



# **NHIỄM VI NẤM ĐƯỜNG HÔ HẤP**

Bs. Nguyễn Thanh Liêm

Bộ môn Ký sinh – Khoa Y – ĐHYD TP. HCM

# MỤC TIÊU

1. Kể tên được một số vi nấm gây bệnh thường gặp ở đường hô hấp.
2. Hiểu được cơ chế gây bệnh ở đường hô hấp của một số loài vi nấm thường gặp.

# NỘI DUNG

1. Các vi nấm gây bệnh đường hô hấp
2. Cơ chế gây bệnh đường hô hấp của *Aspergillus*
3. Cơ chế gây bệnh đường hô hấp của *Pneumocystis*
4. Cơ chế gây bệnh đường hô hấp của *Cryptococcus*
5. Cơ chế gây bệnh đường hô hấp của *Histoplasma*

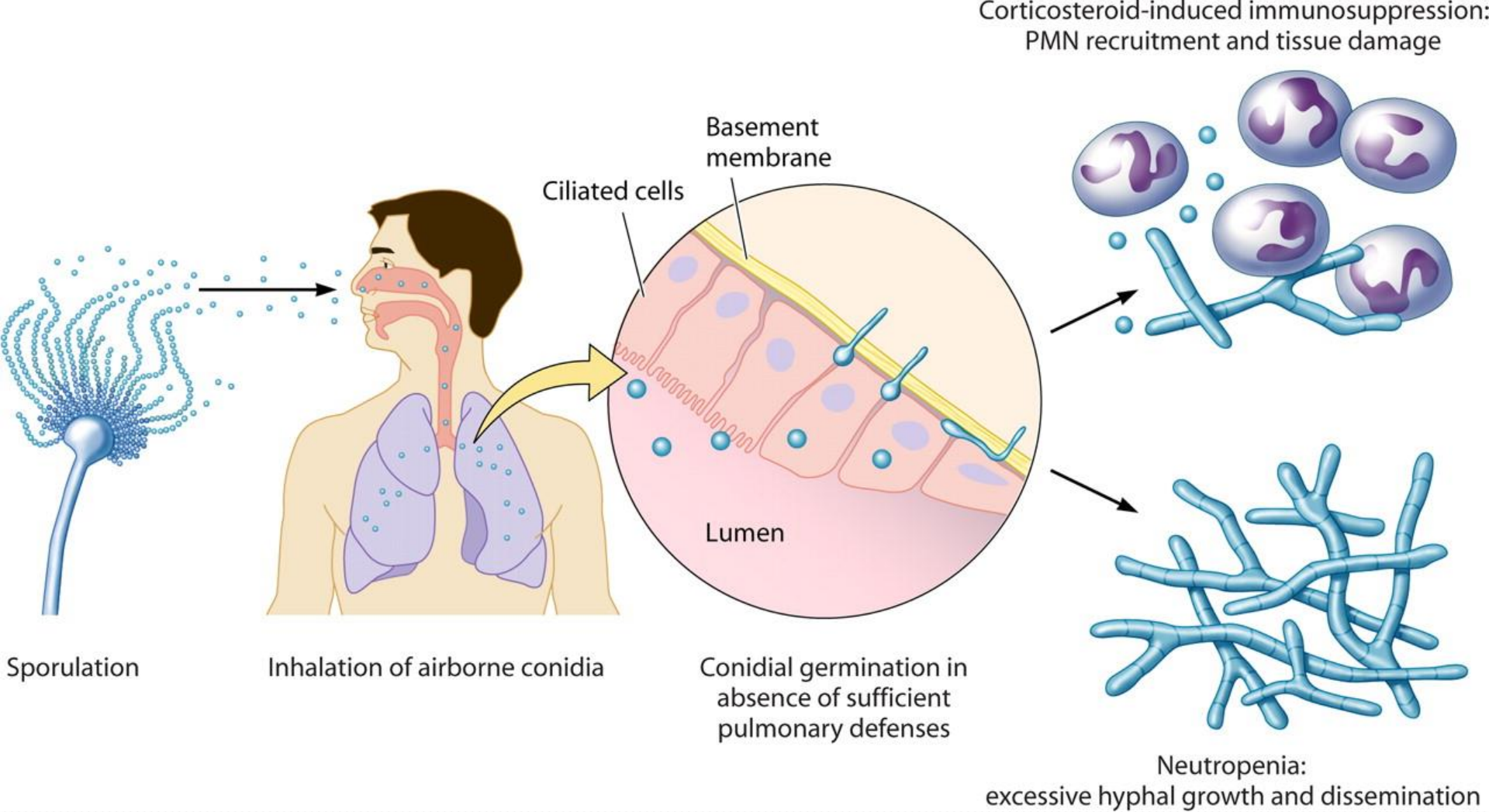
# I. CÁC VI NẤM GÂY BỆNH Ở ĐƯỜNG HÔ HẤP

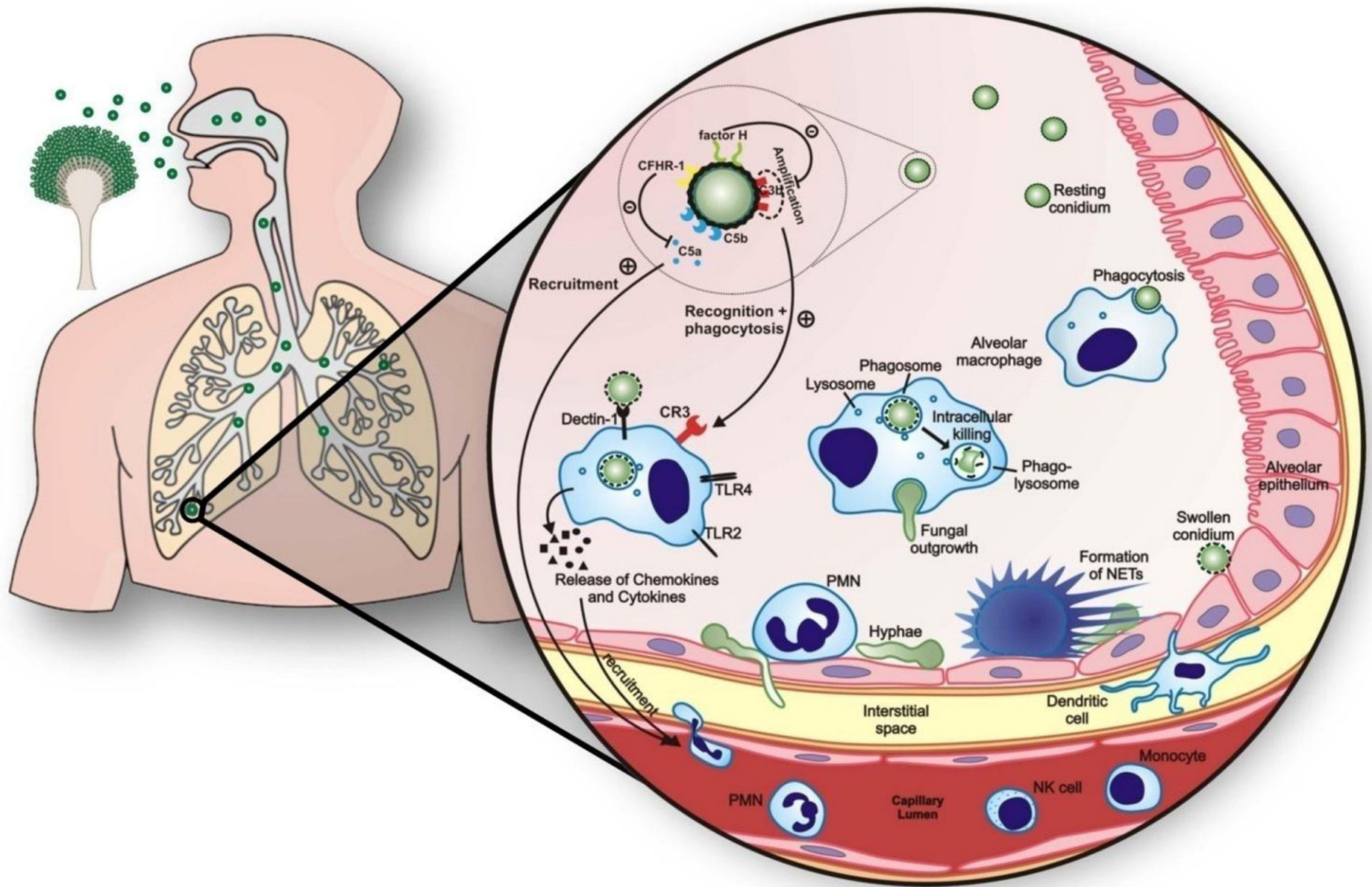
- *Aspergillus* spp.
- *Pneumocystis jirovecii*
- *Cryptococcus neoformans*
- *Histoplasma capsulatum*
- *Candida* spp.
- *Sporothrix schenckii*

## II. CƠ CHẾ GÂY BỆNH ĐƯỜNG HÔ HẤP CỦA *ASPERGILLUS SPP.*

- Nấm sợi
- Sống hoại sinh
- Có hơn 100 loài *Aspergillus sp.* Nhưng chỉ vài loài gây bệnh: *A. fumigatus*, *A. niger*, *A. flavus*,....







# *ASPERGILLUS* SPP.

- Mỗi người hít 100 – 200 bào tử nấm mỗi ngày
- Lưu trú lại ở phổi hoặc xoang
- *Aspergillus fumigatus* có thể phát triển ở nhiệt độ từ 15 – 55°C, các loài *Aspergillus* khác ít khi phát triển ở nhiệt độ trên 37°C
- Kích thước bào tử 2,5 – 3 µm, xâm nhập sâu đường hô hấp



# *ASPERGILLUS SPP.*

- Bệnh tự giới hạn ở người có miễn dịch bình thường
- Xâm nhập vào phổi phát triển thành dạng sợi, nhờ một số Enzym, đặc biệt **Protease** tham gia vào quá trình tiêu cơ chất ở phổi: elastin và collagen
- Hoặc thành thể tơ nấm dày đặc trong phổi

# *ASPERGILLUS SPP.*

- Bào tử nấm bị thực bào bởi đại thực bào.
- Dạng sợi nấm và bào tử đang nảy mầm sẽ bị diệt bởi các bạch cầu trung tính.
- Nếu thoát qua được hàng rào bảo vệ của cơ thể vi nấm sẽ nhập nhu mô phổi và mạch máu, đưa đến huyết khối và hoại tử tại chỗ, cũng như theo dòng máu tới các cơ quan khác.

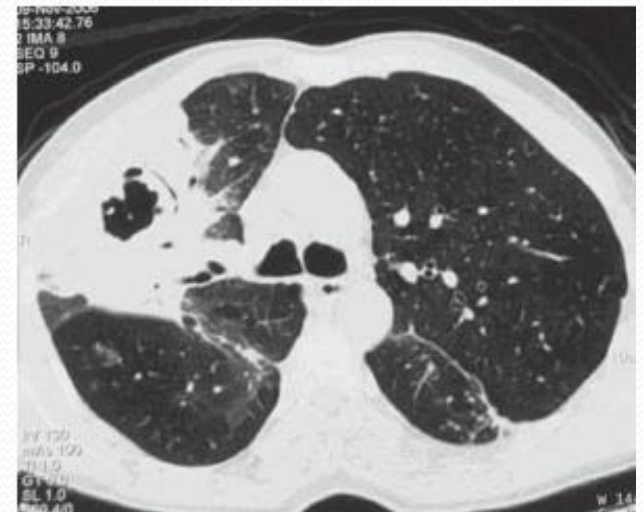
# THỂ VIÊM PHẾ QUẢN PHỔI DỊ ỨNG (ABPA)

- Phản ứng tăng nhạy cảm type I, III qua trung gian IgE, IgG.
- Theo sau một số bệnh như: hen, xơ nang, viêm xoang.
- Vi nấm có thể phát triển thành những nút nhày trong phế quản, làm tắc nghẽn đường hô hấp, giãn phế quản.



# THẺ PHỔI HOẠI TỬ MẠN TÍNH (CNPA)

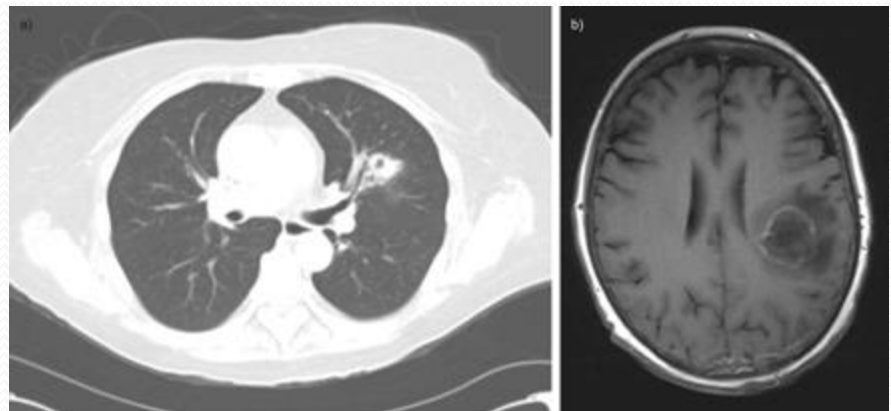
- Gặp ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch nhẹ như: nghiện rượu, tiểu đường, COPD, ...
- Xâm nhập mô ít, gây hoại tử mô, viêm mô hạt, kéo dài mạn tính, sau đó hình thành hang, và phát triển tiếp trong mô hoại tử.





# THỂ PHỔI XÂM LẤN (IPA)

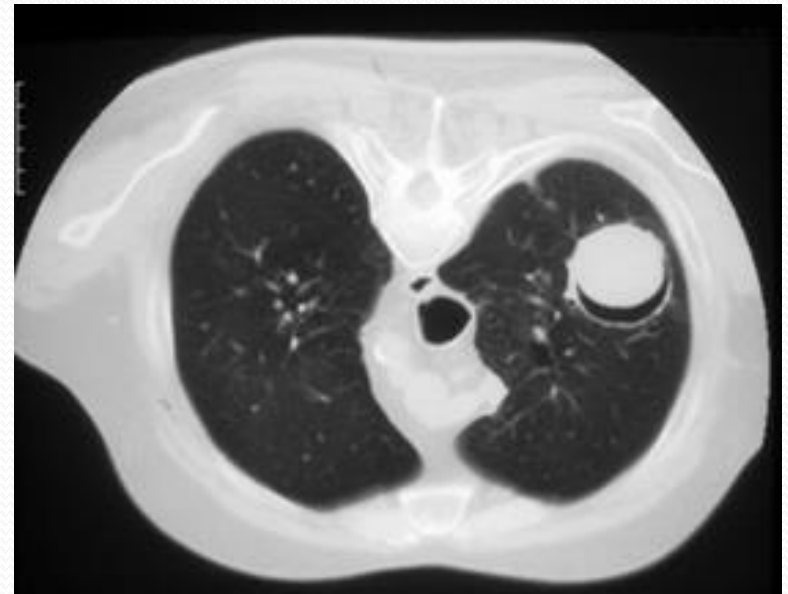
- Ở người suy giảm miễn dịch.
- Vi nấm xâm nhập ở phổi gây viêm phổi cấp và mạn tính. Sau đó có thể phát tán ra toàn thân
- Vi nấm xâm nhập thành của khí quản gây loét



# BƯƠU *ASPERGILLUS* Ở PHỔI

## (*ASPERGILLOMA*)

- Vi nấm phát triển bên trong tổn thương phổi có sẵn trước đó như: hang lao, giãn phế quản, áp xe,...
- Không xâm nhập nhu mô phổi.
- Hình thành quả banh nấm (fungus ball)



# III. CƠ CHẾ GÂY BỆNH

## ĐƯỜNG HÔ HẤP CỦA

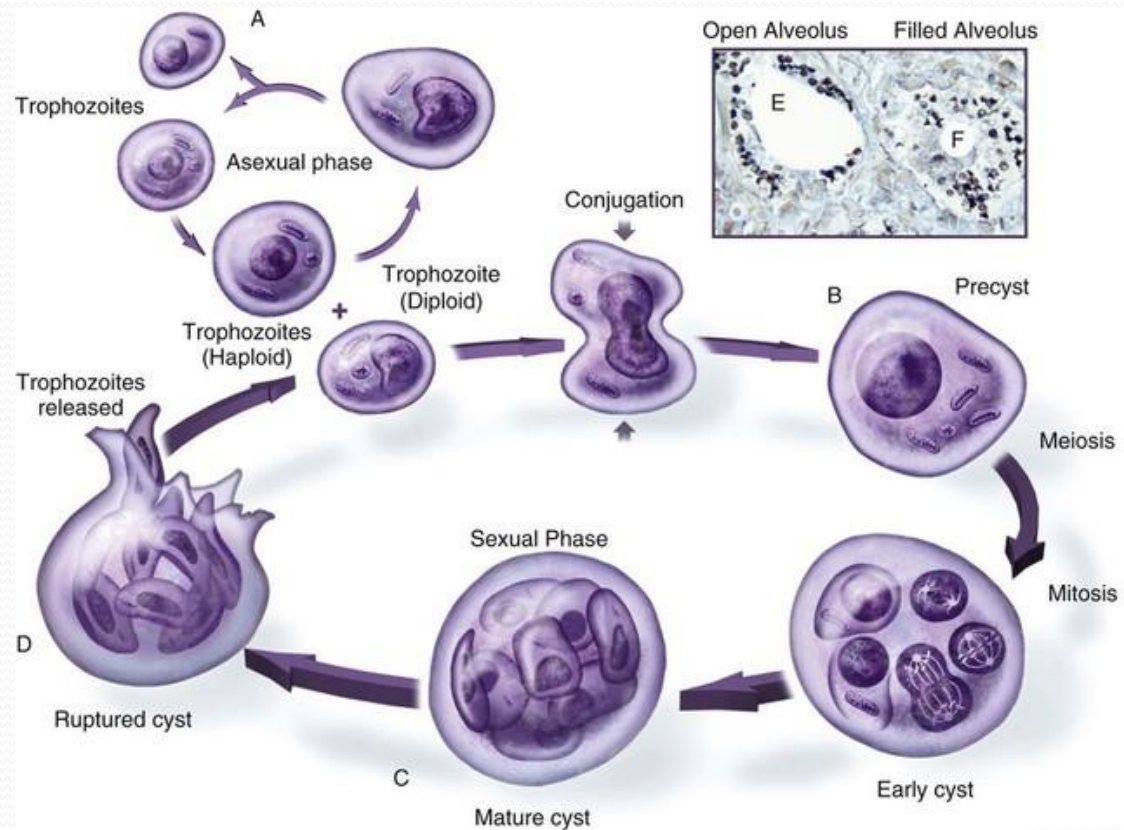
### *PNEUMOCYSTIS JIROVECI*

*(Pneumocystis carinii)*

- Mức độ phân tử: vi nấm
- Đặc điểm sinh học: đơn bào
- Gây bệnh viêm phổi mô kẽ
- Nhiễm mới hoặc do tái hoạt động.

# *PNEUMOCYSTIS JIROVECI*

- Thể hoạt động:
  - Thể đơn bội
  - Thể lưỡng bội
- Thể tiền bào nang
- Thể bào nang
- Sinh sản:
  - Hữu tính
  - Vô tính



© UGA 2004

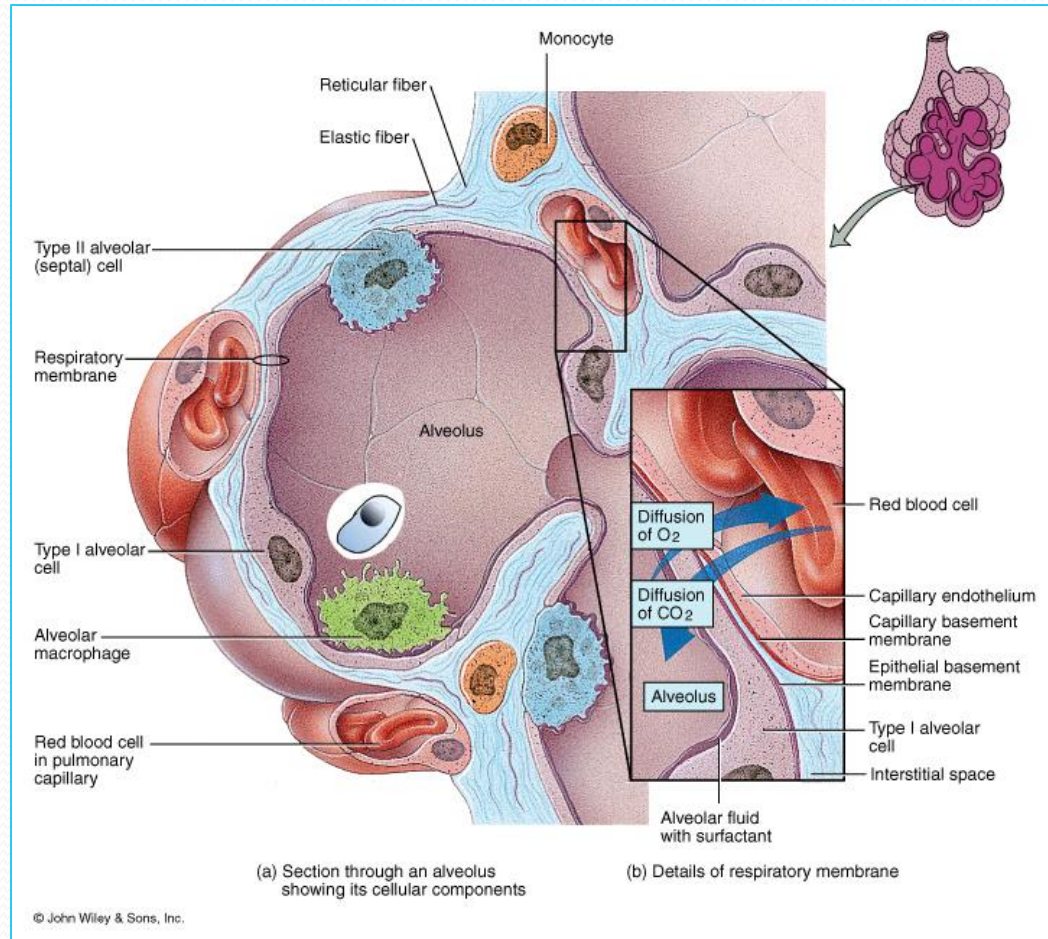


# YẾU TỐ NGUY CƠ

- Suy giảm miễn dịch bẩm sinh hoặc mắc phải: giảm gammaglobuline trong máu, SCID
- Suy dinh dưỡng
- Bệnh ác tính
- Điều trị ức chế miễn dịch
- Nhiễm HIV/AIDS với  $CD4 < 200/\mu l$  và không được điều trị dự phòng

# PNEUMOCYSTIS JIROVECI

- Thể hoạt động gắn chặt vào tế bào phế nang type I, bằng cách đan xen màng tế bào của vi nấm với màng của tế bào ký chủ, quá trình được thực hiện nhờ vào những protein của ký chủ như: fibronectin, vitronectin.

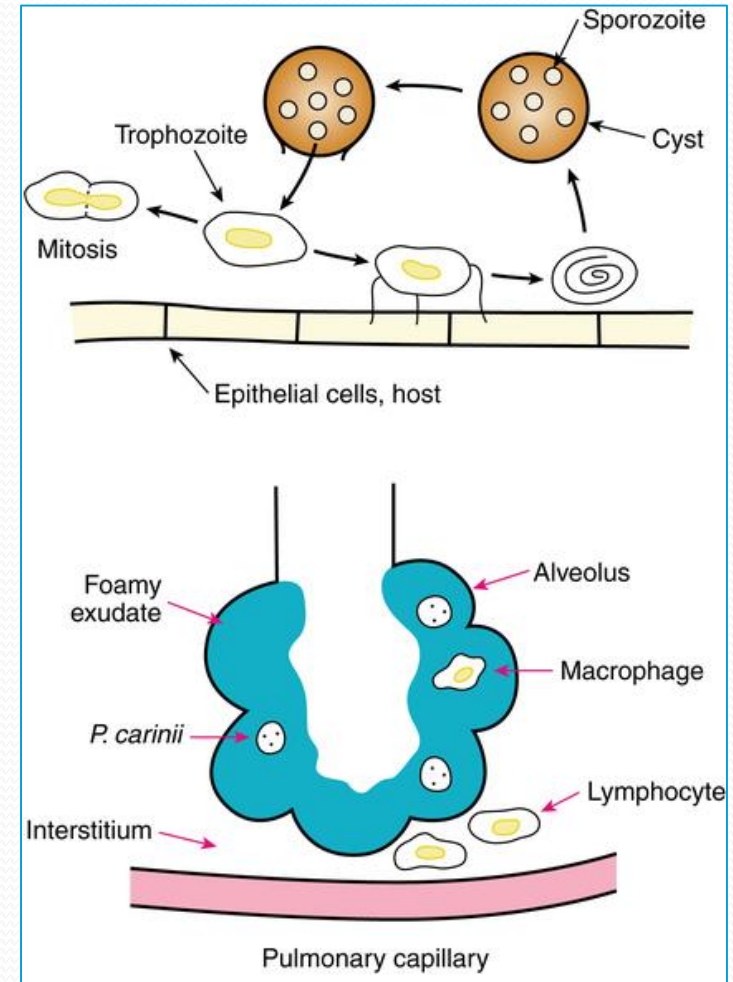


# *PNEUMOCYSTIS JIROVECI*

- Những protein này gắn vào bề mặt của *Pneumocystis* và làm trung gian gắn kết với receptor integrin trên biểu mô phế nang.
- Sự gắn kết này làm cho tế bào biểu mô phế nang phát triển yếu đi chứ không làm thay đổi chuyển hóa, cấu trúc hay chức năng bảo vệ của tế bào phế nang.

# *PNEUMOCYSTIS JIROVECI*

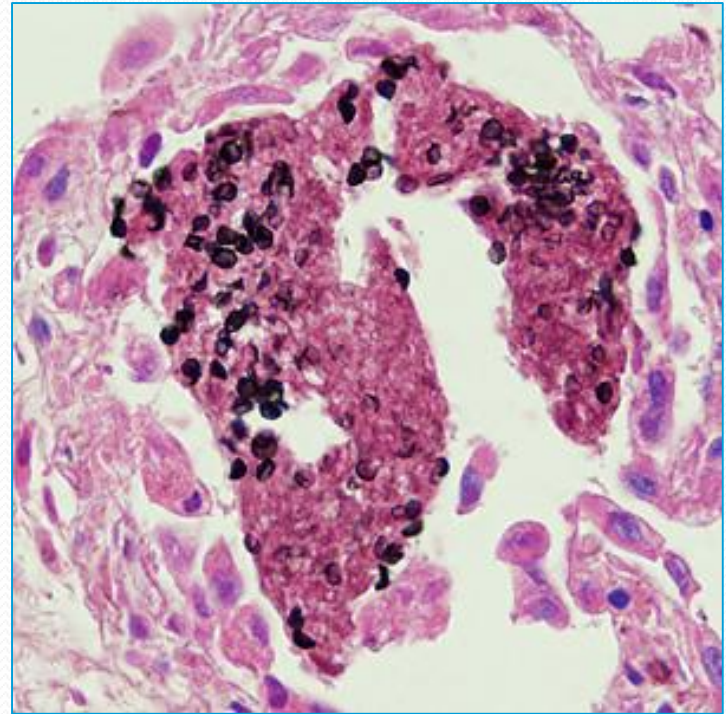
- Đáp ứng viêm quá mức của ký chủ dẫn đến bong tróc màng đáy, sau đó gây phì đại tế bào phế nang type II.
- Tăng tính thấm thành phế nang mao mạch đưa đến phù mô kẽ.





# *PNEUMOCYSTIS JIROVECI*

- Khoảng không phế nang được làm đầy bởi *Pneumocystis*, đại thực bào phế nang, tế bào biểu mô phế nang bị bong tróc, bạch cầu đa nhân. Gây giảm trao đổi khí, suy hô hấp.



# *PNEUMOCYSTIS JIROVECI*

- Các trường hợp viêm phổi nặng do *Pneumocystis* thường do phản ứng viêm quá mức của ký chủ, chứ không phải do độc lực của vi nấm
- Sự thay đổi kháng nguyên của vi nấm liên quan đến glycoprotein bề mặt của *Pneumocystis*, cho phép vi nấm điều chỉnh và né tránh đáp ứng miễn dịch bẩm sinh của ký chủ

# *PNEUMOCYSTIS JIROVECI*

Các hậu quả:

- Giảm oxy máu
- Tăng gradient oxy phế nang mao mạch
- Kiềm hô hấp
- Giảm khả năng khuếch tán
- Thay đổi dung tích phổi toàn bộ và dung tích sống

# *PNEUMOCYSTIS JIROVECI*

Các tổn thương tại phổi:

- Dày mô kẽ
- Hình thành nang, hang
- Tràn khí màng phổi
- Nốt và u hạt
- Vô hóa





# IV. CƠ CHẾ GÂY BỆNH ĐƯỜNG HÔ HẤP CỦA *CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS*



- Nấm hạt men có bao nang bao quanh. Bao nang không bị thấm bởi carbon của mực tàu
- Bao nang dày khi ký sinh. Ngoài môi trường hoặc khi nuôi cấy nang sẽ mỏng, kích thước tế bào nấm khi đó  $< 3\mu\text{m}$  nên dễ dàng lắng sâu trong phế nang khi hít phải

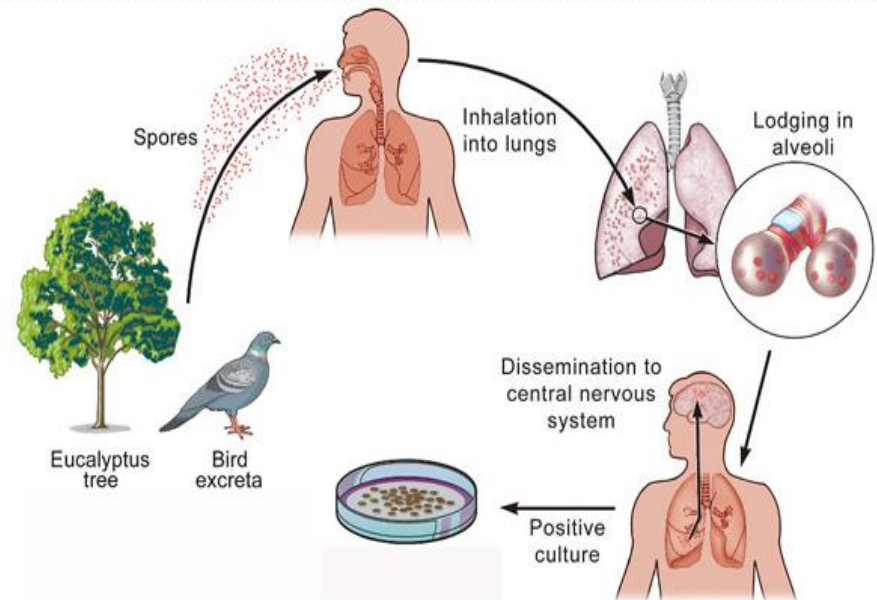
# CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS

- Dựa vào kháng nguyên trên bề mặt bao nang chia ra 5 type huyết thanh:
  - *Var.neoformans*: type **A** (*var.grubii*), type **D** (*var. neoformans*), type **AD**
  - *Var.gatti*: type **B** và **C**



# CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS

- Ở phế nang, tế bào nấm sẽ khử nước dần dần và đạt được những đặc tính của nang polysaccharide
- Bào tử nấm xâm nhập cơ thể từ đường hô hấp.
- Phải vượt qua hàng rào bảo vệ ở đường hô hấp





# *CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS*

- Sự phát triển ở phổi phụ thuộc vào hàng rào tế bào bảo vệ của cơ thể và độc lực của vi nấm.
- 3 hàng rào bảo vệ chính của cơ thể khi bào tử nấm xâm nhập phổi: đại thực bào phế nang, các tế bào thực bào gây viêm, và đáp ứng miễn dịch của lympho B, lympho T.

# *CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS*

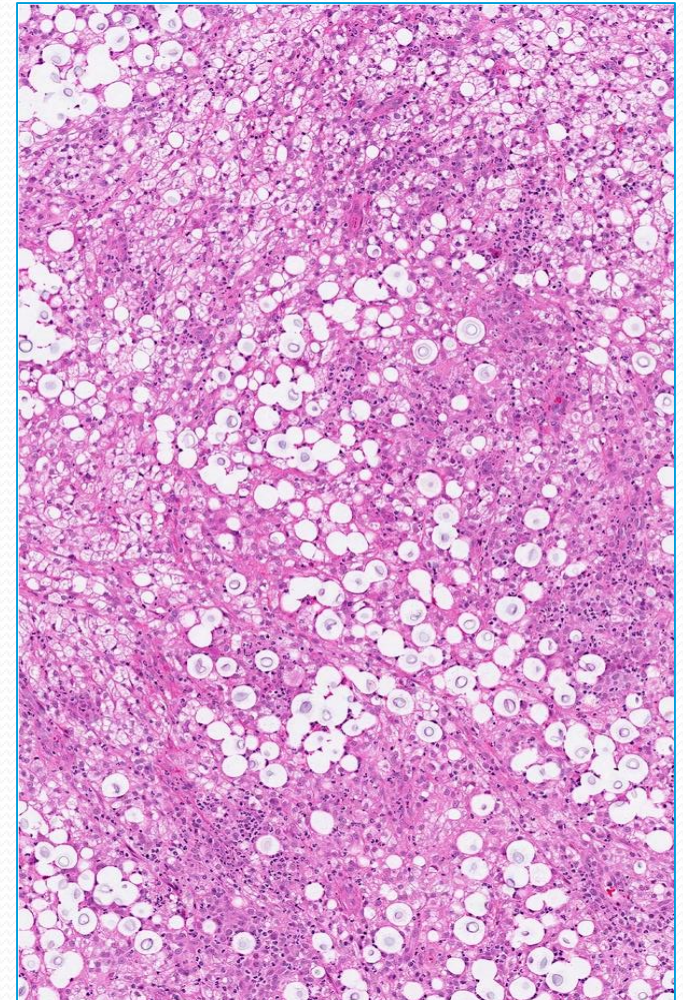
- Glucosylceramide synthase (GCS) là thành phần chính giúp vi nấm tồn tại bên ngoài tế bào
- Bao nang polysaccharide có hoạt tính kháng thực bào và ức chế bạch cầu di chuyển tới vùng nhiễm nấm





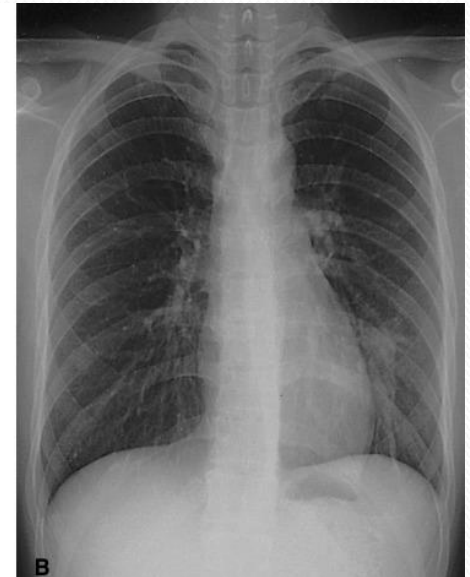
# CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS

- Miễn dịch bình thường liên quan tới *C. gatti*
- Suy giảm miễn dịch:  
*C. neoformans*
- Gây bệnh tiên phát ở phổi, sau đó lan rộng ra hạch rốn phổi, hạch trung thất hoặc phát tán toàn thân, tới não - màng não.



# Ở NGƯỜI MIỄN DỊCH BÌNH THƯỜNG

- Không triệu chứng hoặc nhẹ, tự hết
- Hoặc tạo thành hang, những nốt không can xi hóa trong phổi. Phát hiện tình cờ khi chụp x quang phổi



# Ở NGƯỜI SUY GIẢM MIỄN DỊCH

- Lan tỏa cả phổi rồi phát tán toàn thân, hoặc tới não – màng não
- Thâm nhiễm mô kẽ lan tỏa hoặc khu trú
- Thâm nhiễm phế nang và nốt trong phổi thì ít gặp
- Hạch trung thất và tràn dịch màng phổi hiếm gặp





## V. CƠ CHẾ GÂY BỆNH ĐƯỜNG HÔ HẤP CỦA *HISTOPLASMA CAPSULATUM*

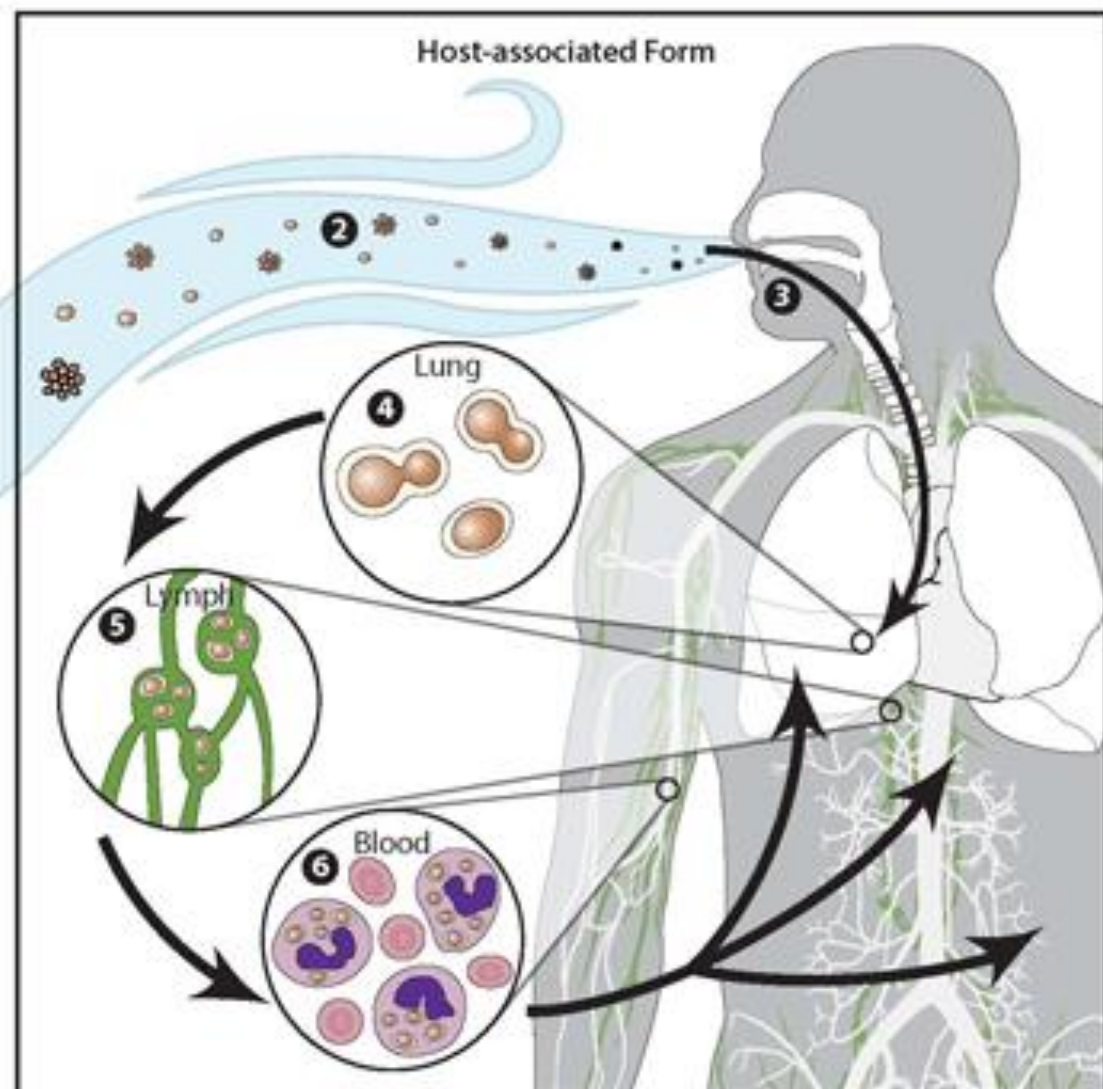
- Bệnh ở phổi chỉ là đoạn sơ nhiễm, sau đó vi nấm sẽ theo mạch bạch huyết tới hạch lympho vùng, hoặc theo dòng máu tới các cơ quan khác

# *HISTOPLASMA CAPSULATUM*

- Vi nấm nhị độ
- Mầm bệnh tồn tại trong môi trường đất, đặc biệt nơi có nhiều phân dơi, phân chim
- Sau khi hít phải bào tử nấm (chủ yếu là bào tử dính nhỏ) vào phổi, bào tử tới bám dính ở lớp màng nhày đường hô hấp, hoặc đi sâu tới phế nang. Phát triển thành dạng hạt men.



# Biology of Histoplasmosis

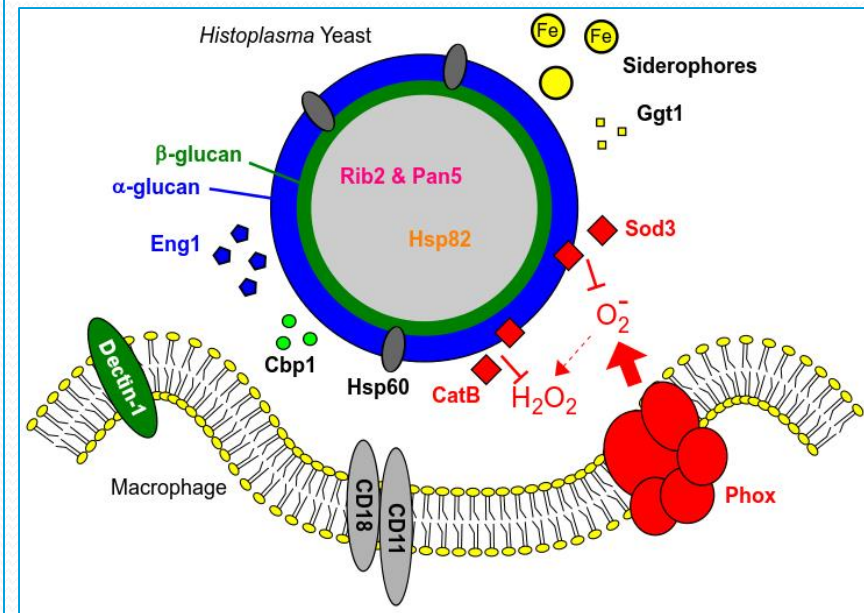


In the environment, *Histoplasma capsulatum* exists as a mold (1) with aerial hyphae. The hyphae produce macroconidia and microconidia (2) spores that are aerosolized and dispersed. Microconidia are inhaled into the lungs by a susceptible host (3). The warmer temperature inside the host signals a transformation to an oval, budding yeast (4). The yeast are phagocytized by immune cells and transported to regional lymph nodes (5). From there they travel in the blood to other parts of the body (6).



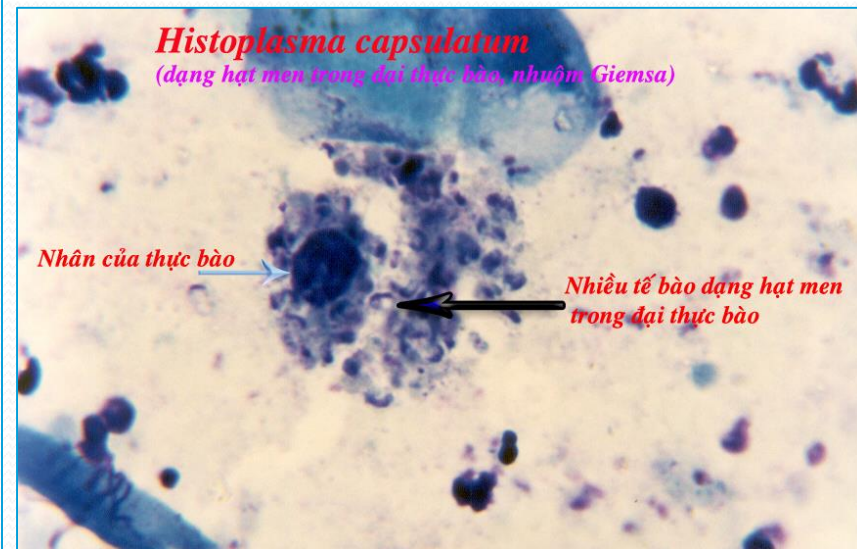
# *HISTOPLASMA CAPSULATUM*

- Tại phổi, vi nấm sẽ bị thực bào bởi bạch cầu trung tính và đại thực bào phế nang
- Cơ chế giúp vi nấm tồn tại trong đại thực bào: tăng pH trong phagolysosome và tăng hấp thu sắt, tiết các protein ức chế sự thực bào,...



# HISTOPLASMA CAPSULATUM

- Vì vậy đại thực bào có hoạt tính chống lại *H. capsulatum* yếu, và vi nấm sẽ phát triển trong các đại thực bào này. Sau đó phát tán ra toàn thân
- CD4 đóng vai trò chính loại bỏ vi nấm.
- CD8 cũng có đáp ứng phụ CD4



# *HISTOPLASMA CAPSULATUM*

- Sau khi xâm nhập và bị tế bào thực bào nuốt. Vi nấm bắt đầu sinh sản trong khoảng thời gian 15 – 18 giờ bên trong đại thực bào.
- 1 -2 tuần sau tiếp xúc với mầm bệnh, cơ thể có đáp ứng miễn dịch đặc hiệu, sự phát triển của vi nấm sẽ ngừng lại



# *HISTOPLASMA CAPSULATUM*

- 3 – 6 tuần sau tiếp xúc với mầm bệnh, đáp ứng miễn dịch qua trung tế bào và phản ứng quá mẫn chậm, cho phản ứng dương tính khi test da với kháng nguyên histoplasmin.
- Vài tuần tới vài tháng sau đáp ứng viêm đưa đến phản ứng viêm hạt kèm fibrin, vôi hóa, hoặc hoại tử bã đậu.



# *HISTOPLASMA CAPSULATUM*

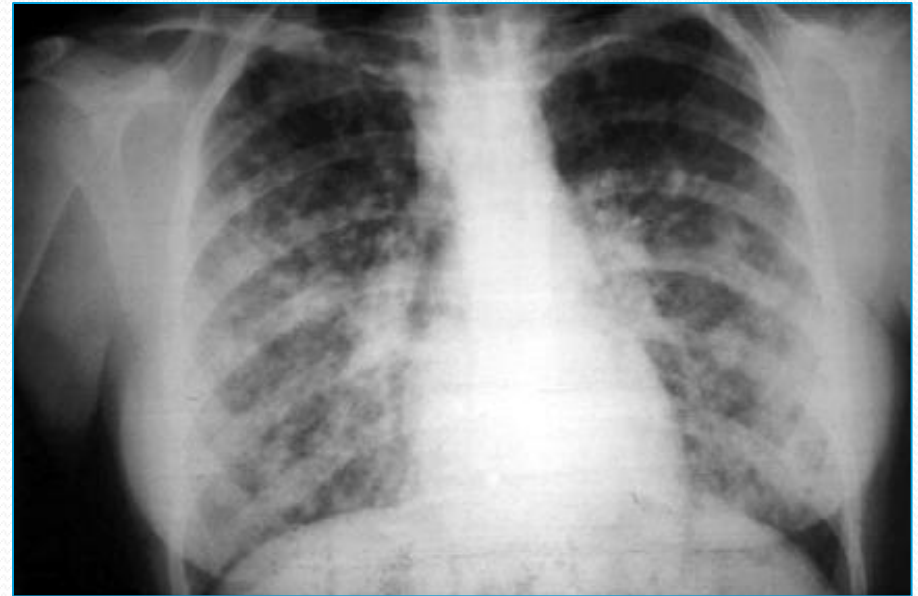
- Ở người miễn dịch bình thường biểu hiện bệnh học tương tự như lao: u hạt, thỉnh thoảng tiến triển thành hoại tử bã đậu. sau khi lành những u hạt này sẽ xơ hóa hoặc đóng vôi. Phản ứng miễn dịch đối với vi nấm có thể gây viêm khớp, viêm màng ngoài tim, nốt hồng ban.
- Ở người suy giảm miễn dịch phản ứng viêm nhẹ hơn

# *HISTOPLASMA CAPSULATUM*

- Nếu tiếp xúc lượng ít bào tử nấm, vi nấm có thể không gây triệu chứng ở phổi
- Nếu tiếp xúc lượng nhiều, sẽ gây triệu chứng ở phổi
- Triệu chứng tương tự cảm cúm, bệnh có thể tự giới hạn nhờ đáp ứng hiệu quả của hệ miễn dịch,

# *HISTOPLASMA CAPSULATUM*

- Tuy nhiên cũng có trường hợp bệnh ở phổi diễn tiến nặng hơn, đưa đến suy hô hấp, hoặc các biến chứng ngoài phổi khác.



# *HISTOPLASMA CAPSULATUM*

- Bệnh cảnh viêm phổi cấp tính thường tự hết, không cần điều trị, nhưng tổn thương u hạt vôi hóa vẫn có thể được phát hiện trên x quang phổi.
- Viêm phổi tiến triển có thể xảy ra sau giai đoạn cấp tính hoặc sự tái hoạt động của mầm bệnh trước đó. Biểu hiện bởi triệu chứng viêm phổi mạn tính kết hợp với hang hoặc xơ hóa ở đỉnh phổi.


# TÓM TẮT

- Trong các vi nấm gây bệnh đường hô hấp *Aspergillus* spp. là vi nấm thường gặp nhất.
- *Pneumocystis jirovecii* là tác nhân gây bệnh đường hô hấp thường gặp và quan trọng ở cơ địa suy giảm miễn dịch, đặc biệt là HIV/AIDS.
- Nên điều trị dự phòng PJP (PCP) bằng cotrimoxazole ở cơ địa suy giảm miễn dịch.



# TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Xuân Mai (2015), ký sinh trùng y học, NXB y học, Tp. HCM, tr. 437 – 530.
2. Elias J. Anaissie, Michael R. McGinnis, Michael A. Pfaller (2009), clinical mycology, Elsevier, Churchill Livingstone, pp. 561 – 590.
3. Patrick R. Murray, Ken S. Rosenthal, , Michael A. Pfaller (2016), Medical Microbiology, Elsevier, Philadelphia, pp. 643 – 667.

- 
- Sinh viên nhớ làm feedback cho nội dung bài giảng và phương pháp giảng dạy.
  - Email: [liem1088@yahoo.com](mailto:liem1088@yahoo.com)