



CASE RECORDS of the MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL

Founded by Richard C. Cabot
Eric S. Rosenberg, M.D., *Editor*
David M. Dudzinski, M.D., Meridale V. Baggett, M.D., Kathy M. Tran, M.D.,
Dennis C. Sgroi, M.D., Jo-Anne O. Shepard, M.D., *Associate Editors*
Emily K. McDonald, Tara Corpuz, *Production Editors*



Case 18-2021: Bệnh nhân nam 81 tuổi vào viện vì ho, sốt và khó thở

Kathryn A. Hibbert, M.D., Reece J. Goiffon, M.D., Ph.D.,
and Annemarie E. Fogerty, M.D.

BỆNH SỬ

Dịch: Bs. Hoàng Nam

Từ khoa y (K.A.H., A.E.F.) và chẩn đoán hình ảnh (R.J.G.), Bệnh viện đa khoa Massachusetts và Khoa y (K.A.H., A.E.F.) và chẩn đoán hình ảnh (R.J.G.), Trường y Harvard, Boston

N Engl J Med 2021;384:2332-40.

DOI: 10.1056/NEJMcpc2100283 Copyright
© 2021 Massachusetts Medical Society.

Bác sĩ Matthew J. Emmett (khoa y): Bệnh nhân nam 81 tuổi vào viện với tình trạng sốt, ho và khó thở trong đợt đại dịch covid19, gây hội chứng suy hô hấp cấp nặng do coronavirus 2 ((SARS-CoV-2).

Cách nhập viện 3 ngày, bệnh nhân thấy mình không khỏe, có sốt và ho. Sáng cùng ngày nhập viện, bệnh nhân thấy khởi phát khó thở khi nghỉ ngơi và cả khi gắng sức. Kèm theo đau ngực sau xương ức trái, càng nặng thêm lúc hít thở sâu và khi nằm xuống. Con trai gọi cấp cứu và chuyển bệnh nhân đến khoa cấp cứu bệnh viện để đánh giá thêm.

Trên đường đến bệnh viện, bệnh nhân nói đau ngực liên tục và khó thở. Con trai nói là cách 2 ngày nhập viện, bệnh nhân bị ngã ở nhà nhưng không nhớ là mình bị ngã và con trai bệnh nhân cũng không đưa thêm thông tin chi tiết về tính chất và hoàn cảnh lúc ngã. Bệnh nhân nói là không đau bụng, không đau tay, không đau chân, không đau háng và không đau đầu.

Bệnh nhân có tiền sử tăng huyết áp. Trong lần đánh giá ho trước đây, bác sĩ nói rằng bệnh nhân bị bệnh phổi “lạm phổi bị đông đặc”. Trước khi khởi phát các triệu chứng hiện giờ, bệnh nhân đi dạo hàng ngày mà không khó thở. Bệnh nhân uống thuốc huyết áp không rõ loại. Bệnh nhân không hút thuốc lá, không dùng chất kích thích và không uống rượu bia. Bệnh nhân sống cùng vợ trong 1 căn hộ.

Khám lâm sàng, nhiệt độ 37.9°C, huyết áp 157/95 mmHg, mạch 112 lần/phút, nhịp thở 30 lần/phút, SpO₂ 91% (khí trời). Cho bệnh nhân thở cannula mũi 4 lít/phút thì nhịp thở giảm 28 lần/phút và SpO₂ tăng 96%. Chỉ số khối cơ thể BMI (cân nặng chia bình phương chiều cao) là 22.8 kg/m². Thấy các cơn co rút vùng thượng đòn. Nghe rales nhỏ thì hít vào ở đáy phổi.

Tiếng tim đều, nhịp nhanh không âm thổi. Sờ vào thành ngực không đau và không phù chân. Kết quả xét nghiệm trong Bảng 1.

Bác sĩ Reece J. Goiffon: hình chụp cầm tay Xquang ngực trước sau cho thấy vùng bóng mờ loang lổ 2 bên ở phổi trái rộng hơn ở phổi phải, ưu thế vùng ngoại vi dưới phổi và tương đối thưa thớt ở vùng quanh rốn phổi (Hình 1). Những đám mờ này xếp chồng lên lẫn nhẹ phế quản đỉnh và hai bên đáy phổi và các đám mờ dạng lưới đáy phổi 2 bên. Xquang vùng chậu không có gãy xương.

Bác sĩ Emmett: Điện tâm đồ ghi nhận nhịp nhanh xoang. Lấy mẫu máu để nuôi cấy và miếng gạc mũi họng được gửi đi làm xét nghiệm SARS-CoV-2 RNA. Cho bệnh nhân nhập viện, sử dụng Azithromycin và ceftriaxone.

Khi đến tầng khóa y, bệnh nhân lâm vào tình trạng suy hô hấp, với nhịp thở 40 lần/phút và SpO₂ 86% (thở O₂ qua cannula mũi 4lít/phút). Bệnh nhân bức rức và vật vã, đi quanh giường và cố gắng ngồi dậy, bệnh nhân được ghi nhận đau ngực kiểu màng phổi nặng. Điều chỉnh tốc độ oxy là 5 lít/phút, tiêm tĩnh mạch morphin. Điện tâm đồ ghi nhận nhịp nhanh xoang.

Thực hiện xét nghiệm chẩn đoán.

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

Bác sĩ Kathryn A.Hibbert: bệnh nhân nam 81 tuổi này có tiền sử tăng huyết áp và có thể mắc bệnh phổi mạn tính biểu hiện sốt, ho, khởi phát khó thở cấp tính và đau ngực khu trú kiểu màng phổi. Đánh giá bệnh nhân có thở nhanh, nhịp tim nhanh, giảm oxy máu và dấu hiệu tăng nhịp thở. Chẩn đoán hình ảnh ghi nhận đám mờ ngoại vi hai bên phổi. Tiến triển lâm sàng của bệnh nhân cũng đáng lo ngại với quá trình giảm oxy máu và khó thở trong nhiều giờ sau khi nhập viện. Tổng hợp lại các đặc điểm trên chỉ ra bệnh nhân bị hội chứng viêm phổi nặng tiến triển rất nhanh, đây là điểm khởi đầu chẩn đoán phân biệt.

Bảng 1. Kết quả xét nghiệm.*

Biến số	Khoảng tham chiếu ở người lớn	Kết quả
Natri (mmol/liter)	135–145	138
Kali (mmol/liter)	3.4–4.8	3.8
Clo (mmol/liter)	100–108	99
CO ₂ (mmol/liter)	23.0–31.9	18
Urea nitrogen (mg/dl)	8–25	17
Creatinine (mg/dl)	0.60–1.50	1.0
Glucose (mg/dl)	70–110	118
Lactic acid (mmol/liter)	0.5–2.0	3.5
AST Alanine aminotransferase (U/liter)	10–55	70
ALT Aspartate aminotransferase (U/liter)	10–40	128
Alkaline phosphatase (U/liter)	45–115	128
Bilirubin toàn phần (mg/dl)	0.0–1.0	1.7
Bilirubin trực tiếp (mg/dl)	0.0–0.4	0.5
Albumin (g/dl)	3.3–5.0	3.5
Hematocrit (%)	36–46	44.5
Hemoglobin (g/dl)	12–16	15
Số lượng bạch cầu (per μ l)	4500–11,000	11,920
Số lượng thành phần (per μ l)		
Neutrophils	1800–7700	10,100
Lymphocytes	1000–4800	850
Monocytes	200–1200	600
Eosinophils	0–900	40
Bạch cầu hạt chưa trưởng thành	0–100	280
Số lượng tiểu cầu (per μ l)	150,000–400,000	179,000
Prothrombin time (sec)	11.5–14.5	14.7
Prothrombin-time international normalized ratio (INR)	0.9–1.1	1.2
D-dimer (ng/ml)	<500	>10,000
Fibrinogen (mg/dl)	150–400	679
Ferritin (μ g/liter)	20–300	1760
Lactate dehydrogenase (U/liter)	110–210	1340
C-reactive protein (mg/liter)	<8	185
Tốc độ hồng cầu lắng (mm/hr)	0–13	84
Creatine kinase (U/liter)	60–400	1607
N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (pg/ml)	0–1800	495
troponin T độ nhạy cao (ng/liter)	0–14	62

* To convert the values for urea nitrogen to millimoles per liter, multiply by 0.357. To convert the values for creatinine to micromoles per liter, multiply by 88.4. To convert the values for glucose to millimoles per liter, multiply by 0.05551. To convert the values for lactic acid to milligrams per deciliter, divide by 0.1110. To convert the values for bilirubin to micromoles per liter, multiply by 17.1.

† Reference values are affected by many variables, including the patient population and the laboratory methods used. The ranges used at Massachusetts General Hospital are for adults who are not pregnant and do not have medical conditions that could affect the results. They may therefore not be appropriate for all patients.



Hình 1: Xquang ngực

Hình Xquang ngực cầm tay trước sau cho thấy đám mờ khí loãng lỗ ở phổi trái lan rộng hơn phổi phải. Đám mờ chủ yếu nằm ở ngoại vi, thưa thớt ở vùng quanh rốn phổi (dấu cánh dơi ngược). Đám mờ dạng lưới đáy phổi có dẫn nhẹ phế quản ở đỉnh và đáy phổi.

Hội chứng viêm phổi không nhiễm trùng

Những nguyên nhân hội chứng viêm phổi không chỉ giới hạn ở viêm phổi nhiễm trùng mà còn bao gồm vô số các bệnh khác như viêm phổi hít, phù phổi do tim, ung thư, viêm mạch (có hay không có xuất huyết), xuất huyết phế nang lan tỏa hay một nhóm bệnh phổi kẽ. Vài bệnh này có đặc điểm giống hết một quá trình viêm nhiễm. Tuy nhiên bệnh sử lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh làm nhiều nguyên nhân liệt kê ở trên không thể gây ra hội chứng viêm phổi.

Viêm phổi hít luôn cần xem xét trên bệnh nhân giảm oxy máu và có đám mờ trên phim xquang, đặc biệt bệnh nhân lớn tuổi. Tuy nhiên, bệnh sử không gợi ý cho thấy chứng khó nuốt, bệnh trào ngược dạ dày thực quản có ý nghĩa lâm sàng. Ngoài ra, phân bố ngoại vi đậm độ xquang không điển hình của thì hít vào, thường biểu hiện là đám mờ vùng phụ của phổi.

Phù phổi do tim có đặc điểm điển hình là khó thở, giảm oxy máu và đám mờ 2 bên. Tuy nhiên, các thâm nhiễm liên quan phù phổi do tim luôn thường quanh rốn phổi và lan ra ngoại vi.

Ngoài ra, bệnh nhân này không có triệu chứng đồng phát như tăng cân, phù chân, đau bụng, khó thở hay khó thở kịch phát về đêm, đều là đặc điểm kinh điển của suy tim. Bệnh sử có sốt cũng không phù hợp với phù phổi do tim.

Ung thư tiến triển nhanh như u lympho có thể giống nhiễm trùng khi có triệu chứng toàn thân và đám mờ khu trú. Tuy nhiên, nhịp độ và mức độ diễn tiến của bệnh nhân xảy ra trong 3 ngày, đây là thời gian không điển hình gây ung thư, đặc biệt bệnh nhân nói là không có triệu chứng bán cấp như sụt cân không chủ ý.

Viêm mạch và xuất huyết phế nang lan tỏa (viêm) có thể giống quá trình đồ đầy phế nang như viêm phổi phù và viêm phổi nhiễm trùng, không phải lúc nào cũng kèm ho ra máu và có thể kèm theo sốt và triệu chứng toàn thân. Bệnh nhân này có các dấu hiệu viêm nhiễm, bao gồm protein C phản ứng (CRP) và tốc độ máu lắng nhưng không có đặc điểm trong bệnh sử hay khám lâm sàng gợi ý viêm mạch hoặc xuất huyết. Mặc dù khá quan trọng để cân nhắc các nguyên nhân không nhiễm trùng của viêm phổi, nhưng việc không có các đặc điểm gợi ý trên bệnh nhân làm giảm khả năng mắc những bệnh này. Các khả năng này nên được duy trì trong chẩn đoán phân biệt nếu không tìm được nguyên nhân nào khác.

Bệnh phổi kẽ

Bệnh nhân nó tiền sử có bệnh “làm phổi bị đông đặc” và vì thế bệnh phổi kẽ được đặc biệt lưu ý. Có nhiều nguyên nhân gây bệnh phổi kẽ, gồm không rõ nguyên nhân (tự miễn) như viêm phổi kẽ cấp tính và xơ phổi vô căn, các bệnh liên quan phơi nhiễm như viêm phổi quá mẫn và viêm phổi do thuốc, và các bệnh liên quan chẩn đoán cụ thể như sarcoidosis. Trong số các bệnh phổi kẽ, những bệnh dễ nhầm lẫn với viêm phổi truyền nhiễm cấp tính gồm viêm phổi kẽ cấp tính (dạng tự miễn của hội chứng nguy ngập hô hấp cấp ARDS), viêm phổi tổ chức hóa không rõ nguyên nhân (dạng tự miễn của viêm phổi tổ chức) và viêm phổi do tăng bạch cầu ái toan cấp tính



không có dấu hiệu trên hình ảnh học cho thấy tình trạng xơ hóa mãn tính và bệnh nhân không tồn tại đồng thời bệnh thấp khớp liên quan viêm phổi kẽ không đặc hiệu. Viêm phổi kẽ cấp tính và viêm phổi tổ chức hóa không rõ nguyên nhân là những chẩn đoán thực hiện khi đã loại trừ nhiễm trùng, kể từ khi biểu hiện triệu chứng và thậm chí các dạng mô học của tổn thương phế nang lan tỏa và viêm phổi tổ chức, 2 dạng này thường thấy khi bị nhiễm trùng. Vì thế, 2 chẩn đoán này nên cân nhắc chỉ khi đánh giá ban đầu về nhiễm trùng được thực hiện. Viêm phổi do tăng bạch cầu ái toan cấp tính có thể biểu hiện đám mờ loang lổ ở ngoại vi như đã thấy trên phim xquang ngực của bệnh nhân và chẩn đoán yêu cầu tìm thấy bạch cầu ái toan vượt trội trên phim rửa phế quản phế nang. Tuy nhiên, đặc điểm nhân khẩu học về viêm phổi do tăng bạch cầu ái toan cấp tính không tương xứng bệnh nhân này, mặc dù loại viêm phổi này thường được chẩn đoán ở nam nhiều hơn nữ, độ tuổi trung bình để chẩn đoán là 20-40. Do đó, bệnh phổi kẽ dường như không phải nguyên nhân gây hội chứng viêm phổi cấp tính trên bệnh nhân này.

Viêm phổi nhiễm trùng

Như đã đề cập, chẩn đoán khả thi nhất trên bệnh nhân này là viêm phổi cộng đồng. Chẩn đoán phân biệt viêm phổi cộng đồng rất bao la và trong nhiều trường hợp, có thể không xác định được mầm bệnh. Tuy nhiên, điều trị theo kinh nghiệm nên nhắm vào các mầm bệnh phổ biến nhất như viêm phổi Mycoplasma, loài legionella và viêm phổi Chlamydia. Điều quan trọng là phải ghi nhớ các đặc điểm dịch tễ của virus đường hô hấp (như cúm mùa) để cân nhắc phù hợp loại virus gây viêm phổi. Bệnh nhân này ở Boston trong suốt mùa xuân 2020, khi mà đại dịch Covid19 đã hiện diện đáng kể và số bệnh nhân nhập viện gia tăng nhanh chóng. Bệnh nhân cũng cũng có các xét nghiệm được ghi nhận trên bệnh nhân covid19, gồm giảm lympho và tăng D-Dimer, ferritin và CRP và tốc độ lắng của hồng cầu. Với những phát hiện trên xquang

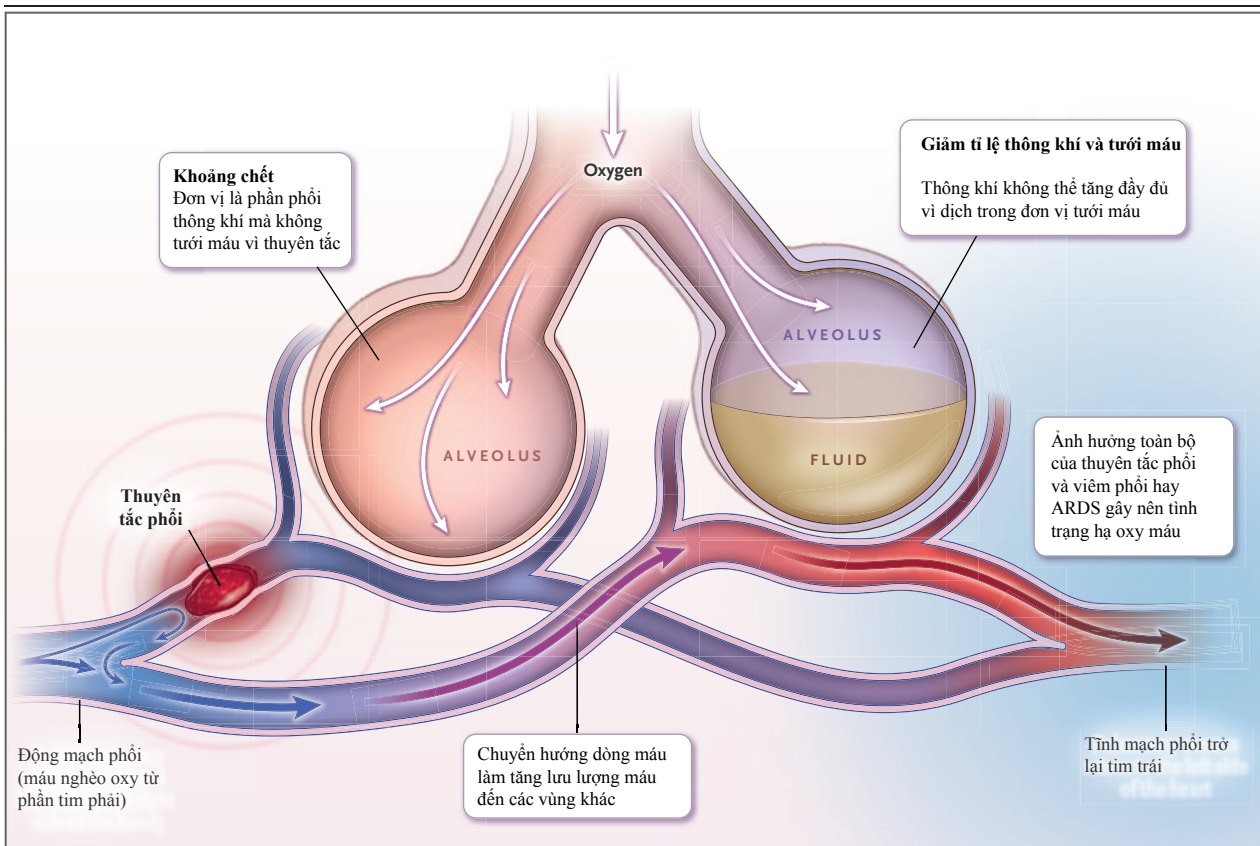
của bệnh nhân - bóng mờ loang lổ ngoại vi - SARS-CoV-2 là mầm bệnh lây nhiễm có khả năng xảy ra cao nhất.

Những nguyên nhân khác

Theo nhiều cách, bệnh sử và khám lâm sàng bệnh nhân phản ánh những gì chúng ta nhận định về đặc điểm diễn hình của Covid19 - sốt, ho, giảm oxy máu, bóng mờ loang lổ ngoại biên và những bất thường trên kết quả xét nghiệm. Tuy nhiên, mô tả về tình trạng khó thở nặng và khởi phát đau ngực khu trú kiểu màng phổi, mặc dù không đặc trưng, nên khơi gợi mối quan tâm về thuyên tắc phổi cấp tính trong bất kì bệnh cảnh lâm sàng nào.

Nếu tôi đứng khi nói bệnh nhân bị viêm phổi do covid19, quá trình giảm nhanh chóng oxy máu cho thấy tình trạng ARDS có thể tiến triển như là biến chứng của viêm phổi do Covid19. Định nghĩa Berlin của ARDS bao gồm tỉ lệ của phân áp oxy máu động mạch (PaO₂) với phân lượng Oxy hít vào (FiO₂) là 300mmHg trở xuống và áp lực dương cuối kì thở ra ít nhất 5 cmH₂O. Tuy nhiên, diễn tiến lâm sàng của bệnh nhân đang xấu đi thì đáng lo ngại và tỉ lệ PaO₂/FiO₂ cho thấy bệnh nhân đạt ngưỡng giảm oxy máu nếu đo được khí máu động mạch. Biến chứng bao gồm tiến triển thuyên tắc phổi có thể một phần giải thích tình trạng thiếu oxy máu. Thực tế, cơ chế giảm oxy máu trong các bệnh phổi này hiệp đồng với nhau và có thể làm nặng thêm hạ oxy máu ngoài tác động độc lập của từng bệnh.

Cơ chế hạ oxy máu liên quan ARDS gồm shunt (sự tưới máu của những đơn vị phổi không được thông khí) và giảm tỉ lệ thông khí - tưới máu trên những vùng nhất định của phổi, theo đó mức độ thông khí tương xứng với mức độ tưới máu, cả 2 cơ chế này đều dẫn đến giảm oxy máu mao mạch phổi, cũng như giảm oxy máu toàn thân. Cơ chế chính của hạ oxy máu trên những bệnh nhân có thuyên tắc phổi có ý nghĩa lâm sàng cũng là tỉ lệ thông khí- tưới máu thấp. Khi cục máu đông gây tắc nghẽn dòng máu tới 1 phần của phổi, phần phổi không được tưới máu gọi là khoảng chết (thông khí mà không tưới máu), và cung lượng tim được chuyển hướng đến phần còn lại của phổi. Kết quả là phổi không bị ảnh hưởng sẽ gia tăng tưới máu (với giả định không có suy thất phải có ý nghĩa



Hình 2. Ảnh hưởng toàn bộ của thuyên tắc phổi và hội chứng nguy ngập hô hấp cấp tính.

Tắc mạch máu phổi do cục máu đông làm các đơn vị phổi được thông khí nhưng không được tưới máu - gọi là khoảng chết. Khoảng chết giảm hiệu quả thông khí trên phút nhưng bản thân nó không gây hạ oxy máu. Tuy nhiên, khi một phần mạch máu phổi bị tắc nghẽn và cung lượng tim bảo tồn, lưu lượng máu động mạch phổi được hướng đến các vùng phổi còn lại. Để duy trì tỉ lệ thông khí - tưới máu bình thường và vì thế oxy hóa máu, thông khí tới các đơn vị phổi phải tăng tương ứng. Nếu bệnh nhân không thể tăng thông khí đầy đủ, đặc biệt khi đồng mắc các bệnh về nhu mô phổi như viêm phổi hay hội chứng nguy ngập hô hấp cấp (ARDS), những vùng này gia tăng lưu lượng máu dẫn đến không tương xứng thông khí - tưới máu và hạ oxy máu.

lâm sàng). Nếu bệnh nhân có thể tăng thông khí cục bộ để phù hợp với tăng tưới máu, khi đó sẽ không còn giảm oxy máu. Tuy nhiên, nếu bệnh nhân không thể tăng thông khí đầy đủ, thì tình trạng hạ oxy máu vẫn tiếp diễn. Hạ oxy máu xảy ra nếu cục máu đông lớn và nếu tưới máu cục bộ rất cao của phổi được bảo tồn. Hạ oxy máu cũng có thể xảy ra khi thông khí bị cản trở bởi một quá trình tách biệt. Một chuỗi phức tạp các quá trình sinh lý bệnh gồm giải phóng các chất trung gian gây viêm để đáp ứng tình trạng thuyên tắc phổi cấp tính có thể ảnh hưởng thông khí - tưới máu không tương xứng nhau gây co thắt phế quản tại chỗ, co mạch và rối loạn chức năng hoạt động bề mặt (surfactant). Trên bệnh nhân này, viêm phổi và ARDS tiến triển làm hạn

chế khả năng tăng thông khí phế nang hiệu quả trong những vùng bị cục máu đông tắc động và cục máu đông có thể gây tưới máu không hiệu quả trong những vùng phổi bị Covid19 (Hình 2).

Có mối liên qua giữa Covid19 và thuyên tắc phổi không? Sự rối loạn chức năng các vi mạch là đặc điểm nổi tiếng của ARDS và trên 30% bệnh nhân ARDS bị thuyên tắc phổi. Thuyên tắc này theo cách truyền thống là huyết khối tại chỗ hơn là thuyên tắc liên quan huyết khối tĩnh mạch sâu ở ngoại vi. Cần nhắc thêm trên bệnh nhân này là cục máu đông liên quan trực tiếp đến Covid19 hơn là ARDS, mặc dù không có cách nào dễ dàng để phân biệt 2 loại này.



Tính nhậ nhận của một chẩn đoán phức tạp - câu cả lời giải thích cho toàn bộ bệnh lí của bệnh nhân - thường hay viện dẫn hồi đđnh luật

dao cạo của Ockham (một vấn đề khoa học được giải thích bằng ít giả thuyết nhất sẽ đúng đđnh nhất), đã tuyên bố rằng “Không bao giờ đưa ra số nhiều nếu không cần thiết”. Tuy nhiên, trong y học lâm sàng, khám bệnh nhân thường không phù hợp với châm ngôn này và đây là một tình trạng lâm sàng mà chẩn đoán đe dọa tính mạng - thuyề tắc phổi cấp tính - phải được loại trừ. Do đó, ngoài xét nghiệm mẫu mũi họng của bệnh nhân tìm SARS-CoV-2 RNA nhằm thiết lập chẩn đoán Covid19, tôi sẽ khuyến khích chụp cắt lớp vi tính CT mạch máu phổi để xác định thuyề tắc phổi.

CHẨN ĐOÁN CỦA BÁC SĨ KATHRYN A. HIBBERT

Viêm phổi kết hợp hội chứng suy hô hấp cấp tính nặng do nhiễm coronavirus 2 (SARS-CoV-2) và thuyề tắc phổi cấp tính

CẬN LÂM SÀNG CHẨN ĐOÁN

Bác sĩ Emmett: Xét nghiệm chẩn đoán đầu tiên là xét nghiệm acid nucleic của miếng gạc mũi họng để tìm SARS-CoV-2 RNA; lấy bệnh phẩm trong khi bệnh nhân đang ở khoa cấp cứu. Trong vòng vài giờ sau khi gửi mẫu bệnh phẩm đi, kết quả xét nghiệm SARS-CoV-2 RNA dương tính, đó đó chẩn đoán xác định nhiễm SARS-CoV-2.

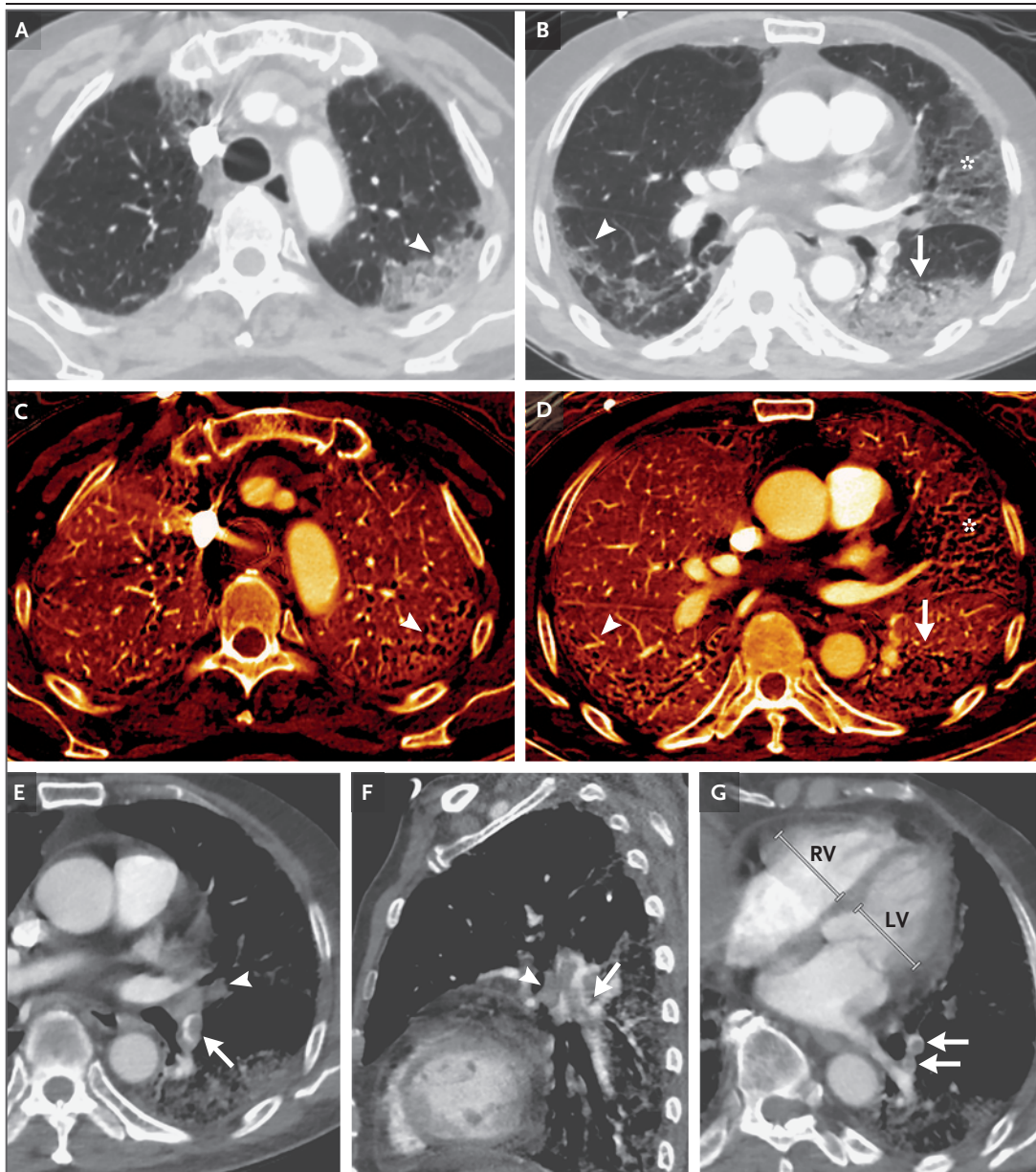
Bác sĩ Goiffon: Xét nghiệm chẩn đoán thứ hai là CT năng lượng kép, chụp sau khi tiêm thuốc cản quang vào tĩnh mạch được bấm giờ để tối đa hóa các bóng mờ của động mạch phổi (Hình 3). Hình ảnh cho thấy hình kính mờ nhiều chỗ khu trú và sự dày lên các vách ngăn nằm ở ngoại vi cả 2 phổi, phổi trái rộng hơn phổi phải. Một số hình kính mờ tiếp giáp hoặc bao quanh các động mạch nhỏ hơn. Hình ảnh bản đồ Iode cho thấy giảm tưới máu không tương xứng mật độ các hình kính mờ. Các khuyết đồ đầy dưới chỗ tắt được quan sát rõ trong động mạch chính bên trái và nhánh động mạch ở thùy dưới phổi trái và huyết khối gây tắc được ghi nhận trong động mạch lưới. Hình ảnh 4 buồng tim cho thấy tỉ lệ kích thước của thất phải so với thất trái khoảng 1.1

BIỆN LUẬN

Bác sĩ Annemarie E. Fogerty: Vào thế kỷ XIX, Ru-dolf Virchow tìm ra 3 yếu tố góp phần thúc đẩy huyết khối tĩnh mạch bệnh lý: tăng đông máu, ứ trệ tĩnh mạch và tổn thương tĩnh mạch. Bệnh nhân này có nhiều đặc điểm liên quan 3 yếu tố của Virchow. Mặc dù bệnh nhân không có đột biến gen liên quan huyết khối, ung thư hay thuyề tắc huyết khối tĩnh mạch trước đây, nhưng bệnh cảnh liên quan nhiễm trùng và viêm, đây là các yếu tố làm tăng tình trạng đông máu. Ứ trệ tĩnh mạch là yếu tố thúc đẩy trên bệnh nhân bất động, đặc biệt nằm phòng hồi sức tích cực ICU. Tổn thương nội mô thường gây bởi phẫu thuật hoặc chấn thương, cả 2 đều không có trên bệnh nhân này. Tuy nhiên, viêm nội mô (endotheliitis) được coi là yếu tố chính góp phần vào nguy cơ thuyề tắc huyết khối tĩnh mạch trên bệnh nhân nhiễm Covid19 và do đó cần đặc biệt xem xét.

Lớp nội mạc bình thường duy trì bề mặt chống đông cho phép lưu lượng máu lưu thông dễ dàng. Để đạt được điều này cần nhiều quá trình, bao gồm chức năng chống kết tập tiểu cầu của nitric oxide và prostaglandins; đặc tính chống đông của heparin, thrombomodulin và con đường thụ thể protein C; và hoạt động tiêu sợi huyết của chất hoạt hóa plasminogen mô. Nếu chức năng bình thường của nội mạc bị gián đoạn, như khi nhiễm SARS-CoV-2, đặc tính chống đông sẽ bị cản trở dẫn đến tình trạng đông máu. Enzym chuyển đổi Angiotensin 2 (ACE2) được biểu hiện nhiều trên biểu mô phổi và ruột non và trong lớp nội mạc mạch máu, là thụ thể chức năng của SARS-CoV-2. Do đó, bệnh nhân này dễ hình thành huyết khối trên cơ sở nhiễm SARS-CoV-2 dẫn đến viêm nội mô giả định.

Tổn thương tế bào nội mô và xâm lấn trực tiếp SARS-CoV-2 trong màng tế bào nội mô dẫn đến cấu trúc nội mô vi mạch máu bị méo mó của phổi nhiễm trùng. Các phát hiện tương tự được quan sát trên thận và lớp nội mô ruột non trên bệnh nhân Covid19. Viêm nội mô được phản ánh trong nhiều đặc điểm xét nghiệm, được công nhận là đặc điểm của nhiễm SARS-CoV-2, thấy trên bệnh nhân này: đánh dấu bằng tăng nồng độ D-Dimer, Fibrinogen, CRP và ferritin.



Hình 3. CT ngực

Chụp CT năng lượng kép sau khi tiêm chất cản quang vào tĩnh mạch theo phát đồ truyền tắc phổi. Hình CT trục ở các mức độ khác nhau (Bảng A và B) với bản đồ iode năng lượng kép tương ứng (Bảng C và D) cho thấy hình ảnh kính mờ ngoại vi (dấu hoa thị và mũi tên) với vùng đậm độ (mũi tên). Hình kính mờ có vẻ ít đặc nhất có tưới máu tốt nhất (dấu hoa thị), không tương xứng với những vùng phổi bình thường khác. Hình ảnh trục và đối xứng dọc (theo thứ tự Bảng E và F) cho thấy huyết khối tắc nghẽn (đầu mũi tên) trong động mạch lưới gần và huyết khối không tắc nghẽn (mũi tên) của nhánh động mạch đáy thùy dưới phổi trái, các hình này tương ứng tưới máu được thấy trên bản đồ iode. 4 buồng tim không có lỗ thông (bảng G) cho thấy tỷ lệ kích thước thất phải (RV) với kích thước thất trái (LV) khoảng 1.1; ngoài ra huyết khối không tắc nghẽn cũng được chú ý (mũi tên).

Tăng Interleukin-6 là đặc điểm khác của nhiễm SARS-CoV-2, mặc dù nồng độ không đo trên bệnh nhân này.

Kết quả xét nghiệm trong phòng thí nghiệm kinh điển của Covid19 ngược với kết quả thông thường đông máu nội mạch lan tỏa (DIC).



trong đó nồng độ fibrinogen thấp, prothrombin time và thời gian hoạt hóa một phần thromboplastin thì kéo dài, và giảm tiểu cầu chiếm ưu thế. Bệnh nhân này có kết quả phổ biến liên quan covid19, có sự tăng rõ rệt các dấu hiệu viêm, với thời gian prothrombin bảo tồn, hoạt hóa thời gian thromboplastin một phần và số lượng tiểu cầu. Nồng độ D-Dimer cao (ngay cả khi tăng rõ rệt) không đủ để chẩn đoán xác định thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch, thậm chí trên bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2, bởi vì mức D-Dimer có thể được đánh giá trong nhiều tình trạng sinh lý và sinh lý bệnh. Trên bệnh nhân Covid19, nồng độ D-Dimer tăng cao liên quan đến nhiều hậu quả xấu, bao gồm nhập ICU, nhu cầu thở máy, huyết khối, chảy máu và tử vong. Tuần hoàn D-Dimer được tạo ra sau khi hình thành cục máu đông và ly giải đến sau. Ban đầu, việc sản xuất fibrinogen được đẩy mạnh bởi interleukin-6 và fibrinogen chuyển thành cục máu đông fibrin trong việc hình thành huyết khối. Khi plasmin phá vỡ cục máu đông fibrin, vòng D từ các đơn phân fibrin được giải phóng trong vòng tuần hoàn và có thể được định lượng thông qua xét nghiệm D-Dimer. Do đó, tăng nồng độ D-Dimer có thể xuất hiện trong thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch cũng như vi huyết khối mạch máu nhỏ, viêm nội mô, ung thư, tuổi cao, mang thai, suy gan và suy thận. Bởi vì không có ngưỡng nồng độ D-Dimer để phân biệt huyết khối và tổn thương nội mô đơn thuần trên bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2, nên có chỉ định lâm sàng cho những ca thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch được chỉ định. Ví dụ, bệnh nhân đang trong tình trạng suy hô hấp nặng và giảm oxy máu không tương xứng với các dấu hiệu trên phim xquang, chẩn đoán hình ảnh thích hợp được thực hiện, như trường hợp bệnh nhân này.

Khi xác định huyết khối trong phổi, phân tầng nguy cơ rất cần thiết để tìm chiến lược điều trị thích hợp - cụ thể cần can thiệp cơ học thay vì dùng kháng đông đơn thuần. Đánh giá này chủ yếu dựa trên hiệu quả kháng đông liên quan. Các lựa chọn can thiệp cơ học thay đổi dựa trên chuyên môn, kinh nghiệm của cơ sở y tế và có thể gồm cả tiêu sợi huyết (hệ thống (toàn bộ liều hay giảm liều) hay can thiệp catheter trực tiếp) hay phẫu thuật lấy huyết khối (qua ống thông hoặc mổ).

Chỉ số mức độ thuyên tắc phổi là công cụ phân tầng theo nguy cơ cao và thấp về huyết áp, nhịp tim, độ bão hòa oxy, tuổi và tiền sử ung thư, bệnh phổi hoặc suy tim. Các cân nhắc thêm trong hệ thống điểm gồm nhịp thở, giới tính, trạng thái tinh thần và nhiệt độ cơ thể. Nhóm nghiên cứu đáp ứng thuyên tắc phổi định nghĩa thuyên tắc phổi khối lượng lớn khi huyết áp tâm thu nhỏ hơn 90mmHg hoặc cần hỗ trợ vận mạch, một khối lượng nhỏ khi chỉ số độ nặng thuyên tắc phổi chỉ định nguy cơ cao hay có bằng chứng rối loạn thất phải (quan sát trên hình ảnh hay gợi ý đo nồng độ troponin hay nồng độ peptide natri-uretic pro-type B tăng cao troponin). Thuyên tắc huyết khối khối lượng lớn hay nhỏ được ưu tiên điều trị bằng can thiệp cơ học. Trên bệnh nhân này, tình trạng huyết động ổn định nên được xếp vào thuyên tắc phổi nguy cơ thấp, ban đầu được cho kháng đông đơn thuần.

Trên bệnh nhân thuyên tắc phổi, thành công của liệu pháp kháng đông sớm liên quan giảm tỷ lệ tử vong và do đó rất quan trọng dùng nhanh chóng. Tuy nhiên, sử dụng heparin không phân đoạn điều chỉnh theo liều không đạt hiệu quả với thời gian thromboplastin từng phần trong 48 giờ sau khi bắt đầu sử dụng. Heparin trọng lượng phân tử thấp ở liều dựa trên cân nặng dễ ước lượng hơn về mặt sinh học và kết hợp nguy cơ thấp về hình thành huyết khối và chảy máu, cũng như huyết khối nhỏ hơn so với heparin không phân đoạn tiêm tĩnh mạch đã điều chỉnh liều. Từ trước, sử dụng trực tiếp thuốc kháng đông bằng đường uống (ức chế yếu tố II và X) cũng thích hợp cho bệnh nhân thuyên tắc phổi nguy cơ thấp. Trong trường hợp này, heparin trọng lượng phân tử thấp được chọn nhằm đảm bảo kháng đông nhanh trong phạm vi điều trị, để giảm thiểu nhân viên y tế tiếp xúc để tiêm thuốc 2 lần một ngày và tránh tương tác thuốc.

Bởi vì bệnh nhân này được chẩn đoán thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch khi đã nhập viện, nên thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch được phân loại là có nguyên nhân kích thích. Trong những trường hợp có nguyên nhân gây thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch, thường được khuyến dùng đợt kháng đông hữu hạn, trái lại, kháng đông kéo dài thích hợp dùng trên bệnh nhân huyết khối không rõ nguyên nhân.

HƯỚNG ĐIỀU TRỊ

Bác sĩ Emmett: Bệnh nhân nằm tại khoa ICU trong 3 ngày. Quá trình cung cấp oxy cho bệnh nhân được theo dõi chặt chẽ và điều trị thuyên tắc phổi ban đầu bằng enoxaparin. Trong lúc nằm viện, bệnh nhân có thể duy trì mức oxy phù hợp bằng cách cung cấp oxy qua cannula mũi 6 lít/phút. Sau 3 ngày, bệnh nhân được chuyển xuống khoa tổng quát. Bệnh nhân bắt đầu có những cơn đau ngực kiểu màng phổi có ý nghĩa lâm sàng và có vấn đề thì hít vào liên quan hạ oxy máu. Bệnh nhân cũng bắt đầu chảy máu đáng kể từ mũi và

miệng. Tại thời điểm này, với sự hỗ trợ của dịch vụ chăm sóc giảm nhẹ, bệnh nhân và gia đình quyết định chuyển từ mục tiêu điều trị sang những biện pháp an ủi. Bệnh nhân được chăm sóc tận tình và hỗ trợ chăm sóc đặc biệt đến cuối đời. Cuối cùng, bệnh nhân ra đi thanh thản vào ngày thứ 16 từ khi nhập viện.

CHẨN ĐOÁN SAU CÙNG

Viêm phổi kết hợp hội chứng suy hô hấp cấp tính nặng do nhiễm coronavirus 2 (SARS-CoV-2) và thuyên tắc phổi cấp tính

This case was presented at the Medicine Case Conference.
Disclosure forms provided by the authors are available with the full text of this article at NEJM.org.

REFERENCES

- Black AD. Non-infectious mimics of community-acquired pneumonia. *Pneumonia* (Nathan) 2016;8:2.
- American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277-304.
- De Giacomi F, Vassallo R, Yi ES, Ryu JH. Acute eosinophilic pneumonia: causes, diagnosis, and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:728-36.
- Musher DM, Thorner AR. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 2014;371:1619-28.
- Massachusetts Department of Public Health COVID-19 dashboard. April 28, 2020 (<https://www.mass.gov/doc/covid-19-dashboard-april-28-2020/download>).
- Chivukula RR, Maley JH, Dudzinski DM, Hibbert K, Hardin CC. Evidence-based management of the critically ill adult with SARS-CoV-2 infection. *J Intensive Care Med* 2021;36:18-41.
- The ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012;307:2526-33.
- Pandharipande PP, Shintani AK, Hagerman HE, et al. Derivation and validation of Spo2/Fio2 ratio to impute for Pao2/Fio2 ratio in the respiratory component of the Sequential Organ Failure Assessment score. *Crit Care Med* 2009;37:1317-21.
- Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2017;377:562-72.
- Greene R, Zapol WM, Snider MT, et al. Early bedside detection of pulmonary vascular occlusion during acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:593-601.
- Ryan D, Frohlich S, McLoughlin P. Pulmonary vascular dysfunction in ARDS. *Ann Intensive Care* 2014;4:28.
- Wardrop D. Ockham's razor: sharpen or re-sheath? *J R Soc Med* 2008;101:50-1.
- Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus: a first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004;203:631-7.
- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:120-8.
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endothelialitis in COVID-19. *Lancet* 2020;395:1417-8.
- Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood* 2020;136:489-500.
- Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med* 2020;382:2372-4.
- Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020;368:m1091.
- Rosovsky R, Chang Y, Rosenfield K, et al. Changes in treatment and outcomes after creation of a pulmonary embolism response team (PERT), a 10-year analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2019;47:31-40.
- Rivera-Lebron B, McDaniel M, Ahrar K, et al. Diagnosis, treatment and follow up of acute pulmonary embolism: consensus practice from the PERT Consortium. *Clin Appl Thromb Hemost* 2019;25:1076029619853037.
- Smith SB, Geske JB, Maguire JM, Zane NA, Carter RE, Morgenthaler TI. Early anticoagulation is associated with reduced mortality for acute pulmonary embolism. *Chest* 2010;137:1382-90.
- Prucnal CK, Jansson PS, Deadmon E, Rosovsky RP, Zheng H, Kabrhel C. Analysis of partial thromboplastin times in patients with pulmonary embolism during the first 48 hours of anticoagulation with unfractionated heparin. *Acad Emerg Med* 2020;27:117-27.
- Robertson L, Jones LE. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2:CD001100.

Copyright © 2021 Massachusetts Medical Society.