

NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP VIÊM PHỔI DO CYTOMEGALOVIRUS Ở BỆNH NHÂN GHÉP THẬN

Đặng Ngọc Tuấn Anh¹, Nguyễn Thị Hương Thi¹ & cs

TÓM TẮT

Cytomegalovirus (CMV) là một loại virus thuộc nhóm Herpesvirus. Nhiễm CMV rất thường gặp trong cộng đồng. Trên thế giới, tỷ lệ huyết thanh dương tính với CMV vào khoảng 40 - >90%: 0,5-2,5% ở trẻ sơ sinh, 15% ở tuổi thanh niên, 50% ở người lớn, nhưng triệu chứng lâm sàng không rõ ràng và dễ bùng phát thành bệnh ở người bị suy giảm miễn dịch với tỉ lệ tử vong cao.

Vào tháng 1 năm 2014, một bệnh nhân nữ, sau ghép thận, bệnh nhân xuất hiện thải ghép cấp và sau đó là viêm phổi do CMV. Bệnh nhân đã được điều trị và đạt được kết quả tốt. Đây là trường hợp nhiễm CMV đầu tiên có triệu chứng lâm sàng mà chúng tôi gặp tại Bệnh viện Trung ương Huế.

Từ khóa: Cytomegalovirus (CMV), viêm phổi, ghép thận

ABSTRACT

A CASE OF CYTOMEGALOVIRUS-PNEUMONIA IN A KIDNEY TRANSPLANT PATIENT

Dang Ngoc Tuan Anh¹, Nguyen Thi Huong Thi¹ et al

Cytomegalovirus (CMV) is a subfamily of the Herpesvirus. CMV is a ubiquitous virus, the seropositivity of it in the population range from 40 to >90%: 0.5-2.5% in the newborn, 15% in the young people, 50% in the adult. The symptoms aren't clear up, but CMV in quickly cause problems and can be severe or fatal after kidney transplantation.

In January 2014, there was a female patient with the end stage kidney dysfunction. After renal transplant, acute rejection were present and then CMV pneumonia. This patient was treated and we achieved good results. This is the first case of CMV infection that we have met at Hue Central Hospital.

Key words: Cytomegalovirus (CMV), pneumonia, kidney transplant.

I. TỔNG QUAN

1.1. Đặc điểm và tính chất gây bệnh của Cytomegalovirus (CMV)

Cytomegalovirus ở người là thành viên của giống Herpesvirus và thuộc họ Herpesviridae, thuộc nhóm beta-herpesvirinae. Không thể phân biệt được các loại virus herpes với nhau nếu chỉ dựa vào hình thái học.

Về bản chất gây bệnh, cũng như những virus DNA khác trong họ, CMV có thể gây phá hủy không phục hồi các tế bào bị nhiễm trong chu trình sinh

sản. Đặc biệt, chúng có khả năng sống tiềm ẩn trong tủy chủ sau khi nhiễm và có thể gây bệnh khi cơ thể bị suy giảm miễn dịch. CMV là nhóm virus gây nhiễm ở người nhiều nhất. CMV gây nhiễm ở mọi lứa tuổi. Tỷ lệ huyết thanh dương tính với CMV trên thế giới vào khoảng 40 - >90%. Con người là nơi chứa duy nhất HCMV và lây truyền HCMV xảy ra do sự tiếp xúc trực tiếp giữa người với người thông qua sự tiếp xúc các dịch tiết của cơ thể như: nước bọt, dịch tiết hô hấp, nước mắt, sữa mẹ, tinh dịch, dịch tiết âm đạo, dịch tiết cổ tử cung, nước tiểu,

1. TT Điều trị theo yêu cầu và Quốc tế, Bệnh viện Trung ương Huế

- Ngày nhận bài (received): 15/7/2015; Ngày phản biện (revised): 31/7/2015
- Ngày đăng bài (Accepted): 12/8/2015
- Người phản biện: Mai Văn Tuấn
- Người phản hồi (Corresponding author): Đặng Ngọc Tuấn Anh
- Email: dangngoctuananh@yahoo.com; ĐT: 01275540425

phân, máu. CMV cũng có thể truyền qua tử cung, nhau hay những mô, cơ quan ghép bị nhiễm virus.

Mặc dù nhiễm CMV là phổ biến và chiếm tỷ lệ cao trong dân số nhưng bệnh gây ra do CMV lại ít gặp. CMV chỉ gây bệnh cho người ở những đối tượng đặc biệt. Ở những người ghép tạng, nhiễm CMV xuất hiện khoảng 75% bệnh nhân có yếu tố nguy cơ, với tỷ lệ tử vong khoảng 5%. Tùy thuộc vào sự phù hợp giữa người cho/nhận, kỹ thuật chẩn đoán, mức độ suy giảm miễn dịch mà sự khởi phát của các nhiễm trùng do CMV sau ghép tạng thường khoảng từ 2 tuần đến vài tháng sau khi ghép. Yếu tố nguy cơ lớn nhất là những bệnh nhân với CMV người cho (+)/ người nhận (-), bệnh nhân được điều trị với các kháng thể kháng lympho bào T, ALG, ATG, OKT3 hoặc thải ghép.

Mức độ trầm trọng của bệnh CMV trên lâm sàng phụ thuộc vào loại cơ quan ghép, tình trạng huyết thanh trước ghép của người cho và người nhận, thuốc ức chế miễn dịch được sử dụng và cường độ của thải ghép. Trong đó, liều lượng và công thức thuốc ức chế miễn dịch đóng vai trò quan trọng.

Sau khi ghép tạng, một yếu tố rất bình thường nhưng khá quan trọng cho sự bùng phát của bệnh CMV ở người nhận tạng là họ đã từng bị nhiễm trước đó hay là bị nhiễm nguyên phát. Mức độ trầm trọng nhiễm CMV trên lâm sàng phụ thuộc vào đáp ứng miễn dịch đặc hiệu đối với CMV của người nhận. Nếu bệnh nhân đã có kháng thể với CMV trước ghép thì biểu hiện lâm sàng sẽ nhẹ. Ngược lại, nếu bệnh nhân bị nhiễm nguyên phát thì triệu chứng lâm sàng sẽ rõ rệt và bệnh sẽ nguy kịch hơn. Ngoài ra, người ta cũng nhận thấy nếu nhiễm nguyên phát qua truyền máu hoặc các sản phẩm từ máu thì mức độ trầm trọng của bệnh CMV sẽ nhẹ hơn nếu nhiễm nguyên phát từ tạng ghép.

Vai trò gây ra thải ghép của cytomegalovirus đã được nhấn mạnh trong cả thải ghép cấp và thải ghép mạn. Thải ghép cấp muộn thường liên quan với nhiễm CMV. Nhiễm CMV gây ra tăng đáp ứng miễn dịch chung của cơ thể, tương tự như biểu hiện của thải ghép. Người ta đã phát hiện thấy nhiễm CMV làm tăng hoạt hóa các phân tử lớp I của phức hợp hòa hợp tổ chức, và làm tăng hoạt động của

các phân tử kết dính. Nhiễm CMV thường thấy kết hợp với tăng hoạt hóa các tế bào lympho. Nhiễm CMV cấp làm sinh ra các kháng thể kháng tế bào nội mạc mạch máu, là nguy cơ gây ra thải ghép cấp và mạn tính. Trong giai đoạn nhiễm CMV hoạt động, sinh thiết thận ghép thấy có tổn thương tương tự như thải ghép.

Những bệnh nhân đang điều trị thải ghép thì khả năng nhạy cảm với virus cũng gia tăng. Tuy nhiên, nhiễm CMV và thải ghép cấp cũng có thể là những biến cố độc lập, xảy ra cùng thời điểm. Mặc dù có nhiều yếu tố cho thấy có sự liên quan giữa thải ghép cấp và nhiễm CMV nhưng vẫn chưa được chứng minh rõ ràng.

Trong ghép thận, nhiễm CMV có thể xảy ra với các biểu hiện như:

- Nhiễm không triệu chứng
- Viêm ống thận-mô kẽ cấp
- Thải ghép ống thận-mô kẽ cấp
- Bệnh vi cầu thận của thận ghép
- Bệnh tiểu động mạch của thận ghép [1].

1.2. Biểu hiện lâm sàng ở bệnh nhân ghép tạng

Hội chứng nhiễm CMV trên lâm sàng là hậu quả xâm lấn trực tiếp của CMV vào tổ chức tế bào người nhận thận, bất kể kiểu lây nhiễm nào. Hầu hết các trường hợp xuất hiện từ tuần thứ 4 đến tuần thứ 16 sau khi ghép, cao điểm là từ khoảng tuần thứ 4 đến tuần thứ 6. Tùy theo tình trạng miễn dịch trước ghép và mức độ ức chế miễn dịch sau ghép, nhiễm CMV ở những người nhận thận sẽ tạo ra những biểu hiện lâm sàng khác nhau, từ nhiễm CMV không triệu chứng đến bệnh CMV trầm trọng, có thể gây tử vong. CMV gây ra nhiều hội chứng lâm sàng. Sốt kèm giảm bạch cầu thường gặp nhất. Viêm phổi là biểu hiện lâm sàng thường gặp, đe dọa trực tiếp đến tính mạng bệnh nhân. Viêm phổi gây ra do CMV nhưng nó cũng thường bị bội nhiễm bởi các vi sinh vật khác kèm theo, hay gặp nhất là *Pneumocystis carinii*.

* Triệu chứng lâm sàng của viêm phổi do CMV không đặc hiệu.

- Ho khan vài ngày sau khi xuất hiện chán ăn
- Khi triệu chứng cấp tính của phổi xuất hiện với:
 - + Khó thở không đặc hiệu, thiếu oxy, xanh tái.

- + Thâm nhiễm mô kê lan tỏa
- + Diễn biến nhanh và trở nặng sau vài ngày hoặc vài giờ
- + Con ho bộc phát và khạc ra máu có thể xảy ra
- Giai đoạn đầu, khám phổi có thể không phát hiện bất thường hoặc có thể nghe rales nổ rải rác hai phế trường.
- XQ phổi của nhiễm CMV có hình ảnh không đặc hiệu [1], [6].

1.3. Chẩn đoán:

1.3.1. Nguyên tắc chẩn đoán:

Có 2 cách để chẩn đoán xác định:

* Dựa vào tính chất của virus:

- Tính chất mô học của virus xác định chẩn đoán thông qua sinh thiết mô. Trên tiêu bản sẽ thấy sự hiện diện của tế bào CMV đặc trưng kèm thể vùi điển hình của nó.

- Tính chất hóa miễn dịch: dựa vào phương pháp lai tại chỗ hoặc cấy virus.

* Xác minh tình trạng nhiễm virus trong máu

1.3.2. Một số phương pháp chẩn đoán:

1.3.2.1. Huyết thanh chẩn đoán tìm kháng thể kháng CMV: bao gồm các xét nghiệm tìm kháng thể kháng CMV trong máu bệnh nhân như CMV-IgM, CMV-IgG.

Lợi ích của phương pháp này là xác định tiền sử nhiễm CMV ở người cho và người nhận tạng. Đồng thời có thể giúp xác định nguy cơ bệnh CMV sẽ xảy ra sau ghép.

Có nhiều phương pháp để xác định kháng thể kháng CMV trong huyết thanh: ELISA, phương pháp cố định bổ thể, phóng xạ miễn dịch và latex agglutination. Trong đó, phương pháp ELISA được sử dụng nhiều nhất và mang lại độ chuẩn kháng thể cao nhất.

1.3.2.2. Kỹ thuật PCR xác định DNA của virus:

Kỹ thuật PCR là công cụ chẩn đoán được sử dụng rộng rãi trong chẩn đoán CMV. PCR có thể định lượng được chính xác số lượng CMV trong cơ thể, thậm chí ở những vị trí đặc hiệu. Định lượng PCR có thể giúp nhiều trong việc theo dõi đáp ứng điều trị.

1.3.2.3. Mô bệnh học:

1.3.2.4. Định lượng các tế bào nội mô khổng lồ

trong máu ngoại vi của bệnh nhân nhiễm CMV.

1.3.2.5. Cấy virus.

1.3.2.6. Xét nghiệm tìm kháng nguyên trong máu:

- Xét nghiệm này sử dụng kháng thể đơn dòng để tìm kháng nguyên p65 của virus.

- Có độ đặc hiệu và độ nhạy cao cho chẩn đoán nhiễm CMV

- Tế bào dương tính có thể phát hiện từ 3 đến 6 ngày sau khi virus bắt đầu sự nhân đôi. Điều này đủ sớm để bắt đầu điều trị.

- Tối thiểu 10 tế bào máu dương tính trên 50.000 tế bào là biểu thị nhiễm hoạt động.

1.3.2.7. Kỹ thuật lai tại chỗ [2], [6]

1.4. Điều trị:

1.4.1. Mục đích điều trị:

- Ngăn ngừa và chặn đứng sự khởi phát quá trình tái tạo hoạt động của virus.

- Điều chỉnh các hậu quả do đáp ứng miễn dịch gây ra.

- Ngăn ngừa sự lây lan của virus từ tế bào này sang tế bào khác.

- Bất hoạt các virus gây nhiễm tự do ngoài tế bào.

- Chuyển đổi virus từ dạng hoạt động sang dạng tiềm ẩn, bất hoạt.

1.4.2. Các thuốc kháng CMV thường gặp:

Các thuốc kháng CMV hiện nay bao gồm: Gancyclovir, Foscarnet. Có tác dụng ức chế polymerase DNA của CMV.

1.4.2.1. Gancyclovir:

- Điều trị CMV thì gancyclovir truyền tĩnh mạch là lựa chọn đầu tiên.

- Liều 5mg/kg/2 lần/ngày, điều chỉnh theo chức năng thận, trong 2-3 tuần.

- Điều trị duy trì: 5mg/kg/ngày trong 7 ngày/tuần hay 6mg/kg một lần/ngày, trong 5 ngày/tuần.

1.4.2.2. Acyclovir:

- Không dùng để điều trị bệnh CMV, chỉ dùng để dự phòng dưới dạng uống.

1.4.2.3. Valacyclovir: có vai trò trong việc làm cải thiện hiệu quả dự phòng và điều trị trước nhiễm CMV.

1.4.2.4. Valgancyclovir:

- Phòng ngừa bệnh CMV ở bệnh nhân ghép tạng:

- Bắt đầu với 900mg/1 lần/ngày, dùng khi ăn,

ngay sau ghép và kéo dài đến ngày thứ 100.

- Điều chỉnh liều theo độ thanh thải creatinin.

1.4.2.5. Foscanet:

- Là trisodium phosphonat, thường được dùng trong những trường hợp kém dung nạp hoặc đề kháng với ganciclovir hay điều trị với ganciclovir thất bại.

- Được sử dụng qua đường tĩnh mạch với liều 60mg/kg/3 lần/ngày.

- Tác dụng phụ chủ yếu là độc thận, giảm 3 dòng tế bào máu, rối loạn điện giải (canxi)...

1.4.2.6. CMV Immunoglobulin

- Là hyperimmune globulin ở người được chế tạo từ huyết tương của người cho có độ chuẩn kháng thể kháng CMV cao.

- Được sử dụng bằng đường tĩnh mạch.

- Có khả năng trung hòa HCMV.

- Trung hòa các virus tự do và ngăn ngừa virus kết hợp với tế bào.

- Liều lượng điều trị nhiễm CMV có triệu chứng và bệnh CMV trong ghép thận:

1-2mg/kg/mỗi 2 ngày cho đến khi các triệu chứng lâm sàng mất đi [2], [6].

II. TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG

Bệnh nhân nữ, 51 tuổi, bị suy thận mạn giai đoạn cuối, được ghép thận vào tháng 01 năm 2014 với người cho sống, không truyền máu trong và sau phẫu thuật. Cả người cho và người nhận đều có huyết thanh IgG dương tính và IgM âm tính với CMV. Bệnh nhân được điều trị với các thuốc ức chế miễn dịch: Basiliximab, Cyclosporine, MMF, Corticoid. Dự phòng nhiễm trùng cơ hội bằng Acyclovir, cotrimoxazole. Sau ghép thận, nước tiểu ít và sau đó vô niệu. Bệnh nhân được chẩn đoán thải ghép cấp và điều trị chống thải ghép với corticoid liều 500 mg/ ngày trong 3 ngày nhưng không hiệu quả. Chức năng thận không cải thiện, creatinin máu tăng dần 706 $\mu\text{mol/l}$. Tiến hành điều trị lọc máu. Bệnh nhân được chỉ định ATG (Thymoglobulin), sau đó chức năng thận cải thiện dần và creatinin máu trở về bình thường. Kèm theo, bệnh nhân có kết quả cấy nước tiểu dương tính với *Entetococcus faecium*. Tổn thương viêm phổi với cấy đàm *Klebsiella pneumoniae*, với triệu chứng lâm sàng

nhễm trùng rầm rộ, CRP: 139 mg/l. (17 ngày sau ghép thận). Bệnh nhân được điều trị theo kháng sinh đồ với: Meropenem, Vacomycin, Quinolon, bệnh nhân khỏe hơn, CRP đã trở về gần như bình thường (9-11 mg/l) sau 10 ngày điều trị. Tối ngày 31/1/2014 (sau ghép thận 30 ngày), bệnh nhân đột ngột khó thở dữ dội, CRP tăng nhẹ 37,3 mg/l, phổi nhiều rales ẩm, X quang phổi có hình ảnh tổn thương kẽ phổi lan tỏa rõ (trắng xóa 2 trường phổi), số lượng nước tiểu bình thường, 2500ml/ 24 giờ, creatinin máu tăng nhẹ 127 $\mu\text{mol/l}$, tiểu cầu và bạch cầu máu thấp. Bệnh nhân được chẩn đoán: Viêm phổi nghi do CMV/ Ghép thận. Bệnh nhân được chỉ định Cymevene liều 5mg/kg x 2 lần/ngày truyền tĩnh mạch (Gancyclovir) và Bactrim liều cao, sau dùng thuốc một ngày, tình trạng khó thở nặng hơn, bệnh nhân được cho thở máy. 4 ngày sau khi bắt đầu liệu trình điều trị này thì tình trạng viêm phổi của bệnh nhân cải thiện tốt: hết sốt, hết khó thở, rút máy thở, CRP giảm dần và về bình thường. Kết quả PCR-CMV: âm tính, IgM: $\pm$, IgG: +. Bệnh nhân vẫn được duy trì đủ liệu trình cymevene tĩnh mạch và sau đó là vangancyclovir. Bệnh nhân xuất viện sau ghép 2 tháng với chức năng thận bình thường, tình trạng nhiễm CMV hoàn toàn ổn định. Hiện nay, sau ghép thận hơn 18 tháng, sức khỏe bệnh nhân vẫn hoàn toàn tốt.

III. BÀN LUẬN

Trong trường hợp lâm sàng của chúng tôi đưa ra, bệnh nhân có thể bị tái nhiễm/ bội nhiễm CMV do huyết thanh CMV dương tính ở cả người cho và người nhận trước ghép. Chúng tôi không có kết quả CMV-PCR lúc khởi bệnh, chỉ có kết quả PCR âm tính sau 1 tuần điều trị kèm xét nghiệm huyết thanh CMV IgM dương tính. Điều này chưa thể chẩn đoán xác định nhiễm CMV trong trường hợp này.

Tuy nhiên, với bối cảnh lâm sàng, X Quang phổi có hình ảnh tổn thương kẽ lan tỏa, đối xứng, kèm theo các yếu tố: thải ghép cấp, điều trị thuốc antilymphocyte(ATG) tăng khả năng nhiễm CMV hoạt động. Hơn nữa, so với đợt viêm phổi trước đó thì lần này triệu chứng chủ yếu của bệnh nhân là khó thở dữ dội, các triệu chứng nhiễm trùng không rầm rộ, CRP không tăng cao như lần trước, và kháng

sinh vẫn còn duy trì. Nên chúng tôi không nghĩ rằng đợt viêm phổi này là do vi khuẩn...

Phổi là cơ quan thường bị nhiễm CMV sau ghép. Viêm phổi do CMV gây nguy hiểm và đe dọa trực tiếp đến tính mạng của bệnh nhân sau ghép tạng [1], [3], [4], [6].

Theo Brennan thì các triệu chứng nhiễm trùng do CMV xảy ra ở những bệnh nhân ghép tạng chiếm tỷ lệ 20-60%. Còn theo, tỷ lệ mắc CMV ở những bệnh nhân sau ghép thận 1-3 tháng là 8-32% (có điều trị dự phòng) [2]

Viêm phổi do *Pneumocystis carinii* cũng là một nguyên nhân hay gặp ở những bệnh nhân sau ghép [3], [5]. Tuy nhiên, nó chiếm tỷ lệ không đáng kể. Theo Anna K. Person và cộng sự, thì tỷ lệ viêm phổi do *P. carinii* là 0,4% [5]. Ngoài ra, bệnh nhân của chúng tôi đáp ứng với phác đồ điều trị kháng CMV (ganciclovir) cũng góp phần xác định chẩn đoán.

Tuy vậy, trong trường hợp này, chúng tôi vẫn điều trị *P. carinii* phổi hợp vì lúc đó chúng tôi chưa có PCR-CMV mà tình trạng viêm phổi của bệnh nhân rất nặng nên phổi hợp điều trị là cần thiết.

IV. KẾT LUẬN

Bệnh CMV cho đến nay vẫn còn là mối đe dọa nguy hiểm cho lĩnh vực ghép tạng. Nó là tác nhân gây nhiễm trùng cơ hội sau ghép và tiếp tục là nguyên nhân chủ yếu làm tăng tỷ lệ bệnh, cũng như tỷ lệ tử vong cho bệnh nhân nhận tạng. Tuy nhiên, việc phát hiện và chẩn đoán sớm nhiễm CMV cũng như bệnh CMV để điều trị kịp thời để đạt hiệu quả cao. Hơn nữa, việc phòng ngừa bao giờ cũng tốt hơn điều trị nhất là đối với nhiễm CMV ở bệnh nhân ghép tạng. Điều này liên quan đến việc chọn bệnh nhân, theo dõi sau ghép cũng như sự phối hợp giữa điều trị và dự phòng CMV.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Từ Thành Trí Dũng (2006), *Nhiễm Cytomegalovirus ở bệnh nhân ghép tạng*, Nhà xuất bản Y học Thành phố Hồ Chí Minh.
2. Brennan DC (2001), Cytomegalovirus in Renal Transplantation, *J Am Soc Nephrol* 12: 848- 855.
3. Cukuranovic Jovana, Ugrenovic Sladjana (2012), Viral Infection in Renal Transplant Recipients, *The Scientific World Journal*, 2012, Article ID 820621
4. Mencarelli Francesca, D. Marks Stephen (2012), Non-viral infections in children after renal transplantation, *Pediatr Nephrol*, 27:1465–1476
5. K. Person Anna, P. Kontoyiannis Dimitrios (2010), Fungal Infections in Transplant and Oncology Patients, *Infect Dis Clin North Am*, 24(2): 439–459
6. Van der Bij Wim, Speich Rudolf, Management of Cytomegalovirus Infection and Disease after Solid-Organ Transplantation, *Website: <http://cid.oxfordjournals.org>*