

DOI: 10.59715/pntjmp.1.4.1

Mất khứu giác ở bệnh nhân COVID-19

Trần Viết Luân¹

¹Bộ Môn Tai Mũi Họng, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch.

Tóm tắt

Mất khứu giác là triệu chứng khá phổ biến và đặc hiệu ở bệnh nhân COVID-19. Triệu chứng này đã được đưa vào khám sàng lọc bệnh COVID-19. Chúng tôi tổng hợp các bài nghiên cứu cập nhật về mất khứu giác do COVID-19 trong bài tổng quan này, bao gồm dịch tễ học, bệnh sinh, biểu hiện lâm sàng và phương pháp điều trị.

Từ khóa: Mất/giảm khứu giác, COVID-19, SARS-CoV-2, tế bào nâng đỡ thần kinh khứu giác, huấn luyện khứu giác.

Ngày nhận bài:

01/4/2022

Ngày phân biện:

20/9/2022

Ngày đăng bài:

20/10/2022

Tác giả liên hệ:

Trần Viết Luân

Email:

luantranviet@gmail.com

ĐT: 0908137755

Abstract

Loss of smell in COVID-19 patients

Anosmia is a common and specific symptom in COVID-19 patients. Anosmia has been added to the list of screening tools for COVID-19. In this article, we have reviewed in up - to - date literature about epidemiology, etiology, clinical manifestation, and treatment of anosmia in COVID-19 patients.

Key words: Anosmia/hyposmia, COVID-19, SARS-CoV-2, sustentacular supporting cells, olfactory training.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh COVID-19 lần đầu tiên được phát hiện tại Vũ Hán - Trung Quốc vào tháng 12 năm 2019, sau đó nhanh chóng lan ra khắp thế giới. Ngày 11/03/2020, WHO tuyên bố đại dịch toàn cầu COVID-19. Bệnh do SARS-CoV-2 gây ra với các biểu hiện thường gặp là sốt, ho, khó thở,... bên cạnh các triệu chứng khác như nhức đầu, đau họng, rối loạn tiêu hóa, mất khứu giác và vị giác. Mất khứu giác là triệu chứng khá phổ biến và đặc hiệu của bệnh COVID-19. Triệu chứng này được phát hiện khá sớm vào những tháng đầu tiên sau khi dịch bùng phát trên phạm vi toàn cầu. Hội Tai Mũi Họng và Hội Mũi Học Anh Quốc là tổ chức y tế đầu tiên đưa triệu chứng mất khứu giác vào sàng lọc bệnh COVID-19 vào ngày 21 tháng 3 năm 2020 [1]. Sau hơn hai năm đại dịch, chúng ta có những hiểu biết rõ ràng hơn về mất khứu giác ở bệnh nhân COVID-19.

2. DỊCH TỄ HỌC

Mao và cộng sự là trong những người đầu tiên báo cáo về tình trạng mất/giảm khứu giác ở các bệnh nhân COVID-19 ở Vũ Hán với tỉ lệ ghi nhận lúc đó chỉ là 5,1% [2]. Sau đó triệu chứng mất khứu giác được chú ý hơn, với tỉ lệ phát hiện cao hơn: từ 19,4 đến 58% được ghi nhận trong khoảng thời gian từ tháng 4 đến 6 năm 2020 theo các nghiên cứu [3,4]. Theo một phân tích tổng hợp mới đây đăng trên tạp chí Am J Med Sci vào tháng 2/2021 của 51 nghiên cứu, thực hiện trên 11.074 bệnh nhân mắc COVID-19, thì có khoảng 52% bệnh nhân bị mất khứu giác [5].

Tỉ lệ mất khứu giác được ghi nhận khác nhau có thể do phương pháp đánh giá khách qua hay chủ quan (dựa vào bảng câu hỏi), phỏng vấn tại chỗ, qua điện thoại hay khảo sát online.

Tỉ lệ mất khứu giác còn thay đổi theo chủng tộc. Người châu Á có tỉ lệ mất khứu giác thấp hơn người da trắng. Bilinska và cộng sự cho rằng người

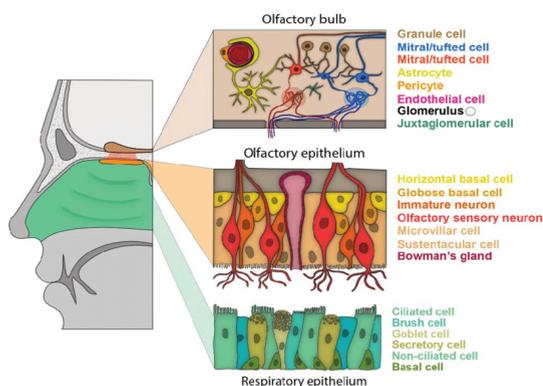
da trắng có nhiều thụ thể với ACE 2 ở tế bào nâng đỡ biểu mô khứu giác tại khe khứu hơn so với người châu Á, do đó tỉ lệ mất khứu giác ở người da trắng cao hơn người châu Á [6]. Phân tích tổng hợp của Bartheld và cộng sự trên 104 nghiên cứu gồm 38.198 bệnh nhân cho thấy người da trắng bị mất khứu giác và vị giác cao gấp 3 lần so với người châu Á: 54,8% so với 17,7% [7].

Tỉ lệ mất khứu giác cũng thay đổi theo các biến thể SARS-CoV-2 khác nhau, và còn tùy thuộc vào tình trạng bệnh nhân đã chủng ngừa hay chưa. Theo thăm dò trên ứng dụng Zoe COVID cho hơn 4 triệu người dùng online, mất khứu giác là một trong 5 triệu chứng thường gặp nhất ở bệnh nhân nhiễm biến thể Delta đã chủng ngừa 2 mũi vaccine [8].

Trong đợt bùng phát COVID-19 do biến thể Delta ở nước ta vừa qua, mất khứu giác được phát hiện ngày càng nhiều dù chưa có con số thống kê chính thức. Triệu chứng quan trọng này cũng đã được Việt Nam đưa vào sàng lọc để phát hiện bệnh.

3. CƠ CHẾ GÂY MẤT KHỨU GIÁC CỦA SARS-COV2

Biểu mô khứu giác, nơi tiếp nhận mùi của mũi, nằm ở khe khứu: là khoảng không hẹp nằm ở chính giữa và cao trong hốc mũi. Biểu mô khứu giác bao gồm các tế bào nâng đỡ (sustentacular cells), các neuron cảm nhận khứu giác (olfactory sensory neuron), neuron chưa trưởng thành (immature neuron), các tuyến Bowman, và các tế bào đáy. Các sợi trục của neuron khứu giác xuyên qua mảnh sàng để đi vào trung khu khứu giác ở não là hành khứu (Hình 1) [9].



Hình 1: Mô học biểu mô niêm mạc mũi, biểu mô khứu giác và hành khứu

(Nguồn: Brann và cs-Science Advances 2020 [9])

Cơ chế chính xác SARS-CoV-2 gây mất khứu giác vẫn chưa được hiểu rõ hoàn toàn. Có nhiều giả thuyết được đưa ra:

- Do niêm mạc mũi bị viêm, phù nề làm tắc nghẽn đường dẫn mùi đến khe khứu là nơi có nhiều tế bào biểu mô khứu giác. Tuy nhiên, Lechien và cộng sự nhận thấy có 79,7% bệnh nhân COVID-19 bị mất khứu giác mà không có nghẹt chảy mũi [10]; Beltran - Corbellini báo cáo chỉ 12,9% bệnh nhân COVID-19 có triệu chứng nghẹt mũi [11].

- Do viêm và tắc nghẽn ở khe khứu dẫn đến mất dẫn truyền khứu giác tại chỗ. Saussez và cộng sự cho 16 BN bị mất khứu giác kéo dài sau nhiễm COVID-19 chụp CTscan mũi xoang, thì có 7 bệnh nhân khe khứu hoàn toàn thông thoáng, 6 BN mờ 1 phần, chỉ có 3 BN mờ hoàn toàn [12].

- Do tổn thương tế bào nâng đỡ của biểu mô khứu giác. Cơ chế này giải thích mất khứu giác ngắn hạn, tự hồi phục ở nhanh ở một số bệnh nhân [12]. Tế bào nâng đỡ khứu giác có nhiều thụ thể ACE-2 gấp 200 - 700 lần so với tế bào niêm mạc mũi và khí quản, được xem như là cánh cửa chính để SARS-CoV-2 xâm nhập vào hệ thần kinh khứu giác [13]. Đây được xem là cơ chế chính gây mất khứu giác ở bệnh nhân COVID-19 hiện nay.

- Do virus có thể xâm nhập và làm tổn thương trung khu khứu giác là hành khứu. Cơ chế này có thể giải thích cho các trường hợp mất khứu giác kéo dài [12].

- Tuy nhiên một nghiên cứu mới đây của Khan và cộng sự thực hiện nhuộm hóa mô miễn dịch ở hành khứu lấy từ 85 bệnh nhân vừa mới chết vài ngày do COVID-19 thì không thấy có sự hiện diện của SARS-CoV2 [14]. Cũng trong nghiên cứu này, SARS-CoV-2 hiện diện nhiều ở tế bào nâng đỡ thần kinh khứu giác mà không hiện diện ở các neuron thần kinh cảm nhận khứu giác [14], là bằng chứng thuyết phục cho cơ chế SARS-CoV-2 làm tổn thương tế bào nâng đỡ gây mất khứu giác.

4. BIỂU HIỆN LÂM SÀNG

Bệnh nhân có thể mất khứu giác hoàn toàn hay một phần. Triệu chứng mất mùi cấp tính của nhiễm COVID-19 có thể không kèm các triệu chứng tại chỗ như nghẹt, sổ mũi. Bệnh

nhân thường than phiền không ngửi được các mùi hương, mùi thức ăn; các bà mẹ không ngửi được mùi khi thay tã cho con.

Bên cạnh mất và giảm khứu giác, COVID-19 còn có thể gây ra các rối loạn về khứu giác như: ngửi mùi ma (phantosmia): ngửi thấy mùi không có thật; hay thay đổi chất lượng mùi (parosmia) (ví dụ 1 số mùi dễ chịu trước kia nay bệnh nhân không chịu nổi) [15].

Mất khứu giác có thể chỉ là triệu chứng duy nhất của bệnh COVID-19 hoặc xảy ra trước, cùng lúc hay sau các triệu chứng khác. Lechien và cộng sự nhận thấy mất khứu giác xảy ra trước là 11,8%, cùng lúc là 22,8%, và sau là 65,4% với các triệu chứng khác [10].

Khảo sát tình trạng mất khứu giác qua các đánh giá hay chủ quan (bảng câu hỏi), phỏng vấn tại chỗ, qua điện thoại hay khảo sát online; hoặc đánh giá khách quan bằng các bộ test nhận biết mùi.

Các biểu hiện kèm theo thường gặp là mất/giảm vị giác. Mất/giảm vị giác có thể hậu quả của mất khứu giác, do bệnh nhân không ngửi được mùi nên vị giác cũng giảm theo. Ngoài ra mất/giảm vị giác còn có thể do tổn thương trực tiếp ở các chồi vị giác ở lưỡi, hoặc tổn thương ở niêm mạc miệng hay tuyến nước bọt. Theo nghiên cứu của Sehanobish và cộng sự trên 162 bệnh nhân mất khứu giác thì có 91% bị giảm vị giác, 71% sốt, 69% ho, 31% khó thở [16].

Triệu chứng nghẹt, chảy mũi đi kèm thường không phổ biến chiếm tỉ lệ 12,9 - 20,1% [10,11]

Ảnh hưởng của mất khứu giác lên bệnh nhân:

- Giảm chất lượng cuộc sống do không ngửi được mùi thức ăn, nhất là nếu mất vị giác kèm theo, ăn không ngon; không ngửi được các mùi khác trong cuộc sống bình thường.

- Ảnh hưởng đến nghề nghiệp: ở những bệnh nhân mà nghề nghiệp của họ đòi hỏi phải có khứu giác tinh tế như đầu bếp, chuyên gia thử rượu,... việc mất khứu giác có thể làm cho họ không thể tiếp tục công việc được nữa.

- Không ngửi được các mùi nguy hiểm: mùi khói cháy, mùi khí ga rò rỉ,.. khiến cho cuộc sống của bệnh nhân gặp nguy hiểm vì không phát hiện sớm được các nguy cơ như cháy nhà, rò rỉ khí ga. Do đó bệnh nhân cần được tư vấn về mối nguy hiểm này và được khuyến trang bị

các thiết bị phát hiện tự động về cháy nổ hay rò rỉ khí ga [15].

- Ảnh hưởng đến tinh thần: rối loạn lo âu, trầm cảm.

Bệnh nhân COVID-19 có mất khứu giác thường có tiên lượng tốt hơn

Nhiều nghiên cứu cho thấy tỉ lệ mất khứu giác ở nhóm bệnh nhân COVID nặng thấp hơn đáng kể so với nhóm bệnh nhân nhẹ, lý do tại sao vẫn chưa rõ. Phân tích tổng hợp gồm 7 nghiên cứu của Aziz và cộng sự: so sánh độ nặng của 2 nhóm bệnh nhân mắc COVID-19 có và không mất khứu giác, cho thấy bệnh nhân mất khứu giác có tiên lượng tốt hơn [5]. Romero - Sanchez và cộng sự khảo sát trên 841 bệnh nhân COVID-19 nhập viện thì có 57,4% có biểu hiện triệu chứng thần kinh, trong đó chỉ có 5% mất khứu giác [17]. Do đó có thể thấy bệnh nhân COVID-19 có mất khứu giác thường tiên lượng nhẹ hơn.

5. KHẢ NĂNG TỰ PHỤC HỒI MẤT/GIẢM KHỨU GIÁC DO COVID-19

Đa số các nghiên cứu cho thấy tỉ lệ tự phục hồi khứu giác là khoảng 90% trong vòng 4 tuần. Tỉ lệ phục hồi thấp hơn khi được đánh giá khứu giác bằng phương pháp đo khách quan.

Nghiên cứu đa trung tâm ở châu Âu của Vaira và cộng sự thực hiện trên 138 bệnh nhân, được đánh giá khứu giác bằng bộ test mùi đối với bệnh nhân nhập viện, hoặc bệnh nhân được hướng dẫn sử dụng các mùi có sẵn ở nhà đối với các trường hợp cách ly tại nhà. Bệnh nhân được đánh giá khứu giác trong vòng 4 ngày sau khi mắc COVID-19 và theo dõi trong 60 ngày [18]. Đa số bệnh nhân cải thiện về thang điểm đánh giá trong vòng 10 - 20 ngày. Sau 60 ngày vẫn còn 7,2% bệnh nhân bị rối loạn khứu giác mức độ nặng. Nguy cơ bị giảm hay mất khứu giác kéo dài nếu vẫn bị ở ngày thứ 20 [18]. Nhóm tác giả kết luận cần điều trị đặc hiệu đối với bệnh nhân rối loạn chức năng khứu giác nặng kéo dài đến ngày thứ 20 tính từ lúc khởi phát bệnh.

6. ĐIỀU TRỊ MẤT KHỨU GIÁC DO COVID-19

Thuốc corticoid xịt mũi tại chỗ và corticoid uống:

Các nghiên cứu về sử dụng thuốc corticoid xịt mũi tại chỗ trong điều trị mất khứu giác cấp

tính ở bệnh nhân COVID-19 vẫn chưa có kết quả thống nhất. Một số nghiên cứu cho thấy thời gian phục hồi khứu giác nhanh hơn, tỉ lệ bệnh nhân phục hồi cao hơn; tuy nhiên một số nghiên cứu khác không cho thấy sự khác biệt so với nhóm dùng giả dược [19].

Abdelalim và cộng sự trong 1 nghiên cứu RCT về tác dụng của steroid xịt mũi tại chỗ trên bệnh nhân mất khứu giác do COVID-19 sau khi đã khỏi bệnh. 100 bệnh nhân được chia ngẫu nhiên làm 2 nhóm, 50 bệnh nhân được dùng Momethasone xịt mũi 2 nhát 1 ngày (100mcg/ngày) trong 3 tuần kết hợp với huấn luyện khứu giác; 50 bệnh nhân chỉ huấn luyện khứu giác; sau 3 tuần, nhóm 1 phục hồi khứu giác hoàn toàn 62%, nhóm 2 là 52%, khác biệt không có ý nghĩa thống kê [19].

Sử dụng thuốc corticoid xịt mũi tại chỗ chỉ nên chỉ định cho những bệnh nhân mất mùi do COVID-19 có nghẹt chảy mũi, giúp làm giảm phù nề niêm mạc mũi.

Corticoid toàn thân được khuyến cáo không nên dùng để điều trị mất/giảm khứu giác do COVID-19 do lo ngại về tác dụng phụ cũng như làm suy giảm hệ thống miễn dịch của bệnh nhân [15]. Việc điều trị tích cực chỉ đặt ra khi bệnh nhân bị mất mùi kéo dài hơn 20 ngày.

Huấn luyện “ngửi” giúp phục hồi khứu giác ở những bệnh nhân COVID-19 bị mất mùi kéo dài

Đối với mất khứu giác dài hạn sau nhiễm SARS-CoV-2, bệnh nhân cần được huấn luyện để phục hồi đường dẫn truyền thần kinh khứu giác giống như các trường hợp mất mùi kéo dài do nguyên nhân khác như viêm nhiễm, chấn thương. Quá trình này thường kéo dài, mục đích là giúp cho bệnh nhân nhớ lại các mùi trước đây.

Bệnh nhân được cho ngửi các mùi cơ bản trong cuộc sống bao gồm các mùi như: hương hoa (hoa hồng), mùi trái cây (chanh), chất thơm (đinh hương), và bạc hà. Bệnh nhân được cho hít các lọ hay các ống hít có các mùi kể trên trong 15 - 20 giây. Trong khi hít, ví dụ như với hương hoa hồng, bệnh nhân được hướng dẫn cố gắng nhớ, tưởng tượng mùi hương hoa hồng mà mình đã từng ngửi trước kia, cũng như tưởng tượng hình ảnh hoa hoa hồng. Sự kết hợp giữa hít mùi và tưởng tượng này giúp ích cho quá trình phục hồi khứu giác. Sau đó bệnh nhân tiếp

tục thực hiện tương tự với 3 mùi còn lại, mỗi ngày tập 2 - 3 lần [20]. Sự cải thiện khứu giác xảy ra sau quá trình tự huấn luyện tại nhà của bệnh nhân từ 3 đến 6 tháng hay có khi 1 năm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hopkins C, Kumar N. Loss of sense of smell as marker of COVID-19 infection 2020. <https://www.entuk.org/loss-sense-smell-marker-covid-19-infection>
2. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020;77:683-90.
3. Vaira LA, Salzano G, Fois AG, Piombino P, De Riu G. Potential pathogenesis of ageusia and anosmia in COVID-19 patients. *Int Forum Allergy Rhinol* 2020;10:1103-4.
4. Moein ST, Hashemian SM, Mansourafshar B, Khorram-Tousi A, Tabarsi P, Doty RL. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol* 2020;10:944-50.
5. Aziz M, Goyal H, Haghbin H, Lee-Smith WM, Gajendran M, Perisetti A. The Association of “Loss of Smell” to COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Med Sci* 2021;361:216-25.
6. Bilinska K, Jakubowska P, Von Bartheld CS, Butowt R. Expression of the SARS-CoV-2 Entry Proteins, ACE2 and TMPRSS2, in Cells of the Olfactory Epithelium: Identification of Cell Types and Trends with Age. *ACS Chem Neurosci* 2020;11:1555-62.
7. Von Bartheld CS, Hagen MM, Butowt R. Prevalence of Chemosensory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis Reveals Significant Ethnic Differences. *ACS Chem Neurosci* 2020;11:2944-61.
8. ZOE COVID study. Is loss of smell still an important symptom of COVID-19 2021. <https://covid.joinzoe.com/post/anosmia-loss-of-smell-best-covid-predictor>
9. Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Science advances* 2020;6.

10. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020;277:2251-61.
11. Beltran-Corbellini A, Chico-Garcia JL, Martinez-Poles J, et al. Acute-onset smell and taste disorders in the context of COVID-19: a pilot multicentre polymerase chain reaction based case-control study. *Eur J Neurol* 2020;27:1738-41.
12. Saussez S, Lechien JR, Hopkins C. Anosmia: an evolution of our understanding of its importance in COVID-19 and what questions remain to be answered. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2021;278:2187-91.
13. Chen M, Shen W, Rowan NR, et al. Elevated ACE-2 expression in the olfactory neuroepithelium: implications for anosmia and upper respiratory SARS-CoV-2 entry and replication. *Eur Respir J* 2020;56.
14. Khan M, Yoo SJ, Clijsters M, et al. Visualizing in deceased COVID-19 patients how SARS-CoV-2 attacks the respiratory and olfactory mucosae but spares the olfactory bulb. *Cell* 2021;184:5932-49.e15.
15. Whitcroft KL, Hummel T. Olfactory Dysfunction in COVID-19: Diagnosis and Management. *JAMA* 2020;323:2512-4.
16. Sehanobish E, Barbi M, Fong V, et al. COVID-19-Induced Anosmia and Ageusia Are Associated With Younger Age and Lower Blood Eosinophil Counts. *Am J Rhinol Allergy* 2021:19458924211004800.
17. Romero-Sanchez CM, Diaz-Maroto I, Fernandez-Diaz E, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. *Neurology* 2020;95:e1060-e70.
18. Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G. Anosmia and Ageusia: Common Findings in COVID-19 Patients. *Laryngoscope* 2020;130:1787.
19. Abdelalim AA, Mohamady AA, Elsayed RA, Elawady MA, Ghallab AF. Corticosteroid nasal spray for recovery of smell sensation in COVID-19 patients: A randomized controlled trial. *Am J Otolaryngol* 2021;42:102884.
20. Patel ZM, Wise SK, DelGaudio JM. Randomized Controlled Trial Demonstrating Cost-Effective Method of Olfactory Training in Clinical Practice: Essential Oils at Uncontrolled Concentration. *Laryngoscope investigative otolaryngology* 2017;2:53-6.