

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ VIÊM MÀNG NÃO DO NẤM *Cryptococcus neoformans* Ở BỆNH NHÂN KHÔNG NHIỄM HIV

Trần Văn Giang^{1,2}, Đặng Hoàng Điệp¹, Phạm Ngọc Thạch^{1,2}.

Mục tiêu: xác định kết quả điều trị bệnh nhân (BN) viêm màng não do nấm *Cryptococcus neoformans* ở BN không nhiễm HIV tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương và Trung tâm Bệnh Nhiệt đới, Bệnh viện Bạch Mai. **Đối tượng và phương pháp:** mô tả cắt ngang tiến cứu kết hợp hồi cứu: 45 BN được chẩn đoán viêm màng não do nấm *Cryptococcus neoformans* không nhiễm HIV từ 1/2016 - 6/2020. **Kết quả và kết luận:** 45 BN nghiên cứu đủ tiêu chuẩn được đưa vào nghiên cứu, tuổi trung bình của bệnh nhân nghiên cứu là $48,9 \pm 14,6$ tuổi, 53,3% (24/45) bệnh nhân là nam và 33,3% (15/45) bệnh nhân được phân loại là người cao tuổi (≥ 60 tuổi), Thời gian điều trị trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là $25,8 \pm 17,8$ ngày, tỷ lệ tử vong, nặng xin về là 31,1%; ra viện, bệnh tình đã đỡ chuyển tuyến dưới là 68,9%.

Từ khóa: Viêm màng não (VMN), *Cryptococcus neoformans*, dịch não tủy.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Cryptococcus neoformans là căn nguyên chính gây ra hầu hết các trường hợp viêm màng não do nấm, đặc biệt ở bệnh nhân HIV. Tỷ lệ mắc bệnh viêm màng não do *Cryptococcus neoformans* liên quan đến HIV đã giảm trong những năm gần đây do sự ra đời của liệu pháp kháng retrovirus hoạt tính cao (HAART). Tuy nhiên, có rất ít dữ liệu đánh giá về kết quả điều trị ở bệnh nhân viêm màng não do nấm *C. Neoformans* ở bệnh nhân không nhiễm HIV trên thế giới và ở Việt Nam. Đây cũng là điều cần thiết để xây dựng chiến lược chẩn đoán và điều trị hiệu quả. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu đánh giá kết quả điều trị ở 45 bệnh nhân viêm màng não do nấm *C. Neoformans* ở bệnh nhân không nhiễm HIV tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương và Trung tâm Bệnh Nhiệt đới, Bệnh viện Bạch Mai từ 1/2016 - 6/2020.

⁽¹⁾Bộ môn Truyền nhiễm, Trường Đại học Y Hà Nội. ⁽²⁾Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương.

Ngày nhận bài: 25/5/2021.

Ngày phản biện xong: 05/6/2021.

Ngày duyệt đăng: 10/6/2021.

Người chịu trách nhiệm nội dung khoa học: Trần Văn Giang, Bộ môn truyền nhiễm, Trường Đại học Y Hà Nội.

Điện thoại: 0912832279. Email: giangminh08@gmail.com

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng nghiên cứu: 45 bệnh nhân được chẩn đoán xác định viêm màng não do nấm *C. Neoformans* và không nhiễm HIV điều trị tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương và Trung tâm Bệnh Nhiệt đới, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 01/2016 đến hết tháng 06/2020.

- **Tiêu chuẩn lựa chọn**

+ BN từ 16 tuổi trở lên.

+ Được chẩn đoán xác định là viêm màng não.

=> Có hội chứng màng não hoặc có triệu chứng nghi ngờ nhiễm trùng thần kinh trung ương: sốt, đau đầu, buồn nôn, nôn, suy giảm ý thức...

=> Có biến đổi dịch não tủy.

+ Có bệnh phẩm vi sinh DNT dương tính với *Cryptococcus neoformans* qua các kĩ thuật nhuộm, soi và, hoặc nuôi cấy.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** có bằng chứng về bệnh lý thần kinh trung ương khác kèm theo bao gồm bệnh lý nhiễm trùng như lao màng não, viêm màng não do vi khuẩn... và bệnh lý không nhiễm trùng như: tai biến mạch máu não... tại thời điểm vào viện.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu: Thời gian nghiên cứu

cứ: từ tháng 01/2016 đến tháng 06/2020. Trong đó: hồi cứu: 1/2016 đến 5/2019 và tiến cứu từ 06/2019 đến 06/2020.

Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương (cơ sở Giải Phóng và cơ sở Kim Chung) và Trung tâm Bệnh Nhiệt đới, Bệnh viện Bạch Mai.

Phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu mô tả cắt ngang tiến cứu kết hợp hồi cứu.

Phân tích và xử lý số liệu: số liệu thu thập được tổng hợp, phân tích và xử lý bằng phần mềm SPSS 22.0.

Đạo đức nghiên cứu: mọi thông tin cá nhân của bệnh nhân trong nghiên cứu được giữ kín. Các số liệu, thông tin thu thập được chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu, không phục vụ cho mục đích nào khác. Nghiên cứu thực hiện sau khi hội đồng thông qua đề cương, được sự cho phép của bệnh viện.

KẾT QUẢ

Từ tháng 1/2016 đến tháng 06/2020 có 45 bệnh nhân được chẩn đoán viêm màng não do *Cryptococcus neoformans* điều trị tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương và Trung tâm Bệnh Nhiệt đới, Bệnh viện Bạch Mai: 33 bệnh nhân giai đoạn hồi cứu và 12 bệnh nhân giai đoạn tiến cứu.

Đặc điểm chung

Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm chung (n = 45)		n	%
Giới tính	Nam	24	53,3 %
	Nữ	21	46,7 %
Tuổi (năm)	< 30	4	8,9 %
	30 – 59	26	57,8 %
	≥ 60	15	33,3 %
	X ± SD (min - max)	48,9 ± 14,6 (21 - 79)	
Thời gian từ lúc có triệu chứng tới khi vào viện (ngày)	≤ 1 tuần	9	20 %
	1 tuần < t ≤ 1 tháng	31	68,9 %
	> 1 tháng	5	11,1 %
	X ± SD (min - max)	19,0 ± 15,8 (1 - 60)	
Bệnh lý kèm theo	Tăng huyết áp	4	8,9 %
	Đái tháo đường	2	4,4 %
	Bệnh lý thận tiết niệu	4	8,9 %
	Bệnh tim mạch	1	2,2 %
	Bệnh lý huyết học	5	11,1 %
	Viêm gan vi rút	5	11,1 %

Nhận xét: tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là 48,9 ± 14,6 tuổi, dao động từ 21 đến 79 tuổi. Nam

giới chiếm 53,3% và 33,3% (15/45) bệnh nhân được phân loại là người cao tuổi (≥ 60 tuổi). Thời gian từ khi có triệu chứng đến khi vào viện là 19,0 ± 15,8 ngày, dao động từ 1 đến 60 ngày. Các bệnh lý kèm theo bao gồm viêm gan vi rút và các bệnh lý huyết học là 11,1%, sau đó là bệnh thận 8,9%, tăng huyết áp 8,9%.

Bảng 2. Thời gian điều trị và thời gian sử dụng thuốc kháng nấm

Chi số		X ± SD	Min - Max
Thời gian điều trị (ngày) (n = 45)		25,8 ± 17,8	4 - 81
Thời gian điều trị các thuốc kháng nấm (ngày)	Amphotericin B (n = 42)	15,4 ± 10,4	1 - 42
	Fluconazole (n = 38)	19,3 ± 14,6	2 - 70

Nhận xét: thời gian điều trị trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là 25,8 ± 17,8 ngày, ít nhất là 4 ngày và nhiều nhất là 81 ngày. Thời gian sử dụng thuốc Amphotericin B trung bình là 15,4 ± 10,4 ngày và Fluconazole trung bình là 19,3 ± 14,6 ngày.

Bảng 3. Các phác đồ thuốc kháng nấm được sử dụng

Phác đồ thuốc kháng nấm sử dụng (n = 44)	n	%
Amphotericin B đơn độc	6	13,6%
Fluconazole đơn độc	2	4,6%
Amphotericin B + Fluconazole	36	81,8%

Nhận xét: trong số 45 bệnh nhân nghiên cứu có 44 bệnh nhân sử dụng thuốc kháng nấm trong đó 13,6% (6/44) sử dụng Amphotericin B đơn độc, 4,6% (2/44) sử dụng Fluconazole đơn độc và 81,8% (36/44) sử dụng phối hợp 2 thuốc.

Bảng 4. Các điều trị hỗ trợ và tác dụng phụ của thuốc kháng nấm (n = 45)

Đặc điểm chung (n = 45)		n	%
Sử dụng kháng sinh	Có	34	75,6%
	Không	11	24,4%
Sử dụng corticoid	Có	20	44,4%
	Không	25	55,6%
Chọc tháo dịch não tủy	Có	40	88,9%
	Không	5	11,1%
Tác dụng phụ của thuốc kháng nấm	Khó thở	1	2,3%
	Giảm tiểu cầu	5	11,4%
	Suy thận	18	40,9%
	Thiếu máu	19	43,2%
	Sốt rét run	20	47,7%
	Hạ Kali máu	40	88,6%

Nhận xét: có 34 bệnh nhân sử dụng kháng sinh trong quá trình điều trị chiếm 75,6%, 20 bệnh nhân có sử dụng corticoid chiếm 44,4%. Có 40 bệnh nhân trong nghiên cứu chọc tháo DNT để điều trị chiếm 88,9%. Tác dụng phụ hay gặp nhất của thuốc kháng nấm là hạ kali máu (88,6%), tiếp theo là sốt rét run (47,7%), thiếu máu (43,2%) và suy thận (40,9%).

Bảng 5. Kết quả điều trị

Kết quả điều trị	n	%
Tử vong, nặng xin về	14	31,1%
Ra viện, đỡ chuyển tuyến dưới	31	68,9%
Tổng	45	100%

Nhận xét: trong số 45 bệnh nhân nghiên cứu, tỷ lệ tử vong, nặng xin về là 31,1%, ra viện, chuyển tuyến dưới là 68,9%. Trong số 31 bệnh nhân ra viện có 2 bệnh nhân có di chứng: 1 bệnh nhân di chứng điếc và 1 bệnh nhân di chứng phù gai thị.

Bảng 6. Mối liên quan giữa số lượng tế bào CD4 với kết quả điều trị (n = 35)

TB CD4	Tử vong, nặng xin về	Ra viện, đỡ chuyển	Chung	p
X ± SD (tế bào/mm ³)	227,5 ± 148,6	357,1 ± 202,8	316,4 ± 195,0	0,03*
Trung vị (tế bào/mm ³)	277	335	291	
Min - max (tế bào/mm ³)	14 - 489	38 - 902	14 - 902	

*Ttest

Nhận xét: số lượng tế bào CD4 của nhóm tử vong, nặng xin về và nhóm ra viện, đỡ chuyển viện có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

BÀN LUẬN

Thời gian từ lúc bệnh nhân có triệu chứng tới khi được nhập viện trung bình $19,0 \pm 15,8$ ngày, thời gian nhỏ nhất là 1 ngày và nhiều nhất là 60 ngày. Bệnh nhân nhập viện vào khoảng thời gian 1 tuần - 1 tháng của bệnh chiếm tỷ lệ cao nhất 68,9%. Kết quả này phù hợp với kết quả trong nghiên cứu của Li - Ping - Zhu khi nhóm bệnh nhân được chẩn đoán chủ yếu vào giai đoạn 1 - 4 tuần của bệnh (85,7%)⁽²⁾. Điều này có thể lý giải bởi diễn biến bán cấp của bệnh viêm màng não do nấm *Cryptococcus neoformans* và bệnh nhân thường không nhập viện ngay ở thời điểm các triệu chứng ban đầu còn nhẹ. Thời gian

điều trị trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là $25,8 \pm 17,8$ ngày, ít nhất là 4 ngày và nhiều nhất là 81 ngày. Điều này do bệnh diễn biến dai dẳng kéo dài, phác đồ điều trị dài ngày.

Trong số 45 bệnh nhân nghiên cứu, tỷ lệ tử vong, nặng xin về là 31,1%, ra viện, đỡ chuyển tuyến dưới là 68,9%. Tỷ lệ tử vong trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với kết quả tử vong của nhóm không nhiễm HIV và không ghép tạng trong nghiên cứu của Ige A. George và cộng sự trên 1.470 bệnh nhân với tỷ lệ tử vong sau 90 ngày là 20,7%⁽³⁾. Hay nghiên cứu của Shih và cộng sự trên 94 bệnh nhân tại bệnh viện Đại học Quốc gia Đài Loan có tỷ lệ tử vong là 19,1% (18/94)⁽⁴⁾. Hay trong nghiên cứu của Pappas và cộng sự trên 157 bệnh nhân viêm màng não do nấm *C. Neoformans* thì 26 bệnh nhân (17%) thất bại điều trị⁽⁵⁾. Điều này có thể do nghiên cứu của chúng tôi có cỡ mẫu chưa đủ lớn và sự khác biệt chăm sóc y tế tại mỗi quốc gia.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 40 bệnh nhân được chọc tháo dịch não tủy để điều trị chiếm 88,9%. Việc chọc tháo được tiến hành khi bệnh nhân có biểu hiện đau đầu nhiều và không có chống chỉ định. Hầu hết các bệnh nhân sau chọc đều đỡ đau đầu và tình trạng lâm sàng tốt lên. Nhiều nghiên cứu cũng cho thấy rằng việc chọc tháo dịch não tủy có tác dụng cải thiện về mặt lâm sàng⁽⁶⁾. Tai biến nguy hiểm nhất của thủ thuật này là tụt não, vì vậy việc chọc dịch não tủy chỉ nên được tiến hành khi không có chống chỉ định và cần có sự đồng ý của bệnh nhân hoặc người nhà bệnh nhân. Khi lấy dịch cần cho dịch chảy ra với tốc độ thật chậm, mỗi lần nên rút khoảng 15 - 20ml.

Trong nghiên cứu này chúng tôi chỉ làm phép thống kê đơn giản chứ không đi sâu vào phân tích các tác dụng phụ của amphotericin B. Tác dụng phụ hay gặp nhất của thuốc kháng nấm là hạ kali máu (88,6%), tiếp theo là sốt rét run (47,7%), thiếu máu (43,2%) và suy thận (40,9%). Kết quả của chúng tôi tương tự với kết quả nghiên cứu của một số tác giả khác^(7,8).

Số lượng tế bào CD4 của nhóm tử vong, nặng xin về trung bình là $227,5 \pm 148,6$ thấp hơn có ý nghĩa thống kê với nhóm ra khỏi ra viện, đỡ chuyển viện là $357,1 \pm 202,8$. Điều này cho thấy số lượng tế bào CD4 là một trong những yếu tố tiên lượng tử vong ở bệnh nhân viêm màng não do nấm *C. Neoformans*.

KẾT LUẬN

- Thời gian điều trị trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là $25,8 \pm 17,8$ ngày, ít nhất là 4 ngày và nhiều nhất là 81 ngày.
- Trong số 45 bệnh nhân nghiên cứu, tỷ lệ tử

vong/nặng xin về là 31,1%, ra viện/đỡ chuyển tuyến dưới là 68,9%.

- Tác dụng phụ hay gặp nhất của thuốc chống nấm là hạ kali máu (88,6%), tiếp theo là sốt rét run (47,7%), thiếu máu (43,2%) và suy thận (40,9%).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Maziarz E.K, Perfect J.R (2016). Cryptococcosis. *Infect. Dis. Clin. North A*, 30 (1), 179–206.
2. Zhu L.P, Wu J.Q, Xu B et al (2010). Cryptococcal meningitis in non-HIV-infected patients in a Chinese tertiary care hospital, 1997–2007. *Med. Mycol*, 48 (4), 570–579.
3. George I.A, Spec A, Powderly W.G et al (2018). Comparative Epidemiology and Outcomes of Human Immunodeficiency Virus (HIV), Non-HIV Non-Transplant, and Solid Organ Transplant Associated Cryptococcosis: A Population-Based Study. *Clin. Infect. Dis*, 66 (4), 608–611.
4. Shih C.C, Chen Y.C, Chang S.C et al (2000). Cryptococcal Meningitis in Non-HIV-Infected Patients. *QJM Mon. J. Assoc. Physicians*, 93 (4), 245–251.
5. Pappas P.G, Perfect J.R, Cloud G.A et al (2001). Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients in the era of effective azole therapy. *Clinical Infectious Diseases*, 33(5), 690-699.
6. Bicanic T, Harrison T.S (2004). Cryptococcal meningitis. *Br. Med. Bull*, 72 (1), 99–118.
7. Stamm A.M, Diasio R.B, Dismukes W.E.A et al (1987). Toxicity of Amphotericin B plus Flucytosine in 194 Patients with Cryptococcal Meningitis. *Am. J. Med*, 83 (2), 236–242.
8. Pathak A, Pien F.D, Carvalho L (1998). Amphotericin B Use in a Community Hospital, with Special Emphasis on Side Effects. *Clin. Infect. Dis*, 26 (2), 334–338. <https://doi.org/10.1086/516321>.

TREATMENT OUTCOME OF CRYPTOCOCCAL MENINGITIS IN NON HIV - INFECTED PATIENTS

Summary

Cryptococcal meningitis by the fungus *Cryptococcus neoformans* is a common central nervous system infection found in immunocompromised individuals. The disease often progresses for a long time, difficult to diagnose and has a high mortality rate. In Vietnam, there are a few studies on Cryptococcal meningitis in HIV - uninfected patients. **Objective:** This study determines treatment outcomes in patients with Cryptococcal meningitis in non HIV - infected patients at National Hospital for Tropical Diseases and Center for Tropical Diseases - Bachmai Hospital. **Subject and methods:** prospective cross - sectional

description combined with retrospective. 45 patients were diagnosed with meningitis caused by *Cryptococcus neoformans* not infected with HIV from 1/2016 - 6/2020. **Results and conclusions:** 45 patients eligible for inclusion in the study, mean age of study patients was $48.9 \pm 14,6$ years, 53.3% (24/45) of patients were male and 33.3% (15/45) of patients classified as elderly (≥ 60 years old), the average treatment time of patients in the study was 25.8 ± 17.8 days, the mortality/severe request for return was 31.1%, and discharge from hospital and lower level referral assistance was 68.9%.

Key words: Meningitis, *Cryptococcus neoformans*, cerebrospinal fluid.