

SỐT KÉO DÀI SAU COVID-19 LIÊN QUAN ĐẾN NHIỄM NẤM ASPERGILLUS PHỔI XÂM LẤN (CAPA): BÁO CÁO CA BỆNH

Nguyễn Hoài Thương và Đỗ Thị Đài Trang[✉]

Trường Đại học Y Hà Nội

Nhiễm Aspergillus phổi xâm lấn liên quan đến COVID-19 (COVID-19 associated pulmonary Aspergillosis - CAPA) là bệnh lý đặc trưng bởi nhiễm nấm Aspergillus thứ phát ở bệnh nhân mắc COVID-19. CAPA chủ yếu gặp ở bệnh nhân COVID-19 nguy kịch cần chăm sóc trong các đơn vị hồi sức, bệnh có tỷ lệ tử vong cao. Chúng tôi báo cáo trường hợp trẻ nữ 11 tuổi, tiền sử khỏe mạnh, mắc COVID-19 mức độ nhẹ, vào viện trong tình trạng sốt kéo dài 1,5 tháng kể từ khi nhiễm COVID-19. Trẻ đã được loại trừ các căn nguyên gây sốt kéo dài khác và đủ tiêu chuẩn chẩn đoán ca bệnh nghi ngờ CAPA. Trẻ được điều trị bằng voriconazole và đáp ứng tốt với điều trị. Kết luận: CAPA có triệu chứng lâm sàng không đặc hiệu. Ở trẻ có biểu hiện sốt kéo dài sau nhiễm COVID-19 cần đánh giá khả năng mắc CAPA, kể cả trẻ bị COVID mức độ nhẹ, có hệ miễn dịch bình thường và không có yếu tố nguy cơ.

Từ khóa: COVID-19, nhiễm nấm Aspergillus phổi xâm lấn, CAPA, trẻ em.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm nấm *Aspergillus* phổi xâm lấn (Invasive Pulmonary Aspergillosis - IPA) là bệnh lý nhiễm trùng tại phổi do các loài *Aspergillus* gây ra. Bệnh thường xảy ra trên cơ địa suy giảm miễn dịch bẩm sinh hoặc mắc phải như giảm bạch cầu hạt, mắc các bệnh lý huyết học ác tính, ghép tế bào gốc tạo máu, ghép tạng, sử dụng corticosteroids hoặc các thuốc ức chế miễn dịch kéo dài.¹ IPA đứng hàng thứ hai trong số các trường hợp nhiễm nấm xâm lấn, tỷ lệ tăng lên trong hơn hai mươi năm qua với ước tính khoảng 81.927 ca/2000 triệu người.²

COVID-19 gây ra hội chứng viêm đường hô hấp cấp tính lần đầu tiên xuất hiện ở Vũ Hán (Trung Quốc) vào cuối năm 2019 và nhanh chóng lây lan trên toàn thế giới. Viêm phổi do virus làm tăng tính nhạy cảm và tăng nguy cơ bội nhiễm vi khuẩn và nấm, bao gồm cả IPA.³ Đồng nhiễm COVID-19 và các tác nhân gây

bệnh đường hô hấp khác đã trở thành một vấn đề nghiêm trọng được quan tâm trong điều trị bệnh nhân mắc COVID-19.⁴ Nhiều căn nguyên vi khuẩn (*Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*...) và nấm (*Candida*, *Cryptococcus*, *Mucorales* và *Aspergillus*) đã được báo cáo là tác nhân có thể đồng nhiễm với COVID-19, trong đó *Aspergillus* là nguyên nhân chiếm hơn 60% tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân COVID-19.¹ Nhiễm *Aspergillus* phổi xâm lấn liên quan đến COVID-19 (COVID-19 associated pulmonary Aspergillosis - CAPA) được báo cáo lần đầu sau đợt bùng phát đầu tiên của đại dịch COVID-19 với tần suất mắc thay đổi từ 3% đến 35% tùy từng nghiên cứu.¹ Tổn thương phổi và rối loạn chức năng miễn dịch do nhiễm COVID-19 làm tăng nguy cơ mắc CAPA, đặc biệt ở những bệnh nhân được điều trị bằng các thuốc điều hòa miễn dịch (ví dụ tocilizumab) và corticosteroids.¹ CAPA là một biến chứng nghiêm trọng đe dọa tính mạng và làm gia tăng tỉ lệ tử vong ở bệnh nhân COVID-19. Chẩn đoán sớm và chính xác CAPA đóng vai trò quan trọng trong việc kiểm soát và

Tác giả liên hệ: Đỗ Thị Đài Trang

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: dothidaitrang@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 12/09/2022

Ngày được chấp nhận: 27/09/2022

quản lý biến chứng nguy hiểm này. Tuy nhiên, cho đến nay việc chẩn đoán CAPA vẫn còn là một thách thức đối với các bác sĩ lâm sàng vì triệu chứng nhiễm trùng đường hô hấp dưới khá đa dạng, không đặc hiệu và khó chẩn đoán với các xét nghiệm cơ bản.¹ Hiện nay, hầu hết các báo cáo cho thấy CAPA chủ yếu xảy ra ở người lớn mắc COVID-19 nguy kịch cần được chăm sóc trong các đơn vị hồi sức tích cực, trong khi các báo cáo ca bệnh và hiểu biết về CAPA ở trẻ em còn tương đối hạn chế.

Chúng tôi xin báo cáo một trường hợp trẻ nữ 11 tuổi được chẩn đoán CAPA sau nhiễm COVID-19 mức độ nhẹ.

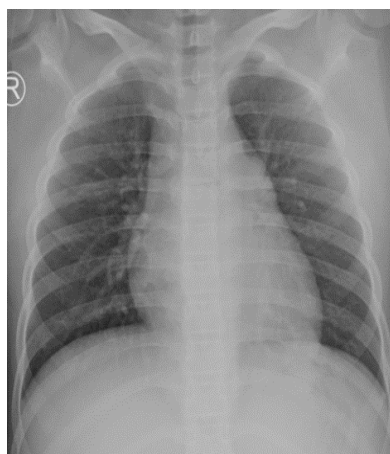
II. GIỚI THIỆU CA BỆNH

Trẻ nữ 11 tuổi, tiền sử hoàn toàn khỏe mạnh, mắc COVID-19 từ 10/4/2022, trẻ sốt cao 39 - 40°C, sốt liên tục trong 43 ngày, kèm theo trẻ đau đầu trong cơn sốt, không ho, không triệu chứng bất thường khác. Trong khoảng thời gian này, trẻ được điều trị một đợt tại bệnh viện tỉnh và 2 đợt tại Bệnh viện Nhiệt đới Trung ương, toàn trạng ổn định nhưng vẫn sốt cao liên tục, xét nghiệm chỉ số nhiễm trùng và các cytokine liên quan đến COVID-19 trong giới hạn bình thường, CT ngực bình thường, kháng thể kháng chuỗi kép Ds-DNA âm tính, kháng thể kháng nhân ANA bằng phương pháp miễn dịch huỳnh quang âm tính, kháng thể kháng tương bào của bạch cầu hạt trung tính pANCA và cANCA âm tính. Trẻ chưa được điều trị kháng sinh, không dùng corticoid và không phải can thiệp thủ thuật đặc biệt, được chẩn đoán sốt kéo dài/ COVID-19 mức độ nhẹ và PCR COVID-19 (dịch họng) âm tính sau 43 ngày (ngày 23/05/2022). Sau khi khỏi COVID-19, trẻ vẫn sốt thất thường, nhiệt độ 39 - 40°C, sốt 2 - 3 cơn/ngày trong 3 - 4 ngày, cắt sốt 2 - 3 ngày sau đó sốt lại, không kèm theo triệu chứng khác, trẻ được chuyển đến Bệnh viện Nhi Trung ương.

Trẻ vào viện trong tình trạng: Sốt cao liên

tục, sốt nóng 39 - 40°C và không kèm theo triệu chứng cơ năng bất thường khác. Trẻ tỉnh táo, không có hội chứng màng não, không có dấu hiệu thần kinh khu trú. Phổi thông khí đều hai bên, không có rale, không khó thở. Tim đều, T1-T2 rõ, mạch rõ, tần số 87 lần/phút, chi ấm, refill < 2 giây, huyết áp 110/73 mmHg. Bụng mềm, gan lách không to. Các cơ quan khác chưa phát hiện bất thường.

Xét nghiệm ban đầu cho kết quả bình thường: bạch cầu máu ngoại vi 6,04 G/L, bạch cầu trung tính 2,5 G/L, bạch cầu lympho 3,59 G/L, tiểu cầu 304 G/l, Hgb 112 g/l, CRP < 4 mg/l, Pro-calcitonin 0,03 ng/ml, LDH 238 U/L, ferritin 37,7 ng/ml, Interleukin-6: 4 pg/ml, máu lắng giờ đầu 5mm, giờ thứ hai 10mm, X-quang ngực: Hình ảnh dày thành phế quản, bóng tim không to (Hình 1).



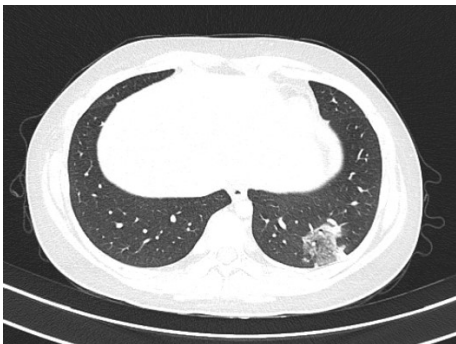
Hình 1. Hình ảnh X-quang ngực của bệnh nhân

Chúng tôi thực hiện thêm các xét nghiệm thăm dò nguyên nhân gây sốt kéo dài, nổi bật lên là hình ảnh bất thường trên phim chụp cắt lớp (CT) vi tính lồng ngực với tổn thương nhu mô phân thùy đáy sau bên trái kích thước 34x27mm, có phế quản chứa khí, tăng tỷ trọng ở ngoại vi dạng halo sign đảo ngược (Hình 2). Với kết quả CT ngực này, chúng tôi nghĩ nhiều

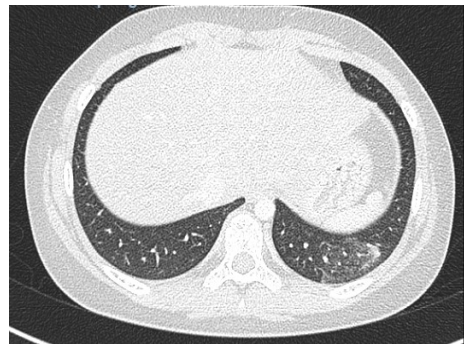
đến tổn thương phổi liên quan đến nhiễm nấm *Aspergillus* nên quyết định nội soi phế quản, kết quả cho thấy viêm cây phế quản. Xét nghiệm dịch rửa phế quản: Nhuộm soi vi khuẩn và vi nấm âm tính, cấy vi khuẩn và vi nấm âm tính, PCR đa môi 7 vi khuẩn hô hấp thường gặp âm tính, kháng nguyên *Aspergillus galactomannan* âm tính, PCR lao âm tính, Xpert âm tính, MOD slao âm tính, PCR *Cytomegalovirus* (CMV) âm tính, PCR *Pneumocystis Jirovecii* (PCP) âm tính. Các xét nghiệm tìm căn nguyên gây sốt kéo dài khác gồm: T-SPOT.TB âm tính, PCR CMV và *Epstein Barr virus* (EBV) máu âm tính, kháng nguyên *Aspergillus galactomannan* máu âm tính, *Aspergillus* IgM máu dương tính 123 U/ML, *Aspergillus* IgG máu âm tính. Ngoài ra, chúng tôi khảo sát tình trạng miễn dịch của trẻ, loại trừ bệnh lý ác tính và các xét nghiệm cho kết quả: Miễn dịch dịch thể (IgA, IgG, IgM, IgE), miễn dịch tế bào (số lượng CD3, CD4, CD8, CD19, CD56), bổ thể (C3, C4) và chức năng

bạch cầu hạt đều trong giới hạn bình thường, HIV Elisa âm tính, tủy đồ bình thường.

Chúng tôi nghĩ tới chẩn đoán ca bệnh nghi ngờ nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn phổi liên quan đến COVID-19 (CAPA) sau khi loại trừ các nguyên nhân gây sốt kéo dài khác nên quyết định điều trị bằng voriconazole đường tĩnh mạch trong 14 ngày. Trẻ cắt sốt hoàn toàn sau 1 tuần tiêm voriconazole, không xuất hiện thêm triệu chứng bất thường khác và tổn thương phổi cải thiện hơn trên phim chụp cắt lớp vi tính lồng ngực sau điều trị 2 tuần (Hình 2). Trẻ được ra viện và tiếp tục uống voriconazole. Trẻ tái khám sau 5 tuần uống voriconazole, lâm sàng trẻ ổn định, xét nghiệm kháng nguyên *Aspergillus galactomannan* máu âm tính, *Aspergillus fumigatus* IgM máu dương tính 77,2 U/ML, *Aspergillus fumigatus* IgG máu âm tính và không còn thấy tổn thương phổi trên phim cắt lớp vi tính lồng ngực (Hình 2).



Trước khi điều trị



Sau điều trị 2 tuần



Sau điều trị 7 tuần

Hình 2. Hình ảnh cắt lớp vi tính lồng ngực thay đổi trong quá trình điều trị

III. BÀN LUẬN

CAPA là bệnh lý đặc trưng bởi nhiễm nấm *Aspergillus* thứ phát sau mắc COVID-19. Đây là một biến chứng nặng và có tỷ lệ tử vong cao ở các bệnh nhân COVID-19 nặng cần điều trị tại các đơn vị điều trị tích cực (Intensive Care Unit - ICU).¹ Những bệnh nhân COVID-19 nặng cần thở máy, điều trị bằng corticosteroids hoặc thuốc điều hòa miễn dịch và có các bệnh nền đi kèm, các bệnh lý mạn tính là các yếu tố nguy cơ tiềm ẩn của CAPA.¹ Tỷ lệ CAPA khác nhau

tùy theo từng nghiên cứu. Một số nghiên cứu báo cáo tỷ lệ CAPA là 0,7 - 7,7% trong tổng số bệnh nhân COVID-19, 2,5 - 39,1% ở bệnh nhân COVID-19 trong các đơn vị ICU và 3,2 - 29,6% trong số các bệnh nhân COVID-19 phải thở máy.⁵ Có khoảng 19 loài *Aspergillus* gây bệnh, thường gặp là *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*, trong đó 90% là *A. fumigatus*. Đường xâm lấn thường gặp của *Aspergillus* là đường mũi xoang và hô hấp. Do vậy, biểu hiện hay gặp nhất là viêm phổi.^{1,2}

Bảng 1. Tổng hợp các báo cáo CAPA

Tác giả	Quốc gia, năm	Tỷ lệ CAPA (%)	Tuổi trung bình	Yếu tố nguy cơ	Điều trị
Bartoletti, cộng sự ⁶	Ý, 2020	27,7	63,0 ± 9,6	Béo phì, THA, ĐTĐ, COPD, bệnh lý ác tính, ghép tạng, điều trị steroid kéo dài	Voriconazole
Delliere, cộng sự ⁷	Pháp, 2020	19,4	63,0 ± 8,5	HIV, ung thư, ghép thận, điều trị steroid	Không xác định
Koehler, cộng sự ⁸	Đức, 2020	26,3	62,0 ± 13,2	THA, COPD, ĐTĐ, béo phì	Itraconazole Voriconazole
Machado, cộng sự ⁹	Tây Ban Nha, 2020	2,5	64,5 ± 16,9	THA, ĐTĐ, HPQ, béo phì, COPD, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, thâm nhiễm thần kinh trung ương	Voriconazole Isavuconazole Amphotericin B
Nasir, cộng sự ¹⁰	Pakistan, 2020	3,4	71,0 ± 25,2	ĐTĐ, THA, u nhày nhĩ, đột quỵ gần đây	Voriconazole Amphotericin B
Roman, cộng sự ¹¹	Mexico, 2020	9,7	48,3 ± 11,7	HIV, COPD, ĐTĐ, bệnh máu và bệnh ác tính, bệnh lý tim mạch, suy giáp.	Voriconazole

THA (Tăng huyết áp), ĐTĐ (Đái tháo đường), COPD (Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính)

Hiện nay, các báo cáo về CAPA chủ yếu là ở người lớn và hầu như chưa ghi nhận báo cáo CAPA ở trẻ em. Trong khi IPA thường gặp ở các bệnh nhân suy giảm miễn dịch, CAPA có thể xảy ra ở những bệnh nhân khỏe mạnh mắc COVID-19 ở tất cả mức độ khác nhau (từ không có triệu chứng cho đến mắc COVID-19

mức độ nguy kịch), các biểu hiện của IPA có thể xuất hiện đồng thời hoặc sau một thời gian nhiễm COVID-19.¹ Trường hợp bệnh nhân của chúng tôi có tiền sử hoàn toàn khỏe mạnh, tình trạng miễn dịch bình thường, nhiễm COVID-19 mức độ nhẹ và các triệu chứng khởi phát ngay từ sau khi mắc COVID-19.

Cơ chế bệnh sinh về CAPA còn chưa được hiểu rõ, một số giả thuyết được đưa ra nhằm giải thích mối liên quan giữa COVID-19 và IPA, trong đó cơn bão cytokin và rối loạn đáp ứng miễn dịch đóng vai trò chủ yếu. COVID-19 lây nhiễm vào các tế bào biểu mô phế nang qua thụ thể ACE2, ngăn chặn đáp ứng interferon loại I tạo điều kiện giải phóng các cytokin và chemokin tiền viêm thu hút các đại thực bào và bạch cầu trung tính đến phổi, góp phần tiếp tục sản xuất cytokin và chemokin.¹² “Cơn bão cytokin” với sự tăng cao của IL-6, IL-10, IL-1 β , yếu tố hoại tử u TNF- α ... gây tăng tính thấm thành mạch, hội chứng suy hô hấp cấp tiến triển (ARDS) tạo điều kiện cho sự phát triển đồng thời của vi nấm. Bên cạnh đó, COVID-19 gây ly giải tế bào, tạo điều kiện cho nấm xâm nhập vào các mô.¹² Trong số các cytokin, IL-6 và IL-10 có vai trò quan trọng trong điều hòa phản ứng miễn dịch tế bào, IL-6 và IL-10 tăng cao quá mức ở bệnh nhân COVID-19 gây ức chế tế bào diệt tự nhiên và các tế bào lympho T.⁴ Một số nghiên cứu tại Trung Quốc cho thấy giảm số lượng tế bào lympho T-CD4 và T-CD8, giảm nồng độ interferon gamma huyết thanh và thay đổi hình thái của bạch cầu đơn nhân ở bệnh nhân COVID-19.¹³ Tất cả các yếu tố này làm tăng tính nhạy cảm của bệnh nhân COVID-19 với nấm *Aspergillus*.

Triệu chứng lâm sàng gợi ý CAPA bao gồm

sốt kéo dài trên 3 ngày dù điều trị kháng sinh thích hợp hoặc không có ổ nhiễm trùng rõ ràng nào khác, sốt tái phát sau hết sốt 48 giờ dù chưa ngưng kháng sinh và/hoặc không có ổ nhiễm trùng rõ ràng nào khác, tiếng cọ màng phổi, đau ngực, ho ra máu và hội chứng suy hô hấp cấp.^{1,3} Tuy nhiên các triệu chứng này đều có thể gặp ở bệnh nhân COVID-19, do đó giá trị trong chẩn đoán tương đối hạn chế. Thời gian khởi phát triệu chứng lâm sàng của CAPA rất thay đổi, có thể xuất hiện đồng thời hoặc một thời gian sau nhiễm COVID.³ X-quang ngực có độ nhạy thấp trong phát hiện tổn thương phổi do *Aspergillus*, chụp CT ngực độ phân giải cao được khuyến cáo ưu tiên trong hỗ trợ chẩn đoán CAPA.¹ Các tổn thương của CAPA trên CT ngực có thể quan sát thấy bao gồm: dấu quang sáng ngược (reverse halo sign), dấu liềm hơi (crescent sign), hình ảnh lát đá, thâm nhiễm dạng nốt, nốt hợp nhất, tràn dịch màng phổi và một số dấu hiệu không điển hình khác.¹ Các đặc điểm tổn thương trên CT ngực mặc dù thường gặp nhưng không đủ đặc hiệu để chẩn đoán CAPA mà cần có thêm bằng chứng về nhiễm nấm. Chẩn đoán IPA còn gặp nhiều khó khăn do các triệu chứng lâm sàng không đặc hiệu, đòi hỏi phải dựa vào việc đánh giá các yếu tố nguy cơ, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và các bằng chứng về nấm học (Bảng 2), do đó tỷ lệ được chẩn đoán muộn tương đối cao.¹⁴

Bảng 2. Tiêu chuẩn chẩn đoán CAPA^{1,2}

Tiêu chuẩn 1. Triệu chứng lâm sàng, yếu tố nguy cơ: Có \geq 1 tiêu chuẩn

- Sốt kém đáp ứng với điều trị.
- Tiếng cọ màng phổi.
- Đau ngực.
- Ho ra máu.
- Hội chứng suy hô hấp cấp tiến triển (ARDS) hoặc cần điều trị tại ICU.
- Điều trị corticosteroid hoặc thuốc ức chế miễn dịch.
- Có bệnh nền: Các bệnh mãn tính (tim, phổi, thận...), đái tháo đường chưa kiểm soát.

Tiêu chuẩn 2. Chẩn đoán hình ảnh: Có bất thường trên phim cắt lớp vi tính lồng ngực

- Dấu quầng sáng ngược (reverse halo sign).
- Dấu liềm hơi (crescent sign).
- Hình ảnh lát đá.
- Thâm nhiễm dạng nốt, nốt hợp nhất.
- Trần dịch màng phổi và một số dấu hiệu không điển hình khác.

Tiêu chuẩn 3. Bằng chứng nhiễm nấm: Có ≥ 1 tiêu chuẩn

- Kháng nguyên β -D-Glucan huyết thanh dương tính.
- Kháng nguyên galactomannan dịch rửa phế quản (DRPQ)/ dịch chải phế quản (DCPQ)/ huyết thanh dương tính.
- Mannoprotein huyết thanh/ DRPQ/DCPQ dương tính.

Tiêu chuẩn 4. Phương pháp phát hiện trực tiếp nấm: Có ≥ 1 tiêu chuẩn

- Soi trực tiếp trên DRPQ/DCPQ/ huyết thanh quan sát thấy sợi nấm.
- PCR *Aspergillus* DRPQ/DCPQ/ huyết thanh dương tính.

Tiêu chuẩn chẩn đoán CAPA: Bệnh nhân đang hoặc sau bị COVID-19 có các tiêu chuẩn sau:

	<i>Nhiễm nấm xâm lấn có tiêu chuẩn vàng:</i>
Chắc chắn (Proven)	- Có bằng chứng nấm trong mô bệnh học. - Hoặc cấy dịch vô khuẩn (DRPQ/DCPQ/huyết thanh) dương tính với <i>Aspergillus</i> .
Nhiều khả năng (Probable)	Đáp ứng đủ bốn tiêu chuẩn: 1, 2, 3 và 4.
Có thể (Possible)	Đáp ứng ba tiêu chuẩn: 1, 2 và 3.
Nghi ngờ (Suspected)	Đáp ứng hai tiêu chuẩn: 1 và 2.

Trường hợp ca bệnh của chúng tôi không có yếu tố nguy cơ của nhiễm nấm xâm lấn, lâm sàng chủ yếu là tình trạng sốt kéo dài sau COVID-19 mà không kèm theo các triệu chứng hô hấp khác, cắt lớp vi tính lồng ngực có hình ảnh tổn thương dạng quầng sáng ngược là tổn thương thường gặp trong IPA, bệnh nhân không có tiêu chuẩn về bằng chứng nhiễm nấm *Aspergillus*. Tuy nhiên, sau khi loại trừ sốt kéo dài do các bệnh nhiễm khuẩn, nhiễm virus, bệnh tự miễn và ác tính, chúng tôi hướng đến chẩn đoán ca bệnh nghi ngờ (suspected) CAPA và quyết định điều trị thuốc kháng nấm.

Thuốc chống nấm được lựa chọn đầu tay để điều trị *Aspergillus* là voriconazole. Trong trường hợp thất bại điều trị, các lựa chọn thay

thế bao gồm Amphotericin B, Amphotericin B phức hợp lipid, isavuconazole, cancidas.² Thời gian điều trị thuốc kháng nấm tối thiểu là 6 - 12 tuần, có thể dài hơn phụ thuộc vào mức độ cải thiện triệu chứng trên lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh.² Voriconazole hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn qua đường tiêu hóa với sinh khả dụng đường uống là 96%. Bệnh nhân của chúng tôi sau khi được sử dụng voriconazole đường tĩnh mạch 2 tuần, triệu chứng sốt và hình ảnh tổn thương phổi trên phim CT ngực cải thiện nên được chuyển sang đường uống duy trì.

Bệnh nhân nhiễm nấm *Aspergillus* thường có tiên lượng xấu, tỷ lệ tử vong cao. Tỷ lệ tử vong của IPA ở những bệnh nhân không có

giảm bạch cầu hạt lên đến 63 - 72% do chẩn đoán muộn.² Nghiên cứu của Tong X cho thấy tỷ lệ tử vong của IPA là 27,4%.¹⁵ Đối với CAPA, tỷ lệ tử vong được báo cáo qua các nghiên cứu dao động từ 22% đến 100%, cao hơn tỷ lệ tử vong của bệnh nhân COVID-19 mức độ trung bình được thở máy.¹ Đến nay vẫn chưa rõ liệu CAPA có trực tiếp gây tử vong hay chỉ là một yếu tố nguy cơ góp phần làm gia tăng tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân mắc COVID-19 nặng bên cạnh các yếu tố khác như tuổi cao, suy giảm miễn dịch, bệnh lý mạn tính hoặc bệnh lý nền nặng... Bệnh nhân của chúng tôi là một trẻ hoàn toàn khỏe mạnh, thời gian từ khi xuất hiện triệu chứng lâm sàng đến khi được chẩn đoán là gần 2 tháng, bệnh nhân đáp ứng tốt với điều trị bằng voriconazole ở tuần thứ 7, tuy nhiên chúng tôi vẫn cần tiếp tục theo dõi và đánh giá bệnh nhân trong thời gian dài để theo dõi tiến triển cũng như các biến chứng có thể xảy ra.

IV. KẾT LUẬN

Nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn phổi liên quan đến COVID-19 (CAPA) có triệu chứng lâm sàng không đặc hiệu. Ở trẻ có biểu hiện sốt kéo dài sau mắc COVID-19 cần đánh giá khả năng mắc CAPA, kể cả ở trẻ bị COVID mức độ nhẹ, có hệ miễn dịch hoàn toàn bình thường và không có yếu tố nguy cơ nhiễm nấm để điều trị kịp thời, giúp cải thiện tiên lượng.

Lời cảm ơn

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn bệnh nhân và gia đình bệnh nhân đã đồng ý để chúng tôi viết báo cáo ca bệnh này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hashim Z, Neyaz Z, Marak RSK, et al. Practice guidelines for the diagnosis of COVID-19-Associated pulmonary aspergillosis in an intensive care setting. *J Intensive Care Med.* 2022;37(8):985-997. doi:

10.1177/08850666211047166.

2. Bộ Y tế. Quyết định số 3429/QĐ-BYT ngày 14/7/2021 về việc ban hành “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị nhiễm nấm xâm lấn”. 2021

3. Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: The 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(6):e149-e162. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30847-1.

4. Lai CC, Yu WL. COVID-19 associated with pulmonary aspergillosis: A literature review. *J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi.* 2021;54(1):46-53. doi: 10.1016/j.jmii.2020.09.004.

5. Salmanton-García J, Sprute R, Stemler J, et al. COVID-19 - Associated pulmonary aspergillosis, March - August 2020. *Emerg Infect Dis.* 2021;27(4):1077-1086. doi: 10.3201/eid2704.204895.

6. Bartoletti M, Pascale R, Cricca M, et al. Epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis among intubated patients with COVID-19: A Prospective Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2021;73(11):e3606-e3614. doi:10.1093/cid/ciaa1065

7. Dellièrè S, Dudoignon E, Fodil S, et al. Risk factors associated with COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients: a French multicentric retrospective cohort. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2020:S1198-743X(20)30756-4. doi: 10.1016/j.cmi.2020.12.005.

8. Koehler P, Cornely OA, Böttiger BW, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses.* 2020;63(6):528-534. doi: 10.1111/myc.13096.

9. Machado M, Valerio M, Álvarez-Uría A, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in

the COVID-19 era: An expected new entity. *Mycoses*. 2021;64(2):132-143. doi: 10.1111/myc.13213.

10. Nasir N, Farooqi J, Mahmood SF, et al. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA) in patients admitted with severe COVID-19 pneumonia: An observational study from Pakistan. *Mycoses*. 2020;63(8):766-770. doi: 10.1111/myc.13135.

11. Roman-Montes CM, Martinez-Gamboa A, Diaz-Lomelí P, et al. Accuracy of galactomannan testing on tracheal aspirates in COVID-19-associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses*. 2021;64(4):364-371. doi: 10.1111/myc.13216.

12. Hoenigl M, Seidel D, Sprute R, et al. COVID-19-associated fungal infections. *Nat*

Microbiol. 2022;7(8):1127-1140. doi: 10.1038/s41564-022-01172-2.

13. Grasselli G, Cattaneo E, Florio G. Secondary infections in critically ill patients with COVID-19. *Crit Care*. 2021;25(1):317. doi: 10.1186/s13054-021-03672-9.

14. Dimopoulos G, Almyroudi MP, Myrianthefs P, et al. COVID-19-Associated pulmonary aspergillosis (CAPA). *J Intensive Med*. 2021;1(2):71-80. doi: 10.1016/j.jointm.2021.07.001.

15. Tong X, Liu T, Jiang K, et al. Clinical characteristics and prognostic risk factors of patients with proven invasive pulmonary aspergillosis: A single-institution retrospective study. *Front Med*. 2021;8:756237. doi: 10.3389/fmed.2021.756237.

Summary

PROLONGED FEVER AFTER COVID-19 ASSOCIATED PULMONARY ASPERGILLUS (CAPA): A CASE REPORT

COVID-19 associated pulmonary *Aspergillosis* (CAPA) is a new disease characterized by secondary *Aspergillus* mold infection in patients with COVID-19. It primarily affects COVID-19 patients in critical state requiring care in intensive care units and has a high mortality rate. We report a case of an 11-year-old girl with a healthy history and mild COVID-19 infection, who was admitted to the hospital with a fever lasting 1.5 months since the onset of COVID-19. The child was excluded from other causes of persistent fever and diagnosed with suspected case of CAPA. The child responded well to treatment with voriconazole. Conclusion: CAPA has non-specific clinical symptoms. In children with persistent fever after COVID-19 infection, the possibility of invasive fungal infection should be evaluated, including in children with mild COVID-19 who have a completely normal immune system and no risk factors.

Keywords: COVID-19, Invasive pulmonary Aspergillosis (IPA), CAPA, children.