

VIÊM PHỔI HOẠI TỬ VÀ GIÃN PHẾ QUẢN LAN TỎA CÓ BIẾN THỂ DỊ HỢP TỬ *CFTR* C.4056G>C: BÁO CÁO CA BỆNH HIẾM GẶP Ở TRẺ EM VIỆT NAM

Lê Đức Quang^{1,2}, Lê Thị Hồng Hanh², Trịnh Thị Dung² và Phạm Thu Nga^{1,2,✉}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Nhi Trung ương

Xơ nang (Cystic Fibrosis, CF) là bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường do các đột biến gây bệnh ở gen CFTR, rất hiếm gặp ở các nước Châu Á trong đó có Việt Nam. Biểu hiện của bệnh thường bao gồm nhiễm trùng hô hấp tái diễn, viêm phế quản mạn tính và giãn phế quản tiến triển; trong một số trường hợp, bệnh nhân có thể xuất hiện các biến chứng nặng như viêm phổi hoại tử hoặc áp xe phổi. Chúng tôi báo cáo một trường hợp trẻ nam 4 tuổi nhập viện với biểu hiện viêm phổi nặng kèm nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn. Chụp cắt lớp vi tính ngực ghi nhận hình ảnh viêm phổi hoại tử và giãn phế quản lan tỏa 2 bên. Tiếp cận tìm nguyên nhân giãn phế quản khởi phát sớm, chúng tôi phát hiện biến thể dị hợp tử CFTR c.4056G>C (p.Gln1352His), gợi ý khả năng rối loạn liên quan tới bệnh xơ nang không điển hình. Ca bệnh nhấn mạnh tầm quan trọng của việc tìm kiếm bệnh lý nền ở trẻ có viêm phổi nặng kèm giãn phế quản xuất hiện sớm, đồng thời cho thấy vai trò của các thăm dò di truyền trong tiếp cận chẩn đoán căn nguyên giãn phế quản tại những quốc gia có tỷ lệ lưu hành CF thấp.

Từ khóa: Viêm phổi hoại tử, giãn phế quản, xơ nang, đột biến gen *CFTR*.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xơ nang (Cystic Fibrosis, CF) là một rối loạn di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường do các đột biến gây bệnh của gen *CFTR*, làm tổn thương chức năng kênh ion clorua và bicarbonate ở tế bào biểu mô của nhiều cơ quan, đặc biệt là hệ hô hấp và tuyến tụy ngoại tiết.^{1,2} Rối loạn chức năng CFTR gây ra sự tích tụ dịch nhầy đặc, giảm khả năng thanh thải chất nhầy ở niêm mạc và tạo điều kiện thuận lợi cho nhiễm trùng tái diễn, dẫn đến tổn thương hô hấp tiến triển và rối loạn chức năng phổi mãn tính.^{1,2} Trong khi CF là bệnh di truyền gây tử vong sớm phổ biến ở quần thể người da trắng với tỷ lệ khoảng 1/3.300 trẻ sinh sống, bệnh lý này lại được xem là rất hiếm gặp tại châu Á.³

Tác giả liên hệ: Phạm Thu Nga

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: phamthunga@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 13/06/2026

Ngày được chấp nhận: 02/07/2026

Nghiên cứu gần đây tổng hợp dữ liệu từ các quốc gia Đông Nam Á cho thấy chỉ có khoảng 50 ca CF được báo cáo, trong đó 5 ca ở người Việt Nam, với phổ đột biến gen *CFTR* có sự khác biệt so với dân số người da trắng.⁴ Chính vì tỷ lệ lưu hành thấp, biểu hiện lâm sàng không điển hình và thiếu chương trình sàng lọc sơ sinh, CF tại Việt Nam thường bị bỏ sót hoặc chẩn đoán muộn khi đã xảy ra các tổn thương cấu trúc phổi không hồi phục.

Biểu hiện hô hấp là nguyên nhân chính gây bệnh tật và tử vong ở bệnh nhân CF. Bên cạnh tình trạng nhiễm trùng hô hấp tái diễn, viêm phế quản kéo dài, và giãn phế quản tiến triển, một số trường hợp có thể xuất hiện các biến chứng nặng như viêm phổi hoại tử, áp xe phổi hoặc suy hô hấp, đặc biệt khi chẩn đoán muộn hoặc điều trị không kịp thời.¹ Viêm phổi hoại tử là biểu hiện khởi phát tương đối hiếm gặp của các rối loạn liên quan *CFTR*. Ở những bệnh

nhân này, tình trạng nhiễm trùng phổi nặng có thể tiến triển nhanh chóng thành hoại tử nhu mô do đáp ứng viêm quá mức, từ đó thúc đẩy quá trình hình thành giãn phế quản không hồi phục.¹ Tại Việt Nam, do tỷ lệ mắc CF thấp và thiếu chương trình sàng lọc sơ sinh, những ca bệnh thường được phát hiện muộn khi đã xuất hiện biến chứng nặng như giãn phế quản. Các nghiên cứu gần đây đã ghi nhận một số trường hợp CF ở Việt Nam với biểu hiện đa dạng, bao gồm viêm phổi tái diễn, suy dinh dưỡng và rối loạn tiêu hóa, khẳng định vai trò của xét nghiệm gen *CFTR* trong chẩn đoán xác định.⁴

Giãn phế quản ở trẻ em được định nghĩa là tình trạng giãn không hồi phục của lòng phế quản do phá hủy thành phế quản, thường là hậu quả của nhiễm trùng, viêm kéo dài. Theo khuyến cáo của Hội hô hấp Châu Âu (ERS) giãn phế quản ở trẻ em có thể là biểu hiện của một bệnh lý tiềm ẩn hiếm gặp như rối loạn miễn dịch, rối loạn vận động lồng chuyển nguyên phát, và xơ nang. Việc xác định nguyên nhân có ý nghĩa quyết định trong tiên lượng và điều trị lâu dài.^{5,6} Vì vậy, khi trẻ có biểu hiện viêm phổi nặng kéo dài, biến chứng hoại tử phổi hoặc giãn phế quản không giải thích được bằng các nguyên nhân thông thường, xơ nang là một nguyên nhân cần tiếp cận chẩn đoán. Trong bài báo này, chúng tôi báo cáo một ca lâm sàng trẻ em Việt Nam nhập viện vì viêm phổi hoại tử và giãn phế quản, sau đó được chẩn đoán xác định *CFTR*-related disorder (*CFTR*-RD) qua xét nghiệm đột biến gen *CFTR*. Ca bệnh này nhằm góp phần làm rõ vai trò của tiếp cận căn nguyên ở trẻ có giãn phế quản khởi phát sớm và thảo luận giá trị của xét nghiệm di truyền trong thực hành lâm sàng.

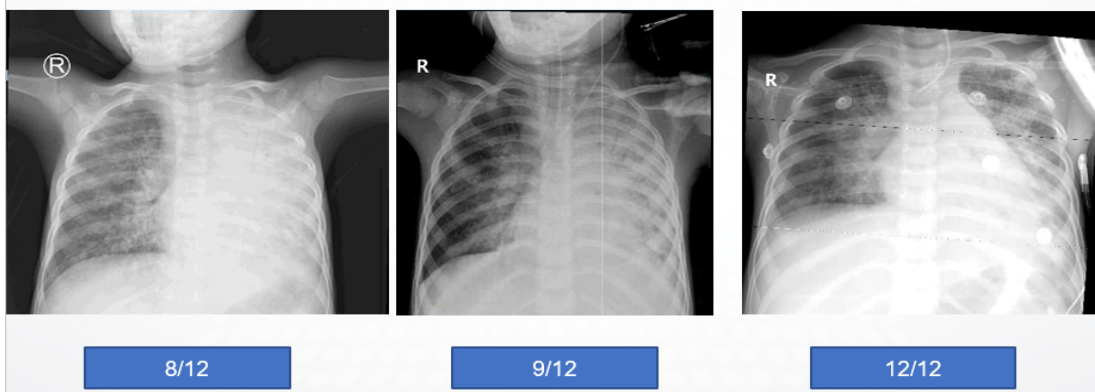
II. GIỚI THIỆU CA BỆNH

Bệnh nhi nam, 4 tuổi, dân tộc H'Mông, nhập Bệnh viện Nhi Trung ương vì sốt kéo dài và khó thở. Trẻ là con lần thứ 4, sinh đủ tháng, cân

nặng sơ sinh 3000 g, phát triển tâm thần – vận động phù hợp tuổi, ghi nhận một đợt viêm phổi trước đó cách 6 tháng, sau đợt bệnh trẻ chậm tăng cân, ăn uống kém, không ghi nhận tiền sử tiêu phân mỡ, tiêu chảy kéo dài. Gia đình không ghi nhận người mắc bệnh lý hô hấp mạn tính hoặc các bệnh di truyền liên quan. Bệnh sử khởi phát với triệu chứng sốt, kèm ho, khó thở và đau ngực. Tại bệnh viện tuyến trước, trẻ được chẩn đoán viêm phổi nặng. Phim chụp cắt vi tính (CT) ngực tại đây ghi nhận hình ảnh tổn thương viêm và xẹp phổi trái. Xét nghiệm cho thấy tình trạng viêm cấp tính nặng: bạch cầu 25 G/L (bạch cầu trung tính chiếm 78%), nồng độ C-reactive protein (CRP) tăng cao (198 mg/L) và thiếu máu (Hemoglobin 73 g/L). Trẻ được xử trí bằng kháng sinh phối hợp bao gồm cefotaxime, vancomycin và amikacin. Sau 5 ngày điều trị, tình trạng khó thở và đau ngực tiến triển nặng hơn, trẻ được chuyển tuyến đến Bệnh viện Nhi Trung ương trong tình trạng suy hô hấp nặng và sốc nhiễm khuẩn.

Tại Khoa Hồi sức tích cực, bệnh nhi được đặt nội khí quản, thở máy và điều trị bằng phác đồ kháng sinh phổ rộng phối hợp (meropenem, vancomycin, clindamycin) kết hợp các biện pháp hồi sức chống sốc. Sau 5 ngày điều trị tích cực, tình trạng huyết động ổn định, trẻ được rút ống nội khí quản và chuyển đến Trung tâm Hô hấp.

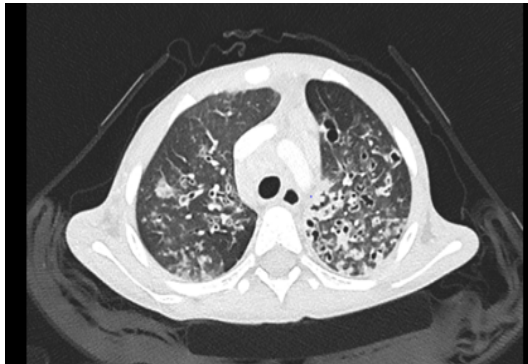
Tại thời điểm tiếp nhận trẻ vào Trung tâm hô hấp, trẻ tỉnh, không sốt, còn suy hô hấp nhẹ và đang được hỗ trợ thở oxy mask 5 L/phút. Khám ghi nhận thông khí phổi trái có cải thiện, nghe phổi rải rác rale ẩm; không có dấu hiệu ngón tay dùi trống và không sờ thấy hạch ngoại vi. Trẻ có tình trạng suy dinh dưỡng thể thấp còi nặng: cân nặng 14 kg, chiều cao 93 cm (chỉ số cân nặng theo tuổi: -1,6 SD; chiều cao theo tuổi: -3,0 SD) và biểu hiện thiếu máu nhẹ trên lâm sàng.



Hình 1. Diễn biến phim X-quang của bệnh nhân sau 5 ngày điều trị (từ ngày đầu nhập viện Nhi Trung ương- tới khi chuyển Trung tâm hô hấp)

Các xét nghiệm cho thấy bạch cầu bình thường, CRP tăng cao (288 – 307 mg/L), ferritin tăng (815 ng/mL), albumin giảm (22,7 g/L), D-dimer tăng cao (8577 ng/mL). CLVT ngực ghi nhận hình ảnh viêm phổi hai bên - theo dõi

viêm phổi hoại tử phổi trái, tràn dịch màng phổi trái, giãn phế quản lan tỏa 2 bên (Hình 2). Nội soi phế quản ghi nhận dịch viêm mủ, số lượng tế bào > 10000 tế bào/mm³, bạch cầu đa nhân trung tính chiếm 95,9%.



Hình 2. Tổn thương viêm phổi hoại tử trái – tổn thương giãn phế quản lan tỏa 2 bên

Khảo sát căn nguyên nhiễm trùng được thực hiện rộng rãi nhưng không xác định được tác nhân gây bệnh. Các xét nghiệm PCR đối với CMV, *Mycoplasma pneumoniae* và *Pneumocystis jirovecii* đều âm tính; xét nghiệm galactomannan âm tính. Nuôi cấy máu, dịch nội khí quản và dịch rửa phế quản không phát hiện vi sinh vật. Các xét nghiệm sàng lọc lao, bao gồm PCR lao, Xpert MTB/RIF và T-SPOT.TB, đều âm tính. Bên cạnh đó, do trẻ dân tộc thiểu số, sống ở vùng núi cao, thể trạng gầy suy dinh

dưỡng, chậm tăng cân chúng tôi khảo sát thêm nhóm căn nguyên ký sinh trùng, bao gồm giun đũa, giun tròn chuột, giun đầu gai, sán dây chó, sán lá gan, sán lá phổi và sán dây lợn; các xét nghiệm đều âm tính.

Do hình ảnh giãn phế quản lan tỏa xuất hiện ở lứa tuổi nhỏ cùng tiền sử viêm phổi tái diễn và chậm tăng trưởng, bệnh nhi được đánh giá các nguyên nhân nền gây giãn phế quản. Kết quả miễn dịch dịch thể và miễn dịch tế bào, bao gồm IgG, IgA, IgM, các quần thể lympho (CD3, CD4,

CD8, CD19, CD56) và chức năng oxy hóa bạch cầu hạt, đều trong giới hạn bình thường. Phân tích giải trình tự exome được thực hiện nhằm tìm kiếm nguyên nhân di truyền liên quan đến tình trạng giãn phế quản. Kết quả phát hiện biến thể dị hợp tử *CFTR* c.4056G>C (p.Gln1352His) tại exon 25, thuộc vùng nucleotide-binding domain 2 (NBD2). Trên cơ sở biểu hiện lâm sàng gồm

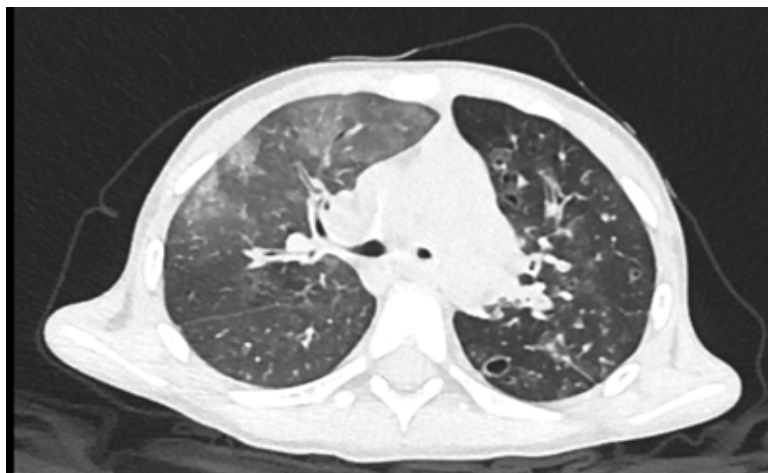
giãn phế quản lan tỏa, nhiễm trùng hô hấp nặng và sự hiện diện của biến thể *CFTR*, bệnh nhi được định hướng theo dõi một rối loạn liên quan *CFTR*. Gia đình được tư vấn thực hiện thêm các xét nghiệm khẳng định như định lượng chloride mồ hôi và tư vấn di truyền; tuy nhiên các thăm dò này chưa được thực hiện do hạn chế về điều kiện tiếp cận.

Bảng 1. Kết quả phát hiện biến thể dị hợp tử

Gen	Dạng di truyền	Đồng/Dị hợp	Vị trí	Thay đổi Nucleotide/ Acid amin	Hệ quả	Kiểu hình	Phân lớp đột biến theo ClinVar
<i>CFTR</i> NM_000492.4	Trội NST thường	Dị hợp	Chr7, 117664780	c.4056G>C p.Gln1352His	Biến thể sai nghĩa	- Giãn phế quản có hoặc không kèm theo nồng độ clorua trong mồ hôi cao - Viêm tụy di truyền - Bệnh thiếu sản ống dẫn tinh hai bên bẩm sinh do đột biến gen <i>CFTR</i>	Gây bệnh

Sau khi phát hiện biến thể gây bệnh trên gen *CFTR*, mặc dù ý nghĩa lâm sàng và di truyền học chưa thực sự thống nhất, tuy nhiên bệnh nhi được chúng tôi quản lý như một trường hợp rối loạn liên quan *CFTR* với biểu hiện giãn phế quản tiến triển. Mục tiêu không chỉ kiểm soát đợt nhiễm trùng cấp mà còn làm chậm quá trình phá hủy cấu trúc phế quản và suy giảm chức năng phổi về sau. Trẻ được theo dõi sát các đợt cấp và điều trị kháng sinh sớm theo kinh nghiệm khi nghi ngờ nhiễm *Staphylococcus aureus* hoặc *Pseudomonas aeruginosa*, nhằm hạn chế tiến triển tổn thương phổi. Vật lý trị liệu hô hấp, kỹ

thuật tập thở chủ động và khí dung NaCl ưu trương giúp cải thiện thanh thải đờm. Do bệnh nhi có suy dinh dưỡng và chậm phát triển thể chất, chúng tôi tiến hành đánh giá tình trạng dinh dưỡng, vi chất và chức năng tụy ngoại tiết, đồng thời tăng cường năng lượng khẩu phần và theo dõi chỉ số tăng trưởng bởi các chuyên khoa tiêu hóa, dinh dưỡng. Bên cạnh đó, tư vấn di truyền và xét nghiệm gen cho bố mẹ nhằm làm rõ cơ chế di truyền. Tuy nhiên vì nhiều lý do khách quan, đặc biệt về vấn đề tài chính và điều kiện sẵn có, hiện tại gia đình trẻ chưa thể thực hiện thêm các xét nghiệm tư vấn gen chuyên sâu.



Hình 3. Tổn thương giãn phế quản dạng túi, dày thành phế quản ưu thế phổi trái sau 1 tháng khám lại

IV. BÀN LUẬN

Giãn phế quản ở trẻ em không phải là chẩn đoán cuối cùng mà là biểu hiện của một hoặc nhiều bệnh lý tiềm ẩn. Theo hướng dẫn của Hội hô hấp châu Âu (ERS), mọi trường hợp giãn phế quản ở trẻ em cần được khảo sát căn nguyên một cách hệ thống, bao gồm: (1) Sau nhiễm khuẩn ở phổi nặng, (2) suy giảm miễn dịch tiên phát hoặc thứ phát, (3) rối loạn vận động lông chuyển nguyên phát (primary ciliary dyskinesia – PCD), (4) hít sặc mạn tính, (5) bất thường cấu trúc đường thở và (6) xơ nang (cystic fibrosis – CF).⁵

Trong ca bệnh này, trẻ xuất hiện giãn phế quản sau một đợt viêm phổi hoại tử nặng, tuy nhiên mức độ tổn thương cấu trúc và tình trạng giãn phế quản xuất hiện rất sớm, lan tỏa, không phù hợp về mặt lâm sàng với một trường hợp sau nhiễm khuẩn cấp tính. Hơn nữa tiền sử viêm phổi trước đó kèm theo tình trạng suy dinh dưỡng ở trẻ có thể gợi ý khả năng tồn tại bệnh lý nền kèm theo. Quá trình khảo sát căn nguyên không ghi nhận bằng chứng của các tác nhân vi sinh đặc hiệu, lao hay ký sinh trùng. Đồng thời, các xét nghiệm đánh giá miễn dịch dịch

thể, miễn dịch tế bào và chức năng bạch cầu hạt đều trong giới hạn bình thường. Những kết quả này giúp thu hẹp chẩn đoán phân biệt và định hướng tìm kiếm các nguyên nhân di truyền liên quan đến chức năng biểu mô đường thở. Trong ca bệnh này, trẻ không có tiền sử hít sặc, dị tật cấu trúc đường thở không phát hiện qua nội soi phế quản và CT ngực, trẻ cũng không có triệu chứng gợi ý rối loạn vận động lông chuyển nguyên phát - PCD (viêm tai giữa tái diễn, viêm xoang mạn tính từ nhỏ). Do đó, nhóm nguyên nhân có khả năng còn lại cần được thăm dò là rối loạn chức năng biểu mô đường thở có yếu tố di truyền, trong đó CF là một trong những nguyên nhân cần được loại trừ theo khuyến cáo của Hội hô hấp Châu Âu (ERS) và Hội Lồng ngực Hoa Kỳ (ATS), mặc dù khá hiếm gặp tại các nước Châu Á.

Trong ca bệnh của chúng tôi, giãn phế quản được phát hiện trong bối cảnh một đợt viêm phổi hoại tử cấp tính. Tuy nhiên, có ba yếu tố cho thấy tổn thương cấu trúc không hoàn toàn do tình trạng nhiễm trùng cấp gây nên: thứ nhất, mức độ phá hủy nhu mô và hình thành giãn phế quản xuất hiện khá sớm, không tương xứng với thời gian diễn tiến bệnh vài ngày. Thứ

hai, trẻ có tiền sử viêm phổi trước đó, chậm tăng cân kéo dài và suy dinh dưỡng có thể gợi ý tình trạng bệnh lý nền diễn ra trước khi xảy ra đợt bệnh nặng hiện tại. Thứ ba, các thăm dò vi sinh đều âm tính và hệ miễn dịch tế bào, miễn dịch dịch thể trong giới hạn bình thường, gợi ý khả năng một nhiễm trùng nặng cơ hội trên nền suy giảm miễn dịch tiên phát không phù hợp. Những yếu tố này khiến chúng tôi định hướng viêm phổi hoại tử nhiều khả năng là biến cố bộc lộ một bệnh lý nền, thay vì nguyên nhân đơn thuần gây ra giãn phế quản.

CF là nguyên nhân hàng đầu gây giãn phế quản mạn tính ở trẻ em tại các nước phương Tây, là bệnh lý di truyền do rối loạn chức năng protein CFTR, dẫn đến giảm vận chuyển ion chloride và bicarbonate, làm mất nước bề mặt đường thở, tăng độ quánh dịch nhầy và suy giảm thanh thải nhầy, lỏng chuyển. Hậu quả là nhiễm trùng tái diễn và viêm mạn tính, tạo vòng xoắn bệnh lý dẫn đến giãn phế quản không hồi phục.^{1,3} Các nghiên cứu gần đây nhấn mạnh rằng không chỉ CF điển hình mà cả *CFTR*-related disorder (*CFTR*-RD) hay còn gọi là nhóm bệnh lý liên quan tới đột biến gen *CFTR* cũng biểu hiện giãn phế quản, đặc biệt ở những bệnh nhân mang một biến thể gây bệnh dị hợp tử hoặc có rối loạn chức năng *CFTR* mức độ nhẹ.^{1,8} Điều này phù hợp với trường hợp bệnh nhi của chúng tôi mang biến thể dị hợp tử p.Gln1352His tại vùng NBD2 của *CFTR* – vùng chức năng quan trọng trong điều hòa hoạt động kênh ion. Ca bệnh của chúng tôi không đủ tiêu chuẩn chẩn đoán CF điển hình vì chỉ phát hiện 1 đột biến dị hợp tử, mặt khác tại Việt Nam chưa thực hiện được test mồ hôi để chẩn đoán. Xơ nang là bệnh do hai đột biến gây bệnh ở gen *CFTR*, dẫn đến mất chức năng kênh chloride gần như hoàn toàn và gây tổn thương đa cơ quan, đặc biệt là phổi và tụy, với biểu hiện điển hình như nhiễm trùng hô hấp mạn, giãn phế quản tiến triển, suy tụy ngoại

tiết và chloride mồ hôi ≥ 60 mmol/L. Ngược lại, *CFTR*-related disorder (*CFTR*-RD) là phổ rối loạn nhẹ hơn do giảm chức năng CFTR không hoàn toàn, thường chỉ có một đột biến hoặc các biến thể ảnh hưởng nhẹ, vì vậy biểu hiện lâm sàng thường khu trú ở một cơ quan như giãn phế quản, viêm tụy tái diễn hoặc vô sinh nam, trong khi xét nghiệm chloride mồ hôi bình thường hoặc chỉ tăng nhẹ, biểu hiện này khá phù hợp trong ca bệnh của chúng tôi với biểu hiện nổi trội tại cơ quan hô hấp.

Mặc dù, CF được xem là hiếm gặp ở châu Á, các tổng quan dịch tễ gần đây chỉ ra rằng tần suất mang gen đột biến *CFTR* trong cộng đồng có thể cao hơn các ước tính trước đây, gợi ý một thực trạng bỏ sót chẩn đoán hơn là sự vắng bóng thực sự của bệnh.⁴ Tại Đông Nam Á, đa số các trường hợp được báo cáo đều ở thể không điển hình, chẩn đoán muộn do rào cản về năng lực xét nghiệm clorua mồ hôi và phân tích di truyền.⁴

Điểm đặc biệt ở ca bệnh này là sự bùng phát của một đợt viêm phổi hoại tử nặng biến chứng sốc nhiễm khuẩn. Viêm phổi hoại tử ở trẻ em thường liên quan đến các tác nhân độc lực cao như *Streptococcus pneumoniae* hoặc *Staphylococcus aureus*. Tuy nhiên, ở bệnh nhân có rối loạn ở gen *CFTR*, trên một vi môi trường đường thở vốn đã bị biến đổi cấu trúc và suy giảm khả năng tự bảo vệ, đáp ứng viêm quá mức có thể làm tăng nguy cơ tổn thương nhu mô phổi khi xảy ra nhiễm trùng cấp.⁹ Các báo cáo cho thấy bệnh nhân CF chưa được chẩn đoán có thể biểu hiện bằng nhiễm trùng phổi nặng hoặc biến chứng trước khi được xác định bệnh nền. Tuy nhiên, viêm phổi hoại tử là biểu hiện lâm sàng của CF thì tương đối hiếm được báo cáo, đặc biệt ở khu vực có tỷ lệ lưu hành CF thấp và những trường hợp như vậy nguyên nhân giãn phế quản có thể bị gán cho tình trạng nhiễm trùng đơn thuần mà bỏ quên đi việc khảo sát căn nguyên nền.^{1,2}

Hiện nay, chụp CT ngực độ phân giải cao (HRCT) được xem là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán giãn phế quản và định hướng tiếp cận căn nguyên. Theo ERS 2021, HRCT cho phép phát hiện giãn phế quản sớm trước khi có thay đổi rõ ràng trên X-quang và suy giảm chức năng phổi. Ở bệnh nhân CF và *CFTR*-RD, HRCT có thể phát hiện giãn phế quản hình trụ, dày thành phế quản và tổn thương “tree-in-bud” còn gọi là tổn thương nụ chồi cây ở giai đoạn sớm.^{5,10} Trong ca bệnh của chúng tôi, CT ngực không chỉ xác định chẩn đoán viêm phổi hoại tử mà còn gợi ý giãn phế quản, từ đó định hướng tìm kiếm nguyên nhân nền thay vì chỉ đơn thuần tập trung điều trị đợt cấp. Việc chỉ điều trị đợt viêm phổi cấp mà không tìm nguyên nhân nền có thể dẫn đến bỏ sót chẩn đoán quan trọng, ảnh hưởng đến tiên lượng dài hạn của bệnh nhân. Do đó, chúng tôi tiến hành xét nghiệm gen sau khi các thăm dò khác đã được thực hiện, nhằm tìm kiếm các rối loạn di truyền tiềm ẩn, đặc biệt là bất thường gen *CFTR*. Kết quả phân tích gen bằng giải trình tự exome của ca bệnh đã phát hiện biến thể dị hợp tử gây bệnh trên gen *CFTR*, lúc này các lý luận lâm sàng cho ca bệnh gần như được giải thích. Tuy nhiên ca bệnh của chúng tôi chỉ phát hiện một biến thể dị hợp tử *CFTR*, do đó chưa thể loại trừ khả năng trẻ là người mang gen hoặc còn biến thể thứ hai chưa được phát hiện bằng phương pháp hiện tại. Các xét nghiệm bổ sung như test mồ hôi, giải trình tự toàn bộ *CFTR* bao gồm vùng intron liên quan có thể giúp củng cố chẩn đoán, tuy nhiên với điều kiện hiện tại, chúng tôi chưa thể thực hiện được các xét nghiệm này.

Theo khuyến cáo của Tổ chức Xơ nang Hoa Kỳ và Hội xơ nang Châu Âu (*Cystic Fibrosis Foundation* và *European CF Society*), khi lâm sàng nghi ngờ nhưng test mồ hôi chưa đủ tiêu chuẩn chẩn đoán hay không thể thực hiện, xét nghiệm gen đóng vai trò quan trọng trong xác

định chẩn đoán CF hoặc *CFTR*-RD. Ý nghĩa của phát hiện này giúp chúng tôi giải thích cơ chế bệnh sinh của giãn phế quản, từ đó định hướng quản lý dài hạn và theo dõi chức năng phổi sau này. Đồng thời mở ra khả năng tiếp cận điều trị đích trong tương lai (*CFTR* modulators) và tư vấn di truyền cho gia đình.^{8,11}

Hạn chế của ca bệnh

Do điều kiện kỹ thuật tại cơ sở, chúng tôi chưa thực hiện được test chloride mồ hôi và xét nghiệm di truyền cho bố mẹ do đó chưa thể khẳng định chẩn đoán CF hay *CFTR*-RD theo tiêu chuẩn quốc tế. Ngoài ra, biến thể *CFTR* c.4056G>C (p.Gln1352His) hiện có phân loại lâm sàng chưa thống nhất, do đó chưa thể khẳng định mối liên quan trực tiếp với biểu hiện viêm phổi hoại tử và giãn phế quản của bệnh nhi. Bên cạnh đó, phân tích exome chỉ phát hiện một biến thể dị hợp tử *CFTR* và có thể bỏ sót các biến thể khác ở vùng không mã hóa (intron) vì vậy mối liên quan giữa biến thể *CFTR* và bệnh cảnh lâm sàng cần tiếp tục được theo dõi và đánh giá một cách thận trọng trong quá trình quản lý lâm sàng dài hạn.

IV. KẾT LUẬN

Viêm phổi hoại tử kèm giãn phế quản lan tỏa ở trẻ nhỏ là tình huống lâm sàng cần được đánh giá căn nguyên toàn diện, đặc biệt khi có tiền sử nhiễm trùng hô hấp tái diễn hoặc chậm phát triển thể chất. Báo cáo ca bệnh cho thấy việc phát hiện biến thể *CFTR* cung cấp những gợi ý quan trọng về bệnh lý nền, góp phần định hướng chiến lược quản lý và theo dõi lâu dài. Đồng thời nhấn mạnh vai trò của di truyền trong chiến lược tiếp cận căn nguyên có hệ thống ở trẻ có giãn phế quản khởi phát sớm, bệnh cảnh lâm sàng nặng, lan tỏa hoặc không giải thích được bằng các nguyên nhân thường gặp.

Lời cảm ơn

Chúng tôi xin gửi lời cảm ơn tới các bác sĩ, điều dưỡng và nhân viên của Trung tâm Hô hấp – Bệnh viện Nhi Trung ương đã hỗ trợ và giúp đỡ trong quá trình chăm sóc theo dõi và điều trị bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ratjen F, Bell SC, Rowe SM, et al. Cystic fibrosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 May 14;1:15010. doi: 10.1038/nrdp.2015.10.
2. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016 Nov 19;388(10059):2519-2531. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00576-6.
3. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med*. 2020 Jan;8(1):65-124. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30337-6.
4. Cao-Pham HG, Tran-Le QK, Nguyen-Ho L. Cystic fibrosis in Vietnam and Southeast Asia: underdiagnosis and genetic spectrum. *J Community Genet*. 2025 Jun;16(3):221-225. doi: 10.1007/s12687-025-00807-1.
5. Chang AB, Fortescue R, Grimwood K, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of children and adolescents with bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2021 Aug 26;58(2):2002990. doi: 10.1183/13993003.02990-2020.
6. Chang AB, Bush A, Grimwood K. Bronchiectasis in children: diagnosis and treatment. *Lancet*. 2018 Sep 8;392(10150):866-879. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31554-X. Bottom of Form
7. Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T, et al. Genetic Disorders of Mucociliary Clearance Consortium. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr Pulmonol*. 2016 Feb;51(2):115-32. doi: 10.1002/ppul.23304.
8. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros*. 2018 Mar;17(2):153-178. doi: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.
9. Sawicki GS, Lu FL, Valim C, et al. Necrotising pneumonia is an increasingly detected complication of pneumonia in children. *Eur Respir J*. 2008 Jun;31(6):1285-91. doi: 10.1183/09031936.00099807.
10. Tiddens HA, de Jong PA. Imaging and clinical trials in cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2007 Aug 1;4(4):343-6. doi: 10.1513/pats.200611-174HT.
11. Farrell PM, White TB, Ren CL, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr*. 2017 Feb;181S:S4-S15.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.09.064.

Summary

NECROTIZING PNEUMONIA AND DIFFUSE BRONCHIECTASIS WITH A HETEROZYGOUS *CFTR* c.4056G>C VARIANT: A RARE CASE REPORT

Cystic fibrosis (CF) is an autosomal recessive inherited disorder caused by pathogenic mutations in the *CFTR* gene and is very rare in Asian countries, including Vietnam. Clinical manifestations commonly include recurrent respiratory infections, chronic bronchitis, and progressive bronchiectasis; in some cases, patients may develop severe complications such as necrotizing pneumonia or lung abscess. We report the case of a 4-year-old boy who was admitted with severe pneumonia complicated by sepsis and septic shock. Chest computed tomography revealed necrotizing pneumonia and diffuse bilateral bronchiectasis. In the etiological workup for early-onset bronchiectasis, we identified the heterozygous *CFTR* variant c.4056G>C (p.Gln1352His), suggesting the possibility of an atypical cystic fibrosis-related disorder. This case highlights the importance of investigating underlying diseases in children presenting with severe pneumonia and early-onset bronchiectasis, and demonstrates the role of genetic testing in the diagnostic approach to the etiology of bronchiectasis in countries with a low prevalence of CF.

Keywords: Necrotizing pneumonia, bronchiectasis, cystic fibrosis, *CFTR* gene mutation.