



HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN
LIÊN CHI HỘI HEN - DỊ ỨNG - MIỄN DỊCH LÂM SÀNG TP.HCM 2023



MYCOBACTERIA NON-TUBERCULOSIS QUÁ KHỨ, HIỆN TẠI VÀ TƯƠNG LAI

THS BS TRẦN XUÂN SÁNG
KHOA HÔ HẤP - BV ĐẠI HỌC Y DƯỢC TP.HCM

NỘI DUNG

1. Sơ lược NTM
2. Bệnh phổi do NTM
3. Điều trị bệnh phổi NTM
4. Kết luận

Case lâm sàng

Nam, 1960 (62 tuổi). NV 04/2022. Tiền căn:

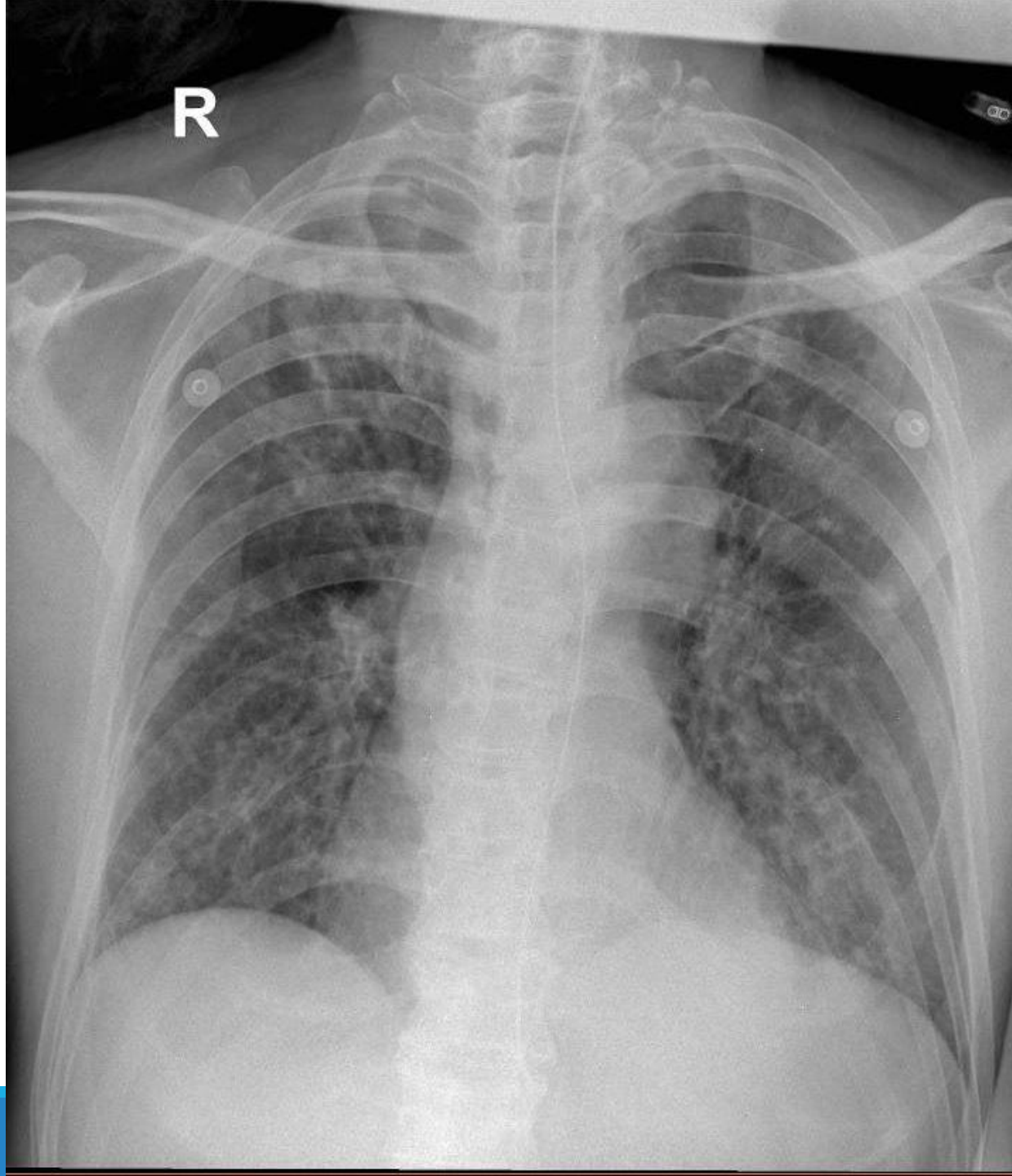
- Phẫu thuật dập não xuất huyết bán cầu trái (11/2021) do TNGT. Mở khí quản sau thở máy kéo dài
- Ho khạc đàm trắng nhiều lần trong ngày, diễn tiến nhiều năm, thỉnh thoảng đàm màu vàng

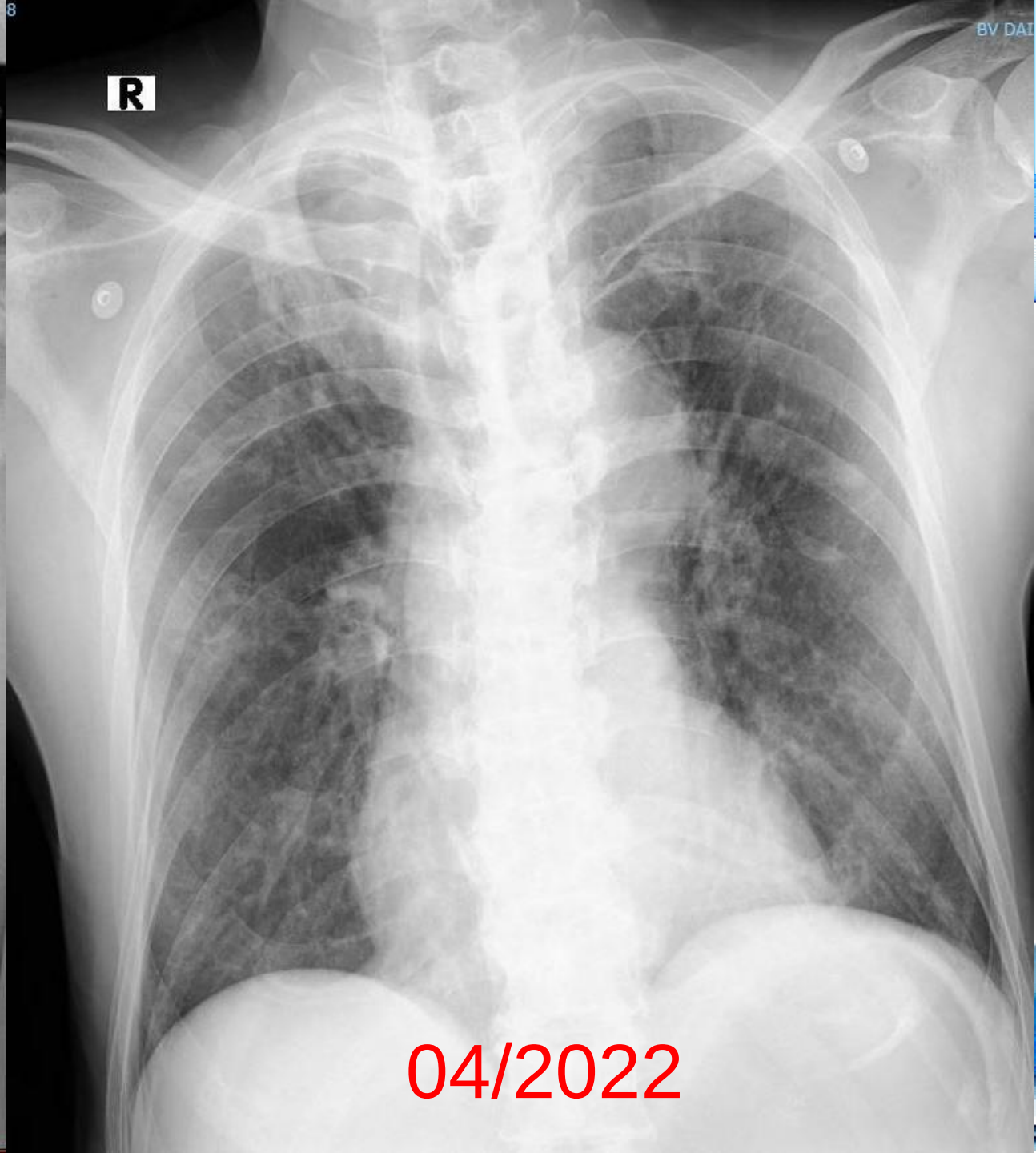
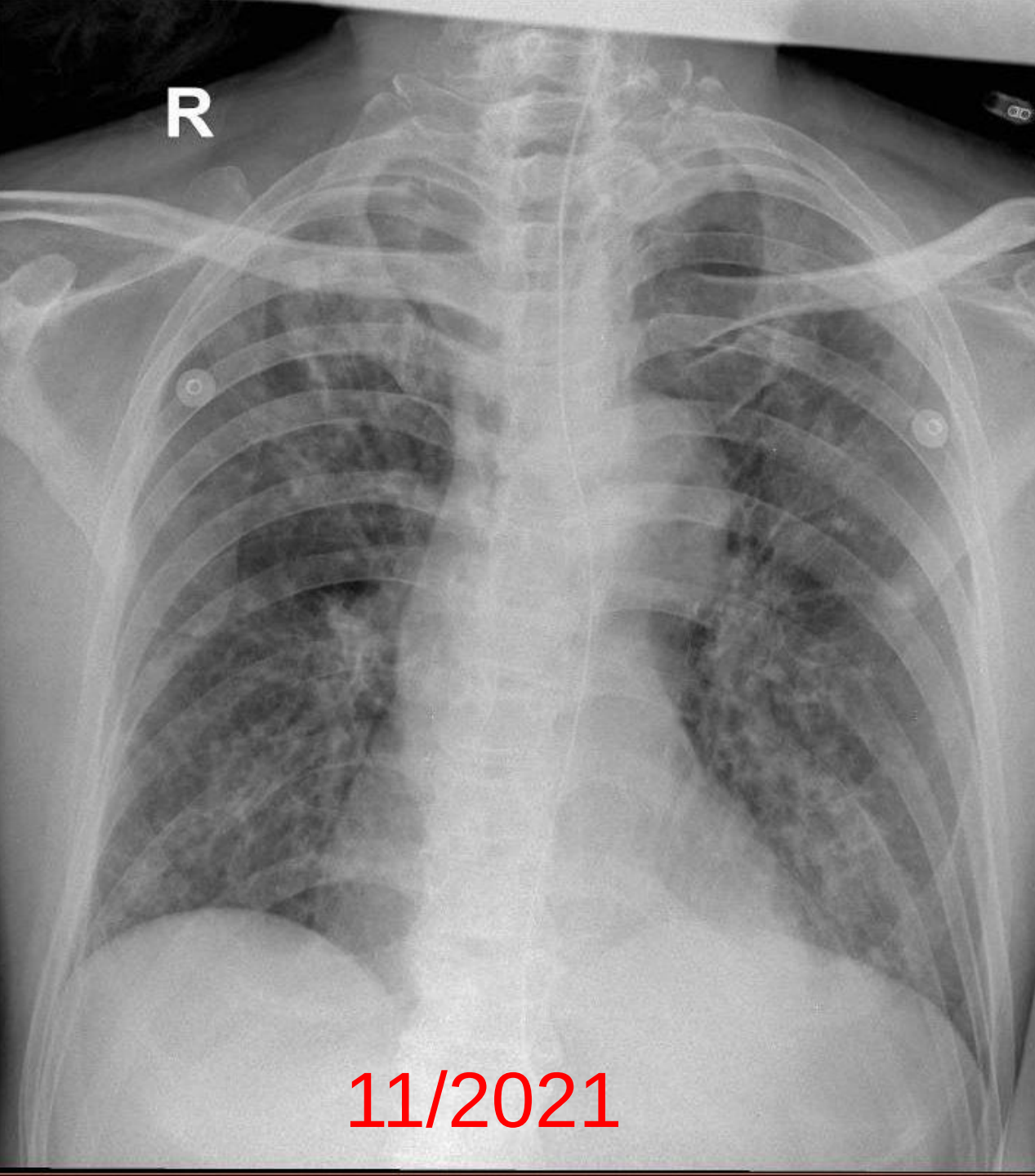
Case lâm sàng

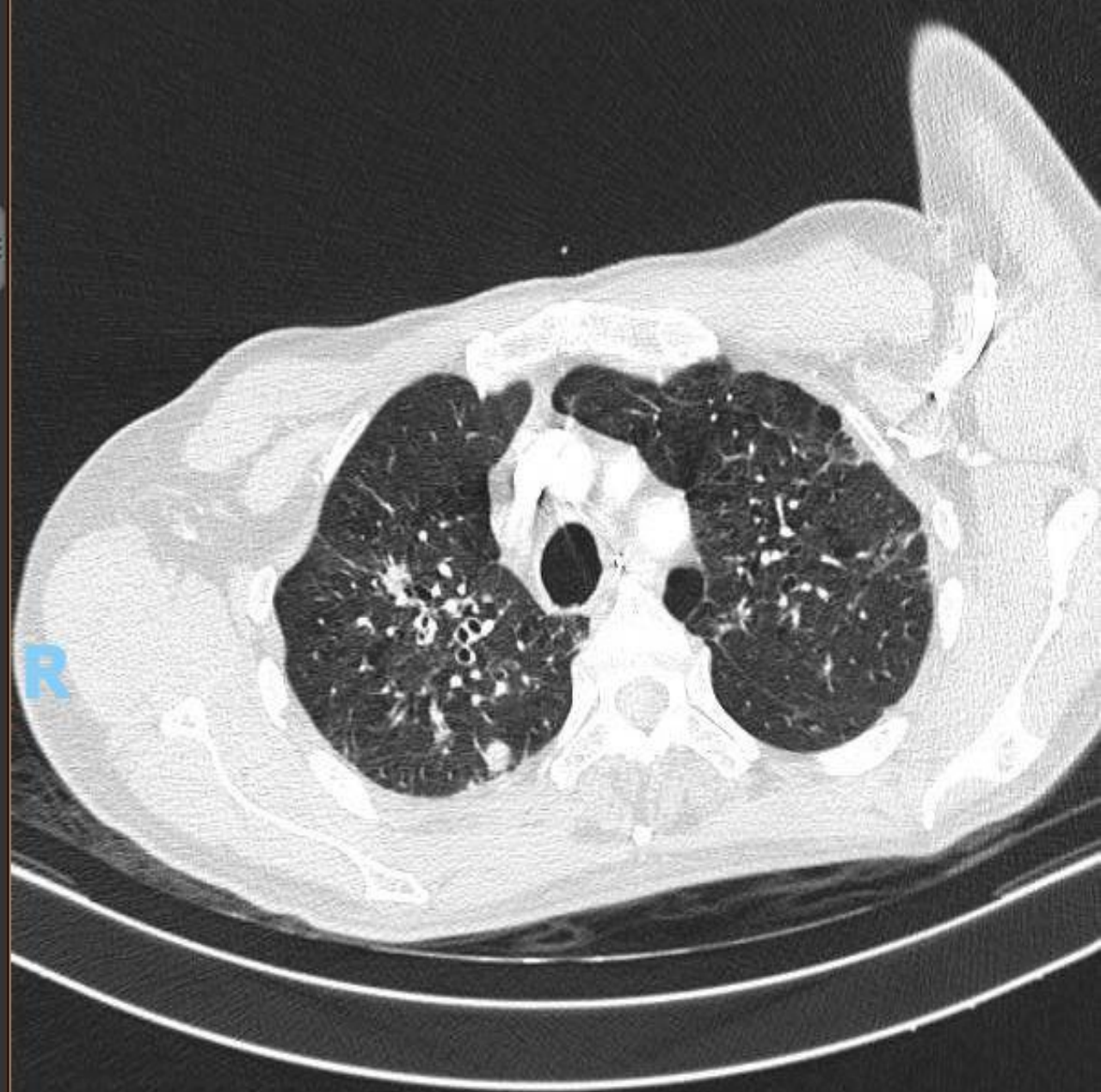
Lý do nhập viện: Ho ra máu

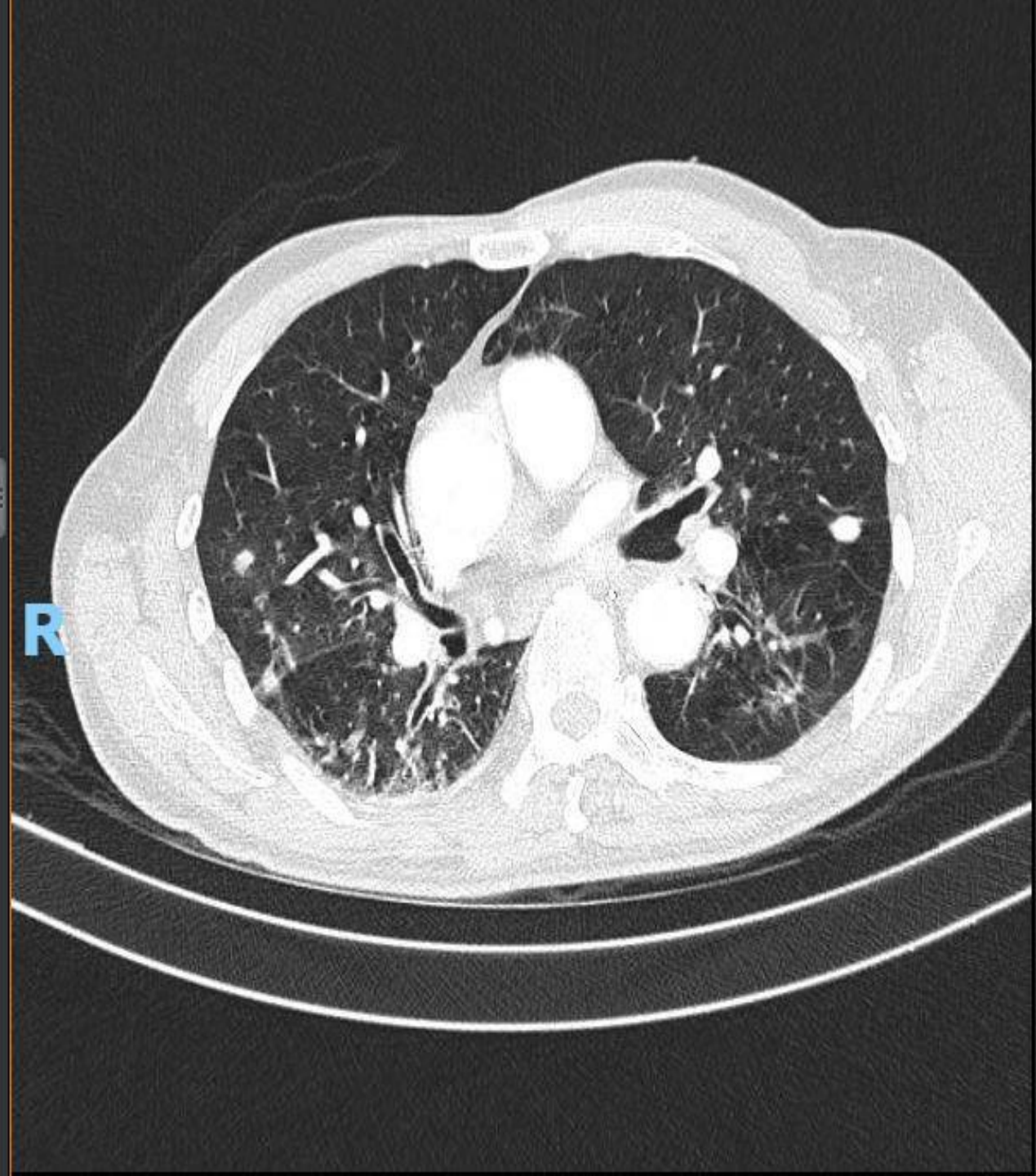
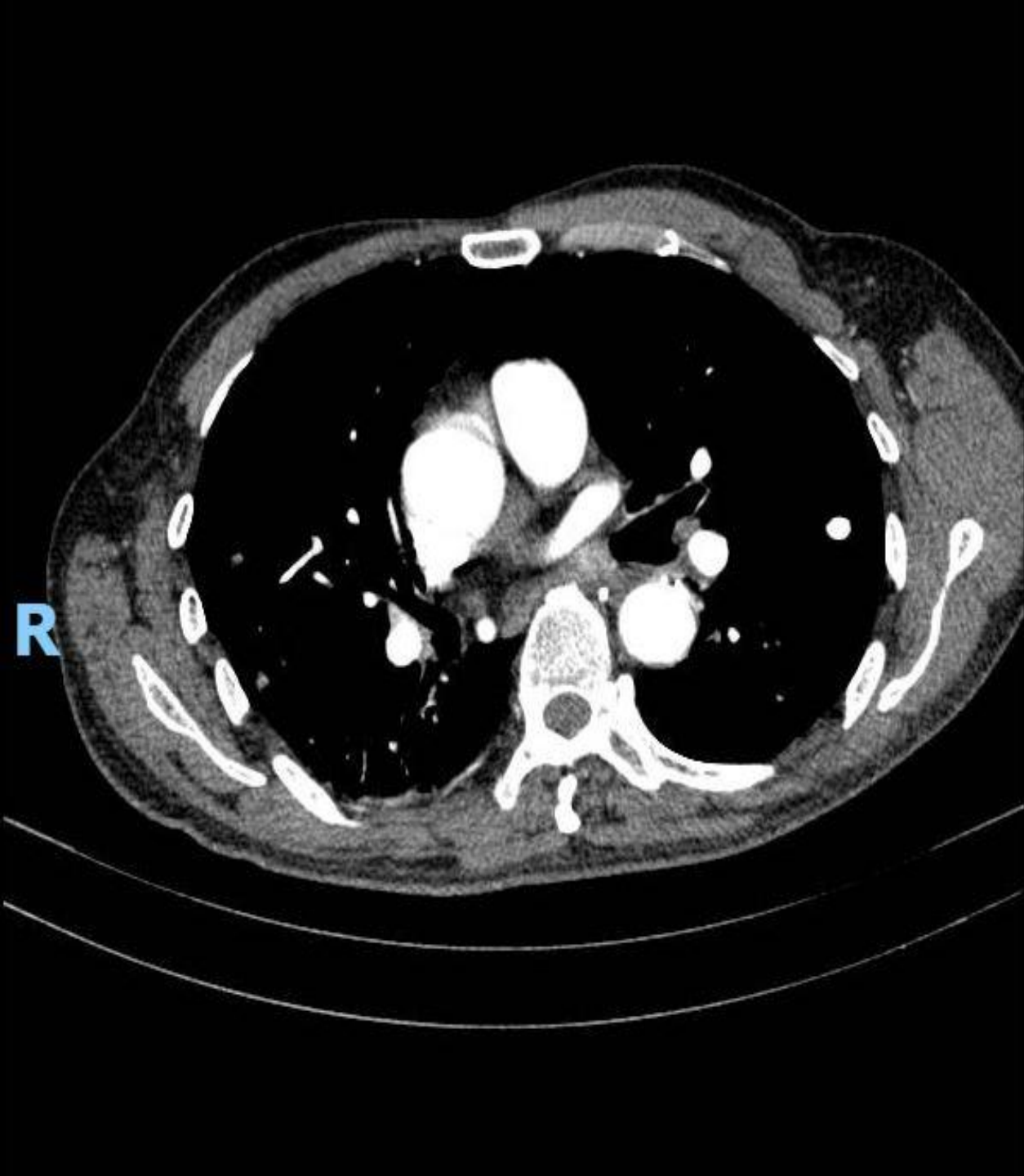
Khám:

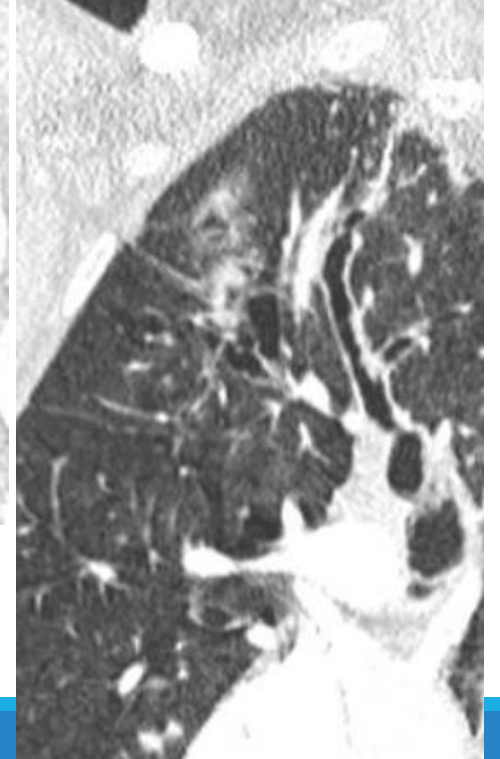
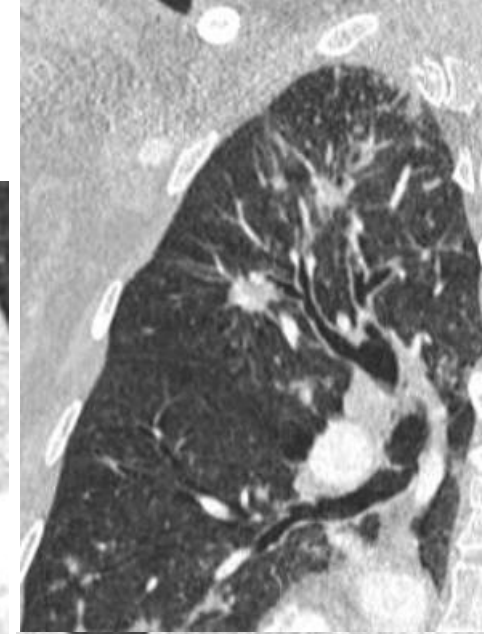
- Không sốt
- Rale nổ rải rác 2 bên phổi









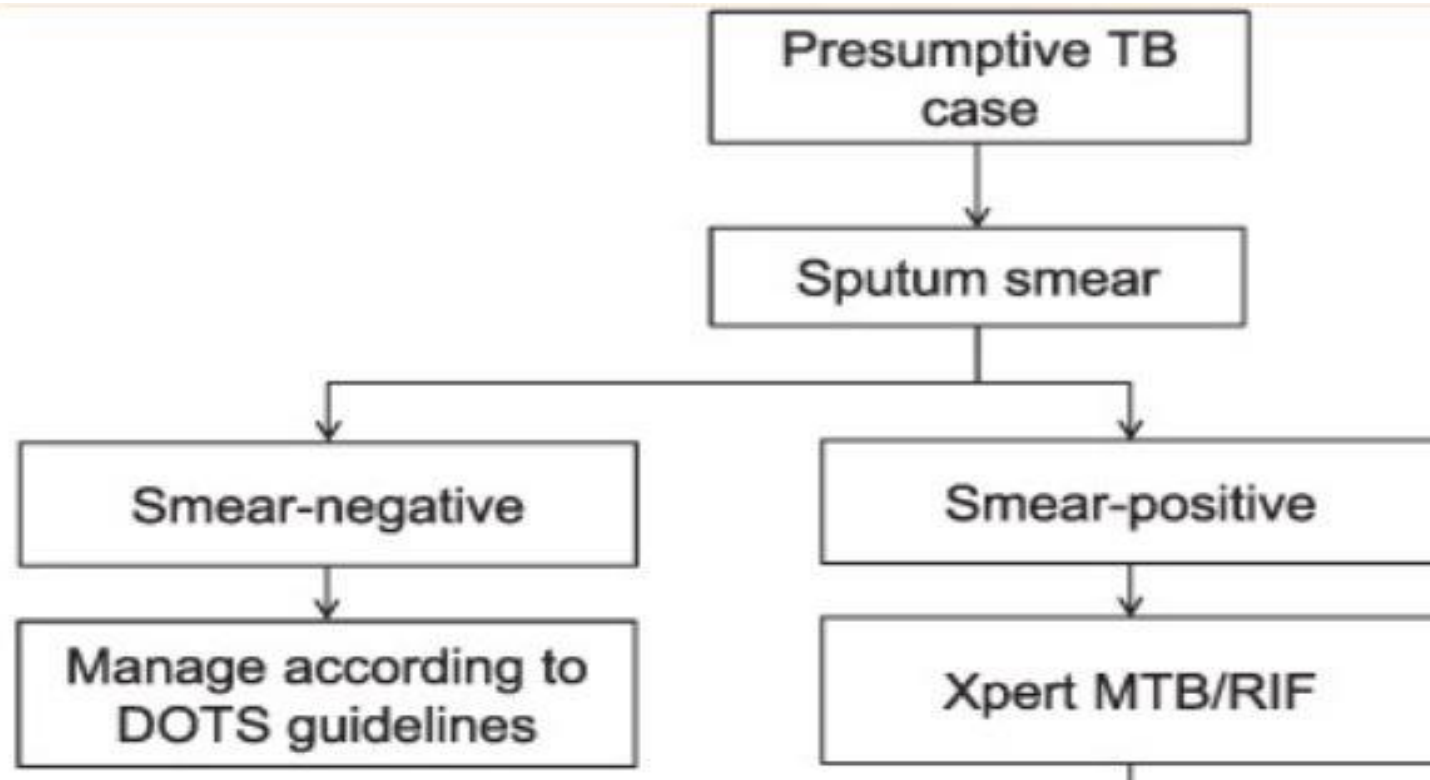


Kết quả vi sinh

AFB đàm (+) 2 mẫu 12/04 và 13/04

XÉT NGHIỆM	KẾT QUẢ	
AFB	DƯƠNG TÍNH +	12/04

XÉT NGHIỆM	KẾT QUẢ	
AFB	DƯƠNG TÍNH +	13/04



World Health Organization *Treatment of tuberculosis guidelines*. Geneva, Switzerland: WHO; 2010. WHO/HTM/TB/2009.420.

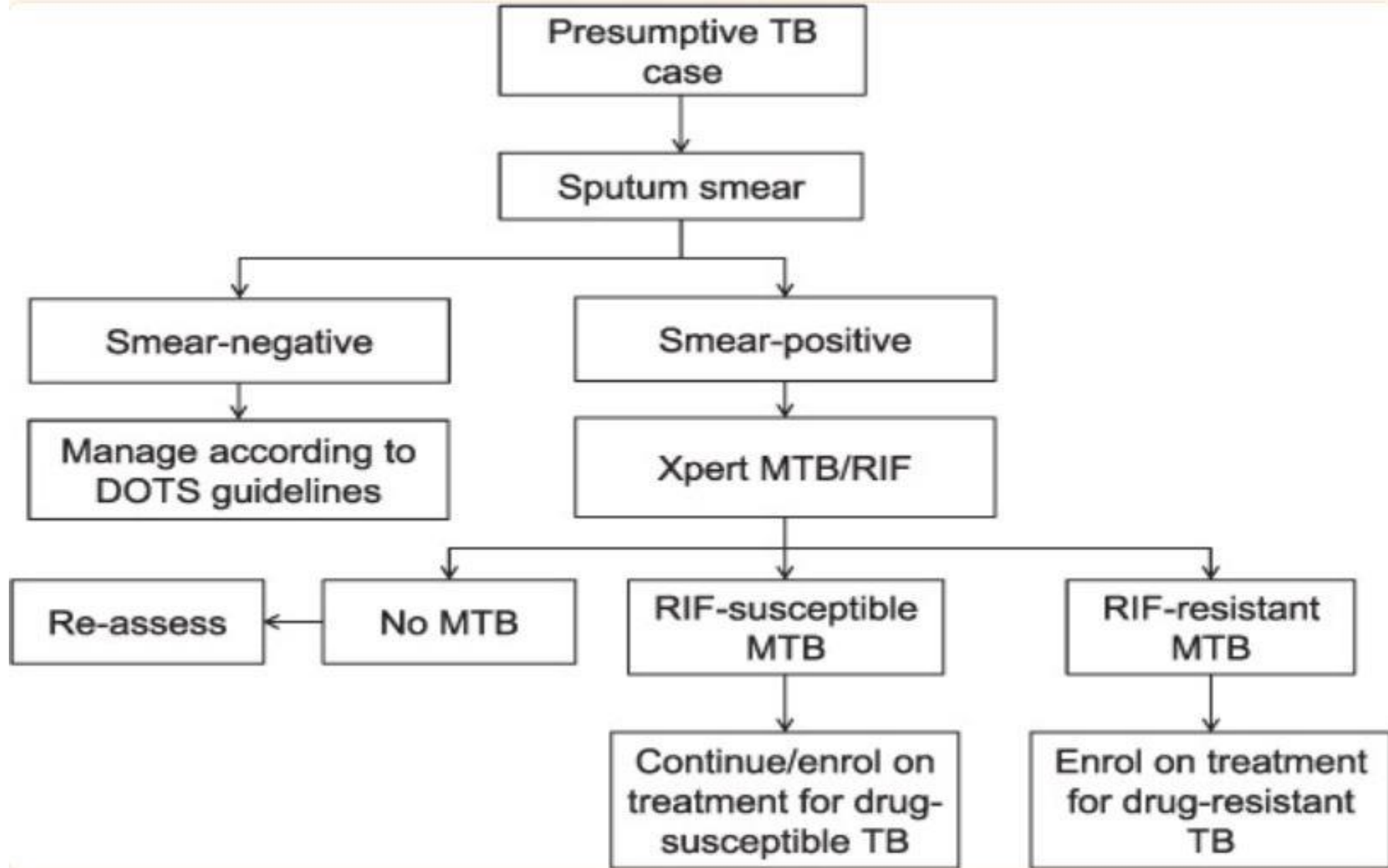
Gene Xpert MTB 14/04 và 15/04

14/04

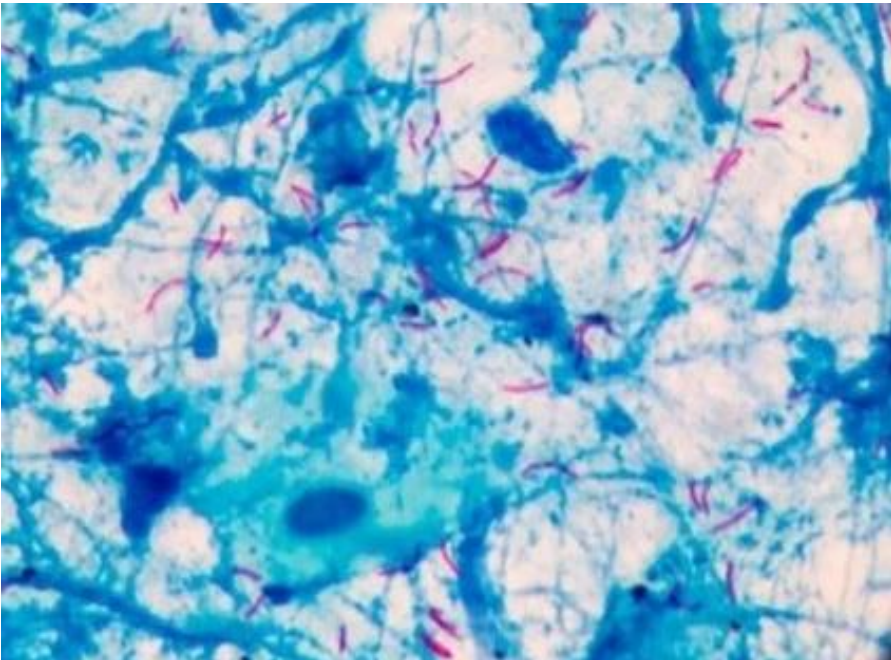
KẾT QUẢ
KHÔNG PHÁT HIỆN MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

15/04

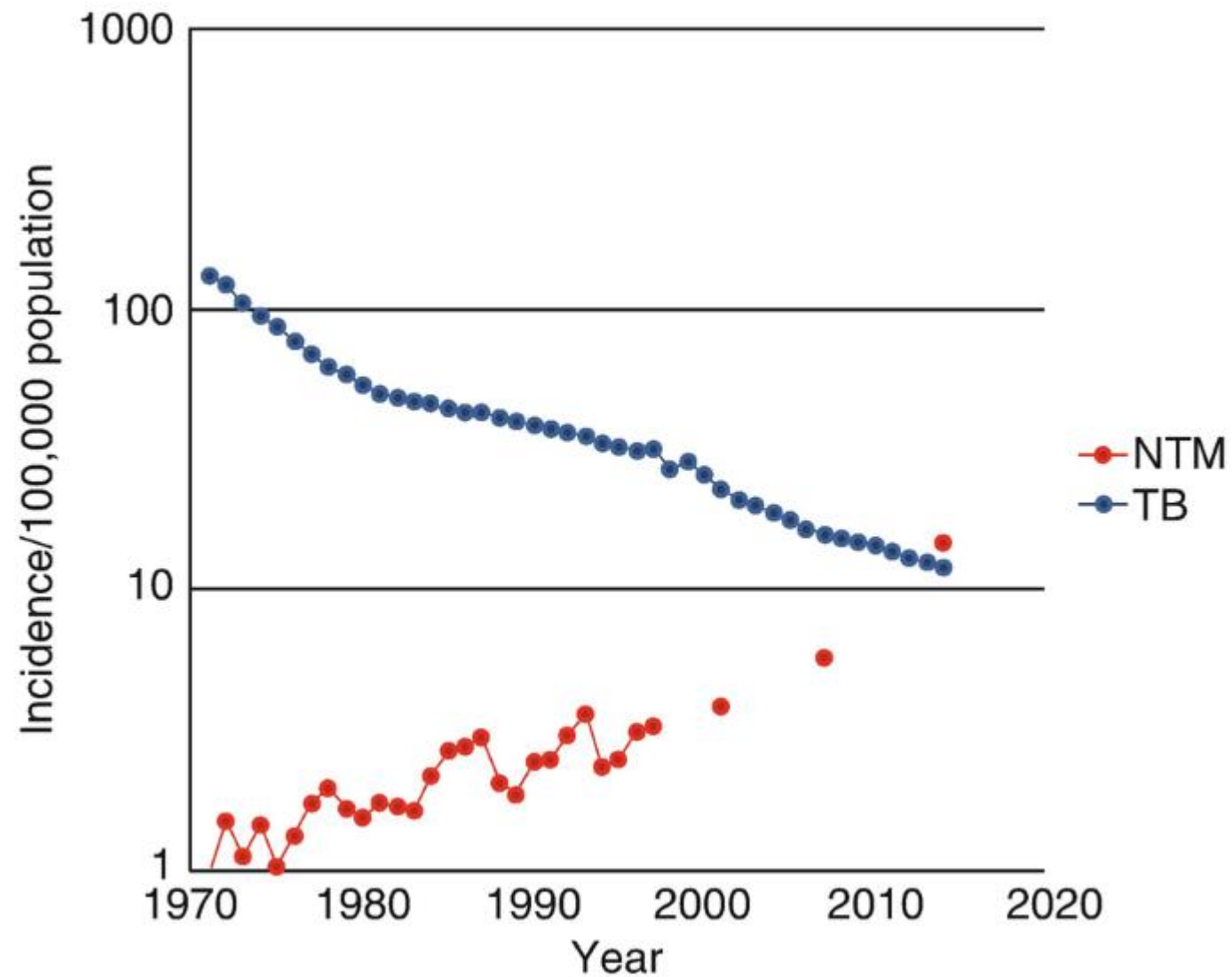
KẾT QUẢ
KHÔNG PHÁT HIỆN MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS



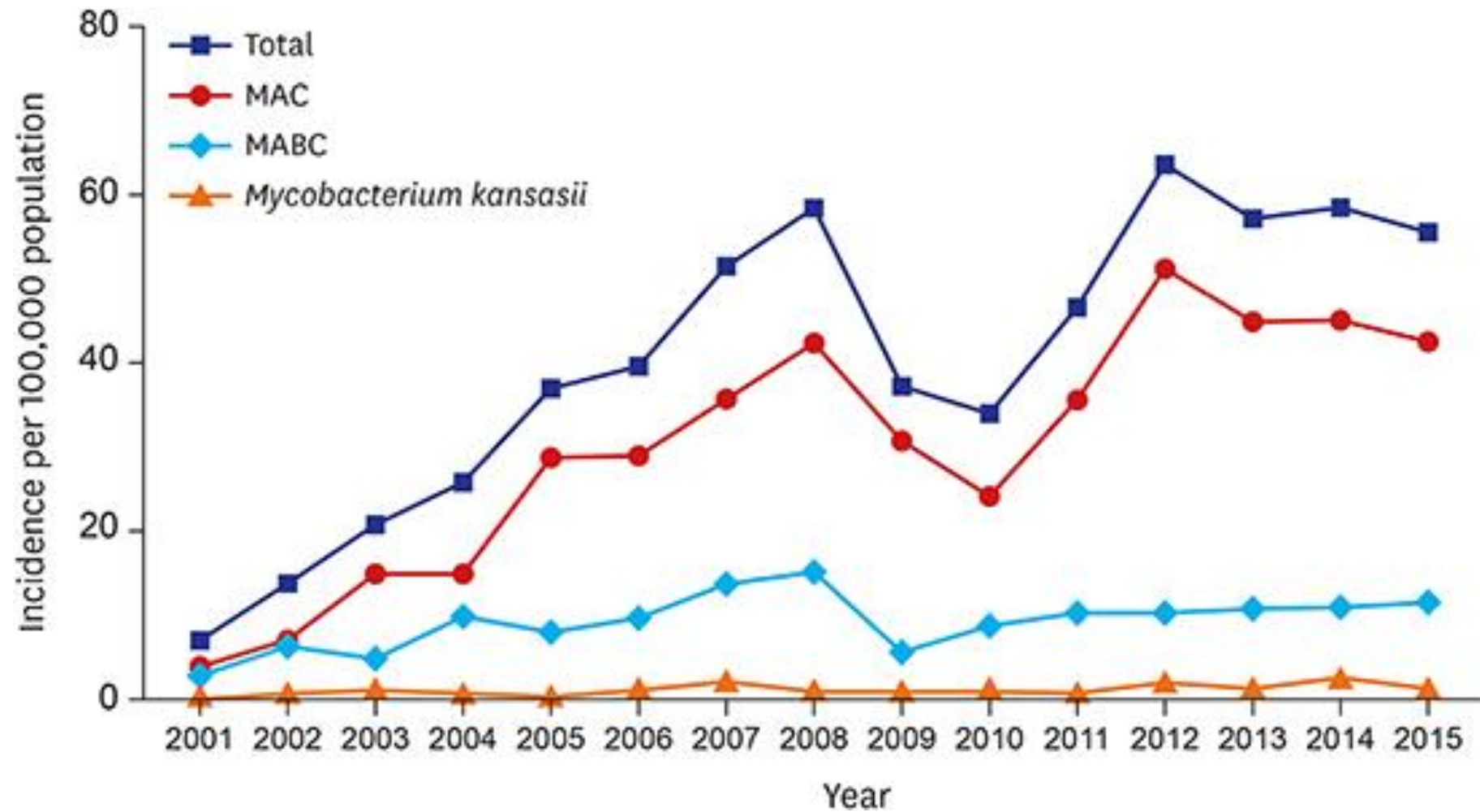
1. Sơ lược NTM



- NTM = không MTB complex và không *M. leprae*
- > 166 chủng. Một số ít gây bệnh trên người



Wagner, D. et al. (2019). Global Epidemiology of NTM Disease (Except Northern America). In: Griffith, D. (eds) Nontuberculous Mycobacterial Disease. Respiratory Medicine. Humana Press, Cham



J Korean Med Sci. 2018 Feb 19;33(8):e65. English. Published online Jan 18, 2018.
<https://doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e65>

1. Sơ lược NTM

- NTM = không MTB complex và không *M. leprae*
- > 166 chủng. Một số ít gây bệnh trên người

Phân loại

- Runyon's group (1959)
- Mọc nhanh và chậm

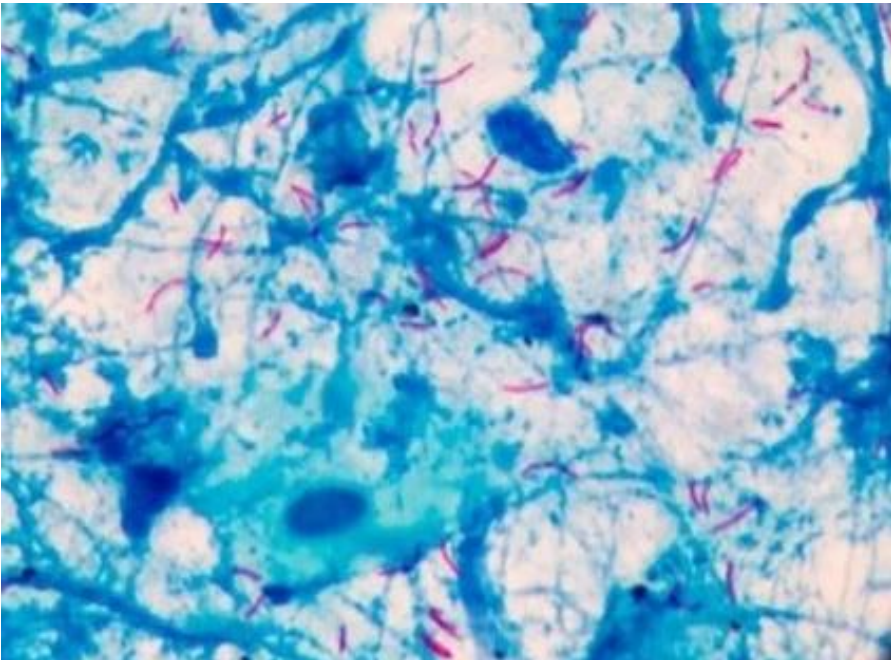
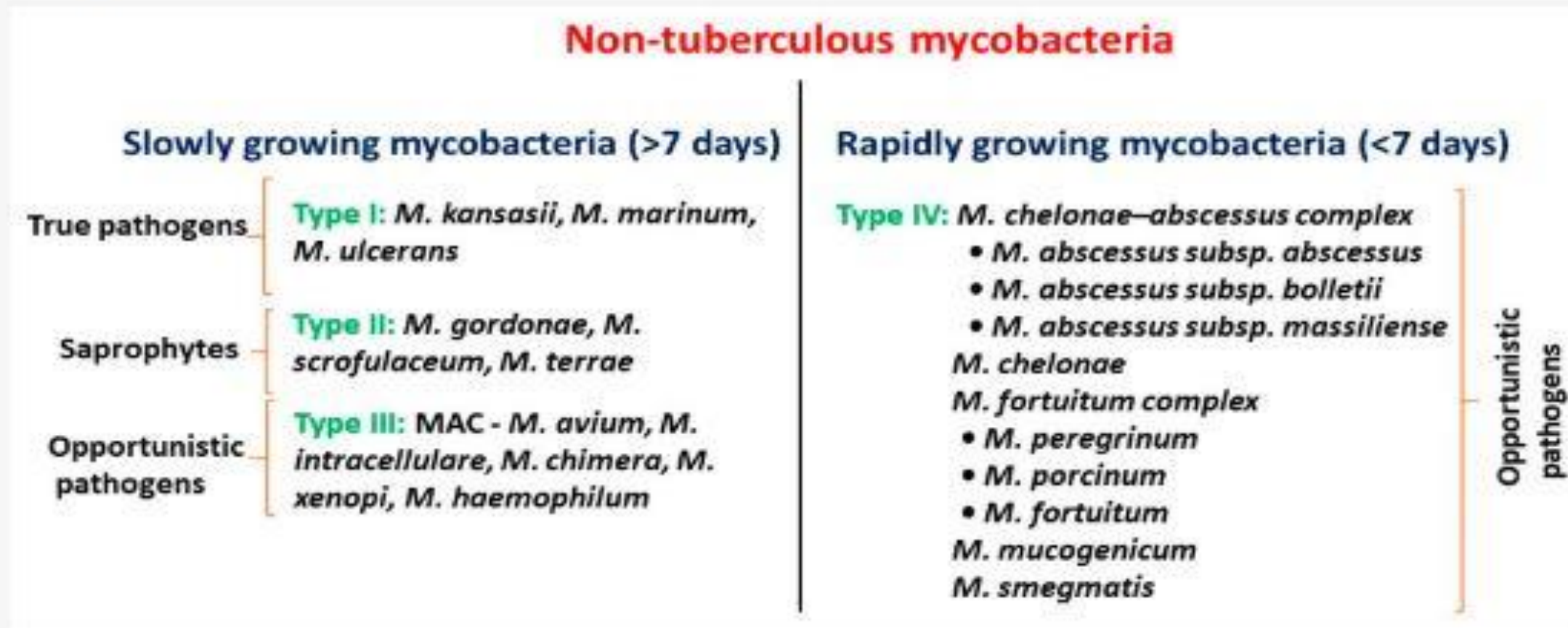


Figure 1. Classification of nontuberculous mycobacteria.



NTM versus TB

	NTM	M. TB
Nơi sống	Ngoài môi trường (nước, đất)	Ký chủ nhiễm bệnh
Cách thức lây truyền	Tiếp xúc môi trường	Nhiễm trùng giọt bắn
Lây nhiễm người - người	Không	Có
Khả năng gây bệnh	Yếu	Mạnh
Chẩn đoán	Vi sinh/Lâm sàng/Hình ảnh học	Vi sinh (đôi khi lâm sàng)

Bệnh cảnh lâm sàng

- Bệnh phổi NTM (# 90 %)

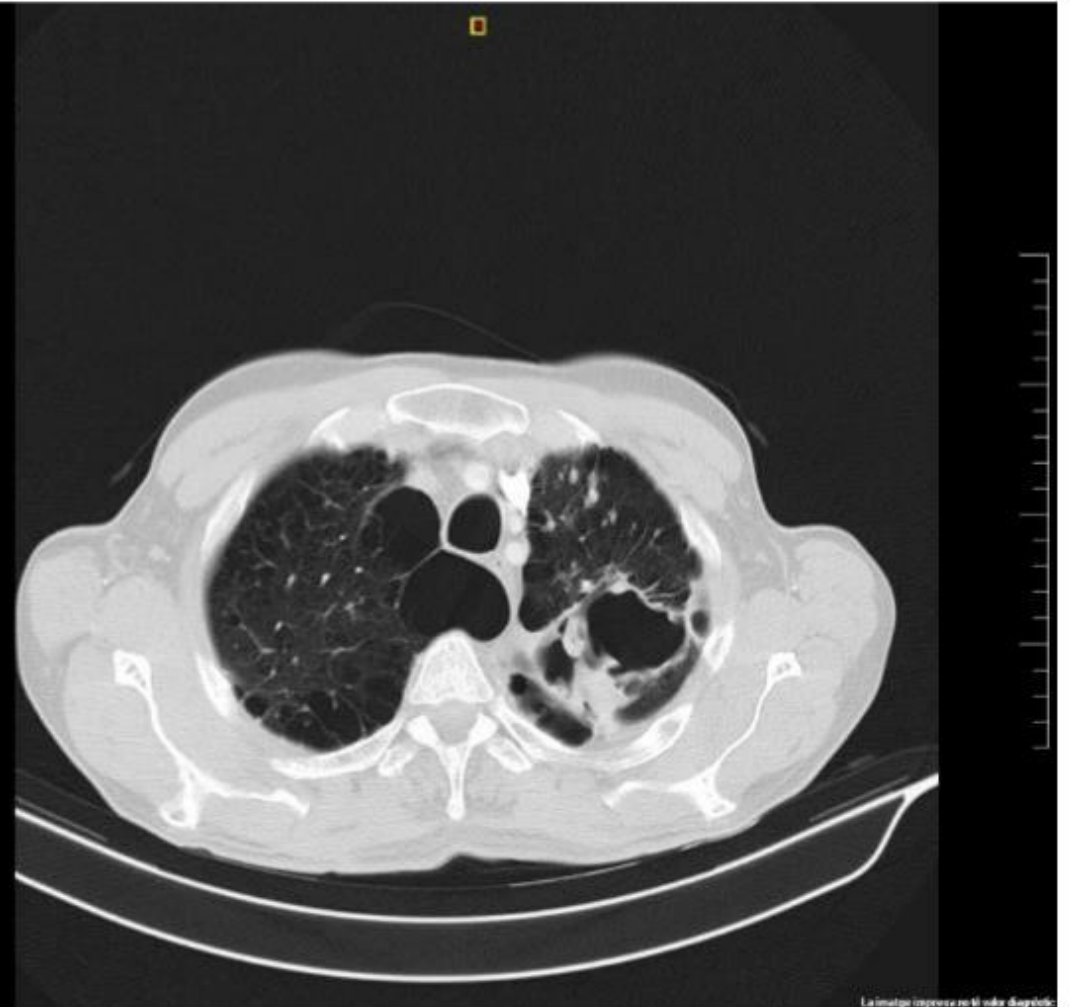
Bệnh cảnh lâm sàng

- Bệnh phổi NTM (# 90 %)
- Viêm hạch bạch huyết nông/trẻ em (hạch cổ)
- Bệnh lý lan tỏa/BN suy giảm miễn dịch
- Nhiễm trùng da, mô mềm/tiếp xúc trực tiếp (bệnh viện)

BỆNH PHỔI NTM

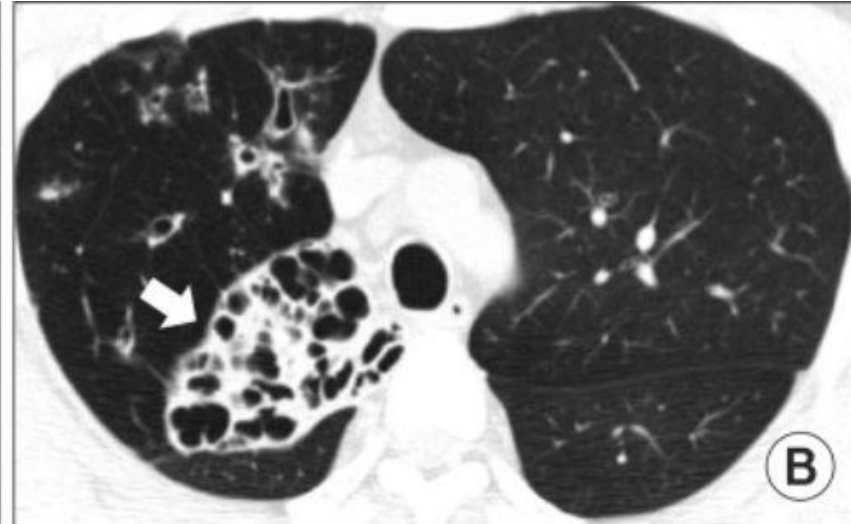
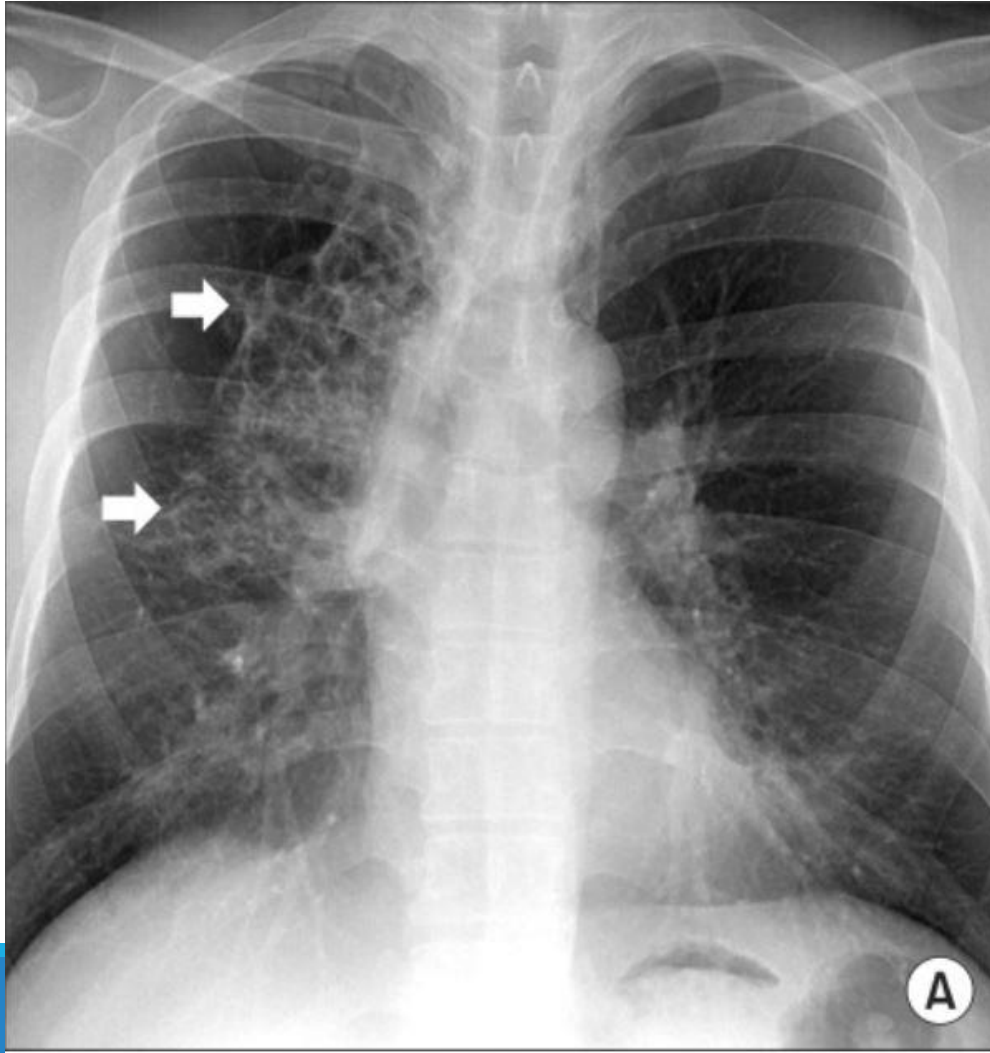
BỆNH CẢNH 1

- Thùy trên, khu trú, tạo hang
- Nam/nữ



BỆNH CẢNH 2

- Dẫn phế quản
- Nốt trung tâm tiểu thùy
- Nam >>> Nữ



Vi sinh

Ontario's top isolate:

- MAC = M. Avium Complex
M. avium, M. intracellulare, M. chimaera
- M. xenopi
- M. fortuitum
- M. abscessus

Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline

Charles L. Daley,^{1,2,a} Jonathan M. Iaccarino,³ Christoph Lange,^{4,5,6,7,a} Emmanuelle Cambau,^{8,a} Richard J. Wallace, Jr.,^{9,a} Claire Andrejak,^{10,11} Erik C. Böttger,¹² Jan Brozek,¹³ David E. Griffith,¹⁴ Lorenzo Guglielmetti,^{8,15} Gwen A. Huitt,^{1,2} Shandra L. Knight,¹⁶ Philip Leitman,¹⁷ Theodore K. Marras,¹⁸ Kenneth N. Olivier,¹⁹ Miguel Santin,²⁰ Jason E. Stout,²¹ Enrico Tortoli,²² Jakko van Ingen,²³ Dirk Wagner,²⁴ and Kevin L. Winthrop²⁵

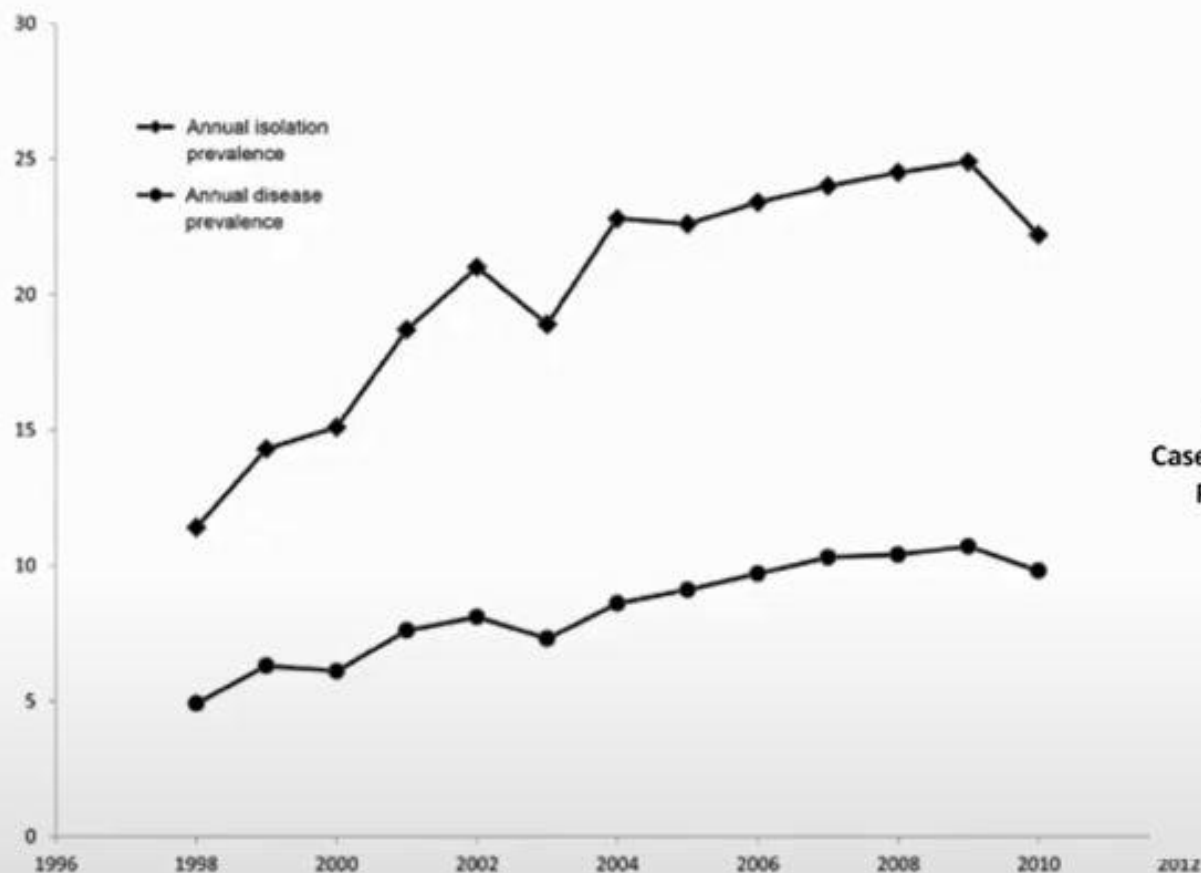
¹Department of Medicine, National Jewish Health, Denver, Colorado, USA, ²Department of Medicine, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado, USA, ³Pulmonary Center, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts, USA, ⁴Division of Clinical Infectious Diseases, Research Center Borstel, Borstel, Germany, ⁵German Center for Infection Research (DZIF), Clinical Tuberculosis Unit, Borstel, Germany, ⁶Respiratory Medicine & International Health, University of Lübeck, Lübeck, Germany, ⁷Department of Medicine, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden, ⁸National Reference Center for Mycobacteria and Antimycobacterial Resistance, APHP -Hôpital Lariboisière, Bacteriology, Inserm, University Paris Diderot, IAME UMR1137, Paris, France, ⁹Mycobacteria/Nocardia Laboratory, Department of Microbiology, The University of Texas Health Science Center, Tyler, Texas, USA, ¹⁰Respiratory and Intensive Care Unit, University Hospital Amiens, Amiens, France, ¹¹EA 4294, AGIR, Jules Verne Picardy University, Amiens, France, ¹²Institute of Medical Microbiology, National Reference Center for Mycobacteria, University of Zurich, Zurich, Switzerland, ¹³Department of Clinical Epidemiology & Biostatistics, McMaster University Health Sciences Centre, Hamilton, Ontario, Canada, ¹⁴Pulmonary Infectious Disease Section, University of Texas Health Science Center, Tyler, Texas, USA, ¹⁵Team E13 (Bactériologie), Centre d'Immunologie et des Maladies Infectieuses, Sorbonne Université, Université Pierre et Marie Curie, Université Paris 06, Centre de Recherche 7, INSERM, IAME UMR1137, Paris, France, ¹⁶Library and Knowledge Services, National Jewish Health, Denver, Colorado, USA, ¹⁷NTM Info & Research, Miami, Florida, USA, ¹⁸Department of Medicine, University of Toronto and University Health Network, Toronto, Ontario, Canada, ¹⁹Pulmonary Branch, National Heart, Lung and Blood Institute, Bethesda, Maryland, USA, ²⁰Service of Infectious Diseases, Bellvitge University Hospital-IDIBELL, University of Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain, ²¹Division of Infectious Diseases and International Health, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, USA, ²²Emerging Bacterial Pathogens Unit, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy, ²³Radboud Center for Infectious Diseases, Department of Medical Microbiology, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands, ²⁴Division of Infectious Diseases, Department of Medicine II, Medical Center - University of Freiburg, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Freiburg, Germany, ²⁵Divisions of Infectious Diseases, Schools of Public Health and Medicine, Oregon Health and Science University, Portland, Oregon, USA

2020 NTM Guidelines: Chẩn đoán

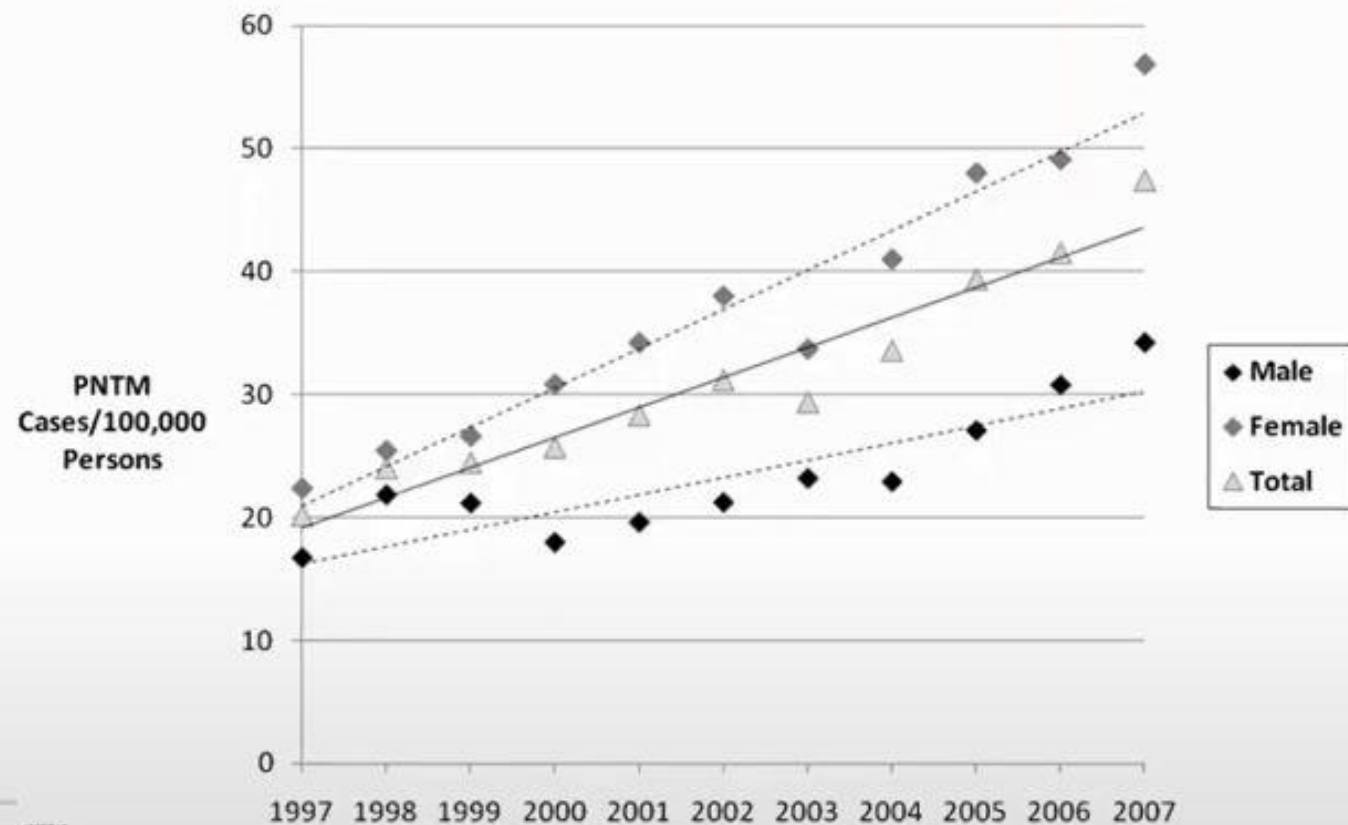
Tiêu chí (không thay đổi từ Guidelines 2007)	
Lâm sàng	Triệu chứng tại phổi/toàn thân
Hình ảnh học	Nốt, hang <i>Hoặc</i> Dẫn phế quản kèm nhiều nốt nhỏ
Vi sinh	≥ 2 mẫu đàm $\rightarrow$ 2 mẫu cấy (+) <i>Hoặc</i> 1 mẫu BAL $\rightarrow$ 1 mẫu cấy (+) <i>Hoặc</i> Biopsy $\rightarrow$ Cấy (+) <i>Hoặc</i> Biopsy $\rightarrow$ Bằng chứng GPB + 1 mẫu cấy (+)

Chẩn đoán = Triệu chứng + Hình ảnh học + Vi sinh

Chẩn đoán $\neq$ Cần điều trị



Marras et al. EID 2013; 19(11): 1889-91.



Adjemian et al. AJRCCM 2012; 185: 881-6.

Nam, 1960 (62 tuổi)

TÊN XÉT NGHIỆM	KẾT QUẢ	Chỉ số BT
Mycobacterium tuberculosis nuôi cấy môi trường lỏng (cấy MGIT)	ÂM TÍNH (*)	
	(*):Bệnh phẩm có kết quả cấy DƯƠNG TÍNH với NTM (Nontuberculous mycobacteria)	

Nam, 1960 (62 tuổi)

Mã CDS:

KẾT QUẢ

Mã quy trình: QTKT.QTXN.VS/SHPT.03

TÊN XÉT NGHIỆM	KẾT QUẢ
NTM (Non tuberculosis mycobacteria) định danh LPA	Mycobacterium abscessus complex

Chẩn đoán:

Bệnh phổi do *Mycobacterium abscessus complex*. Dẫn phế quản

ĐIỀU TRỊ NTM

Điều trị NTM: Quyết định khó

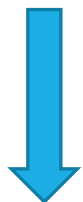
Vi sinh:

- Kháng thuốc
- Phối hợp nhiều thuốc
- Thời gian điều trị dài

Điều trị NTM: Quyết định khó

Vi sinh:

- Kháng thuốc
- Phối hợp nhiều thuốc
- Thời gian điều trị dài



Thuốc:

- Tác dụng phụ

Điều trị NTM: Quyết định khó

Vi sinh:

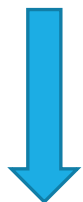
- Kháng thuốc
- Phối hợp nhiều thuốc
- Thời gian điều trị dài



Kết cục ngắn hạn:

MAC:

- 60% (Kwak, CID 2017)
- 71-86% (Jeong, AJRCCM 2016)



Thuốc:

- Tác dụng phụ

Điều trị NTM: Quyết định khó

Vi sinh:

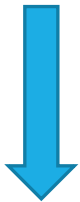
- Kháng thuốc
- Phối hợp nhiều thuốc
- Thời gian điều trị dài



Kết cục ngắn hạn:

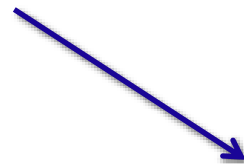
MAC:

- 60% (Kwak, CID 2017)
- 71-86% (Jeong, AJRCCM 2016)



Thuốc:

- Tác dụng phụ

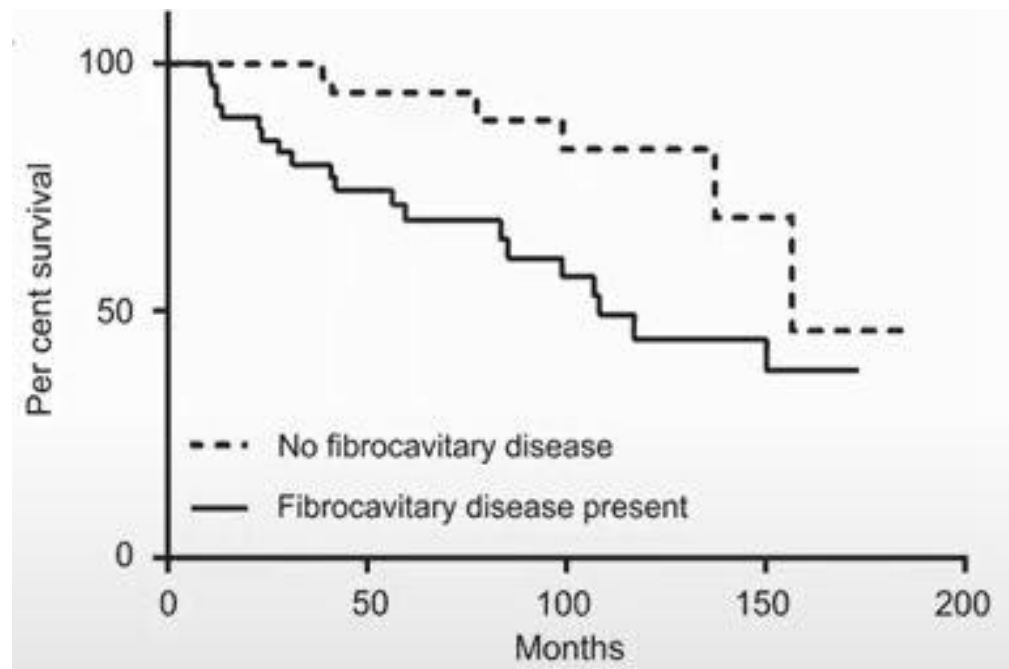


Tái phát:

- 30% - 14 tháng (Koh, 2017)
- 50% - 4 năm (Wallace, 2014)

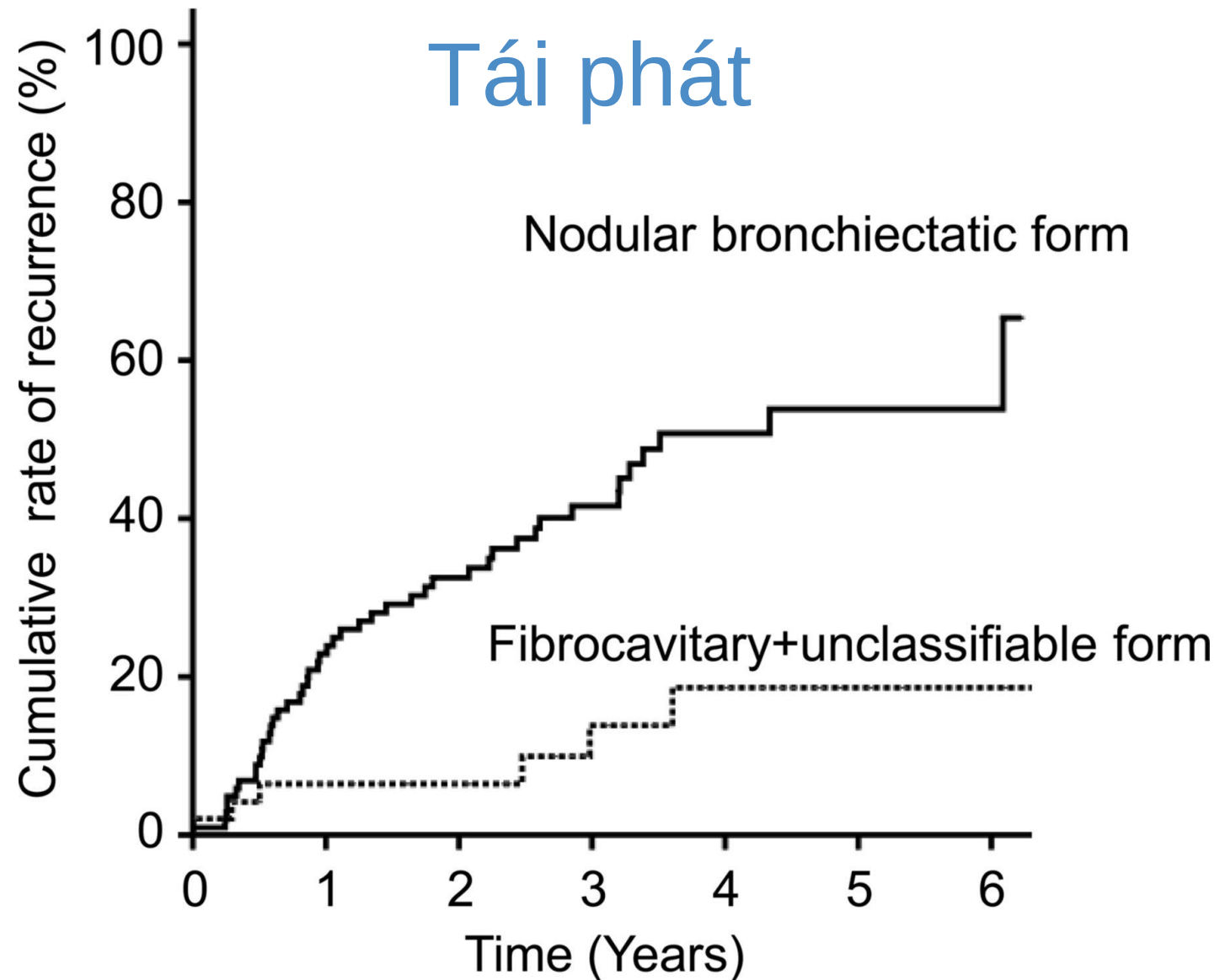
Diễn tiến tự nhiên

- Hayashi AJRCCM 2012 (MAC): tạo hang, BMI < 18.5, thiếu máu, CRP > 1: tăng tỉ lệ tử vong
- Fleshner/ JTLD 2016: trong 4.9 năm. Tạo hang, tăng áp phổi: tăng tỉ lệ tử vong
- Hwang ERJ 2017 (MAC): tạo hang tăng tỉ lệ tử vong



Thở tạo hang: Nên được điều trị

Tái phát



Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline

Question: Should patients with NTM pulmonary disease be treated with antimicrobial therapy or followed for evidence of progression (“watchful waiting”)?

Recommendation: In patients who meet diagnostic criteria for NTM-PD, we suggest initiating treatment rather than watchful waiting. Especially in the context of positive AFB smears and/or cavitation (conditional recommendation, very low confidence in estimates of effect).

Quyết định điều trị: cá thể hoá

Favors observation:

- Mild signs and symptoms
- Higher potential for medication toxicity/intolerance
- Organisms less responsive to treatment (e.g., *M. abscessus*)



Favors treatment:

- Poor prognostic markers (cavitation, low BMI/alb, and elevated inflammatory markers)
- More virulent and/or more treatment responsive species (*M. kansasii*)
- Immune suppression
- Major symptoms (severe fatigue and marked decrease in quality of life)

Host factors

Age

Increasing risk of intolerance
and adverse events

Comorbidities

Drug intolerances

Consider dose reduction or
thrice-weekly regimens

Consider interactions with
other drugs, *e.g.* azoles

Patient wishes

Aim of treatment

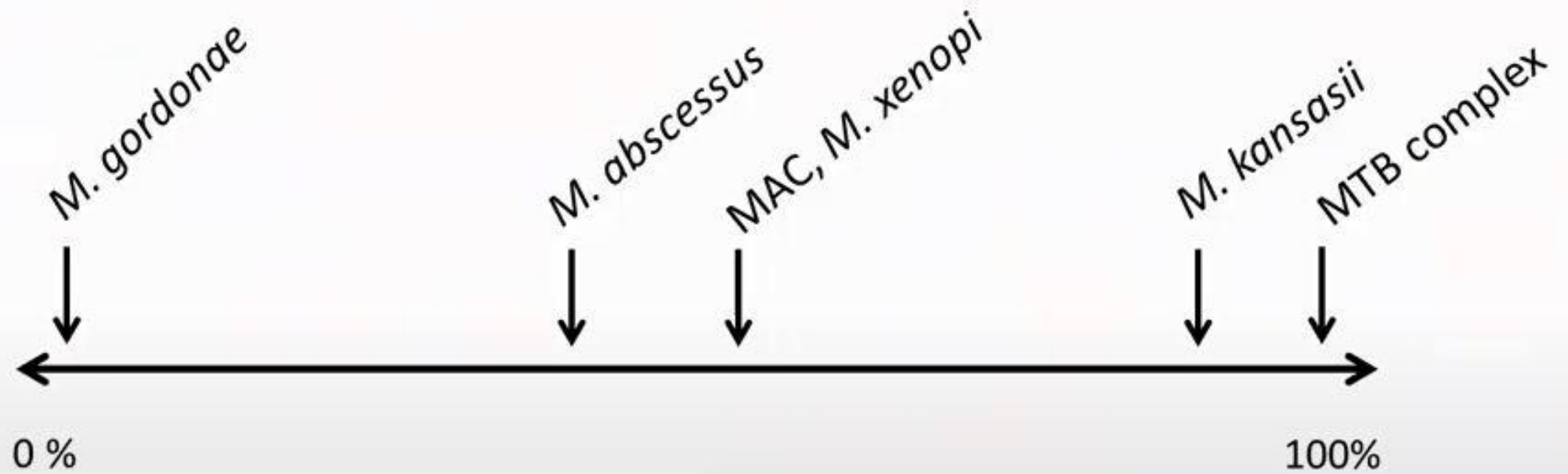
Aiming for cure or disease
control?

Host factors	Disease severity
Age Increasing risk of intolerance and adverse events Comorbidities Drug intolerances Consider dose reduction or thrice-weekly regimens Consider interactions with other drugs, e.g. azoles Patient wishes Aim of treatment Aiming for cure or disease control?	Radiological Fibrocavitary disease Clinical Weight loss, fever, haemoptysis, respiratory failure Biochemical markers Microbiological Smear positivity

Host factors	Disease severity	Disease progression
Age Increasing risk of intolerance and adverse events Comorbidities Drug intolerances Consider dose reduction or thrice-weekly regimens Consider interactions with other drugs, e.g. azoles Patient wishes Aim of treatment Aiming for cure or disease control?	Radiological Fibrocavitary disease Clinical Weight loss, fever, haemoptysis, respiratory failure Biochemical markers Microbiological Smear positivity	Radiological Development of cavitation or fibrosis, increasing nodules or tree-in-bud changes Clinical Worsening symptoms, development of new symptoms, weight loss Microbiological Development of new or increasing smear positivity

Host factors	Disease severity	Disease progression	Clinical relevance
Age Increasing risk of intolerance and adverse events Comorbidities Drug intolerances Consider dose reduction or thrice-weekly regimens Consider interactions with other drugs, e.g. azoles Patient wishes Aim of treatment Aiming for cure or disease control?	Radiological Fibrocavitary disease Clinical Weight loss, fever, haemoptysis, respiratory failure Biochemical markers Microbiological Smear positivity	Radiological Development of cavitation or fibrosis, increasing nodules or tree-in-bud changes Clinical Worsening symptoms, development of new symptoms, weight loss Microbiological Development of new or increasing smear positivity	NTM species Some species more pathogenic than others

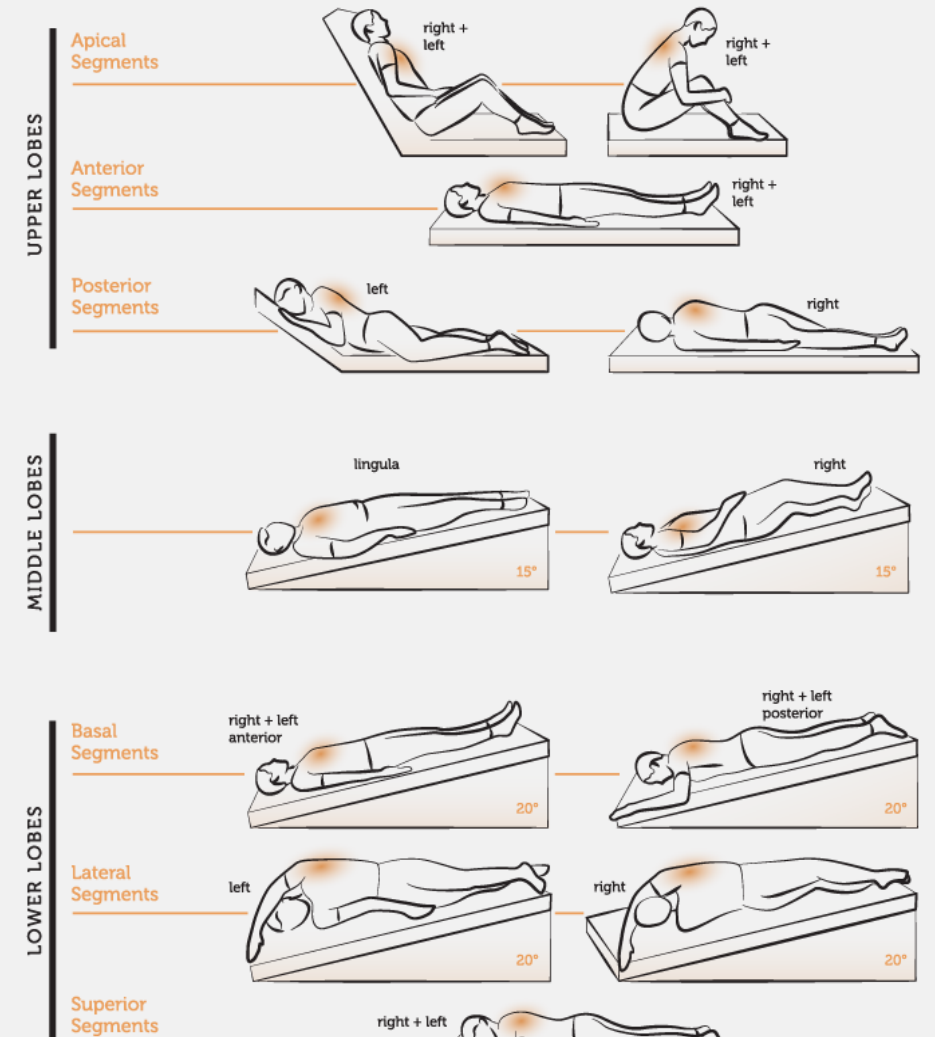
Species



Host factors	Disease severity	Disease progression	Clinical relevance
Age Increasing risk of intolerance and adverse events Comorbidities Drug intolerances Consider dose reduction or thrice-weekly regimens Consider interactions with other drugs, e.g. azoles Patient wishes Aim of treatment Aiming for cure or disease control?	Radiological Fibrocavitary disease Clinical Weight loss, fever, haemoptysis, respiratory failure Biochemical markers Microbiological Smear positivity	Radiological Development of cavitation or fibrosis, increasing nodules or tree-in-bud changes Clinical Worsening symptoms, development of new symptoms, weight loss Microbiological Development of new or increasing smear positivity	NTM species Some species more pathogenic than others Immunosuppression Primary immunodeficiency HIV infection Immunosuppressive therapy Anti-TNF- α therapy Corticosteroids Lung transplantation Need for <i>M. abscessus</i> eradication

Điều trị không dùng thuốc

- Vật lý trị liệu
- Dinh dưỡng
- Dẫn phế quản
- Môi trường
- Phẫu thuật



Điều trị MAC

Organism	No. of Drugs	Preferred Drug Regimen ^a	Dosing Frequency
<i>M. avium</i> complex			
Nodular-bronchiectatic	3	Azithromycin (clarithromycin) Rifampicin (rifabutin) Ethambutol	3 times weekly
Cavitary	≥3	Azithromycin (clarithromycin) Rifampicin (rifabutin) Ethambutol Amikacin IV (streptomycin) ^b	Daily (3 times weekly may be used with aminoglycosides)
Refractory ^c	≥4	Azithromycin (clarithromycin) Rifampicin (rifabutin) Ethambutol Amikacin liposome inhalation suspension or amikacin IV (streptomycin) ^b	Daily (3 times weekly may be used with aminoglycosides)

Điều trị *M. kansasii*

<i>M. kansasii</i>			
Nodular-bronchiectatic	3	Azithromycin (clarithromycin) Rifampicin (rifabutin) Ethambutol	Daily
Cavitary	3	Azithromycin (clarithromycin) Rifampicin (rifabutin) Ethambutol	3 times weekly
Refractory ^F	3	Isoniazid Rifampicin (rifabutin) Ethambutol	Daily

Điều trị *M. xenopi*

<i>M. xenopi</i>			
≥3	Azithromycin (clarithromycin) and/or moxifloxacin Rifampicin (rifabutin) Ethambutol Amikacin ^b	Daily (3 times weekly may be used with aminoglycosides)	

Điều trị M. abscessus

Susceptible	Susceptible	Initial phase ≥ 3	Parenteral (choose 1–2)	Daily (3 times weekly may be used for aminoglycosides)
			Amikacin	
			Imipenem (or Cefoxitin)	
			Tigecycline	
			Oral (choose 2)	
			Azithromycin (clarithromycin) ^d	
			Clofazimine	
			Linezolid	
		Continuation phase ≥ 2	Oral/inhaled (choose 2–3)	
			Azithromycin (clarithromycin) ^d	
			Clofazimine	
			Linezolid	
			Inhaled amikacin	

Thời gian điều trị

We suggest that patients with macrolide-susceptible MAC pulmonary disease receive treatment for at least 12 months after culture conversion (conditional recommendation, very low certainty in estimates of effect).

MAC

We suggest that patients with rifampin susceptible *M. kansasii* pulmonary disease be treated for at least 12 months (conditional recommendation, very low certainty in estimates of effect).

M. kansasii

In patients with *M. xenopi* pulmonary disease, we suggest that treatment be continued for at least 12 months beyond culture conversion (conditional recommendation, very low certainty in estimates of effect).

M. xenopi

Nam, 1960 (62 tuổi)

Mã CDS:

KẾT QUẢ

Mã quy trình: QTKT.QTXN.VS/SHPT.03

TÊN XÉT NGHIỆM	KẾT QUẢ
NTM (Non tuberculosis mycobacteria) định danh LPA	Mycobacterium abscessus complex

Chẩn đoán:

Bệnh phổi do *Mycobacterium abscessus complex*. Dẫn phế quản



04/2023



KẾT LUẬN

1. NTM xu hướng gia tăng
2. Chẩn đoán cần phối hợp nhiều yếu tố
3. Chẩn đoán $\neq$ Điều trị
4. Cân nhắc nhiều yếu tố để đưa đến điều trị
5. Điều trị khó khăn, lâu dài, dễ tái phát