

ĐÁNH GIÁ TÁC NHÂN NHIỄM TRÙNG Ở BỆNH NHÂN GHÉP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Huỳnh Văn Mẫn¹, Huỳnh Đức Vinh Phú², Đặng Quốc Nhĩ²,
Nguyễn Hạnh Thu², Phù Chí Dũng², Nguyễn Tấn Bình¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: đánh giá tác nhân nhiễm trùng trên bệnh nhân ghép tế bào gốc (TBG).

Phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu hồi cứu trên 31 bệnh nhân ghép TBG máu ngoại vi.

Kết quả: 100% bệnh nhân có sốt giảm bạch cầu hạt (BCH), có 41 lượt nhiễm trùng, nhưng xác định được tác nhân trong 12 trường hợp. Tác nhân vi trùng thường gặp là vi trùng Gram âm (25%), vi nấm là *Candida spp* (16,7%) thường xảy ra giai đoạn trước mọc mảnh ghép. Nhiễm siêu vi (50%) thường gặp là Cytomegalovirus, xảy ra trong giai đoạn mọc mảnh ghép, và thường ở bệnh nhân dị ghép TBG.

Kết luận: nhiễm trùng là biến chứng nặng trên bệnh nhân ghép TBG, bệnh nhân dị ghép TBG có nguy cơ nhiễm trùng nặng hơn bệnh nhân tự ghép TBG.

Từ khóa: nhiễm trùng, ghép tế bào gốc

ABSTRACT

EVALUATION OF INFECTION AMONG PERIPHERAL BLOOD STEM CELL TRANSPLANT RECIPIENTS

Huynh Van Man¹, Huynh Duc Vinh Phu², Dang Quoc Nhi²,
Nguyen Hanh Thu², Phu Chi Dung², Nguyen Tan Binh¹

Objective: To evaluate the infection in patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation.

Method: retrospective study carried out in 31 patients treated with bone marrow transplantation.

Result: All patients developed febrile neutropenia. A total of 41 episodes of infection were documented, and the agent was identified in 12 episodes. Bacterial pathogens were mainly Gram-negative bacteria (25%). Fungi infections accounted for 16.7%, and often occurred in the preengraftment period. The most common cause of infections was cytomegalovirus (50%), and infection due to CMV often occurred in the postengraftment period, and in the patients undergoing allogeneic BMT.

Conclusion: Infection is the common and severe complication among patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation. Patients undergoing allogeneic BMT had higher risk of acquiring infection than the autologous patients.

Key words: infection, stem cell transplantation.

1. Bộ môn Huyết học- Truyền máu,
Đại học Y Dược TP HCM
2. Bệnh viện Truyền máu – Huyết
học TP HCM

- Ngày nhận bài (received): 3/11/2014; Ngày phản biện (revised): 15/11/2014;
- Ngày đăng bài (accepted): 29/11/2014
- Người phản biện: PGS.TS Nguyễn Duy Thắng; BSCKII Nguyễn Văn Trách
- Người phản hồi (corresponding author): Huỳnh Văn Mẫn
- Email:.....ĐT: 0975449818

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

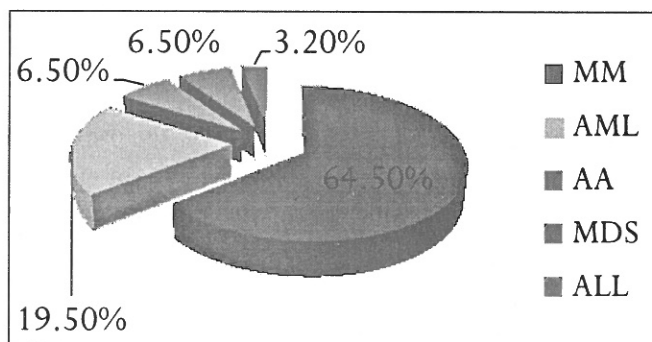
Nhiễm trùng (nhiễm vi trùng, nhiễm nấm, siêu vi gọi chung là nhiễm trùng) là kết quả của sự mất cân bằng giữa hệ thống bảo vệ cơ thể và vi sinh vật gây bệnh. Những bệnh nhân ghép tế bào gốc (TBG) có nguy cơ giảm bạch cầu hạt kéo dài, suy giảm miễn dịch tế bào và miễn dịch dịch thể. Sự suy giảm này đưa tới là bệnh nhân có thể dễ dàng bị nhiễm trùng, với cả những vi trùng ít gây bệnh nhất. Bệnh nhân ghép TBG có thể nhiễm trùng ở bất kì giai đoạn nào ở quá trình ghép tủy ^{(6), (8)}.

Nhiễm trùng là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở bệnh nhân ghép TBG [2], [8]. Do đó, nhằm làm giảm nguy cơ tử vong do nhiễm trùng trên BN ghép TBG cần có một chiến lược sử dụng kháng sinh thích hợp và hiệu quả dựa vào phác đồ điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm. Tuy nhiên mô hình vi khuẩn kháng kháng sinh rất thay đổi trên từng bệnh viện hay trong cùng một khoa. Do đó, nhằm xác định đặc điểm nhiễm trùng, mô hình vi khuẩn kháng thuốc, đánh giá hiệu quả của phác đồ kháng sinh kinh nghiệm hiện đang sử dụng, chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm mục tiêu: Khảo sát tình hình nhiễm trùng trên bệnh nhân ghép tế bào gốc tạo máu từ 01/2012-06/2013

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. ĐẶC ĐIỂM DÂN SỐ NGHIÊN CỨU

Tổng dân số nghiên cứu chúng tôi có 31 bệnh nhân, trong đó có 20 trường hợp tự ghép TBG, 11 trường hợp dị ghép TBG, có các đặc điểm sau: Tuổi trung bình là 45 (22-60); Tỷ lệ nam-nữ khoảng 1:1 (nam 48,4%; nữ 51,6%).



Biểu đồ 1: Các chẩn đoán bệnh lý huyết học trên bệnh nhân ghép TBG máu ngoại vi.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:

Tất cả 31 bệnh nhân nhập viện ghép TBG máu ngoại vi tại BV TMHH từ tháng 1/2012-6/2013

2.2. Phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu mô tả, hồi cứu

2.2.1. Các bước tiến hành nghiên cứu

- Chọn mẫu nghiên cứu theo tiêu chuẩn chọn mẫu để mượn hồ sơ bệnh án và loại bỏ nghiên cứu theo tiêu chuẩn loại trừ.

- Thu thập số liệu lâm sàng, xét nghiệm vi sinh, chẩn đoán hình ảnh và việc điều trị kháng sinh, dựa vào hồ sơ bệnh án theo nội dung ở phiếu thu thập số liệu

- Mục tiêu khảo sát:

+ Mô tả đặc điểm của nhóm nghiên cứu: bệnh nền, giai đoạn bệnh, phác đồ ghép tủy; lâm sàng và sinh học (tuổi, giới tính, tiền căn bệnh nhiễm trùng trước đó, Karnosky...)

+ Khảo sát tỉ lệ sốt nhiễm trùng, ngày bắt đầu và thời gian giảm BCH

+ Khảo sát vị trí nhiễm trùng.

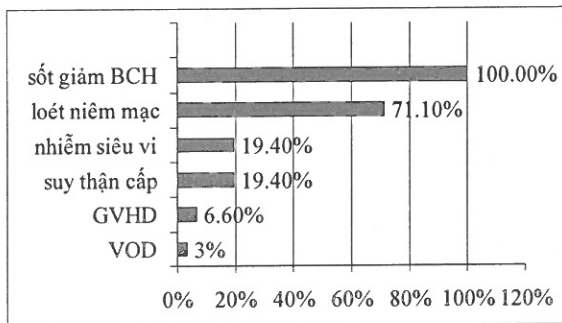
+ Tỷ lệ các tác nhân phân lập được.

+ Đánh giá hiệu quả các phác đồ điều trị kháng sinh, kháng siêu vi phối hợp theo kinh nghiệm

2.2.2. Phân tích số liệu: bằng phần mềm Stata 10.0

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Điều trị ghép	
Tự ghép	20
Dị ghép	11
Giảm BCH trước ghép	1
Tiền căn bệnh lý nội khoa mạn tính	
Đái tháo đường týp 2	1
Lao phổi	2
Giang mai	2
Viêm gan siêu vi B	2



Biểu đồ 2: Biểu chứng thường gặp trên các bệnh nhân ghép TBG

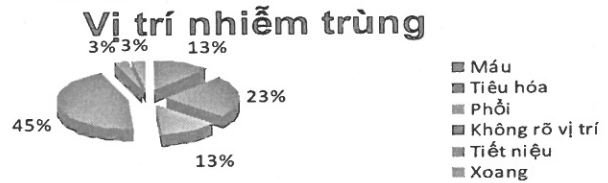
GVHD: graft-versus-host disease

VOD: veno-occlusive disease

3.2. Đặc điểm nhiễm trùng

Trong tổng số 31 bệnh nhân, chúng tôi ghi nhận 41 lượt nhiễm trùng có 31 trường hợp sốt giảm BCH, 10 trường hợp trong giai đoạn BCH hồi phục

>500/mm³. Trong đó xác định được tác nhân gây bệnh là 12 trường hợp (29,2%) vị trí nhiễm trùng trong 27 trường hợp (87%), 6 báo cáo nhiễm trùng do siêu vi (5 trường hợp ghi nhận tái hoạt CMV, 1 trường hợp sốt xuất huyết Dengue)



Biểu đồ 3: Phân bố các vị trí nhiễm trùng

Bảng 2. Các tác nhân vi sinh vật phân lập được

Tác nhân		n	%
Vi trùng		4	33,3
Gram (-)	Enterobacter spp	2	
	Chryseomonas luteola	1	
Gram (+)	Staphylococcus aureus	1	
Nấm Candida spp		2	16,7
Virus		6	50
	Cytomegalo virus	5	
	Dengue virus	1	

Bảng 3: So sánh tình hình nhiễm trùng trước và sau mọc mảnh ghép

	Trước mọc mảnh ghép	Sau mọc mảnh ghép	
Số lần báo cáo nhiễm trùng	31 (75,6%)	10 (24,4%)	p<0,01
Nhiễm siêu vi	0	6	p<0,01

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm dân số:

Trong nghiên cứu chúng tôi có tổng số là 31 bệnh nhân, 20 bệnh nhân tự ghép với chẩn đoán đa u tủy, 11 bệnh nhân dị ghép với chẩn đoán nhiều nhất là bạch cầu cấp.

Tuổi trung bình là 45 tuổi. Tỷ lệ nam : nữ khoảng 1:1.

Có 1 trường hợp giảm BCH trước khi ghép TBG

với chẩn đoán suy tủy.

Có 2 bệnh nhân có tiền căn lao phổi và đã được điều trị lao phổi trước đó, trong quá trình nằm viện cả 2 bệnh nhân đều không ghi nhận lao phổi tái phát; 2 bệnh nhân được chẩn đoán giang mai và đã được điều trị với Penicillin trước khi bệnh nhân ghép TBG. Hai bệnh nhân được chẩn đoán nhiễm HBV và được dự phòng với Entecavir trong suốt

quá trình điều trị, không ghi nhận tình trạng tái hoạt virus trong thời gian nằm viện. Một bệnh nhân có tiền căn tiểu đường týp 2 và được điều chỉnh bằng Insulin.

4.2. Biểu chứng trong điều trị:

Trong nghiên cứu chúng tôi ghi nhận biến chứng thường gặp nhất là sốt giảm bạch cầu hạt (BCH) (100%), kể đến là biến chứng loét niêm mạc (71,1%). Những biến chứng này phù hợp với y văn ghi nhận. Tỷ lệ sốt giảm BCH của nghiên cứu chúng tôi có cao hơn các nghiên cứu trên thế giới nhưng đó là do tình trạng vệ sinh y tế còn hạn chế ở đất nước đang phát triển [2], [4]. Tỷ lệ loét niêm mạc của chúng tôi tương tự với báo cáo của Rubstein EB năm 2004 [7], biến chứng này làm tăng nguy cơ nhiễm trùng, nhiễm nấm trên bệnh nhân ghép.

4.3. Đặc điểm nhiễm trùng:

Trong nghiên cứu chúng tôi ghi nhận có 41 lượt báo cáo nhiễm trùng trên tổng số 31 bệnh nhân. Đa số các nhiễm trùng xảy ra trong giai đoạn giảm bạch cầu hạt, mảnh ghép chưa mọc, chiếm 75,6%.

4.3.1. Vị trí nhiễm trùng:

Vị trí nhiễm trùng thường gặp nhất là từ đường tiêu hóa (37%), do biến chứng loét niêm mạc đường tiêu hóa thường gặp hơn cả, viêm phổi chiếm tỷ lệ 12,0%, thấp hơn tỷ lệ các nghiên cứu trên thế giới [4], [5], [8], có lẽ do sự khác biệt với cơ mẫu và do sự tiến bộ trong công tác chăm sóc và phòng chống nhiễm khuẩn của khoa. Nhưng tỷ lệ nhiễm trùng chưa xác định vị trí cũng chiếm tỷ lệ tương đối khá cao (35%), có lẽ do hạn chế về mặt xét nghiệm tầm soát ổ nhiễm trùng [4].

Nhiễm trùng huyết chiếm tỷ lệ 10% (4 trường hợp), trong đó cấy máu dương tính cả sonde tĩnh mạch trung ương và ngoại biên, với đa số xảy ra trong giai đoạn trước mọc mảnh ghép. Có 1 trường hợp ghi nhận nhiễm trùng từ vùng xoang hàm (dựa vào hình ảnh học và lâm sàng), 1 trường hợp có biểu hiện triệu chứng nhiễm trùng tiểu (cấy nước tiểu âm tính). Đây cũng là sự khó khăn trong việc xác định tác nhân gây bệnh và điều trị kháng sinh theo kháng sinh đồ. May mắn là các trường hợp trên đa phần đều đáp ứng với phác đồ điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm của bệnh viện chúng tôi.

4.3.2. Tác nhân nhiễm trùng:

Vì trong tổng số 41 lượt báo cáo nhiễm trùng,

chúng tôi chỉ xác định tác nhân 12 trường hợp. Trong đó, tác nhân thường gặp là vi trùng chiếm 33,3%, virus chiếm 50%, nấm là 16,7%.

Nhiễm trùng do vi trùng thường xảy ra chủ yếu trong 30 ngày đầu sau ghép, tác nhân chủ yếu là vi trùng Gram âm (dị ghép: 1 trường hợp, tự ghép 2 trường hợp), chỉ ghi nhận 1 trường hợp Gram dương. Vi trùng được phân lập từ bệnh phẩm là máu. Tỷ lệ vi trùng Gram âm cao trong các tác nhân vi trùng phù hợp với các báo cáo về nhiễm trùng sớm trong ghép TBG ở nước ngoài như báo cáo của B. Geogre 2004, Colin BA 2003 [2], [4]. Tác nhân vi trùng Gram âm thường là vi trùng đường tiêu hóa, do BN ghép TBG máu ngoại vi bị tổn thương loét đường tiêu hóa với tỷ lệ cao. Với sự hiện diện của catheter tĩnh mạch trung ương, tỷ lệ vi trùng Gram dương cũng bắt đầu tăng dần như báo cáo Cunha C năm 1998 [3]. Trong các tác nhân vi trùng phân lập được, tất cả vẫn còn nhạy với kháng sinh nhóm Carbapenem, Aminoglycoside, Cephalosporin thế hệ 3, không ghi nhận trường hợp đề kháng với Vancomycin ở vi trùng Gram dương.

Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có 6 trường hợp nhiễm trùng do virus với 5 trường hợp có sự tăng số lượng copies của CMV bằng phương pháp PCR, 1 trường hợp ghi nhận sốt xuất huyết với huyết thanh chẩn đoán Dengue dương tính với IgM với 2 lần kiểm tra. Cả 6 trường hợp nhiễm siêu vi này đều xảy ra ở giai đoạn sau khi mảnh ghép mọc, tương tự với báo cáo B. Geogre năm 2004 cho thấy tỷ lệ nhiễm siêu vi thường xảy ra ở giai đoạn sau khi mọc mảnh ghép, trong đó ghi nhận tỷ lệ nhiễm CMV là 38,8%, chiếm tỷ lệ cao nhất trong các loại siêu vi. Trong nghiên cứu chúng tôi cũng ghi nhận CMV tái hoạt hóa xảy ra trên cả 5 bệnh nhân dị ghép TBG có sử dụng ức chế miễn dịch mạnh để phòng ngừa GVHD. Trong đó có 1 bệnh nhân với tình trạng VOD nặng, số lượng copies CMV ghi nhận là 3184/uL, bệnh nhân này đã tử vong do tình trạng VOD gây suy đa cơ quan, và không thể bổ sung điều trị CMV do tình trạng nặng này.

Tỷ lệ tác nhân nấm trong nghiên cứu chúng tôi chiếm 16,7%, và tất cả đều là nấm *Candida* spp, tỷ lệ tương tự báo cáo tác giả B. Geogre 2004 và Weibeger M năm 1997 [4], [9]. Chúng tôi ghi nhận 1 trường hợp theo dõi nấm phổi, đáp ứng với điều trị

Amphotericin B. Sự nhiễm trùng do tác nhân nấm thường xảy ra ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch nặng và kéo dài. Điều này thể hiện qua việc thuốc kháng nấm thường được dùng trong giai đoạn trước mọc mảnh ghép.

Tình trạng nhiễm siêu vi được ghi nhận có tỉ lệ cao ở nhóm dị ghép tế bào gốc, có lẽ do việc sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch phòng ngừa GVHD ở nhóm này làm tăng nguy cơ nhiễm siêu vi. Điều này đã được báo cáo ở nghiên cứu của B.Geogre năm 2004 [4].

4.3.3. Tình trạng nhiễm trùng trước khi mọc mảnh ghép và sau khi mọc mảnh ghép

Thời điểm mọc mảnh ghép được định nghĩa là khi số lượng bạch cầu hạt trên 500/mm³ trong 2 ngày liên tiếp, số lượng tiểu cầu trên 20,000/mm³ và trước đó 3 ngày không truyền tiểu cầu [8].

Nghiên cứu chúng tôi ghi nhận tình trạng nhiễm trùng thường xảy ra trong giai đoạn trước mọc mảnh ghép, vì đây là giai đoạn giảm BCH nặng nề nên nguy cơ nhiễm trùng rất cao (100% bệnh nhân đều sốt giảm BCH vào giai đoạn này), 75,6% báo cáo nhiễm trùng so với 24,4% ở giai đoạn sau mọc mảnh ghép. Kết quả này phù hợp với số liệu của tác

giả Ngô Ngọc Ngân Linh năm 2011 báo cáo về tình trạng nhiễm trùng trên bệnh nhân hóa trị liệu bạch cầu cấp, cho thấy sốt giảm BCH xảy ra 100% trong giai đoạn suy tủy, và tương tự với tác giả Geogre B năm 2004 [4], [6].

Việc sử dụng kháng sinh phổ rộng, kháng nấm cũng được dùng chủ yếu trong giai đoạn này so với thời gian sử dụng kháng sinh ở giai đoạn sau mọc mảnh ghép ($p < 0,05$). Trong khi đó, tình trạng nhiễm siêu vi đều xảy ra sau khi mọc mảnh ghép. Điều này đã được ghi nhận trong các nghiên cứu báo cáo trước đây trên thế giới [1], [4].

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu chúng tôi cho thấy tỉ lệ nhiễm trùng cao trên bệnh nhân ghép TBG, làm tăng chi phí điều trị và tỉ lệ thất bại của cuộc ghép TBG. Vị trí nhiễm trùng thường gặp là từ đường tiêu hóa. Nhiễm trùng thường xảy ra trong giai đoạn giảm bạch cầu hạt, với tác nhân thường gặp là vi trùng Gram âm, nấm Candida. Ở giai đoạn sau mọc mảnh ghép, nguy cơ nhiễm siêu vi có thể xảy ra (thường là CMV tái hoạt hóa), nhất là trên bệnh nhân dị ghép TBG.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Boulad F, Sands S, Sklar C (1998), Late complications after bone marrow transplantation in children and adolescents, *Curr Probl Pediatr*, 28(9), pp. 273- 97.
2. Collin B, Leather H, al. JW (2001), Evolution, incidence and susceptibility of bacterial bloodstream isolates from 519 bone marrow transplant patients, *Clin infect Dis.*, 33, pp. 947- 53.
3. Cunha CAD, D Weisdorf Sxea BMT (1998), Early gram positive bacteremia in BMT recipients: impact of three different approaches to antimicrobial prophylaxis, *Bone Marrow Transplantation*, 21, pp. 173- 80.
4. George B, Mathew V, Srivastava A, Chandy M (2004), Infections among allogeneic bone marrow transplant recipients in India, *Bone Marrow Transplantation*, 33, pp. 311- 5.
5. Leung A, Gosselin M, Napper C (1999), Pulmonary Infections after Bone Marrow Transplantation: Clinical and Findings, *Radiology*, 210, pp. 690- 710.
6. Ngô Ngọc Ngân Linh, Hoàng Duy Nam, Huỳnh Đức Vĩnh Phú (2012), Khảo sát tình trạng nhiễm trùng ở bệnh nhân hóa trị liệu bệnh bạch cầu cấp và bệnh nhân ghép tế bào gốc, *Tạp chí Y học Việt Nam*, 15, tr. 181- 6.
7. Rubenstein E, Peterson D, Schubert M, Keefe D, Epstein J, Elting LS, Fox PC, Cooksley C, Sonis S (2004), Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis, *Cancer*, 100, pp. 2026- 46.
8. Van Burik J, Weisdorf D (2000), *Infections in recipients of blood and marrow transplantation*, 5th ed: Churchill Livingstone.
9. Weinberger M, Sacks T S, Jea (1997), Increasing fungal isolation from clinical specimens: experience in a university hospital over a decade, *J Hosp Infect*, 35, pp. 185- 95.