

Research Paper

Clinical, Sub-clinical Features and Review of
Macrolid Treatment in Patients Suffering from Pneumonia
Caused by *Mycoplasma pneumonia* which
had Gene Mutation in Macrolide Resistance at
the Vietnam National Children's Hospital

Le Thi Hong Hanh^{1*}, Dang Mai Lien, Phung Thi Bich Thuy

¹*Vietnam National Children's Hospital, 18/879 La Thanh, Dong Da, Hanoi, Vietnam*

Received 29 January 2021

Revised 17 February 2021; Accepted 14 May 2021

Abstract

Objectives: Pneumonia is a common respiratory and life-threatening disease in pediatrics. Bacteria is an important cause of pneumonia in children, of which *Mycoplasma pneumonia* (*Mp*) is the most common cause in school-aged children. Therefore, the aim of this research is to access the clinical, sub-clinical features of the patients suffering from pneumonia caused by *Mp* which has gene mutation to macrolide and review of macrolide treatment in these patients.

Method: We studied 28 patients suffering from pneumonia caused by *Mycoplasma pneumonia* which has gene mutation in macrolide resistance from June 2018 to December 2018 at the Vietnam National Children's Hospital. Results: Pneumonia caused by *Mp* which had gene mutation in macrolide resistance occurred equally in male (53,6%) and female (46,4%). The mean age was $49,6 \pm 22,2$ months. The most common symptoms accounted for over 90% were fever and cough, followed by tachypnea (42,9%), wheezing (32,1%). 78,6% hospitalized patients did not have respiratory distress symptom. Leukocytosis was accounted for 64,3% and CRP increased in 71,4%. The rate of bacterial co-infection was 7,1%. The mean of hospitalization time was $9,6 \pm 5,6$ days. 46,4% of these patients were macrolide-sensitive.

Conclusions: Children admitted to the hospital are mainly in the group of children under 6 years old, with symptoms of cough, fever, rapid breathing, and wheezing. Most children do not have respiratory failure, nearly 50% of children still respond to macrolide treatment.

Keywords: severe pneumonia, *Mycoplasma pneumonia*, macrolid-resistance gene.

* Corresponding author.

E-mail address: lehonghanhbvnh@yahoo.com

<https://doi.org/10.47973/jprp.v5i3.317>

Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và nhận xét kết quả điều trị bằng macrolid ở bệnh nhi viêm phổi do *Mycoplasma pneumonia* có gen kháng macrolid

Lê Thị Hồng Hanh^{1*}, Đặng Mai Liên, Phùng Thị Bích Thủy

¹Bệnh viện Nhi Trung ương, 18/879 La Thành, Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 29 tháng 1 năm 2021

Chỉnh sửa ngày 17 tháng 2 năm 2021; Chấp nhận đăng ngày 14 tháng 5 năm 2021

Tóm tắt

Viêm phổi là bệnh lý thường gặp và là nguyên nhân chính gây tử vong ở trẻ em. Vi khuẩn là nguyên nhân quan trọng gây viêm phổi ở trẻ, trong đó *Mycoplasma pneumonia* (Mp) là nguyên nhân thường gặp gây viêm phổi ở trẻ lớn.

Mục tiêu: Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và nhận xét kết quả điều trị bằng macrolid ở bệnh nhi viêm phổi do Mp có mang gen kháng macrolid điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương năm 2018.

Phương pháp: Nghiên cứu 28 bệnh nhân viêm phổi do Mp có mang gen kháng macrolid trong thời gian từ tháng 6 năm 2018 đến tháng 12 năm 2018.

Kết quả: Bệnh gặp ở nam và nữ với tỉ lệ gần ngang nhau (53.67% với 46.4%). Tuổi nhập viện trung bình $49,6 \pm 22,2$ tháng tuổi. Các triệu chứng lâm sàng hay gặp ho, sốt (>90%), thờnhanh (42.9%), khô khè (32.1%), rút lõm lồng ngực (17.9%). 78.6% trẻ nhập viện không có triệu chứng suy hô hấp. Các triệu chứng cận lâm sàng hay gặp là tăng bạch cầu (64.3%), tăng CRP (71.4%). Tổn thương trên chẩn đoán hình ảnh hay gặp nhất là đông đặc nhu mô phổi (60.7%), bên phải hay gặp (42.9%). Tỉ lệ đồng nhiễm với vi khuẩn điển hình khác gây viêm phổi là 7.1%. Thời gian nằm viện trung bình $9,6 \pm 5,6$ ngày. Đáp ứng với điều trị macrolid ở 46.4%.

Kết luận: Trẻ nhập viện chủ yếu là ở nhóm trẻ dưới 6 tuổi, với các triệu chứng ho, sốt, thờnhanh, khô khè. Phần lớn trẻ không suy hô hấp, gần 50% số trẻ còn đáp ứng điều trị macrolid.

Từ khóa: viêm phổi, *Mycoplasma pneumonia*, gen kháng macrolid

I. Đặt vấn đề

Theo báo cáo của Tổ chức Y tế thế giới năm 2006, trẻ em dưới 5 tuổi ở các nước đang phát triển, nhiễm khuẩn hô hấp dưới cấp tính đứng hàng đầu trong các nguyên nhân gây tử vong

ở lứa tuổi này. Ở trẻ em, tỷ lệ mắc viêm phổi vi khuẩn khá cao, chiếm gần 50% [1-3]. Trong đó, *Mycoplasma pneumonia* (Mp) là vi khuẩn thường gặp gây viêm phổi ở trẻ lớn [4-7]. Trong năm 2015 ước tính có khoảng 16% trường hợp viêm phổi do Mp trẻ từ 5-10 tuổi và chiếm đến 23% ở nhóm trẻ > 10 tuổi. Việc nghiên cứu và cập nhật tình hình viêm phổi do Mp có mang gen kháng macrolid tại các đơn vị điều trị về

* Tác giả liên hệ

E-mail address: lehonghanhbvnh@yahoo.com

<https://doi.org/10.47973/jprp.v5i3.317>

hô hấp là rất cần thiết. Đặc biệt khi macrolid vẫn là thuốc đầu tay trong điều trị viêm phổi do Mp và đã có tới trên 50% Mp kháng macrolid theo số liệu thống kê ở Châu Á [8,9]. Chính vì thế, chúng tôi tiến hành đề tài với mục tiêu sau: **“Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và nhận xét kết quả điều trị bằng macrolid ở trẻ viêm phổi do *Mycoplasma pneumonia* có mang gen kháng macrolid”.**

II. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Bao gồm các bệnh nhân (BN) từ 12 tháng đến 15 tuổi nhập viện tại Bệnh viện Nhi Trung ương được chẩn đoán viêm phổi do *Mycoplasma pneumonia* có mang gen kháng macrolid trong thời gian từ 01/06/2018 - 31/12/2018.

❖ Tiêu chuẩn viêm phổi theo WHO (2014):

+ Có viêm phổi: Ho hoặc khó thở kèm theo một trong các dấu hiệu (thở nhanh, rút lõm lồng ngực, nghe phổi có bất thường).

+ Có dấu hiệu nặng: Có 1 trong các dấu hiệu (tím trung ương hoặc độ bão hòa oxy qua da $SpO_2 < 90\%$, hoặc khó thở nặng: thở rên, rút lõm lồng ngực nặng, hoặc có dấu hiệu nguy hiểm toàn thân: bỏ bú hoặc không uống được, li bì khó đánh thức, co giật...)

❖ Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm phổi do *Mycoplasma pneumonia* có mang gen kháng macrolid:

o Xét nghiệm có dấu ấn của Mp trong dịch tiết đường hô hấp (dịch tỵ hầu, dịch nội khí quản, PCR (polymerase chain reaction) dương tính và trong máu (IgM-Mp dương tính) tại khoa Vi sinh và khoa Nghiên cứu Sinh học phân tử các bệnh truyền nhiễm Bệnh viện Nhi Trung ương [4].

o Phân lập được gen kháng macrolid của Mp

❖ Tiêu chuẩn loại trừ: Viêm phổi không do Mp và gia đình không hợp tác nghiên cứu

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Thiết kế mô tả loạt ca bệnh tiền cứu

2.2.2. Cỡ mẫu: Cỡ mẫu thuận tiện

2.2.3. Cách thức nghiên cứu: Bệnh nhi nội trú làm xét nghiệm PCR Mp và phân lập gen kháng macrolid của Mp được lấy từ các dịch hô hấp tại thời điểm nhập viện. Mẫu bệnh phẩm làm xét nghiệm IgM Mp được lấy trong máu 1 lần, tại thời điểm nhập viện.

Xử lý số liệu: Sử dụng phần mềm thống kê y học SPSS 20.0.

2.2.4. Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu (NC) đã được phê duyệt bởi Hội đồng đạo đức của Bệnh viện Nhi Trung ương.

III. Kết quả nghiên cứu

Trong thời gian nghiên cứu, có 28 bệnh nhi viêm phổi do Mp có mang gen kháng macrolid.

3.1. Một số đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu:

3.1.1. Đặc điểm dịch tễ: Tỷ lệ nam: 53.6%, nữ: 46.4%. Tuổi trung bình: 49.6 ± 22.2 tháng; nhỏ tuổi nhất: 12 tháng, lớn nhất là 7 tuổi (88 tháng)

3.1.2. Lí do vào viện: Lí do chính khiến trẻ đi khám là ho (96.4%) và sốt (92.9%); các triệu chứng khác như khó thở (10,7%), khò khè (7.1%), thở nhanh (3.6%). Ngoài ra có các lí do khác như: mệt mỏi, ăn kém, đau đầu, rối loạn tiêu hóa.

3.1.3. Tiền sử mắc bệnh: Có 67.9% trẻ khỏe mạnh, có 21.4% trẻ mắc bệnh hô hấp (viêm phổi nhiều lần, ho khò khè nhiều đợt). Ngoài ra, cũng gặp các bệnh nền khác như tim bẩm sinh, Down, áp xe cơ.

3.1.4. Thời gian bị bệnh trung bình trước vào viện: 6.7 ± 3.4 ngày, sớm nhất sau 3 ngày; chậm nhất, sau 19 ngày mới được chuyển lên Bệnh viện Nhi Trung ương.

3.2. Triệu chứng lâm sàng

3.2.1. Triệu chứng toàn thân

Bảng 1. Triệu chứng toàn thân

Triệu chứng	Số BN	Tỷ lệ %	Triệu chứng	Số BN	Tỷ lệ %
Sốt	14	50%	Phát ban	1	3.6%
Tím tái	1	3.6%	Thiếu máu	1	3.6%
Kích thích	1	3.6%	Suy dinh dưỡng	3	10.7%
Co giật	1	3.6%			

Nhận xét: Sốt là triệu chứng hay gặp nhất, các triệu chứng nặng khác như tím, co giật, kích thích, phát ban, thiếu máu, suy dinh dưỡng ít gặp.

3.2.2. Triệu chứng hô hấp

Bảng 2. Triệu chứng hô hấp

Triệu chứng	Số BN	Tỷ lệ %	Triệu chứng	Số BN	Tỷ lệ %
Thở nhanh	12	42.9%	Nghe phổi bình thường	13	46.4%
Khò khè	9	32.1%	Giảm thông khí 1 bên phổi	3	10.7%
Rút lõm lồng ngực	5	17.9%	Ran ẩm nhỏ hạt	6	21.4%
Hội chứng 3 giảm	1	3.6%	Ran phế quản	5	17.9%

Nhận xét: Thở nhanh và nghe phổi bình thường là triệu chứng hay gặp. Có 78.6% trẻ không suy hô hấp.

3.2.3. Các triệu chứng ngoài phổi

STT	Triệu chứng tại cơ quan	Các bất thường
1	Tim mạch	<ul style="list-style-type: none"> Có 46.4% bệnh nhi có nhịp tim nhanh Không có BN nào suy tim cấp, tim to hay tràn dịch màng tim
2	Tiêu hóa	<ul style="list-style-type: none"> Rối loạn tiêu hóa gặp trong 7.1% Nôn: 7.1% Đau bụng: 3.6% Không có BN nào tiêu chảy
3	Tai mũi họng	<ul style="list-style-type: none"> Có 32.1% BN được khám tai mũi họng, trong đó: 25% BN viêm họng, viêm amydal 7.1% BN viêm tai giữa

3.3. Xét nghiệm cận lâm sàng

3.3.1. *Xét nghiệm máu*: Bạch cầu tăng (trị số trung bình 14 G/l) trong 64.3%. Ngoài ra, có 85.7% BN không thiếu máu và 14.3% BN thiếu máu nhẹ. CRP tăng (trị số trung bình 42 mg/l) trong 71.4%

3.3.2. *Vi sinh học*: Có 7.1% BN đồng nhiễm với vi khuẩn điển hình khác như phế cầu, Hemophilus influenza tuýp B.

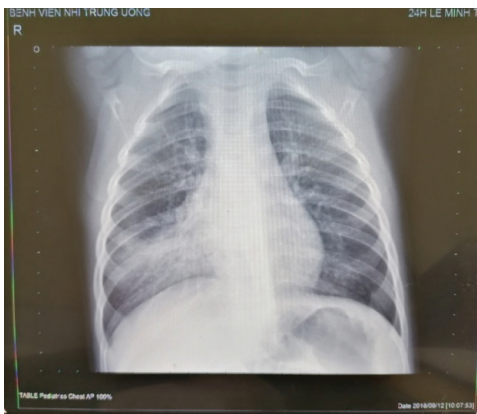
3.3.3. *Sinh học phân tử*: Phát hiện 3 đột biến điểm trên 23sRNA gây kháng macrolid.

3.3.4. *Chẩn đoán hình ảnh*:

Bảng 3. Đặc điểm tổn thương phổi trên chẩn đoán hình ảnh

Đặc điểm	Số BN	Tỷ lệ %	Đặc điểm	Số BN	Tỷ lệ %
Đông đặc	17	60.7%	Tràn dịch màng phổi	2	7.1%
Mờ rón phổi cạnh tim hai bên	4	14.3%	Mờ nhu mô lan tỏa hai bên phổi	1	3.6%
Dày thành phế quản	4	14.3%	Vị trí bên phải	12	42.9%
Co gập	1	3.6%			

Nhận xét: Đông đặc nhu mô phổi hay gặp nhất. Vị trí tổn thương hay gặp bên phải nhất 42.9%, bên trái 25%, hai bên 32.1%



Ảnh 1. X-quang phổi:
mờ phổi phải



Ảnh 2. Siêu âm màng phổi:
đông đặc nhu mô phổi trái

3.4. Điều trị

Ngày điều trị trung bình: 9.6 ± 5.6 ngày, ít nhất là 3 ngày, dài nhất là 28 ngày.

Điều trị cụ thể BN khỏi khi điều trị bằng Macrolid (Azithromycin, Clarithromycin) 46.4%, BN điều trị Macrolid không đỡ, phải đổi sang Quinolon là: 42.9%. Có 10.7% bệnh nhi được điều trị bằng Quinolon từ khi nhập viện. Kết quả điều trị: 100% bệnh nhi khỏi bệnh

IV. Bàn luận

4.1. Đặc điểm dịch tễ

Tuổi trung bình: Trong nghiên cứu của chúng tôi, trẻ có độ tuổi trung bình là 49.6 ± 22.2 tháng; nhỏ tuổi nhất: 12 tháng, lớn nhất là 7 tuổi (88 tháng). Theo các NC của Principi N, Atkinson TP, Benet T và cộng sự, viêm phổi cộng đồng do Mp thì thường gặp hơn khi trẻ ở độ tuổi đi học (từ 6 - 18 tuổi) và ít gặp hơn ở nhóm trẻ chưa đi học (< 6 tuổi) [1,2]. Trong NC của chúng tôi số BN < 6 tuổi là 23/28 BN (82.1%) chiếm ưu thế. Tuy nhiên, cỡ mẫu của chúng tôi chưa đủ lớn.

4.2. Tiền sử mắc bệnh:

NC của chúng tôi ghi nhận 21.4% trẻ có tiền sử mắc bệnh hô hấp và 3.6% trường hợp có tiền sử bệnh tim mạch.

4.3. Đặc điểm lâm sàng

4.3.1. *Cơ giật*: Trong NC của chúng tôi, có 1 BN cơ giật khi vào viện. Tuy nhiên, đó là tình trạng cơ giật do sốt cao, khi hết sốt, BN trở về bình thường. BN đã ra viện, không có di chứng gì. Theo Bitnun A, viêm não là triệu chứng thần kinh phổ biến nhất ở trẻ và hiếm khi gây tử vong [1].

4.3.2. *Ban trên da*: Trong NC của chúng tôi, phát ban gặp ở 1 BN, chiếm 3.6%. Theo Meyer Sauter PM, tổn thương da có thể gặp đến 25% trong các nhiễm trùng do Mp. Các biểu hiện da hầu hết là ban không đặc hiệu, hoặc hội chứng Steven-Johnson, bao gồm viêm niêm mạc có liên quan đến Mp.

4.3.3. *Triệu chứng tai mũi họng*: Trong NC này, có 25% BN viêm họng, viêm amygdal; 7.1% BN viêm tai giữa cấp. Triệu chứng viêm hầu họng cũng được ghi nhận trong NC

của Ordon, thường gặp hơn ở nhóm trẻ lớn so với nhóm trẻ nhỏ, lần lượt là 17% với 6% [9].

4.3.4. *Triệu chứng hô hấp*: NC cho thấy có gần 50% (46.4%) các BN viêm phổi do Mp khi khám phổi, nghe phổi bình thường, không ran. Điều này cũng phù hợp với NC của Ordon năm 2019 có đến 51% BN viêm phổi được chẩn đoán dựa trên X-quang phổi (194/332 trẻ) [9].

4.3.5. *Triệu chứng tim mạch*: NC đã chỉ ra, BN có nhịp tim nhanh so với tuổi chiếm 46.4%. Tuy nhiên, không có BN tim to, tràn dịch màng tim hay suy tim cấp. Theo Narita M và Paz A, các triệu chứng tim mạch do Mp gồm huyết khối nội mạch, viêm cơ tim hoặc bệnh Kawasaki [8].

4.4. Đặc điểm cận lâm sàng

4.4.1. *Xét nghiệm máu*: Trong NC này, tỉ lệ BN viêm phổi Mp có tăng bạch cầu là 64.3%; Tỉ lệ BN có thiếu máu nhẹ là 14.3%. CRP tăng trong 71.4% trường hợp.

4.4.2. *Chẩn đoán hình ảnh*: Trong NC của chúng tôi, tổn thương hay gặp nhất của BN viêm phổi do Mp là đông đặc nhu mô phổi, chiếm 60.7%. Nhận định này cũng phù hợp với kết quả NC của Gordon, đông đặc nhu mô phổi là biểu hiện X-quang thường gặp nhất ở cả hai nhóm, nhưng phổ biến hơn ở nhóm trẻ lớn (81% với 67%; $P = 0.03$) [9].

4.4.3. *Vi sinh học về tình trạng đồng nhiễm vi khuẩn*: Trong NC này, có 7.1% BN viêm phổi do Mp có đồng nhiễm vi khuẩn khác. Tình trạng đồng nhiễm vi khuẩn trong viêm phổi do Mp, cũng đã được ghi nhận với tỉ lệ 8% và

10% trong nghiên cứu của Ordon ở hai nhóm trẻ nhỏ và lớn [9].

4.5. Điều trị:

Trong NC này, 42.9% BN không đáp ứng với điều trị bằng macrolid, đã phải đổi sang điều trị bằng Quinolon. Thời gian điều trị trung bình: NC này đã chỉ ra, ngày điều trị trung bình là 10 ngày (4-16 ngày). Trong NC của Ordon, thời gian trung bình điều trị nội trú cho BN nhỏ < 6 tuổi là 5 ngày (3-7 ngày) và trẻ lớn là 4 ngày (2-5 ngày) [9].

Kết quả điều trị: Trong NC của chúng tôi, 1 BN phải điều trị tại khoa Hồi sức cấp cứu và thở máy, chiếm 3.6%. BN này sau đó hồi phục hoàn toàn, đưa tỉ lệ khỏi bệnh lên 100%. Trong NC của Ordon, tỉ lệ trẻ viêm phổi Mp phải nhập viện tại khoa Hồi sức cấp cứu là 5%, tỉ lệ trẻ phải thở máy là 4% [9].

V. Kết luận

Trẻ viêm phổi do Mp có mang gen kháng macrolid nhập viện chủ yếu là ở nhóm trẻ dưới 6 tuổi, với các triệu chứng ho, sốt, thở nhanh, khô khè, hơn ¾ trẻ nhập viện không có triệu chứng suy hô hấp. Các triệu chứng cận lâm sàng hay gặp là tăng bạch cầu và tăng CRP. Tổn thương trên chẩn đoán hình ảnh hay gặp nhất là đông đặc nhu mô phổi, hay gặp ở bên phải hơn. Tỉ lệ đồng nhiễm với vi khuẩn điển hình khác gây viêm phổi là 7.1%. Thời gian nằm viện trung bình $9,6 \pm 5,6$ ngày. 46.4% số trẻ còn đáp ứng điều trị macrolid.

Tài liệu tham khảo

- [1] Atkinson TP, Waites KB. Mycoplasma pneumoniae infection in childhood. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33(1):92-94. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000171>.
- [2] Benet T, Sanchez Picot V, Messaoudi M et al. Microorganisms associated with pneumonia in children < 5 years of age in developing and emerging countries: the GABRIEL pneumonia multicenter, prospective, case-control study. *Clin Infect Dis* 2017;65(4):604-612. <https://doi.org/10.1093/cid/cix378>.
- [3] Carrim M, Wolter N, Benitez AJ et al. Epidemiology and molecular identification and characterization of Mycoplasma pneumonia, South Africa, 2012-2015. *Emerg Infect Dis* 2018;24(3):506-513. <https://doi.org/10.3201/eid2403.162052>
- [4] Krafft C, Christ C. Mycoplasma Pneumonia in Children and Adolescents. *Pediatr Rev* 2020;41(1):12-19. <https://doi.org/10.1542/pir.2018-0016>
- [5] Jain S, Williams DJ, Arnold SP et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S children. *N Engl J Med* 2015;372(9):835-845. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1405870>.
- [6] Kutty PK, Jain S, Taylor TH et al. Mycoplasma pneumonia among children hospitalized with community-acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis* 2019;68(1):5-12. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy419>.
- [7] Meyer Sauter PM, Unger WW, Nadal D et al. Infection with and carriage of Mycoplasma pneumonia in children. *Front Microbiol* 2016;7:329. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00329>.
- [8] Narita M. Classification of extrapulmonary manifestations due to Mycoplasma pneumonia infection on the basis of possible pathogenesis.

Front Microbiol 2016;7:23. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00023>.

[9] Gordon O, Oster Y, Michael-Gayego A et al. The clinical presentation of pediatric

Mycoplasma pneumonia infections – A single Center Cohort. *Pediatr Infect Dis J* 2019;38(7):698-705. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002291>.