

NHIỄM TRÙNG CƠ HỘI THƯỜNG GẶP Ở BỆNH NHÂN NHIỄM HIV/AIDS

ThS. Võ Triều Lý
PGS.TS. Cao Ngọc Nga

1. Bệnh do nấm *Candida*

1.1.. Dịch tễ

Nấm miệng và nấm thực quản thường gặp trên bệnh nhân HIV với số lượng $\text{TCD}_4^+ < 200$ tế bào/mm³. Ngược lại, nhiễm nấm âm hộ-âm đạo (vulvovaginal candidiasis) có thể là xảy ra ở người phụ nữ khỏe mạnh và không liên quan đến tình trạng nhiễm HIV.

Candida albicans là tác nhân chính gây ra tình trạng nhiễm nấm này. Điều trị ARV đã làm giảm đáng kể tỷ lệ nấm miệng và nấm thực quản. Tình trạng đề kháng fluconazole (hoặc nhóm azole) ngày càng gia tăng do sử dụng fluconazole (hoặc nhóm azole) lặp lại hoặc kéo dài, dẫn đến bệnh cảnh nhiễm nấm niêm mạc kháng trị ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch tiến triển với số lượng tế bào lympho TCD_4^+ thấp.

1.2. Biểu hiện lâm sàng

Nấm miệng có biểu hiện nuốt đau ở họng, đốm giả mạc màu trắng, xốp, mụn, dễ bong ở lưỡi, lợi, mặt trong má, vòm họng, mặt trước amidan, thành sau họng và có thể lan xuống thực quản, gây bệnh cảnh nấm thực quản.

Nấm thực quản có biểu hiện nuốt đau, nuốt vướng, nuốt rất sau xương ức. Một số trường hợp nấm thực quản không triệu chứng được phát hiện tình cờ qua nội soi thực quản. Nếu không được điều trị, giả mạc tiến triển gây loét bề mặt niêm mạc thực quản với dịch tiết trắng ở ngoại biên và trung tâm.

Nấm âm hộ- âm đạo có biểu hiện ngứa, rát vùng sinh dục với dịch tiết màu trắng như váng sữa. Âm hộ- âm đạo đỏ, phù nề và đau, có thể thấy giả mạc màu trắng. Khác với nấm miệng và nấm thực quản, nhiễm nấm âm hộ-âm đạo ít gặp hơn và hầu như không đề kháng với nhóm azole.

1.3. Chẩn đoán

Nấm miệng thường được chẩn đoán dựa vào đặc điểm của giả mạc. Trái ngược với bạch sản dạng tóc, giả mạc trắng thường dễ bong tróc khỏi lớp niêm mạc. Chẩn đoán nấm thực quản chủ yếu dựa trên lâm sàng và đáp ứng với điều trị theo kinh nghiệm bằng thuốc kháng nấm. Để chẩn đoán xác định cần nội soi thực quản sinh thiết giả mạc hoặc vết loét và soi cấy tìm thấy nấm *Candida sp.*

Nấm âm hộ, âm đạo được chẩn đoán dựa vào các biểu hiện lâm sàng kết hợp với soi tươi bệnh phẩm dưới kính hiển vi thấy tế bào nấm hạt men có chồi hoặc không, đôi khi thấy hình ảnh sợi tơ nấm giả.

1.4. Điều trị

Nấm miệng

Fluconazole 150 mg/ngày đường uống là thuốc kháng nấm được lựa chọn đầu tay trong điều trị nấm miệng, ngoại trừ trong trường hợp thai kỳ. Thời gian điều trị từ 7 đến 14 ngày. Itraconazole 200 mg/ngày có thể sử dụng thay thế. Tuy nhiên, hiệu quả

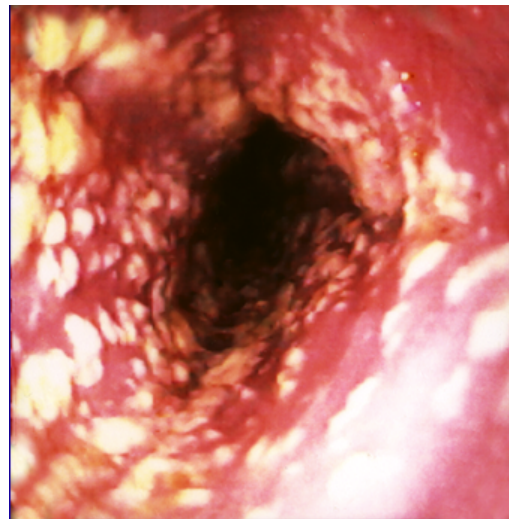
itraconazole thấp hơn fluconazole do khả năng hấp thu thay đổi và dễ xảy ra tương tác thuốc hơn fluconazole.

Nấm thực quản

Fluconazole 300 mg/ngày đường uống hoặc đường tĩnh mạch có hiệu cao. Thời gian điều trị từ 14 đến 21 ngày. Một số thuốc kháng nấm thay thế gồm itraconazole, voriconazole, posaconazole hoặc amphotericin B. Những trường hợp không đáp ứng với thuốc kháng nấm được khuyến cáo nội soi thực quản để chẩn đoán nấm thực quản do *Candida albicans* kháng thuốc hoặc xác định nguyên nhân khác gây viêm thực quản như viêm thực quản do *Herpes simplex*, viêm thực quản do CMV.



Nấm họng



Nấm thực quản

Nấm họng và nấm thực quản do *Candida*

(Nguồn: HAIVN)

Nấm âm hộ- âm đạo

Nấm âm hộ- âm đạo hầu hết đáp ứng tốt với thuốc kháng nấm ngắn ngày bằng đường uống hoặc đặt âm đạo và hiếm khi gây biến chứng. Một số thuốc kháng nấm bao gồm fluconazole 150 mg/ngày uống liều duy nhất, dung dịch itraconazole uống, thuốc azoles đặt âm đạo từ 3 đến 7 ngày (clotrimazole, miconazole). Trường hợp viêm âm đạo nặng hoặc tái phát có thể chỉ định uống fluconazole (100-200 mg) hoặc đặt âm đạo kéo dài >7 ngày.

1.5. Theo dõi đáp ứng điều trị và các phản ứng bất lợi

Hầu hết các trường hợp nhiễm nấm *Candida* niêm mạc có đáp ứng nhanh với thuốc kháng nấm, các triệu chứng thường cải thiện sau 48-72 giờ điều trị. Một số tác dụng phụ có thể gặp gồm buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng, tăng men gan. Cần theo dõi men gan và chức năng gan ở những bệnh nhân cần sử dụng nhóm azole >21 ngày, đặc biệt cơ địa có bệnh gan đi kèm.

Hội chứng viêm phục hồi miễn dịch (IRIS - Immune reconstitution inflammatory syndrome) sau điều trị ARV vẫn chưa ghi nhận đối với nhiễm nấm *Candida* niêm mạc.

ARV có thể khởi động ngay cả khi liệu trình điều trị kháng nấm chưa kết thúc. Điều trị ARV sớm có thể giảm đáng kể tỷ lệ mắc mới của bệnh do nấm *Candida spp.*

Quản lý thất bại điều trị

Thất bại điều trị được định nghĩa khi triệu chứng nấm miệng hoặc nấm thực quản kéo dài sau 7-14 ngày điều trị thuốc kháng nấm. Tỷ lệ thất bại chiếm 4-5% các trường hợp, đặc biệt khi $TCD4^+ < 100$ tế bào/mm³ và được điều trị thuốc kháng nấm nhóm azole nhiều đợt. Cây nấm, kháng nấm đồ và nội soi thực quản đối với nấm thực quản nhằm phân biệt nhiễm nấm kháng trị và một số nguyên nhân gây viêm thực quản khác.

2. Bệnh do nấm *Cryptococcus neoformans*

2.1. Dịch tễ

Nhiễm nấm *Cryptococcus neoformans* trên cơ địa nhiễm HIV/AIDS thường do *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* gây ra, đôi khi *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* cũng có thể phân lập được. *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* được tìm thấy nhiều nơi trên thế giới, trong khi *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* thường được tìm thấy ở Úc, các vùng cận nhiệt đới và khu vực Tây Bắc Thái Bình Dương. Trước kỷ nguyên điều trị ARV hiệu quả, nhiễm nấm *Cryptococcus neoformans* lan tỏa chiếm từ 5 đến 8% bệnh nhân nhiễm HIV ở các quốc gia phát triển. Ước tính mỗi năm gần 1 triệu trường hợp viêm màng não nấm *Cryptococcus neoformans* được chẩn đoán và gần 600.000 trường hợp tử vong liên quan đến mầm bệnh này. Hầu hết các trường hợp bệnh xảy ra khi $TCD4^+ < 100$ tế bào/mm³. Ở Việt Nam, viêm màng não do *Cryptococcus neoformans* là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở bệnh nhân AIDS.

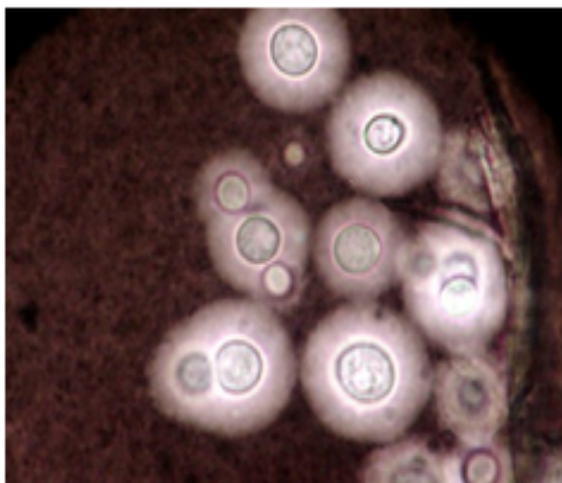
2.2. Biểu hiện lâm sàng

Nhiễm nấm *Cryptococcus neoformans* ở bệnh nhân nhiễm HIV thường biểu hiện như một viêm màng não bán cấp như sốt, mệt mỏi, đau đầu. Nhức đầu là triệu chứng thường gặp và đặc trưng, lúc đầu ít sau tăng dần cho đến nhức dữ dội. Sốt cao cũng ít gặp. Các triệu chứng cổ điển của viêm màng não như cổ gượng, sợ ánh sáng chiếm 1/4 đến 1/3 các trường hợp. Bệnh kéo dài, có thể có các biến chứng thần kinh như điếc, mù, lé.

Nhiễm nấm *Cryptococcus neoformans* có thể biểu hiện triệu chứng ở các cơ quan như sang thương da có lõm trung tâm, có thể nhầm lẫn với nhiễm nấm *Talaromyces marneffeii*. Nhiễm trùng phổi với biểu hiện ho, khó thở, tổn thương trên X quang ngực như hình ảnh đông đặc thùy hay tổn thương mô kẽ, có thể dẫn đến suy hô hấp giống như viêm phổi *Pneumocystis jirovecii* hay lao phổi.

2.3. Chẩn đoán

Khảo sát dịch não tủy ghi nhận đậm tăng nhẹ, đường giảm hoặc bình thường, bạch cầu tăng với tế bào lympho ưu thế. Tuy nhiên, số lượng tế bào lympho có thể bình thường hoặc chỉ tăng nhẹ. Nhuộm mực tâu và soi dịch não tủy có thể quan sát thấy nấm hạt men vách dày chiết quang. Áp lực mở dịch não tủy thường tăng, ≥ 25 cmH₂O ở 60% - 80% các trường hợp. Cây trong môi trường Sabouraud.



Hình ảnh nấm hạt men vách dày chiết quang khi nhuộm bằng mực tàu của *Cryptococcus neoformans*
(Nguồn: “AIDSinfo,” 2017)

Chẩn đoán nhiễm nấm *Cryptococcus neoformans* dựa vào soi, cấy dịch não tủy tìm nấm, có thể sử dụng kỹ thuật ngưng kết hạt latex (latex agglutination) hoặc LFA (Lateral Flow Assay) để phát hiện sớm kháng nguyên nấm *Cryptococcus neoformans* (CrAg-Cryptococcal antigen). Viêm màng não nấm *Cryptococcus neoformans* ở bệnh nhân nhiễm HIV, 55% các trường hợp cấy máu dương tính, 95% cấy dịch não tủy dương tính trong vòng 7 ngày. Nhuộm mực tàu giúp phát hiện nấm hạt men vách dày chiết quang trong 60% đến 80% các trường hợp. CrAg dịch não tủy dương tính trong hơn 95% các trường hợp viêm màng não nấm trong khi CrAg huyết thanh có thể dương tính ngay cả trong các trường hợp nhiễm nấm không kèm theo viêm màng não. CrAg huyết thanh có thể xuất hiện trước đó nhiều tuần đến nhiều tháng trước khi khởi phát triệu chứng. Khi CrAg huyết thanh dương tính cần khảo sát dịch não tủy để loại trừ viêm màng não nấm. Ba phương pháp hiện có để phát hiện CrAg gồm ngưng kết latex, miễn dịch men và sắc ký miễn dịch với phản ứng que thử nhanh.

2.4. Điều trị

- **Điều trị tấn công:** ít nhất 2 tuần

- Phác đồ ưu tiên:
 - + Amphotericin B liposomal truyền tĩnh mạch 3 - 4 mg/kg/ngày x 2 tuần kết hợp flucytosine 25 mg/kg x 4 lần/ngày **HOẶC**
 - + Amphotericin B deoxycholic acid truyền tĩnh mạch 0,7- 1 mg/kg/ngày x 2 tuần kết hợp flucytosine 25 mg/kg x 4 lần/ngày.
- Phác đồ thay thế
 - + Amphotericin B liposomal truyền tĩnh mạch 3 - 4 mg/kg/ngày x 2 tuần kết hợp fluconazole 800 mg uống hoặc truyền tĩnh mạch/ngày **HOẶC**
 - + Amphotericin B deoxycholic acid truyền tĩnh mạch 0,7- 1 mg/kg/ngày x 2 tuần kết hợp fluconazole 800 mg uống hoặc truyền tĩnh mạch/ngày.

- **Điều trị củng cố:** Khởi động sau khi điều trị tấn công thành công (lâm sàng cải thiện và cấy dịch não tủy âm tính). Thời gian điều trị củng cố ít nhất 8 tuần.
+ Fluconazole 400 - 900 mg/ngày uống hoặc truyền tĩnh mạch.

- **Điều trị duy trì:**

+ Fluconazole 150 - 200 mg/ngày, uống suốt đời.

Ngừng sử dụng khi người bệnh điều trị ARV có số TCD4⁺ > 200 tế bào/mm³ ≥ 6 tháng.

Một số lưu ý:

- Thêm flucytosine vào amphotericin B giúp thải trừ nấm nhanh trong dịch não tủy, giảm nguy cơ tái phát sau đó và cải thiện tỷ lệ sống còn.
- Cần đánh giá áp lực mở khi chọc dò tủy sống. Chọc dò dịch não tủy giải áp hoặc shunt não thất - ổ bụng giúp cải thiện triệu chứng tăng áp lực nội sọ.
- Corticosteroid và mannitol không hiệu quả trong kiểm soát áp lực nội sọ.
- Nhiễm nấm *C.neoformans* var. *gattii* được điều trị tương tự như nhiễm nấm *C. neoformans* var. *neoformans*.

2.5. Theo dõi đáp ứng điều trị và các phản ứng bất lợi

Gia tăng áp lực nội sọ liên quan đến 93% các trường hợp tử vong trong 2 tuần đầu tiên điều trị và 40% trong suốt tuần 3 đến tuần 10. Cần theo dõi dấu hiệu tăng áp lực nội sọ và có chỉ định chọc dò dịch não tủy giải áp (thể tích dịch lấy ra khoảng 20 – 30 mL hoặc 1/2 áp lực mở), có thể lặp lại mỗi ngày cho đến khi các triệu chứng lâm sàng cải thiện. Đặt shunt não thất - ổ bụng được chỉ định khi bệnh nhân biểu hiện phù não kéo dài sau khi chọc dò dịch não tủy giải áp nhiều lần.

Sau 2 tuần điều trị tấn công, cần khảo sát dịch não tủy để đánh giá đáp ứng điều trị. Các trường hợp lâm sàng không cải thiện, cấy dịch não tủy dương tính sau 2 tuần điều trị có tiên lượng xấu và nguy cơ cao nhiễm nấm tái phát sau điều trị. Một số tác giả khuyến cáo rằng cần tiếp tục amphotericin B và flucytosine cho đến khi cấy dịch não tủy âm tính. CrAg trong dịch não tủy hay huyết thanh không có giá trị tiên lượng đáp ứng điều trị.

Khi sử dụng amphotericin B cần theo dõi độc tính thận và các rối loạn điện giải. Sử dụng 500-1000 mL Natriclorua 0,9% trước khi truyền amphotericin B có thể giảm độc tính thận trong quá trình điều trị.

Cần theo dõi độ thanh thải creatinine và nồng độ flucytosine huyết thanh (nồng độ sau 2 giờ uống flucytosine cần đạt 25 - 100 mg/L). Ngoài ra cần theo dõi độc tính giảm các dòng tế bào máu, tổn thương gan do flucytosine gây ra.

Khoảng 30% các trường hợp viêm màng não nấm *C. neoformans* xuất hiện IRIS (IRIS nghịch thường - paradoxical IRIS) sau khi khởi động ARV. Để giảm nguy cơ xuất hiện IRIS, bệnh nhân chỉ nên khởi động ARV ít nhất 4 tuần sau khi điều trị viêm màng não nấm *C. neoformans* bằng amphotericin B hoặc ít nhất 6 tuần nếu được điều trị bằng fluconazole. Chẩn đoán phân biệt IRIS với thất bại điều trị đôi lúc khó khăn, chủ yếu dựa vào kết quả vi sinh.

Quản lý thất bại điều trị

Thất bại điều trị khi lâm sàng không cải thiện và cấy dịch não tủy dương tính với nấm sau 2 tuần điều trị tấn công hoặc xuất hiện lại các triệu chứng lâm sàng nhiễm nấm và cấy dịch não tủy dương tính ≥ 4 tuần điều trị. Kháng fluconazole nguyên phát với *C. neoformans* đã được ghi nhận tại Hoa Kỳ nhưng không phổ biến. Do đó, xét nghiệm kháng nấm đồ không khuyến cáo thực hiện thường qui khi khởi động điều trị, chỉ định khi lâm sàng không cải thiện. Một số nghiên cứu cho thấy nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của fluconazole $\geq 16 \mu\text{g/mL}$ cần được xem là chủng *C. neoformans* kháng thuốc.

Chưa có một liệu pháp kháng nấm tối ưu cho các trường hợp viêm màng não nấm kháng trị. Amphotericin B có thể sử dụng dụng kéo dài cho đến khi lâm sàng cải thiện.

Các triazoles thế hệ mới như posaconazole và voriconazole chứng minh có hiệu quả chống lại *Cryptococcus spp* ở *in vitro* và được hy vọng như một điều trị cứu vãn các trường hợp thất bại với điều trị chuẩn. Tuy nhiên, hầu hết các trường hợp thất bại điều trị là do thời gian điều trị tấn công không đầy đủ, tương tác thuốc hoặc xuất hiện IRIS hơn là thất bại điều trị liên quan đến kháng thuốc.

phổi tăng lymphô bào.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2019), *Hướng dẫn điều trị và chăm sóc HIV/AIDS*, Quyết định số 5456/QĐ-BYT, tr.90-92
2. <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/4/adult-and-adolescent-opportunistic-infection/333/cryptococcosis> (page 2-3)