

**MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ, LÂM SÀNG,  
CẬN LÂM SÀNG VÀ ĐIỀU TRỊ CỦA 118 TRƯỜNG HỢP  
NHIỄM NẤM *Penicillium marneffe*  
TRÊN BỆNH NHÂN NHIỄM HIV ĐIỀU TRỊ TẠI  
BỆNH VIỆN BỆNH NHIỆT ĐỚI**

*Nguyễn Thế Dũng, Lê Mạnh Hùng, Trần Vinh Hiến, Phạm Phú Lộc  
Đình Nguyễn Huy Mẫn.*

## **I. MỞ ĐẦU**

## I. MỞ ĐẦU

### 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

- Nấm *P. marneffe* (P.M) được phát hiện năm 1956 tại Viện Pasteur Đà Lạt, Việt Nam.
- Đông Nam Á và nam Trung Quốc được coi là vùng dịch tễ.
- Khi đại dịch AIDS bùng phát, bệnh do P.M trên người nhiễm HIV/AIDS gia tăng đáng kể ở các quốc gia trong vùng dịch tễ.

## I. MỞ ĐẦU

### 1. ĐẶT VẤN ĐỀ (tt)

Tại Việt Nam

- Ca đầu tiên nhiễm nấm P.M trên bệnh nhân AIDS được phát hiện ngày 07 / 7 / 1996 tại BV.Bệnh Nhiệt Đới (BVBND).
- Số ca nhiễm nấm P.M trên người nhiễm HIV/AIDS ngày càng tăng và được nhận diện là một bệnh cơ hội nguy hiểm.

*Vấn đề đặt ra: cần có những nghiên cứu về dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị bệnh do nấm P.M trên người nhiễm HIV tại Việt Nam → biện pháp điều trị và dự phòng thích hợp.*

## I. MỞ ĐẦU

### 2. MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

Nhận định một số đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng và khả năng điều trị các trường hợp nhiễm nấm *P. marneffe* trên bệnh nhân nhiễm HIV điều trị tại BVBNĐ.

## I. MỞ ĐẦU

### 2. MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU (tt)

#### *Mục tiêu chuyên biệt*

- Nhận xét một số đặc điểm dịch tễ học của những trường hợp nhiễm nấm P.M trên BN nhiễm HIV điều trị tại BVBNĐ.
- Xác định tỉ lệ nhiễm nấm *P.marneffe* trên BN nhiễm HIV điều trị tại BVBNĐ.
- Xác định tỉ lệ những người nhiễm HIV bị nhiễm nấm P.M điều trị nội trú tại BVBNĐ đã vào giai đoạn AIDS.

## **i. MỞ ĐẦU**

### **2. MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU (tt)**

#### *Mục tiêu chuyên biệt (tt)*

- Mô tả các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhiễm nấm P.M trên bệnh nhân nhiễm HIV điều trị tại BVBNĐ.
- Nhận xét về điều trị nhiễm nấm P.M trên bệnh nhân nhiễm HIV tại BVBNĐ.

## **II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 1. Đối tượng nghiên cứu

Các trường hợp nhiễm HIV bị nhiễm nấm P.M điều trị tại BVBNĐ từ 07/7/1996 đến 30/12/2003.

- *Tiêu chí đưa vào*

Người nhiễm HIV được xác định bị nhiễm nấm P.M qua cấy bệnh phẩm.

- *Tiêu chí loại trừ*

Những trường hợp nhiễm HIV được xác định bị nhiễm nấm P.M nhưng tiền sử đã từng mắc bệnh do loại nấm này.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2. Phương pháp nghiên cứu

- *Thiết kế nghiên cứu*

Báo cáo hàng loạt ca (Case-series).

- *Địa điểm nghiên cứu*

Bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới.

- *Mẫu*                    N = 118

### 3. Thu thập dữ liệu

- *Phương pháp thu thập*

Hồi cứu hồ sơ bệnh án.

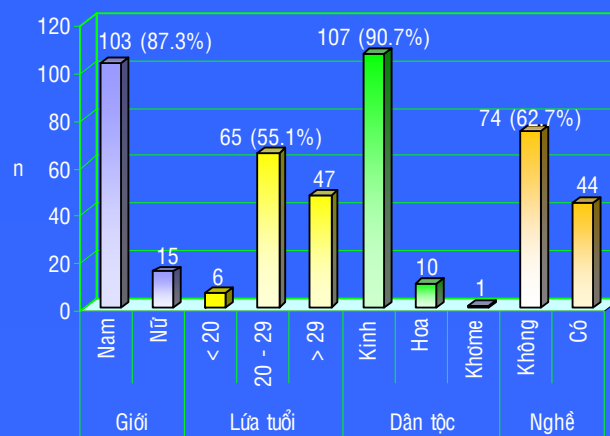
- *Công cụ*

Sử dụng bản thu thập dữ liệu soạn sẵn

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

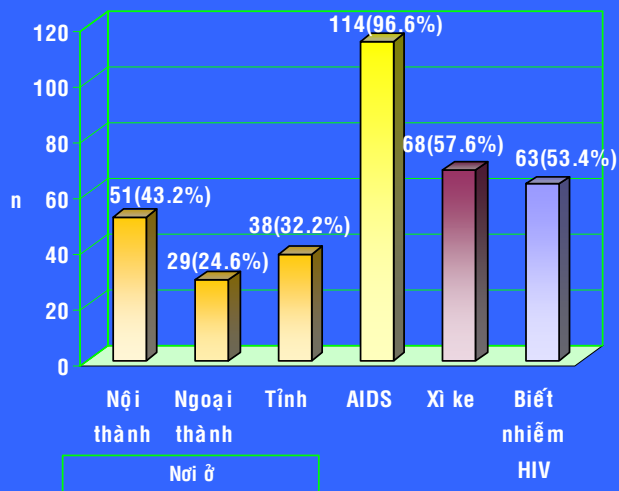
#### ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC

##### 1. Đặc điểm dân số - xã hội của mẫu nghiên cứu



## ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC

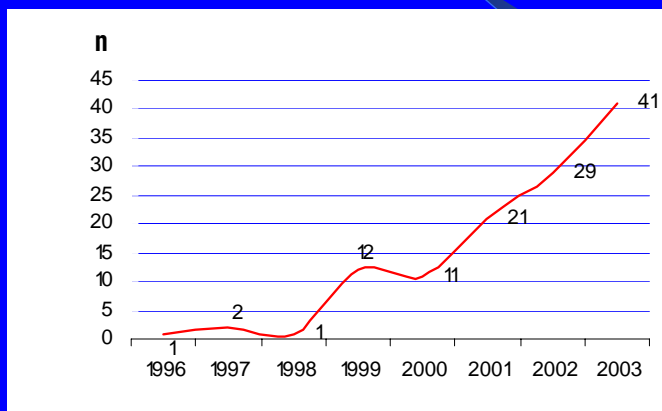
### 1. Đặc điểm dân số - xã hội của mẫu nghiên cứu (tt)



## ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC

### 2. Phân bố bệnh theo thời gian

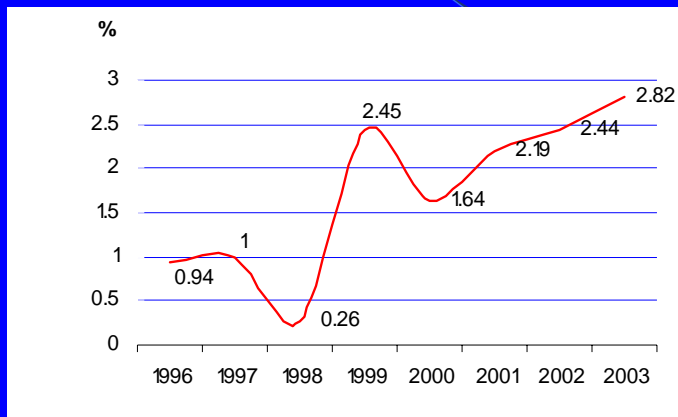
#### 2.1 Phân bố bệnh theo năm



Tần số bệnh do P.M trên người nhiễm HIV theo năm

## ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC

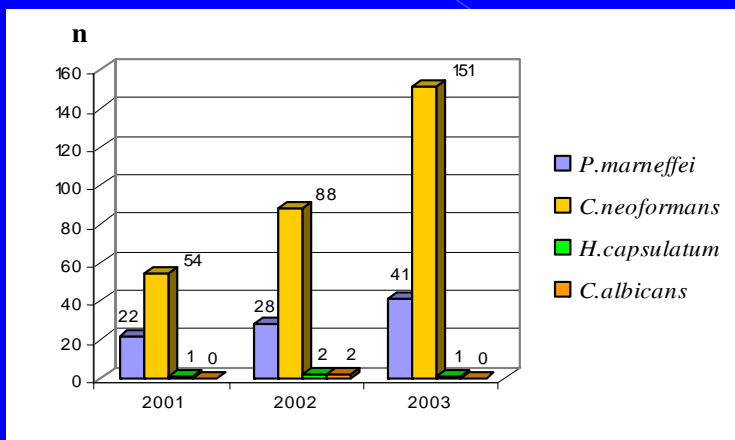
### 2.1 Phân bố bệnh theo năm



Tỉ lệ bệnh do P.M trên người nhiễm HIV theo năm

## ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC

### 2.1 Phân bố bệnh theo năm



Phân bố bệnh vi nấm nội tạng trên người nhiễm HIV tại BVBND

## ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC

### 2.2 Phân bố bệnh theo mùa

	2001	2002	2003	Tổng cộng
Mùa mưa	12	16	23	51
Mùa nắng	09	13	18	40
Tổng cộng	21	29	41	91

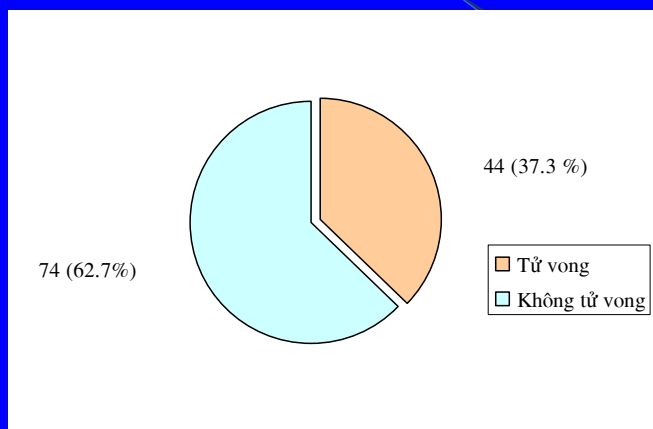
Tần số bệnh do P.M theo mùa trong các năm

Năm	OR	KTC 95%	P
2001	1.37	0.53 – 3.56	0.48
2002	1.30	0.59 – 2.89	0.49
2003	1.41	0.73 – 2.76	0.35
2001, 2002, 2003	1.36	0.88 – 2.11	0.18

Khảo sát mối liên hệ giữa bệnh do P. M với mùa

## ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC

### 3. Tỷ lệ chết – mắc (case – fatality rate): $44/118 = 37.3\%$

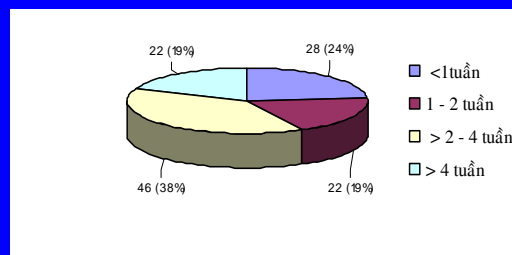


## ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG

### 1. Lý do nhập viện

- Đa số nhập viện do sốt cao (51.7%).
- Mệt là nguyên nhân đứng hàng thứ hai (13.6%).
- 12/16 trường hợp nhập viện vì mệt có kết cục xấu (tử vong hoặc hấp hối xin về)

### 2. Thời gian bệnh trước nhập viện



## ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG

### 3. Biểu hiện lâm sàng thường gặp (N=118)

	Tần số	Tỷ lệ %
Sốt	108	91.5
Thiếu máu	102	68.6
Suy kiệt, sụt cân	95	80.5
Gan to	83	70.3
Sang thương da	70	59.3
Lách to	65	55.0
Ho	52	44.0
Thở nhanh	51	43.2
Hạch to	51	43.2
Tiêu chảy	47	39.8
Xuất huyết	15	12.7

## ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG



Sang thương da đặc hiệu do *P. marneffei* trên người nhiễm HIV (sần, lõm, hoại tử trung tâm)

## ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG

- 51 ca thở nhanh có 39 ca sau đó tử vong. Có mối liên hệ có ý nghĩa thống kê giữa thở nhanh với tử vong ( $p < 0.001$ )

### 4. Bệnh đi kèm

- 97 ca (82.2%) có bệnh lý khác đi kèm.
- 45 ca có  $\geq 2$  bệnh đi kèm.
- Đa số các bệnh đi kèm là các bệnh nhiễm trùng:

* nấm lồi	57 ca
* lao	21 ca
* viêm gan siêu vi	21 ca
* viêm phổi	20 ca
* nhiễm trùng huyết	07 ca

## ĐẶC ĐIỂM CẬN LÂM SÀNG

### 1. Dung tích HC(%), bạch cầu, lympho, tiểu cầu, CD4(/mm<sup>3</sup> máu)

	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Nhỏ nhất	Lớn nhất	Trung vị
<b>DTHC</b>	26	8.6	6.4	51	26.4
<b>Bạch cầu</b>	6086	6251	330	52700	4990
<b>Lympho bào</b>	1190	2835	50	24000	468
<b>Tiểu cầu</b>	107602	80437	11000	491000	88.500
<b>CD4</b>	10	11	1	50	7

## ĐẶC ĐIỂM CẬN LÂM SÀNG

### 2. XQ phổi

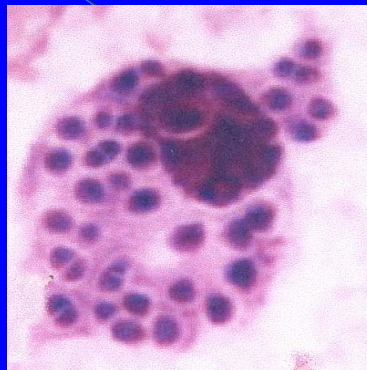
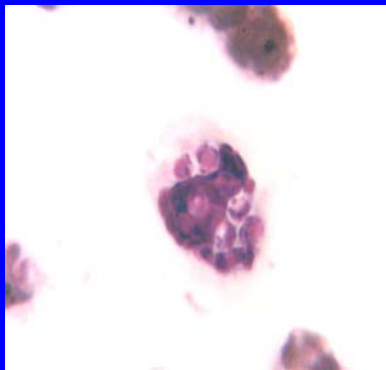
- 57 trường hợp (48.3%) có hình ảnh tổn thương phổi:
  - \* Tổn thương phế nang 40 trường hợp .
  - \* Tổn thương phế nang - mô kẽ 11 trường hợp.
  - \* Tổn thương mô kẽ 6 trường hợp .
- 12 trường hợp có tổn thương phổi trên X quang nhưng BN không có triệu chứng hô hấp (cơ năng và thực thể)
- Do không có điều kiện phân lập P.M nên không có cơ sở để xác định hình ảnh tổn thương phổi trên X quang do P.M gây ra.

## ĐẶC ĐIỂM CẬN LÂM SÀNG

### 3. Soi, cấy định danh vi nấm

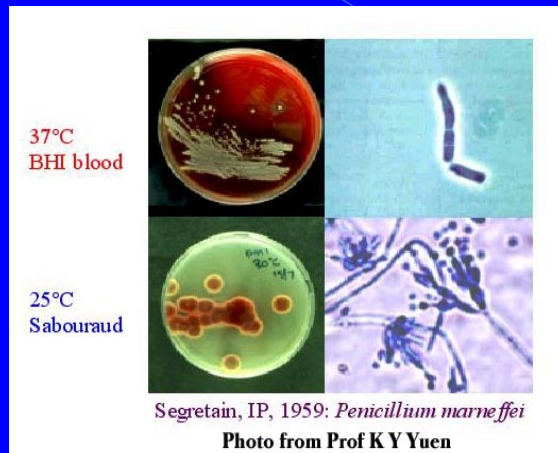
- Có thể soi, cấy P.M từ nhiều bệnh phẩm (sang thương da, phết máu, hạch, tủy xương,...).
- Soi thấy nấm hạt men trong tế bào gợi ý chẩn đoán nhanh.
- Cấy máu, cấy sang thương da thường được thực hiện giúp chẩn đoán xác định với tỉ lệ dương tính cao (máu 91.5%, sang thương da 94.7%) nhưng kết quả chậm (sau 5-6 ngày).

## ĐẶC ĐIỂM CẬN LÂM SÀNG



Soi thấy hình ảnh nấm hạt men trong tế bào

## ĐẶC ĐIỂM CẬN LÂM SÀNG



Cấy định danh nấm P.M với đặc điểm nhiệt độ

## ĐIỀU TRỊ KHÁNG NẤM

### 1. Điều trị kháng nấm

- Chỉ có 83 bệnh nhân (70.3%) được điều trị kháng nấm.
- Thuốc kháng nấm thường được chọn điều trị tấn công 02 tuần:
  - \* Itraconazole 400mg/ngày (57 ca)
  - \* Amphotericin B 0.6 - 0.7 mg/kg/ngày, đơn thuần (9 ca)  
hoặc kết hợp với Itraconazole (2 ca).
- Điều trị 10 tuần kế : Itraconazole đơn thuần 400mg/ngày .

## ĐIỀU TRỊ KHÁNG NẤM

### 2. Kết quả điều trị

- Điều trị khởi đầu với Amphotericin B đơn thuần hoặc phối hợp Itraconazole cho kết quả khả quan (01/11 ca tử vong).
- Điều trị với Itraconazole đơn thuần khả năng thất bại cao hơn (14/57 ca tử vong).
- Có điều trị kháng nấm, tỉ lệ tử vong là 23%.

## ĐIỀU TRỊ KHÁNG NẤM

### 2. Kết quả điều trị (tt)

- Không điều trị kháng nấm có dự hậu xấu:
  - \* 71.4% trường hợp không điều trị tử vong.
  - \* 28.6 % không rõ (xin về hoặc chuyển viện trước khi có chẩn đoán).
- Ghi nhận 12 ca tái phát sau 6 tháng do không điều trị duy trì.

## IV. BÀN LUẬN

### BÀN LUẬN

#### 1. Dịch tễ

- Các đặc điểm dân số – xã hội của mẫu mang nặng dấu ấn của đặc điểm dân số – xã hội người nhiễm HIV tại Việt Nam.
- Đa số BN sống ở thành phố, tập trung ở nội thành gợi ý sự lây truyền của P.M qua đường hô hấp.
- Tần số bệnh, tỉ lệ bệnh do P.M trên người nhiễm HIV có xu hướng tăng mỗi năm; Tỉ lệ chết – mắc (case – fatality rate) cao.
  - ⇒ Đây là bệnh nhiễm trùng nguy hiểm đang gia tăng trong cộng đồng người nhiễm HIV/AIDS tại Việt Nam.
- Có đến 96.6% bệnh nhân ở giai đoạn AIDS nên bệnh do P.M trên người nhiễm HIV có thể được xem là bệnh chỉ điểm của AIDS.

## BÀN LUẬN

### 2. Lâm sàng, cận lâm sàng

- Thời gian bệnh trước nhập viện cho thấy khả năng bệnh có diễn tiến bán cấp.
- LS,CLS đa dạng, biểu hiện tổn thương nhiều cơ quan nhưng không đặc hiệu, dễ lẫn với bệnh đi kèm và biểu hiện của AIDS.
- Sang thương da khá đặc hiệu (sẩn, lõm, hoại tử trung tâm) gợi ý chẩn đoán nhưng chỉ xuất hiện trong 59.3% trường hợp.  
⇒ Chẩn đoán: khó, chậm, dễ sót.
- Thở nhanh là biểu hiện lâm sàng cho tiên lượng bệnh xấu.

## BÀN LUẬN

### 2. Lâm sàng, cận lâm sàng (tt)

- Sự giảm sút số lympho bào và CD4 chứng tỏ hệ miễn dịch đã bị thương tổn nặng nề là cơ hội để P.M gây bệnh.  
⇒ Điều trị thuốc kháng HIV khi có chỉ định là cách phòng ngừa chủ động và hiệu quả các bệnh nhiễm trùng cơ hội trong đó có bệnh do P.M trên người nhiễm HIV/AIDS.
- P.M có thể được tìm thấy từ nhiều bệnh phẩm khác nhau của bệnh ⇒ P.M gây bệnh nhiễm trùng lan tỏa toàn thân trên BN AIDS.

## BÀN LUẬN

### 3. Chẩn đoán và điều trị

- Bệnh do P.M gây ra trên bệnh nhân AIDS đòi hỏi phải được chẩn đoán sớm và điều trị kháng nấm đặc hiệu.
- Soi bệnh phẩm tìm nấm hạt men trong tế bào giúp gợi ý chẩn đoán sớm. Chẩn đoán xác định phải dựa trên cấy bệnh phẩm dương tính với nấm P.M.
- Thuốc kháng nấm được chọn để điều trị là Amphotericin B hoặc Itraconazole.
- Điều trị duy trì, điều trị dự phòng là cần thiết.

## V. KẾT LUẬN VÀ KHUYẾN NGHỊ

## KẾT LUẬN VÀ KHUYẾN NGHỊ

### 1. Kết luận

- Bệnh do P.M gây ra trên bệnh nhân AIDS là một bệnh vi nấm cơ hội nguy hiểm, xuất hiện ngày càng nhiều tại Việt Nam.
- Có nhiều khả năng đường hô hấp là đường lây P.M quan trọng và bệnh do P.M trên người nhiễm HIV là bệnh chỉ điểm của AIDS.
- P.M gây bệnh cảnh nhiễm trùng toàn thân, diễn tiến bán cấp, tác động lên nhiều hệ cơ quan gây nên các biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng đa dạng dễ lẫn với bệnh đi kèm và biểu hiện của AIDS.

## KẾT LUẬN VÀ KHUYẾN NGHỊ

### 1. Kết luận (tt)

- Sang thương da đặc hiệu gợi ý chẩn đoán, trường hợp không có hoặc có muộn việc chẩn đoán P.M thường chậm và có thể sót.
- Thở nhanh là triệu chứng lâm sàng đáng ngại vì có liên quan đến tử vong của người bệnh.
- Chẩn đoán xác định dựa trên cấy bệnh phẩm tìm nấm *Penicillium* có đặc điểm nhị độ. Có thể tìm thấy P.M trên nhiều loại bệnh phẩm nhưng máu và sang thương da niêm được sử dụng nhiều cho tỉ lệ dương tính cao.

## KẾT LUẬN VÀ KHUYẾN NGHỊ

### 1. Kết luận (tt)

- Bệnh do P.M trên người nhiễm HIV đòi hỏi phải được điều trị kháng nấm đặc hiệu càng sớm càng tốt.
- Thuốc kháng nấm được chọn là Amphotericin B hoặc Itraconazole, sử dụng theo phác đồ hướng dẫn của Bộ Y Tế (tháng 3/2005).
- Điều trị duy trì, điều trị dự phòng là cần thiết.

## KẾT LUẬN VÀ KHUYẾN NGHỊ

### 2. Khuyến nghị

- Cần có những nghiên cứu về P.M với thiết kế mạnh, cỡ mẫu lớn, phạm vi rộng để có thể có những thông tin, đánh giá, nhận xét chính xác về dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh do P.M trên người nhiễm HIV/AIDS ⇒ Giúp đề ra các biện pháp dự phòng và điều trị bệnh hữu hiệu.
- Soi phết máu ngoại biên, cấy máu nên làm thường quy trên những bệnh nhân AIDS nhập viện có sốt kéo dài; thiếu máu; gan, lách, hạch to để tìm tác nhân gây bệnh trong đó cần lưu ý đến P.M.

## KẾT LUẬN VÀ KHUYẾN NGHỊ

### 2. Khuyến nghị (tt)

- Trên bệnh nhân HIV/ AIDS có triệu chứng hô hấp kéo dài, chẩn đoán do vi nấm cũng nên đặt ra và rửa phế quản qua nội soi là cần thiết để lấy bệnh phẩm hô hấp tìm tác nhân gây bệnh.
- Tập huấn chuyên môn cho bác sĩ , kỹ thuật viên về lâm sàng và các kỹ thuật xét nghiệm tìm tác nhân của các bệnh lý vi nấm cơ hội trong đó có P.M
- Nghiên cứu áp dụng chẩn đoán P.M bằng huyết thanh miễn dịch để có kết quả nhanh.

## KẾT LUẬN VÀ KHUYẾN NGHỊ

### 2. Khuyến nghị (tt)

- Tạo điều kiện thuận lợi giúp cho bệnh nhân nhiễm HIV/AIDS được dùng thuốc kháng HIV khi có chỉ định để phòng ngừa chủ động và hiệu quả các bệnh nhiễm trùng cơ hội trong đó có bệnh do P.M trên người nhiễm HIV/AIDS.
- Các cơ sở điều trị bệnh nhân nhiễm HIV/AIDS cần có những biện pháp phòng ngừa lây nhiễm các tác nhân hô hấp.

## KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

### 2. Khuyến nghị (tt)

- Cần nghiên cứu chọn thuốc có khả năng phòng ngừa hiệu quả đối với nhiều loại vi nấm cơ hội gây bệnh nguy hiểm trên người nhiễm HIV/AIDS tại Việt Nam (*C.neoformans*, *P.marneffeii*,...).
- Lưu ý phát hiện bệnh do P.M trên các đối tượng không nhiễm HIV nhưng có cơ địa suy giảm miễn dịch nặng nề.