

8. **Da L.** Lung ultrasound in the critically ill. *Annals of intensive care*. 2014;4(1).
9. **Gargani L.** Lung ultrasound: a new tool for the cardiologist. *Cardiovasc Ultrasound*. 2011;9:6.
10. **Platz E, Campbell RT, Claggett B, et al.** Lung Ultrasound in Acute Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2019;7(10):849-858.

## NHIỄM NẤM ASPERGILLUS THẦN KINH TRUNG ƯƠNG SAU GHÉP GAN: NHỮNG KHÓ KHĂN TRONG CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ

Ngô Đình Trung<sup>1</sup>, Đào Trọng Chính<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

Nhiễm nấm *Aspergillus* ở hệ thần kinh trung ương (CNS) là một biến chứng hiếm gặp nhưng nghiêm trọng sau ghép gan với tỷ lệ tử vong rất cao. Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nam 66 tuổi, tiền sử u lympho non-Hodgkin, đái tháo đường type 2, viêm gan virus B mạn tính, được ghép gan cấp cứu do suy gan cấp. Sau ghép, bệnh nhân ổn định và xuất viện nhưng nhập viện lại ở tháng thứ tư với triệu chứng sốt kéo dài, sau đó xuất hiện liệt nửa người và hôn mê. Khảo sát dịch não tủy và hình ảnh học xác định viêm não do *Aspergillus fumigatus* với biến chứng vỡ giả phình động mạch não. Bệnh nhân được điều trị kháng nấm tích cực bằng voriconazole, sau đó điều chỉnh phác đồ với isavuconazole kết hợp anidulafungin. Tuy nhiên, bệnh nhân diễn biến nặng với nhiễm trùng bệnh viện, suy đa tạng và tử vong. Ca bệnh này nhấn mạnh tầm quan trọng của chẩn đoán sớm và tối ưu hóa điều trị kháng nấm trong ghép gan. **Từ khóa:** Nhiễm nấm xâm lấn, *Aspergillus*, ghép gan

### SUMMARY

#### CENTRAL NERVOUS SYSTEM ASPERGILLUS INFECTION AFTER LIVER TRANSPLANTATION: CHALLENGES IN DIAGNOSIS AND TREATMENT

Central nervous system (CNS) *Aspergillus* infection is a rare but severe complication following liver transplantation, with a very high mortality rate. We report a case of a 66-year-old male patient with a history of non-Hodgkin's lymphoma, type 2 diabetes mellitus, and chronic hepatitis B, who underwent emergency liver transplantation due to acute liver failure. Post-transplant, the patient remained stable and was discharged but was readmitted in the fourth month with prolonged fever, followed by hemiplegia and coma. Cerebrospinal fluid analysis and imaging confirmed *Aspergillus fumigatus* encephalitis with a ruptured mycotic aneurysm. The patient received intensive antifungal therapy with voriconazole, which was later adjusted to isavuconazole combined with anidulafungin. However, the patient deteriorated with

hospital-acquired infections, multi-organ failure, and ultimately succumbed to the illness. This case highlights the critical importance of early diagnosis and optimization of antifungal therapy in transplant recipients. **Keywords:** Invasive fungal infection, *Aspergillus*, liver transplantation.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm nấm xâm lấn là một biến chứng nghiêm trọng và là một trong các nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở bệnh nhân sau ghép tạng, trong đó có ghép gan. Việc sử dụng thuốc ức chế miễn dịch kéo dài để ngăn ngừa thải ghép làm suy giảm hàng rào miễn dịch, tạo điều kiện cho các tác nhân nhiễm trùng cơ hội, trong đó có các chủng nấm xâm nhập vào máu và các cơ quan. Các chủng *Candida* spp. là tác nhân phổ biến nhất, tiếp theo là *Aspergillus* spp. Tỷ lệ tử vong của bệnh do nhiễm *Aspergillus* xâm lấn (IA - Invasive Aspergillosis) ở bệnh nhân ghép gan cao hơn so với các loại ghép tạng khác, dao động từ 25% đến 69% [1].

Nhiễm *Aspergillus* hệ thần kinh trung ương (CNS) là một thể hiếm gặp nhưng có tỷ lệ tử vong rất cao, do chẩn đoán thường khó khăn và điều trị gặp nhiều thách thức. Bệnh có thể biểu hiện dưới dạng viêm màng não, viêm não, áp xe não hoặc viêm mạch máu dẫn đến biến chứng phình mạch, xuất huyết, tăng áp lực nội sọ. Việc chẩn đoán đòi hỏi kết hợp các phương pháp hình ảnh học, xét nghiệm vi sinh và sinh học phân tử; điều trị cần dùng thuốc kháng nấm tấn công sớm và điều chỉnh liệu pháp ức chế miễn dịch hợp lý [2].

Báo cáo này trình bày một trường hợp bệnh nhân có tiền sử bệnh lý nền phức tạp, được ghép gan cấp cứu do suy gan cấp. Sau ba tháng, bệnh nhân xuất hiện nhiễm *Aspergillus* thần kinh trung ương với biến chứng vỡ giả phình động mạch não, dù đã được điều trị kháng nấm tích cực nhưng diễn tiến nặng và tử vong. Qua ca bệnh nhấn mạnh sự cần thiết của việc xác định yếu tố nguy cơ, phát hiện sớm và tối ưu điều trị nhằm cải thiện tiên lượng người bệnh.

### II. TRÌNH BÀY CA BỆNH

<sup>1</sup>Bệnh viện Trung ương quân đội 108

Chịu trách nhiệm chính: Ngô Đình Trung

Email: bsngotrong@gmail.com

Ngày nhận bài: 21.4.2025

Ngày phản biện khoa học: 23.5.2025

Ngày duyệt bài: 30.6.2025

Bệnh nhân nam, 66 tuổi, tiền sử U lympho non-Hodgkin trước đó 4 năm, đã được điều trị hoá chất và được xác định khỏi bệnh; kèm theo có đái tháo đường type 2 đang điều trị insulin, viêm gan virus B mạn tính. Bệnh nhân vào viện tháng 7 năm 2024 với tình trạng tỉnh nhưng mệt mỏi nhiều, vàng da, vàng mắt tăng dần, chướng bụng. Bệnh nhân được chẩn đoán suy gan cấp trên nền bệnh gan mạn (ACLF – acute on chronic liver failure) mức độ II do viêm gan B, với điểm AARC (APASL ACLF Research Consortium) 10, điểm MELD (Model for EndStage Liver Disease) 27.

Bệnh nhân được điều trị tích cực bằng các thuốc hỗ trợ gan, thay huyết tương 5 lần. Tuy nhiên, sau 5 ngày điều trị, tình trạng bệnh không cải thiện, suy gan tiến triển, hội chứng não gan độ III – IV, AARC 11 điểm, phải hỗ trợ thở máy, hội chứng gan thận tiến triển phải lọc máu liên tục, có chỉ định ghép gan cấp cứu.

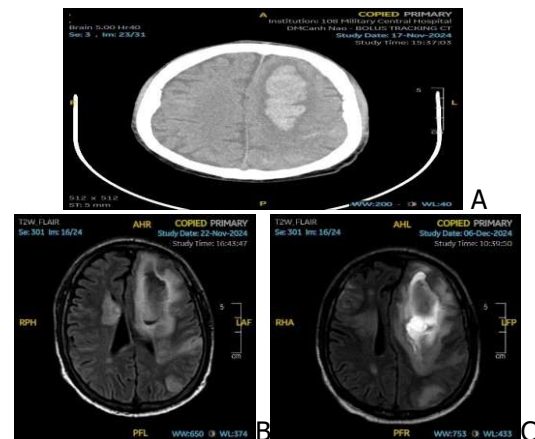
Ca ghép được tiến hành vào ngày thứ 8 sau nhập viện với mảnh ghép gan phải từ người cho sống. Sau phẫu thuật bệnh nhân hồi phục dần ý thức, tỉnh hoàn toàn, rút ống nội khí quản vào ngày 3 (thời gian thở máy trước và sau ghép là 7 ngày), chức năng gan ghép hoạt động tốt, chức năng thận phục hồi ổn định, dùng lọc máu liên tục vào ngày 2 sau mổ. Bệnh nhân được điều trị ức chế miễn dịch bằng các thuốc dẫn nhập: basiliximab (20mg trong mổ và 20mg vào ngày N4 sau mổ), methylprednisolon (500mg trong mổ, 500mg ngày N1, 250mg ngày N2 và giảm dần về liều duy trì bằng prednisolon 20mg/ngày), mycophenolate mofetil (1000mg/ ngày) và tacrolimus (duy trì nồng độ đáy 8-10µg/ml trong 3 tháng đầu). Bệnh nhân ra viện vào ngày 31 sau ghép, duy trì thuốc tacrolimus, dự phòng nhiễm khuẩn cơ hội bằng cotrimoxazol liều 450mg/ngày, dự phòng HBV tái hoạt động bằng tenofovir liều 300mg/ngày, tái khám hàng tháng.

Tháng thứ 4 sau ghép, bệnh nhân nhập viện vì sốt kéo dài và đau đầu âm ỉ. Nhập lại viện trong tình trạng tỉnh, tiếp xúc tốt, chức năng gan ghép và các tạng khác bình thường. Đã làm các xét nghiệm loại trừ nguyên nhân gây sốt do cúm, virus Dengue, Cytomegalo virus (CMV), HCV, HBV; đồng thời cấy máu tìm nguyên nhân vi khuẩn. Ngày thứ 3 sau nhập viện, bệnh nhân còn sốt cao 38,5-39°C, đột ngột xuất hiện liệt nửa người phải và hôn mê. Chụp CT scan mạch não, phát hiện xuất huyết não vùng trán đỉnh trái, xuất huyết dưới nhện vùng trán đỉnh 2 bên (hình 1A) do vỡ giả phình động mạch não giữa. Bệnh nhân được can thiệp mạch nút túi giả phình, sau đó được chọc dịch não tủy, xét nghiệm có tình trạng viêm não – màng não (dịch

não tủy trắng đục, tăng áp lực, bạch cầu 4160 tế bào/mm<sup>3</sup>, bạch cầu trung tính 81%, protein 1,62 g/L). Xét nghiệm dịch não tủy có Galactomannan dương tính, PCR cho kết quả có nấm *Aspergillus fumigatus*. Chụp cộng hưởng từ (MRI) sọ não sau đó, phát hiện các ổ tổn thương rải rác bán cầu tiểu não, vùng nhân xám, vỏ não bán cầu đại não hai bên nghĩ tới tổn thương do viêm não (hình 1B). Kết luận chẩn đoán viêm não do nấm *Aspergillus* xâm lấn, biến chứng vỡ giả phình động mạch não giữa; điều trị kháng nấm bằng voriconazol 6 mg/kg TM mỗi 12 giờ trong 24 đầu và 4 mg/kg TM mỗi 12 giờ tiếp theo. Kết quả cấy máu sau đó khẳng định nhiễm nấm *Aspergillus fumigatus* trong máu kèm kết quả kháng sinh đồ còn nhạy cảm với voriconazole, posaconazole và itraconazole (bảng 1).

**Bảng 1: Kháng sinh đồ với nấm *Aspergillus fumigatus***

| Tên kháng sinh | Kết quả (µg/mL) | Phiên giải  |
|----------------|-----------------|-------------|
| Fluconazole    | >256            | Kháng thuốc |
| Voriconazole   | 0.25            | Nhạy cảm    |
| Caspofungin    | ≥8              | Kháng thuốc |
| Posaconazole   | 0.03            | Nhạy cảm    |
| Itraconazole   | 0.06            | Nhạy cảm    |
| Micafungin     | >8              | Kháng thuốc |
| Amphotericin B | 2               | Kháng thuốc |
| 5-Flucytosine  | >64             | Kháng thuốc |
| Anidulafungin  | >8              | Kháng thuốc |



**Hình 1: Xuất huyết não vùng trán đỉnh trái trên phim CT sọ não**

(A). Xuất huyết não và các ổ tổn thương rải rác bán cầu tiểu não, vùng nhân xám, vỏ não bán cầu đại não trên phim MRI vào tuần thứ nhất (B) và tuần thứ 3 sau nhập viện (C). CT, computed tomography; MRI, Magnetic Resonance Imaging

Sau 2 tuần điều trị, bệnh nhân vẫn hôn mê, sốt dai dẳng và tổn thương thận cấp tiến triển. Chụp CT scan ổ bụng, phát hiện tình trạng huyết

khối bán phần động mạch chủ bụng lan đến và gây tắc hoàn toàn động mạch thận phải. Đồng thời, chụp lại MRI sọ não, hình ảnh tổn thương nghĩ tới viêm não không cải thiện so với phim trước đó (hình 1C). Nhận định tình trạng nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn, đáp ứng kém với điều trị, gây ra tổn thương đa cơ quan tiến triển, chuyển dùng phác đồ chống nấm phổi hợp 2 thuốc là isavuconazol kết hợp anidulafungin. Tuy nhiên trong 2 tuần tiếp theo, tình trạng lâm sàng không cải thiện, bệnh nhân hôn mê sâu, thở máy kéo dài, kèm nhiễm trùng bệnh viện, suy đa tạng và tử vong vào ngày thứ 32 sau nhập viện.

### III. BÀN LUẬN

*Aspergillus* là một loại nấm phổ biến trong môi trường có thể gây nhiễm trùng nguy hiểm đến tính mạng ở những vật chủ suy giảm miễn dịch. Đường lây nhiễm chính là hít phải bào tử là con đường xâm nhập phổ biến nhất của *Aspergillus*. Về đặc điểm dịch tễ, *A. fumigatus* là loài thường gặp nhất (chiếm 73% các trường hợp). 74-78% trường hợp aspergillosis xâm lấn (Invasive Aspergillosis - IA) chỉ giới hạn ở phổi, ngoài ra có thể gặp ở các cơ quan khác như não, da... [3].

Với bệnh nhân ghép tạng đặc, IA là một biến chứng nghiêm trọng và đe dọa tính mạng. Riêng trong nhóm ghép gan, tỷ lệ mắc dao động 1–9%, thường xảy ra trong 1–3 tháng đầu sau ghép. Tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân ghép gan cao IA rất cao, khoảng 90% trong các trường hợp IA nói chung và gần 100% nếu có tổn thương hệ thần kinh trung ương [4].

Các yếu tố nguy cơ nhiễm nấm xâm lấn ở bệnh nhân ghép gan bao gồm nhiễm CMV, phải điều trị thay thế thận và ghép gan lần hai. Ngoài ra, điểm MELD cao làm tăng nguy cơ nhiễm nấm xâm lấn. Các yếu tố khác nguy cơ khác trong ghép gan từ người cho sống như ghép gan do suy gan tối cấp và thời gian nằm ICU kéo dài [5]. Trong ca bệnh này, chúng tôi ghi nhận các yếu tố nguy cơ như ghép gan trong suy gan cấp, điểm MELD cao, phải lọc máu và nằm ICU kéo dài trước và sau ghép.

Theo tiêu chuẩn hội nghị đồng thuận của EORTC/MSG (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) 2008 [6], chẩn đoán chắc chắn (Proven) nhiễm nấm xâm lấn khi có bằng chứng nấm trong mô bệnh học, hoặc cấy dịch vô khuẩn dương tính; chẩn đoán khả năng (Probable) nhiễm nấm xâm lấn khi có yếu tố nguy cơ, lâm sàng và có xét nghiệm huyết

thanh hoặc PCR dương. Trường hợp lâm sàng của chúng tôi, chẩn đoán IA não khi khởi phát triệu chứng ở mức nhiều khả năng do hội đủ yếu tố nguy cơ suy giảm miễn dịch sau ghép, lâm sàng tổn thương não phù hợp và Galactomannan (GM) cùng với PCR dịch não tủy dương tính. Chẩn đoán sau đó được xác định bằng kết quả cấy máu dương tính.

Galactomannan huyết thanh ở bệnh nhân ghép tạng đặc có độ nhạy 22%, độ đặc hiệu 84% (kém hơn so với bệnh nhân huyết học) [7]. Trong khi đó, PCR máu có độ nhạy 88.2%, độ đặc hiệu 95.8% (vượt trội so với GM máu) [8]. MRI não cũng là biện pháp có độ nhạy cao, đặc điểm điển hình tổn thương dạng hình nhẫn, ngấm thuốc không đồng nhất, hoặc dấu hiệu "hình bia bắn" trên chuỗi xung khuếch tán (trung tâm giảm tín hiệu, viền ngoài tăng tín hiệu) [9].

Voriconazole là thuốc điều trị hàng đầu đối với bệnh *Aspergillus* xâm lấn theo hướng dẫn quốc tế, nhờ vào hiệu quả vượt trội và ít tác dụng phụ hơn so với amphotericin B [2]. Tuy nhiên, vẫn còn một số vấn đề trong điều trị bằng voriconazole ở bệnh nhân ghép gan. Việc sử dụng đồng thời các thuốc kháng nấm nhóm triazole, đặc biệt là voriconazole và posaconazole, với các thuốc ức chế miễn dịch như tacrolimus và sirolimus có thể dẫn đến tương tác thuốc. Các thuốc kháng nấm này ức chế hoạt động của enzyme CYP3A4, gây biến động nồng độ của các chất ức chế calcineurin. Độc tính tiềm tàng trên gan liên quan đến nhóm triazole cũng cần được quan tâm, đặc biệt là đối với bệnh nhân trong giai đoạn đầu sau ghép gan. Với ca bệnh này, thời điểm tháng thứ 4 sau ghép có chức năng gan ghép trong giới hạn bình thường nên chúng tôi chỉ định voriconazole từ đầu. Ngoài ra, cần thận trọng với tình trạng kháng voriconazole trên lâm sàng, một nghiên cứu cho thấy 16,2% chủng *Aspergillus fumigatus* – loài chính trong nhóm *Aspergillus* – kháng với voriconazole, và một số loài *Aspergillus* ít phổ biến hơn cũng có trường hợp kháng thuốc [10]. Tuy nhiên, một số cơ sở y tế, bao gồm bệnh viện của chúng tôi, phải mất vài tuần để thực hiện xét nghiệm độ nhạy cảm với thuốc kháng nấm. Vì IA cần can thiệp điều trị ngay lập tức, sự chậm trễ này có thể gây khó khăn trong điều trị.

Do xét nghiệm nhạy cảm thuốc có muộn nên khi đánh giá đáp ứng điều trị kém với voriconazole, chúng tôi chuyển sang phác đồ dùng isavuconazole kết hợp anidulafungin. Isavuconazole được chứng minh có hiệu quả tương đương voriconazole và ít gây tác dụng phụ hơn, bao gồm độc tính trên gan, thần kinh và

tương tác thuốc với tacrolimus và sirolimus. Anidulafungin không phải là thuốc chỉ định đầu tiên trong nhiễm aspergillus xâm lấn, nhưng có thể kết hợp với một thuốc nhóm azoles cho các trường hợp đáp ứng kém với đơn trị liệu [2]. Tuy nhiên ca bệnh này, dù được áp dụng cả đơn trị liệu và phối hợp kháng nấm, nhưng do phát hiện ở giai đoạn muộn, biến chứng nặng trên não nên kết cục điều trị xấu.

#### IV. KẾT LUẬN

Ca bệnh này minh họa những khó khăn trong chẩn đoán và điều trị các thể nhiễm Aspergillus xâm lấn não. Các yếu tố nguy cơ của bệnh nhân bao gồm suy gan nặng trước ghép, nằm hồi sức dài và điều trị thay thế thận; việc theo dõi sát để chẩn đoán sớm có ý nghĩa quan trọng hàng đầu. Lựa chọn điều trị hàng đầu là voriconazole, tuy nhiên các bệnh nhân IA thần kinh trung ương thường rất nặng và có tỷ lệ tử vong cao.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Liu X., Ling Z., Li L., et al (2011). Invasive fungal infections in liver transplantation. *Int J Infect Dis*, 15(5), e298-304.
2. Husain S., Camargo J.F. (2019). Invasive Aspergillosis in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice, 33(9), e13544.
3. Husain S., Silveira F.P., Azie N., et al (2016). Epidemiological features of invasive mold infections among solid organ transplant

- recipients: PATH Alliance® registry analysis. *Medical Mycology*, 55(3), 269-277.
4. Collins L.A., Samore M.H., Roberts M.S., et al (1994). Risk Factors For Invasive Fungal Infections Complicating Orthotopic Liver Transplantation. *The Journal of Infectious Diseases*, 170(3), 644-652.
  5. Osawa M., Ito Y., Hirai T., et al (2007). Risk factors for invasive aspergillosis in living donor liver transplant recipients, 13(4), 566-570.
  6. De Pauw B., Walsh T.J., Donnelly J.P., et al (2008). 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. *Clinical Infectious Diseases*, 46(12), 1813-1821.
  7. Pfeiffer C.D., Fine J.P., Safdar N. (2006). Diagnosis of Invasive Aspergillosis Using a Galactomannan Assay: A Meta-Analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 42(10), 1417-1727.
  8. Suarez F., Lortholary O., Buland S., et al (2008). Detection of Circulating Aspergillus fumigatus DNA by Real-Time PCR Assay of Large Serum Volumes Improves Early Diagnosis of Invasive Aspergillosis in High-Risk Adult Patients under Hematologic Surveillance, 46(11), 3772-3777.
  9. Charlot M., Pialat J.-B., Obadia N., et al (2007). Diffusion-weighted imaging in brain aspergillosis, 14(8), 912-916.
  10. Abe K., Shinoda M., Uno S., et al (2021). Invasive pulmonary aspergillosis after liver transplantation: lessons from successfully treated cases and review of the literature. *Surgery Today*, 51(8), 1361-1370.

## THỰC TRẠNG NGƯỜI BỆNH THẬN NHÂN TẠO CHU KỲ TẠI KHOA THẬN TIẾT NIỆU VÀ LỌC MÁU, BỆNH VIỆN E NĂM 2024

Nguyễn Thị Nguyệt<sup>1</sup>, Phạm Thị Phụng<sup>1,2</sup>, Đỗ Thị Diệu Linh<sup>1</sup>

#### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Mô tả đặc điểm lâm sàng và thực trạng người bệnh thận nhân tạo chu kỳ tại khoa Thận tiết niệu – Lọc máu, Bệnh viện E năm 2024. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả được thực hiện trên 101 người bệnh điều trị nội trú và ngoại trú tại khoa Thận tiết niệu – Lọc máu, Bệnh viện E năm 2024. **Kết quả:** Tuổi trung bình của người bệnh tham gia vào nghiên cứu là  $60,68 \pm 15,6$  tuổi. Trong số những người tham gia có tới 59,4%

người bệnh có chỉ số huyết áp  $\geq 140/90$  mmHg; nguyên nhân gây suy thận chiếm tỉ lệ cao nhất là do viêm cầu thận với tỉ lệ 54,7 %; nhóm bệnh mắc kèm chiếm tỉ lệ cao nhất là bệnh tim mạch với 38,6 %; Điểm trung bình tự quản chăm sóc của 101 người bệnh trong nghiên cứu này là  $75,80 \pm 12,14$ . Trong 101 người tham gia, có 78,2% có mức độ tự quản chăm sóc chưa tốt. **Kết luận:** Nghiên cứu chỉ ra phần lớn nguyên nhân gây ra suy thận là do viêm cầu thận; nhóm bệnh lý mắc kèm chiếm tỉ lệ cao là bệnh lý tim mạch và nội tiết. Thực trạng tự quản chăm sóc của người bệnh thận nhân tạo chu kỳ phần lớn ở mức chăm sóc chưa tốt nên người bệnh cần được tư vấn, hướng dẫn giáo dục sức khỏe về tự quản chăm sóc để quản lý bệnh tốt hơn, hạn chế biến chứng. **Từ khóa:** thận lọc máu chu kỳ; đặc điểm lâm sàng, tự chăm sóc

#### SUMMARY

#### EXPLORING PEOPLE WITH HAEMODIALYSIS

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Dược - Đại học Quốc gia Hà Nội

<sup>2</sup>Bệnh viện E

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Nguyệt

Email: nguyetguyenvnu@gmail.com

Ngày nhận bài: 22.4.2025

Ngày phản biện khoa học: 21.5.2025

Ngày duyệt bài: 27.6.2025