites without producing disease or they may be a real pathogen, especially in immunosuppressed patients. Although prompt initiation of appropriate antifungal therapy is essential for the control of invasive *Candida* infections and an improvement of prognosis, early diagnosis of invasive candidiasis remains a challenge and criteria for starting empirical antifungal therapy are poorly defined.

For successful fungal treatment, we need to know how fungi evade the immune system and survive inside the host cells as well as how the human host recognizes and counteracts invading fungi. The most important thing in controlling fungal infections is to raise the awareness of clinicians when pathogenic fungi are significant and the patients are at risk, as well as choosing effective antifungal agents. Longer term, it is essential that new diagnostic tests be developed that can provide a rapid and accurate diagnosis.

ĐỊNH NGHĨA:

Nhiễm trùng do nấm: Bất kỳ tình trạng viêm gây ra bởi nấm. Hầu hết là nhiễm trùng bề mặt và nhẹ, dai dẳng và khó tiêu diệt. Có thể chuyển nhiễm nấm xâm lấn và đe dọa tính mạng ở cơ địa đặc biệt: người lớn tuổi, suy kiệt, suy giảm hay thiếu hụt miễn dịch

Viêm phổi do nấm: là quá trình nhiễm trùng ở phổi gây bởi một hoặc nhiều nấm gây bệnh dịch tễ hoặc nhiễm trùng cơ hội

PHÂN LOẠI:

- Dựa trên vị trí giải phẫu (anatomic location):

. Nhiễm trùng bề mặt da niêm, thường do tiếp xúc người với người

. Nhiễm trùng nội tạng sâu

- Dựa trên dịch tễ (epidemiology):

. Nhiễm nấm dịch tễ: tác nhân nấm mốc phải từ môi trường, trên cơ địa bình thường, gây bệnh do hít đất cát, 90% tự giới hạn.

. Nhiễm nấm cơ hội: nấm thường cư trú ở người, gây bệnh khi ký chủ suy giảm miễn dịch.

- Dựa trên lâm sàng:

. Nấm men (yeast): *Candida*, *Cryptococcus*

. Nấm mốc (mold): dạng sợi, mọc ở nhiệt độ phòng và nội tạng: *Aspergillus*, *Rhizopus spp*

. Lưỡng tính (dimorphic): mọc ở dạng nấm men, phát triển ở dạng sợi: *histoplasmosis*, *blastomycosis*, *sporotrichosis*, *coccidioidomycosis*, *paracoccidioides*

YẾU TỐ NGUY CƠ:

1. Yếu tố nguy cơ nhiễm nấm có yếu tố dịch tễ:

Nông dân hoặc công nhân phơi nhiễm với chim, dơi, chuột hoặc phân động vật có nguy cơ phơi nhiễm *histoplasmosis*. Thêm vào đó, nông dân, công nhân vườn ươm, người trồng cây cảnh, và người làm vườn có nguy cơ nhiễm *sporotrichosis*, *coccidioides*.

*ThS. BS Khoa Hô Hấp, BV Chợ Rẫy TP.HCM

2. Yếu tố nguy cơ nhiễm nấm cơ hội:

a. Không giảm BC hạt

- Dinh dưỡng bằng đường tĩnh mạch (TM)
- Catheter TM trung tâm
- Phẫu thuật trên đường tiêu hóa trước đó
- Thông khí cơ học
- Bông
- Kháng sinh phổ rộng
- Đái tháo đường
- Corticosteroids
- Suy thận cấp

b. Giảm bạch cầu hạt

- Những nguy cơ đề cập ở trên + giảm miễn dịch tế bào và bệnh lý ác tính.

c. Giảm miễn dịch nặng:

- Ghép tủy, tế bào gốc hoặc ghép tạng đặc

ẢNH HƯỞNG CỦA NHIỄM NẤM LAN TỎA:

Nấm thường chỉ quần cư trên da hoặc niêm mạc mà không gây bệnh. Tùy theo sự nhạy cảm của vật chủ và tính độc hại của mầm bệnh mà nấm có thể xâm lấn vào cơ quan gây ra các hội chứng.

Bệnh nấm có thể xảy ra trên da (ví dụ như mụn nhọt, mụn mủ, mảng bám, loét, áp xe, tổn thương tầng sinh có thể giống ung thư da như trong nhiễm khuẩn da), xương và khớp, và não và màng não, áp xe não.

Các vị trí bị ảnh hưởng khác bao gồm: thận, gan và lách (bệnh nấm mật hepatosplenic), cơ (loài *Candida*), mắt (endophthalmitis, trong nhiễm khuẩn *Candida*), mũi và xoang mũi (*Aspergillus* and *Mucor* species), máu và tủy xương (nhiễm trùng huyết)

BỆNH SỬ VÀ LÂM SÀNG:

1- Bệnh sử: có thể có:

- Sốt
- Ho, thường không đàm
- Đau ngực kiểu màng phổi hoặc cảm thấy không thoải mái
- Khó thở tiến triển dẫn đến suy hô hấp
- Các triệu chứng tắc nghẽn đường hô hấp hạch trung thất chẹn ép trong các bệnh nấm dịch tể
- Ho ra máu (nhiễm aspergillosis hoặc mucormycosis)
- Du lịch hoặc phơi nhiễm ở vùng có nấm dịch tể
- Các triệu chứng ngoài phổi (có thể gợi ý bệnh)

- Hội chứng thấp khớp (ở các bệnh nấm lưu hành đặc hiệu): Viêm khớp và đau khớp, ban đỏ nốt, ban đỏ đa dạng, và viêm màng ngoài tim
- Nhiễm nấm lan tỏa
- Phản ứng quá mẫn hoặc dị ứng
- Nhiễm nấm ở các cơ quan ngoài phổi ở những người bị suy giảm miễn dịch
- Viêm màng não ở bệnh nhân AIDS và cryptococcosis
- Đối với những người bị giảm bạch cầu trung tính hoặc suy giảm miễn dịch, sốt dai dẳng (ngay cả trước khi phát hiện viêm phổi) có thể là dấu hiệu sớm của nhiễm nấm, đặc biệt nếu sốt không đáp ứng với kháng sinh phổ rộng.
- Các phản ứng quá mẫn hoặc dị ứng bao gồm hen phế quản dị ứng (*Aspergillus*, *Candida*), dị ứng phế quản phổi (*Aspergillus*, *Candida*), u hạt trung tâm phế quản (thay thế mô hạt hoại tử và thâm nhiễm eosinophil niêm mạc phế quản trong nhiễm *Aspergillus* species) và viêm phế nang dị ứng.

2. Thăm khám:

Các dấu hiệu và triệu chứng của viêm phổi do nấm thường không đặc hiệu, và không thể phân biệt được với những trường hợp nhiễm trùng đường hô hấp do nguyên nhân khác.

Kết quả khám lâm sàng ở bệnh nhân viêm phổi do nấm có thể bao gồm:

- Sốt cao
- Nhịp tim nhanh
- Đau ngực
- Suy hô hấp
- Rales
- Đông đặc phổi
- Cọ màng phổi
- Các phát hiện ngoài phổi quan trọng có thể bao gồm:
 - Viêm màng não (cứng cổ, đau đầu, rối loạn tri giác)
 - Tổn thương da (mụn mủ, nốt sần, mảng bám, nốt, loét, áp xe, xuất huyết)
 - Phát hiện bệnh thấp khớp và dị ứng
 - Cọ màng tim

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT:

Các tình trạng có triệu chứng giống viêm phổi do nấm bao gồm:

- Hội chứng suy hô hấp cấp
- Phổi của công nhân phơi nhiễm hóa chất
- Viêm phổi do Chlamydia
- Bệnh phế quản phổi của thợ mỏ than
- Viêm phổi tăng Eosinophil
- Viêm phổi do *Pneumocystis carinii*
- Viêm phổi hít
- Viêm phổi do vi khuẩn
- Viêm phổi do virus
- Phù phổi do tim
- Phù phổi thần kinh
- Xơ phổi nguyên phát
- Xơ phổi mô kẽ (không độc)
- Lao phổi

CẬN LÂM SÀNG:

1. Công thức máu:

- Bạch cầu (BC): có thể tăng ở người khỏe mạnh nhiễm nấm dịch tể
- Eosinophilia: có thể tăng, đặc biệt coccidioidomycosis.
- BC hạt tăng, khả năng nhiễm nấm cơ hội với *Candida* or *Aspergillus* cao hơn.

2. Soi nhuộm đằm và nhuộm potassium hydroxide:

- Bệnh phẩm cần vận chuyển, xử lý và cấy đúng cách.
- Phát hiện sợi nấm hay nấm men. Cần tương quan lâm sàng
- *Cryptococcus*, *Histoplasmosis*, *Sporotrichosis*: cấy đằm hay dịch rửa phế quản (DRPQ) (+) kèm lâm sàng và X quang tương thích
- *Candida*: cấy đằm hay DRPQ không giá trị

3. Cây máu và nước tiểu:

- Cây máu xác định chủng *Candida species*/ *B dermatitidis* khi bệnh nhân nhiễm nấm lan tỏa
- Cây nước tiểu ở nam xác định nhiễm *Cryptococcus* or *Blastomycosis species*.

4. Galactomannan enzyme immunoassay:

- Xác định nhiễm *aspergillus* xâm lấn.
- Đặc hiệu 97.5%, độ nhạy 92.1%, giá trị tiên đoán (+) 87.5%, giá trị tiên đoán (-) 98.5%
- Galactomannan trong DRPQ tăng độ nhạy hơn so với trong máu 71-100%.
- Lưu ý: dương tính giả khi bệnh nhân đang điều trị với piperacillin-tazobactam hoặc một số dung dịch truyền tĩnh mạch như plasmalyte.

5. Aspergillus PCR:

- *Aspergillus* PCR có độ nhạy cao nhất (100%) trong DRPQ bệnh nhân viêm phổi do *aspergillosis* xâm lấn.
- Chỉ nhạy 40-66% trong máu.
- Không chuẩn hóa giữa các phòng xét nghiệm.

6. Huyết thanh học:

- Kháng thể *Coccidioides immitis*: hiệu quả cao trong tất cả các thể nhiễm trùng hô hấp do tác nhân này.
- HTCD *Histoplasmosis*: quan trọng chẩn đoán viêm phổi giai đoạn cấp và giai đoạn tạo hang mạn.
- HTCD *Blastomycosis*: ít giá trị vì độ nhạy thấp và phản ứng chéo với kháng thể các nấm khác.
- Kháng thể kháng *Sporotrichosis schenckii*: ít giá trị vì có độ nhạy và đặc hiệu thay đổi nhiều.
- Kháng nguyên nang của *Cryptococcosis*: quan trọng chẩn đoán nhiễm nấm lan tỏa, nhưng độ nhạy thấp/ HIV (-) và bệnh chỉ giới hạn ở phổi.

7. Chẩn đoán hình ảnh:

X quang:

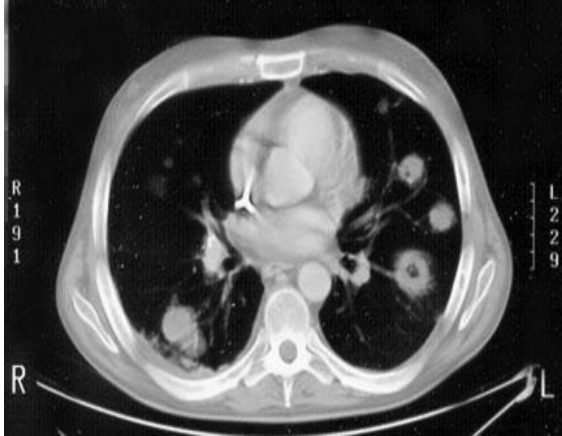
- Thâm nhiễm, node, đông đặc, tạo hang hay TDMP
- Hạch trung thất thường gặp ở bệnh nhân nhiễm nấm dịch tể. Hạch phì đại có thể ở 1 hoặc 2 bên.
- Ở bệnh nhân giảm bạch cầu nhiễm *aspergillosis* (60%), thường gặp các node phổi bao quanh bởi quầng sáng mờ gọi là "halo sign" hoặc dấu "trăng khuyết -air-crescent sign"
- Ngược lại, bệnh nhân ghép phổi ít thấy thâm nhiễm đặc hiệu
- Thâm nhiễm kê gặp ở bệnh nhân bệnh lan tỏa

CT scan và MRI:

- Đóng vai trò trong chẩn đoán sớm các trường hợp nhiễm nấm xâm lấn không đặc hiệu ở bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch. Chụp cắt lớp ngực (CT) ở độ phân giải cao cho phép quan sát dấu hiệu hào quang ở bệnh nhân có *aspergillosis*. Đây là một tổn thương nốt thường được bao quanh bởi độ mờ đục thủy tinh hoặc quầng sáng mặt đất. Có tới 61% trong số 235 bệnh nhân có *aspergillosis* xâm

lần được tìm thấy có dấu hiệu halo trong một nghiên cứu. Các tổn thương phổi do aspergillosis được trình bày dưới đây.

- Chụp CT vùng bụng và não có thể cho thấy các vị trí nhiễm nấm lan tỏa.
- Magnetic resonance imaging (MRI) có thể thấy xuất huyết trong tổn thương nấm *Aspergillus*.



Hình 1: CT scan của bệnh nhân aspergillosis xâm lấn cho thấy tổn thương đa ổ ở phổi, một số tạo hang.



Hình 2: CT scan của aspergillosis cho thấy nhiều tổn thương màng phổi và nhu mô phổi. Một trong các tổn thương nhu mô phổi phải có dấu Halo sign.

8. Thủ thuật và mô học:

a. Thủ thuật:

- Nội soi phế quản ống mềm: Rửa PQPN nhuộm gram, cấy nấm và sinh thiết xuyên phế quản. Kết quả dương tính ở 75 – 90% nhiễm nấm dịch tể, 50% bệnh Cryptococcal, phát hiện *Aspergillus* và *Candida*, kết luận viêm phổi do nấm cần có sự tương ứng với lâm sàng.
- Chọc hút/sinh thiết xuyên ngực dưới hướng

đẫn CT:

- Lấy mô nhuộm Gram và cấy
- Giải phẫu bệnh
- Sinh thiết phổi mở: một số ít trường hợp
- Chọc dò tủy sống: nghi nhiễm nấm cryptococcosis hay bệnh lan tỏa đến hệ thần kinh trung ương.

b. Mô học:

Mẫu sinh thiết cho thấy:

- Khối u hạt hoặc hoại tử bã đậu với các sinh vật trong đại thực bào (*H. capsulatum*, *C. immitis*)
- Sợi nấm trong nhiễm *Aspergillus* và các loài *Mucor*
- Nấm men trong tế bào *Candida*

CHẨN ĐOÁN VÀ CHỌN LỰA ĐIỀU TRỊ:

1. Các nguyên tắc kết luận chẩn đoán và điều trị *Candida* spp.:

- Cấy máu và cấy mẫu hô hấp (+): xác định nhiễm nấm hệ thống và chỉ định điều trị.
- Giải phẫu bệnh mô sinh thiết xuyên phế quản hay phẫu thuật (+): chẩn đoán xác định viêm phổi do nấm và có chỉ định điều trị
- Phát hiện *Candida* spp trong đàm hay mẫu bệnh phẩm khí phế quản (dịch hút khí phế quản hoặc rửa phế quản phế nang): *candida* quần cư và không có chỉ định điều trị.
- *Candida* spp cả trong nước tiểu và trong mẫu bệnh phẩm hô hấp: gợi ý đánh giá tình trạng nhiễm *candida* hệ thống. Tuy nhiên, khả năng cao nguồn nhiễm trùng là từ đường hô hấp.
- Phát hiện *Candida* spp lặp lại trong mẫu bệnh phẩm đường hô hấp, viêm phổi tiến triển không đáp ứng với kháng sinh, không phân lập được tác nhân khác, không phát hiện ổ nhiễm trùng nào khác: chẩn đoán tổn thương phổi lan tỏa hay ARDS là phù hợp nhất, ít khả năng viêm phổi do nấm. Thường không có chỉ định điều trị nhưng có thể cân nhắc trong một số trường hợp cụ thể, đặc biệt trên cơ địa suy giảm miễn dịch, cần theo dõi đáp ứng cẩn thận nếu có điều trị.

+ Vai trò điều trị theo kinh nghiệm khi nghi ngờ nhiễm *candida* xâm lấn ở bệnh nhân ICU không giảm bạch cầu hạt:

Cần cân nhắc điều trị kháng nấm theo kinh nghiệm những bệnh nhân nặng nghi nhiễm nấm *candida* xâm lấn và không có nguyên nhân nào

khác gây sốt và phải dựa trên đánh giá lâm sàng các yếu tố nguy cơ, dấu hiệu thay thế cho bệnh nấm candida xâm lấn và / hoặc bằng chứng cấy các vị trí vô trùng (khuyến cáo mạnh, bằng chứng trung bình). Nên bắt đầu điều trị bằng thuốc kháng nấm theo thời gian sớm nhất ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ trên và có dấu hiệu lâm sàng sốt nhiễm khuẩn (khuyến cáo mạnh, bằng chứng trung bình).

- Ưu tiên Echinocandin (caspofungin: liều nạp 70 mg, sau đó 50 mg mỗi ngày, micafungin 100 mg mỗi ngày, liều Anidulafungin 200 mg, sau đó 100 mg mỗi ngày) (khuyến cáo mạnh, chứng cứ trung bình)
- Fluconazole, liều 800 mg / kg, sau đó 400 mg (6 mg/kg) mỗi ngày, là một phương pháp thay thế có thể chấp nhận được đối với những bệnh nhân không có tiếp xúc azole gần đây và không nguy cơ Candida đề kháng azole (khuyến cáo mạnh, bằng chứng trung bình).
- AmB lipid, 3-5 mg/kg mỗi ngày, là một phương pháp thay thế nếu không dung nạp được các thuốc kháng nấm khác (khuyến cáo mạnh, bằng chứng thấp).
- Thời gian điều trị theo kinh nghiệm cho bệnh nhân nghi ngờ nhiễm candida xâm lấn ở những bệnh nhân cải thiện là 2 tuần, giống như điều trị nhiễm candida máu (khuyến cáo yếu, bằng chứng thấp).
- Những bệnh nhân không có đáp ứng lâm sàng với liệu pháp kháng nấm kinh nghiệm sau 4-5 ngày và không có bằng chứng nhiễm candida xâm lấn hoặc cấy nấm âm tính và giá trị tiên đoán âm tính cao, cần xem xét ngưng điều trị kháng nấm (khuyến cáo mạnh, bằng chứng thấp).

2. Các nguyên tắc kết luận chẩn đoán và điều trị viêm phổi do *Aspergillus*:

- Cho đến khi các phương pháp chẩn đoán phân tử được sử dụng rộng rãi hơn trong các phòng thí nghiệm lâm sàng, khuyến cáo chẩn đoán dựa trên mô học/tế bào học đồng thời cấy bệnh phẩm. Trong trường hợp các chủng phân lập không điển hình hoặc đề kháng, nên sử dụng các phương pháp phân tử để chẩn đoán (khuyến cáo mạnh, bằng chứng cao).

+ Điều trị *Aspergillus* xâm lấn phổi (Invasive pulmonary *Aspergillus* – IPA)- khuyến cáo:

- Điều trị ban đầu với voriconazole (khuyến cáo mạnh, bằng chứng cao).
- Nên khởi đầu điều trị kháng nấm sớm ở bệnh nhân nghi ngờ IPA trong khi tiến hành đánh giá chẩn đoán (khuyến cáo mạnh, bằng chứng cao).
- Các liệu pháp thay thế gồm: Amphotericin B (AmB) liposome (khuyến cáo mạnh, bằng chứng trung bình), isavuconazole (khuyến cáo mạnh, bằng chứng trung bình), hoặc các công thức lipid khác của AmB (khuyến cáo yếu, bằng chứng thấp).
- Liệu pháp phối hợp kháng nấm điều trị IPA với voriconazole và echinocandin có thể cân nhắc (khuyến cáo yếu, bằng chứng trung bình).
- Không khuyến cáo điều trị ban đầu với echinocandin (khuyến cáo mạnh, bằng chứng trung bình). Echinocandins (micafungin hoặc caspofungin) có thể được sử dụng ở những nơi không dùng azole và polyene (khuyến cáo yếu, bằng chứng trung bình).
- Nên điều trị IPA trong ít nhất 6-12 tuần, phần lớn phụ thuộc vào mức độ và thời gian ức chế miễn dịch, vị trí bệnh và các bằng chứng về cải thiện lâm sàng (khuyến cáo mạnh, bằng chứng thấp).
- Đối với bệnh nhân cần điều trị ức chế miễn dịch đã được điều trị IPA thành công, cần dự phòng thứ phát để tránh tái phát (khuyến cáo mạnh, bằng chứng trung bình).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Thomas F. Patterson, George R. Thompson, III, David W. Denning, Jay A. Fishman, Susan Hadley, Raoul Herbrecht, Dimitrios P. Kontoyannis, Kieren A. Marr, Vicki A. Morrison, M. Hong Nguyen, Brahm H. Segal, William J. Steinbach, David A. Stevens, Thomas J. Walsh, John R. Wingard, Jo-Anne H. Young, John E. Bennett. "Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America". *Clin Infect Dis* 2016; 63 (4): e1-e60. doi: 10.1093/cid/ciw326.
2. Peter G. Pappas, Carol A. Kauffman, David R. Andes, Cornelius J. Clancy, Kieren A. Marr, Luis Ostrosky-Zeichner, Annette C. Reboli, Mindy G. Schuster, Jose A. Vazquez, Thomas J. Walsh, Theoklis E. Zaoutis, Jack D. Sobel; Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62 (4): e1-e50. doi: 10.1093/cid/civ933.
3. Romeo A Mandanas, MD, FACP, Ryland P Byrd. "Fungal Pneumonia: Overview of Fungal Pneumonia". Medscape – Pulmonology 2016.