



CƠ CHẾ GÂY BỆNH CỦA VI NẤM

Bs. Nguyễn Thanh Liêm

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

MỤC TIÊU

1. Giải thích được cơ chế gây bệnh của vi nấm ngoại biên
2. Giải thích được cơ chế gây bệnh của vi nấm ngoài da
3. Giải thích được cơ chế gây bệnh của một số vi nấm gây bệnh nội tạng

NỘI DUNG

1. Hàng rào bảo vệ của cơ thể
2. Khả năng gây bệnh của vi nấm
3. Cơ chế gây bệnh của vi nấm ngoại biên
4. Cơ chế gây bệnh của vi nấm ngoài da
5. Cơ chế gây bệnh của một số vi nấm nội tạng

I. HÀNG RÀO BẢO VỆ CỦA CƠ THỂ

- **Nhiệt độ:** phần lớn vi nấm phát triển ở $25 - 35^{\circ}\text{C}$, thấp hơn nhiệt độ cơ thể ký chủ (37°C)
- **pH:** vi nấm phát triển tốt trong môi trường có tính acid, trong khi dịch cơ thể có tính hơi kiềm
- **Hệ thống miễn dịch**

II. KHẢ NĂNG GÂY BỆNH CỦA VI NẤM

- **Vi nấm gây bệnh thật sự:**
có độc lực đủ mạnh để vượt qua hàng rào bảo vệ của cơ thể. Gây bệnh nặng hơn khi bị suy giảm miễn dịch
- **Vi nấm gây bệnh cơ hội:**
gây bệnh khi có cơ hội, suy giảm miễn dịch, thay đổi môi trường nội môi,...

III. CƠ CHẾ GÂY BỆNH CỦA VI NẤM NGOẠI BIÊN

- Gây bệnh khu trú ở bề mặt da và niêm mạc
- Gây bệnh khi có các yếu tố thuận lợi: chấn thương, thay đổi pH, tăng tiết mồ hôi, sử dụng kem có nhiều chất béo
- Nguồn bệnh: sống hoại sinh sẵn trên da và niêm mạc, môi trường đất, cây cỏ hoặc lây từ người
- Vi nấm gây bệnh sử dụng nguồn keratin để phát triển



Malassezia furfur

(Pityrosporum orbiculare)

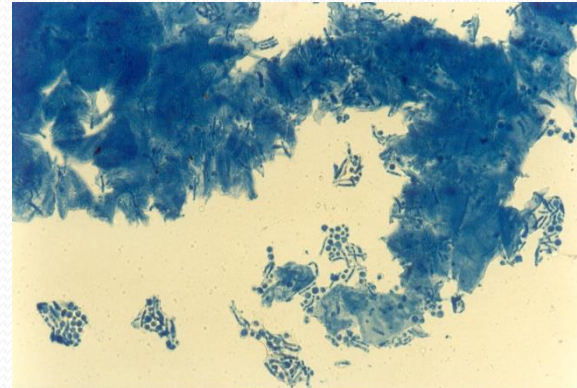
- Vi nấm ưa chất béo
- Thủy phân triglyceride trên da thành các acide béo tự do, tạo nguồn dinh dưỡng cho nấm, và các acid béo gây phản ứng ngứa cho ký chủ thông qua đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào

Malassezia furfur

(Pityrosporum orbiculare)

Giảm sắc tố trên da có nhiều giả thuyết khác nhau:

- Tiết ra Azaleic acid → ức chế tyrosinase → giảm tổng hợp melanin
- Tiết ra Lipoperoxidase → tổn thương màng tế bào melanin
- Tiết ra chất giống chất béo (lipid-like) trong lớp sừng → ngăn tia cực tím.



Malassezia furfur

(Pityrosporum orbiculare)

Tăng sắc tố trên da:

- Tăng số lượng tế bào melanin bất thường
- Dày sừng
- Sung huyết



IV. CƠ CHẾ GÂY BỆNH CỦA VI NẤM NGOÀI DA

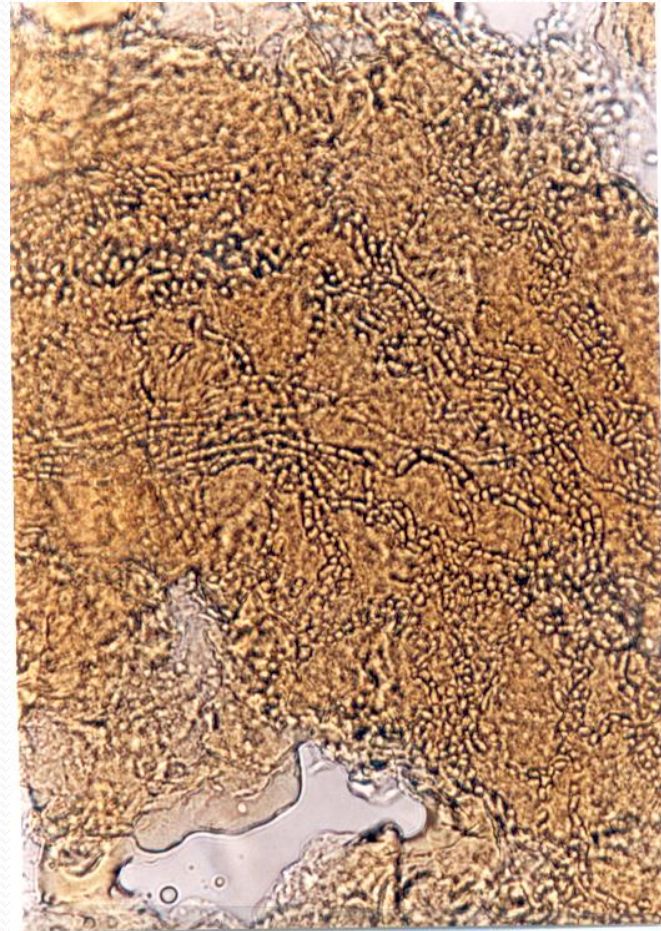
- Sống ký sinh ở những mô keratin như da, tóc, lông, móng. Sử dụng keratin là nguồn dinh dưỡng.
- Mầm bệnh có thể từ người, thú, hoặc từ đất.
- Yếu tố thuận lợi: môi trường ẩm, ẩm ướt, điều kiện vệ sinh kém.

VI NẤM NGOÀI DA

- Các rào cản như: tia cực tím, thay đổi ẩm độ, nhiệt độ, các acid béo, thảm sinh vật hoại sinh trên da...
- Sau khi vượt qua các rào cản, bào tử nấm gắn dính với mô keratin
- Bào tử nảy mầm, và sợi nấm phát triển theo hình nan hoa ra xung quanh

VI NẤM NGOÀI DA

- **Adhesin** đặc hiệu carbohydrate trên bề mặt bào tử dính nhỏ của vi nấm kết dính với tế bào thượng bì
- Sau khi kết dính bào tử dính sẽ phát triển sợi nấm và bào tử đốt



VI NẤM NGOÀI DA

- Bào tử nảy mầm và phát triển sâu vào lớp sừng với tốc độ nhanh hơn sự bong vảy của lớp sừng.
- Trong khi ở lớp sâu hơn, các bào tử đốt mới được hình thành, ngắn và mỏng hơn bao phủ toàn bộ bề mặt tiếp xúc với vi nấm. Sau đó tan biến, để lại vùng da láng ở giữa



VI NẤM NGOÀI DA

- Các sản phẩm chuyển hóa của vi nấm lan tỏa vào lớp malphigi sẽ tạo thành **hồng ban, nang, mụn mủ, và ngứa**



Source: Ryan KJ, Ray CG: *Sherris Medical Microbiology, 5th Edition*:
www.accessmedicine.com

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

VI NẤM NGOÀI DA

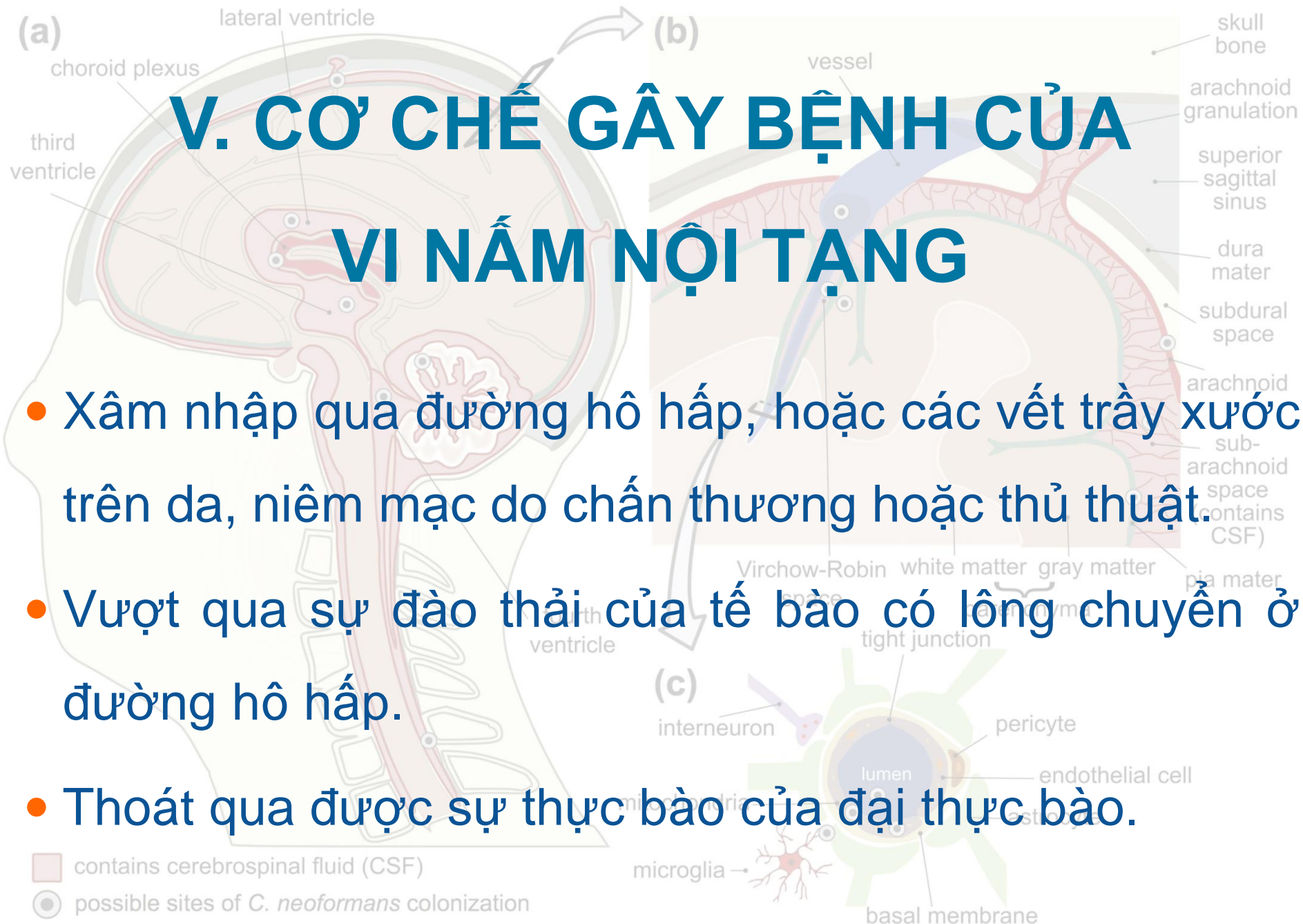
- **Protease** tiêu hủy các mô keratin xung quanh thành oligopeptide đồng hóa hoặc các amino acid
 - **Protease** có tính đặc hiệu ký chủ cao, nên sẽ giảm hoạt tính sinh lý khi ký sinh trên ký chủ thích hợp.
 - Nồng độ **protease** thấp trong các bệnh biểu hiện mạn tính
- Phản ứng viêm mạnh khi vi nấm là loại ưa thú, có thể làm bệnh hết tự nhiên, và tránh được tái nhiễm.
 - Trong khi vi nấm ưa người cho phản ứng viêm nhẹ hơn, bệnh kéo dài, nhưng dễ tái nhiễm

VI NẤM NGOÀI DA

- *Keratinases* (serine-subtilisins và metallo-endoproteases) sử dụng keratin làm nguồn dinh dưỡng cho vi nấm.
- Các men khác như: *hydrolases*, *lipases*,

V. CƠ CHẾ GÂY BỆNH CỦA VI NẤM NỘI TẠNG

- Xâm nhập qua đường hô hấp, hoặc các vết trầy xước trên da, niêm mạc do chấn thương hoặc thủ thuật.
- Vượt qua sự đào thải của tế bào có lông chuyển ở đường hô hấp.
- Thoát qua được sự thực bào của đại thực bào.



HƯỚNG PHÁT TRIỂN

- Tại chỗ, hoặc theo dòng máu tới cơ quan khác
- Ký sinh nội tế bào trong đại thực bào, hoặc ký sinh ngoài tế bào.
- Phát triển thành hạt men hoặc nấm sợi

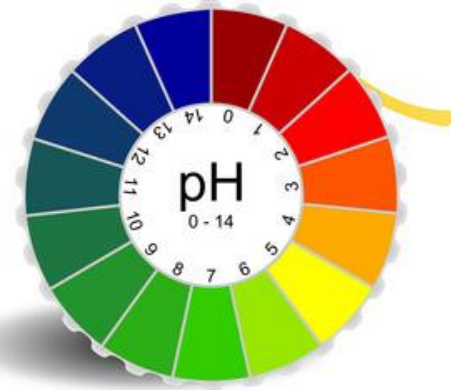
ĐIỀU CHỈNH ĐỘ pH



Vi nấm dạng hạt men ký sinh nội tế bào tồn tại được bên trong đại thực bào nhờ:

- Điều chỉnh độ pH trong Phagolysosome: làm tăng pH trong Phagolysosome (6 – 6,5).
- Thay đổi pH không những cản trở hoạt động thực bào mà còn ảnh hưởng tới sự trình diện kháng nguyên.

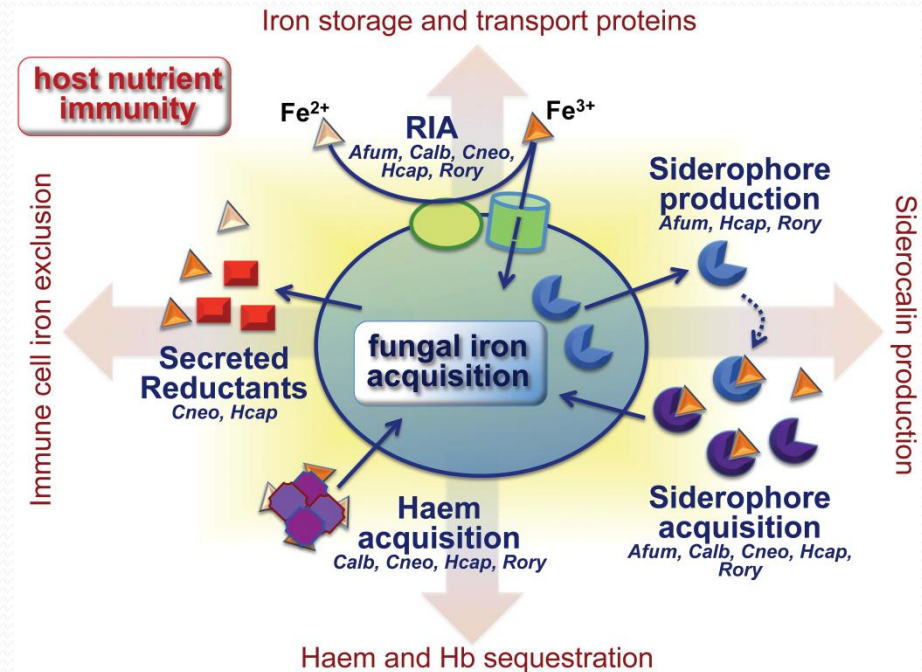
ĐIỀU CHỈNH ĐỘ pH



- pH chỉ tăng trong các phagosome chứa tế bào nấm men.
- Sự tiết Urease của vi nấm sản sinh ra ammonia, và ion ammonium lan tỏa ra khỏi phagosome, làm tăng pH phần còn lại của tế bào ký chủ

HẤP THU SẮT VÀ CANXI

- Sắt quan trọng trong chuyển hóa các enzyme và các protein chứa heme.
- Vi nấm lấy sắt từ môi trường bằng cách hình thành siderophores, kẹp lấy phân tử sắt III và hình thành phức hợp sắt hòa tan



HẤP THU SẮT VÀ CANXI

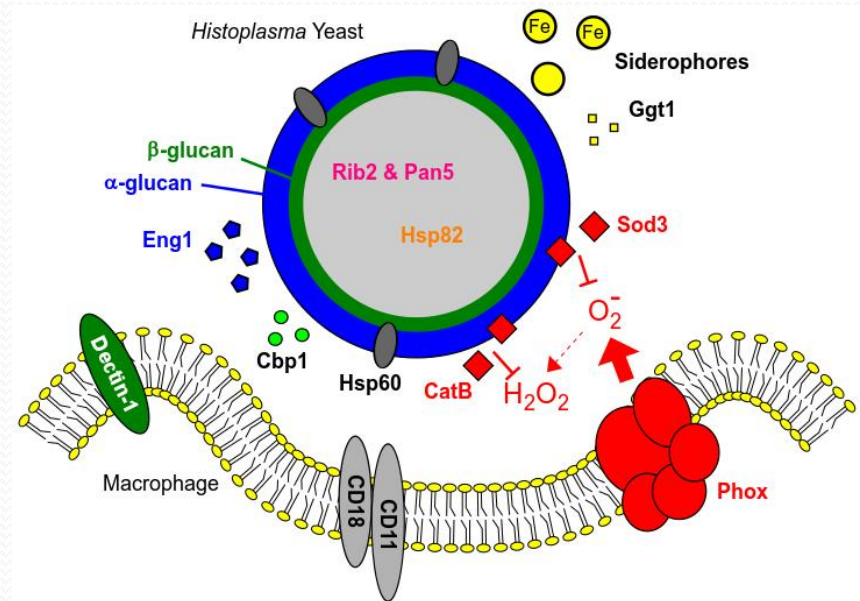
- Sự hấp thu sắt của vi nấm được thực hiện bởi hydroxamic siderophore
- Sự điều chỉnh pH của vi nấm từ 6 – 6,5 quan trọng việc hấp thu sắt của tế bào vi nấm hạt men
- pH lớn hơn cản trở sắt tiếp cận với vi nấm

HẤP THU SẮT VÀ CANXI

- Cũng giống như sắt, tế bào nấm hạt men trong đại thực bào cũng có cơ chế hiệu quả gắn và vận chuyển canxi
- Tế bào nấm hạt men (không phải dạng sợi) phóng thích một lượng lớn canxi gắn protein (CBP1) ra môi trường xung quanh.

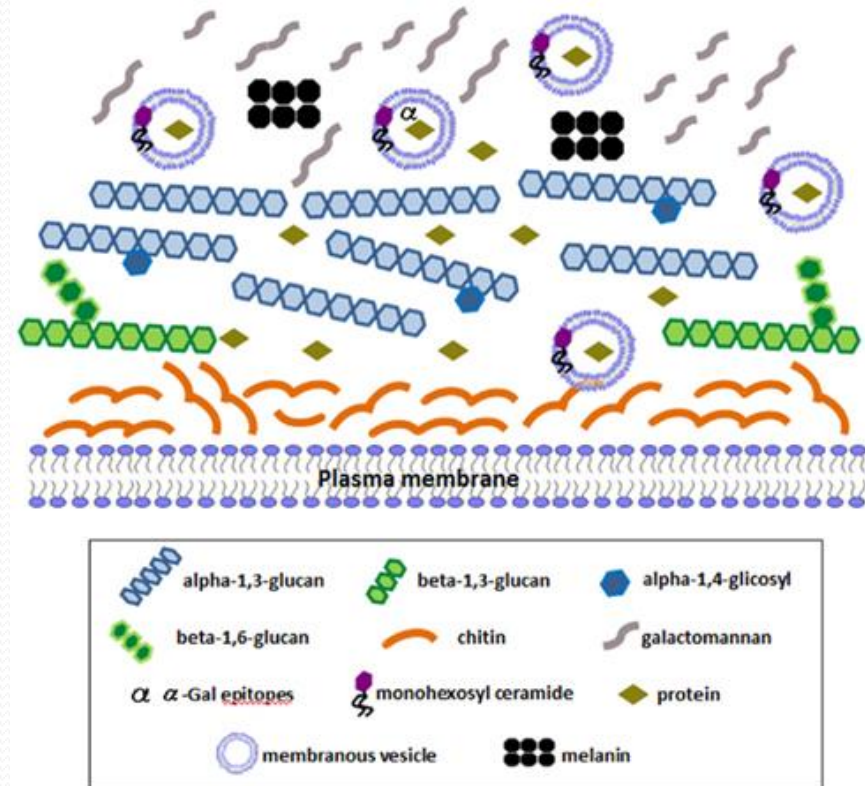
HẤP THU SẮT VÀ CANXI

- CBP1 quan trọng trong hấp thu canxi trong giai đoạn ký sinh nội tế bào
- CBP1 làm cho vi nấm có cơ chế đáp ứng quan trọng để tồn tại trong phagolysosome của đại thực bào



THAY ĐỔI THÀNH PHẦN TẾ BÀO

- Mất thành phần 1,3- α -glucan giúp vi nấm có thể tồn lâu dài trong tế bào ký chủ và không gây hại cho ký chủ.
- Còn đủ thành phần 1,3- α -glucan sẽ giúp vi nấm sinh sản bên trong đại thực bào, phá hủy tế bào ký chủ.

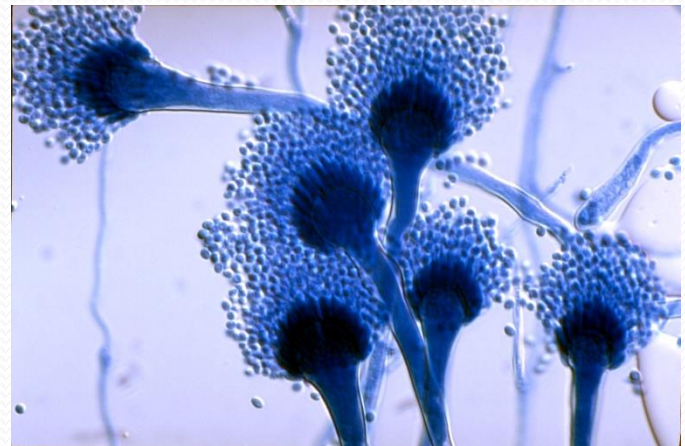


ASPERGILLUS SPP.

- Sống hoại sinh ngoài đất, và những nơi ẩm thấp.
- Bào tử nấm xâm nhập vào cơ thể qua đường hô hấp, ký sinh tại vùng mũi họng, xoang hoặc phổi.
- Ở phổi: gây dị ứng, hoại tử, xâm lấn nhu mô phổi, hoặc tạo bướu nấm bên trong tổn thương tạo hang có sẵn trước đó

ASPERGILLUS SPP.

- Bào tử nấm bị thực bào bởi đại thực bào, nếu không bị thực bào thì vi nấm sẽ phát triển thành dạng nấm sợi.
- Dạng sợi nấm và bào tử đang nảy mầm sẽ bị diệt bởi các bạch cầu trung tính.



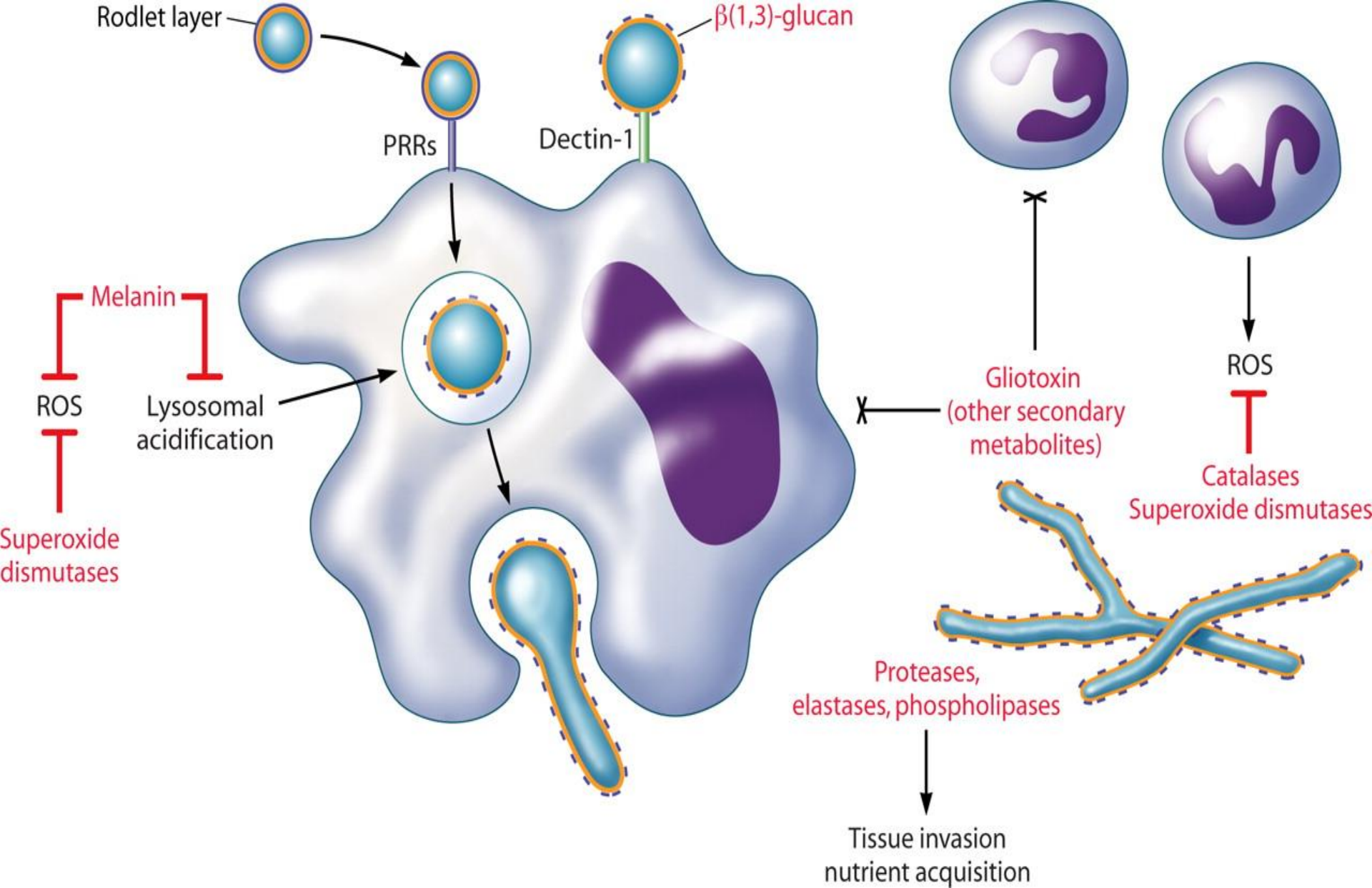
ASPERGILLUS SPP.

- Nếu thoát qua được hàng rào bảo vệ của cơ thể vi nấm sẽ xâm 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.
- Bám dính vào lớp màng đáy của phế nang bằng cách gắn kết với fibrinogen và laminin của màng đáy.

ASPERGILLUS SPP.

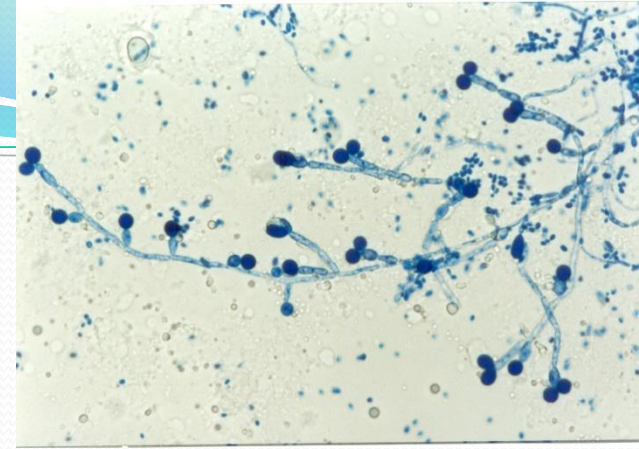
Sợi tơ nấm tiết ra nhiều sản phẩm chuyển hóa tham gia cơ chế gây bệnh như:

- Gliotoxin
- Elastase
- Phospholipase
- Proteases
- Catalase: phá vỡ hydrogen peroxide



Source: <http://cmr.asm.org/content/22/3/447/F3.expansion.html>

CANDIDA SPP.



- Sống hoại sinh trên da và niêm mạc
- Khả năng gắn kết với mô
- Thay đổi hình dạng, làm thay đổi kháng nguyên bề mặt, giúp vi nấm trốn được hàng rào bảo vệ của cơ thể và tác dụng của thuốc kháng nấm

KHẢ NĂNG GẮN KẾT MÔ

- Khả năng gắn dính vào các mô và các vật dụng khác là cơ chế quan trọng trong giai đoạn đầu gây bệnh của vi nấm.
- Khả năng gắn kết thay đổi khác nhau giữa các loại nấm *Candida* sp., và liên quan với mức độ độc lực của vi nấm
- Gắn kết chuyên biệt: ligand – receptor
- Gắn kết không chuyên biệt: lực tĩnh điện, lực van der Waals

KHẢ NĂNG BIẾN ĐỔI

- Biến đổi từ dạng hạt men sang dạng sợi, là cách đáp ứng của nấm *Candida* spp. đối với sự thay đổi của môi trường xung quanh vi nấm
- Được điều hòa bởi pH và nhiệt độ.
- Dạng sợi của *C. albicans* bộc lộ **thigmotropism** (cảm ứng tiếp xúc), cho phép vi nấm phát triển dọc theo rãnh hoặc qua lỗ nhỏ, giúp xâm nhập qua bề mặt tế bào biểu mô

KHẢ NĂNG BIẾN ĐỔI

- Các hình dạng khác nhau tạo ra sự khác nhau của các glycoprotein thành tế bào, và tiết các enzym tiêu protein khác nhau.
- Làm thay đổi khả năng tiêu diệt vi nấm của bạch cầu trung tính qua cơ chế phụ thuộc oxy.
- Làm thay đổi tính nhạy cảm đối với thuốc kháng nấm.
- Góp phần thay đổi độc lực của nấm, giúp vi nấm tồn tại, xâm lấn, và lẩn trốn hàng rào bảo vệ của cơ thể

BỀ MẶT TẾ BÀO

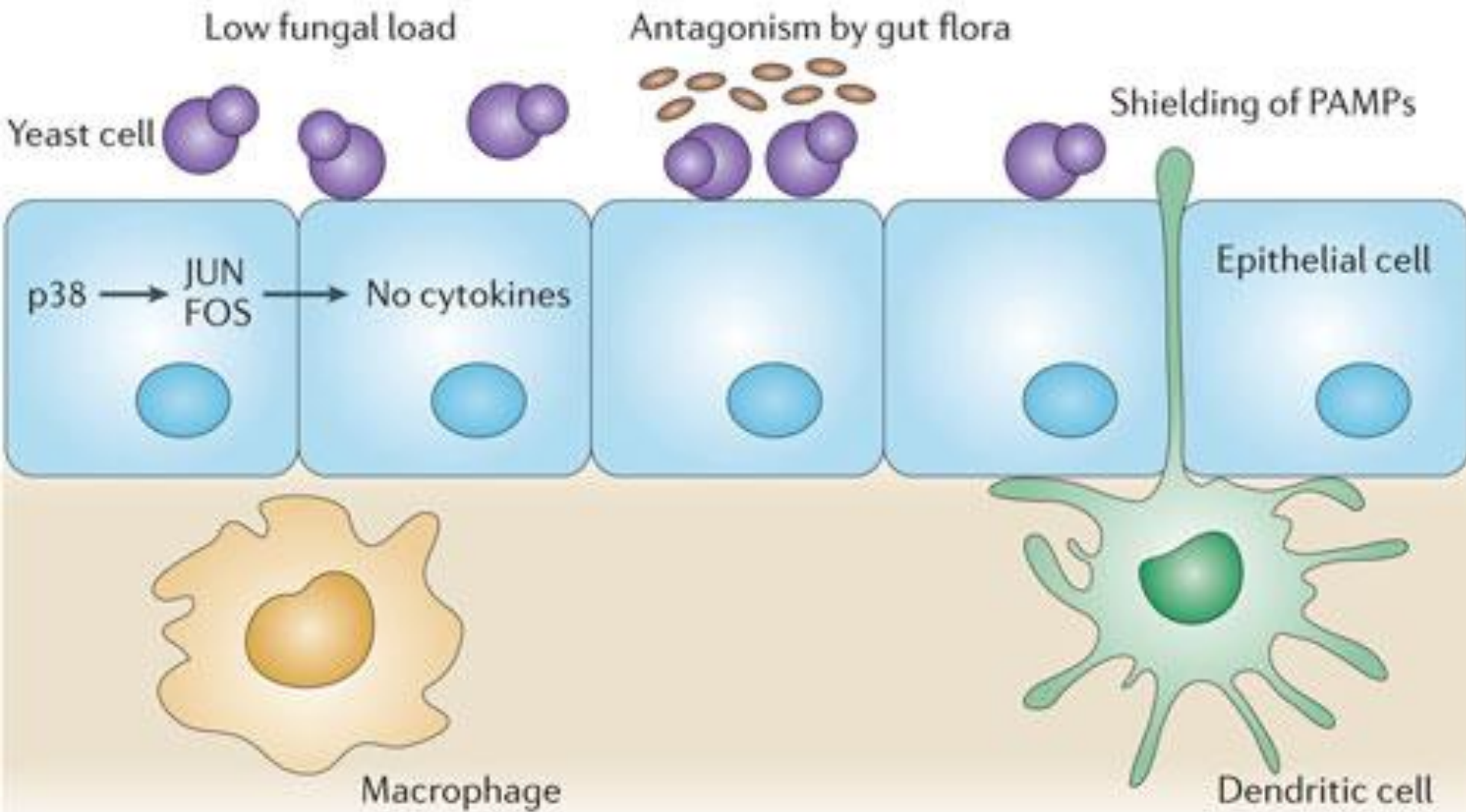
- Loại và mức độ glycosyl hóa của các mannoprotein trên bề mặt tế bào vi nấm ảnh hưởng tới tính kỵ nước của tế bào vi nấm, do đó bám dính vào tế bào biểu mô.



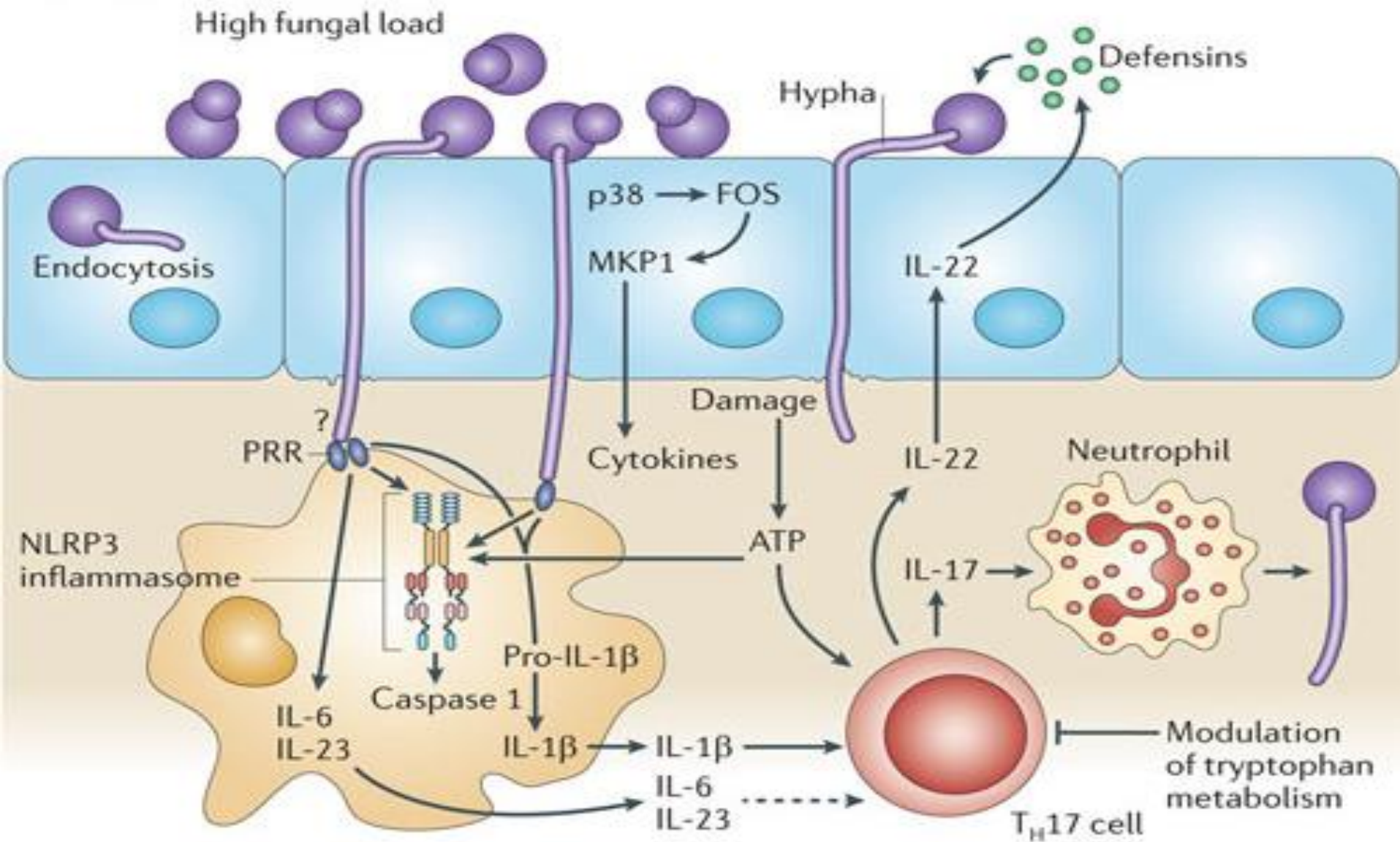
TIẾT CÁC ENZYM (MEN)

- Khả năng tiết các enzym ảnh hưởng đến khả năng gây bệnh của *Candida* spp..
- Một số tiết enzym aspartyl proteinase, thủy phân protein của ký chủ liên quan tới hàng rào bảo vệ của ký chủ, phá thủng hàng rào bảo vệ của mô liên kết
- Một số tiết phospholipase làm tổn thương tế bào ký chủ, giúp *Candida* spp. xâm lấn mô.

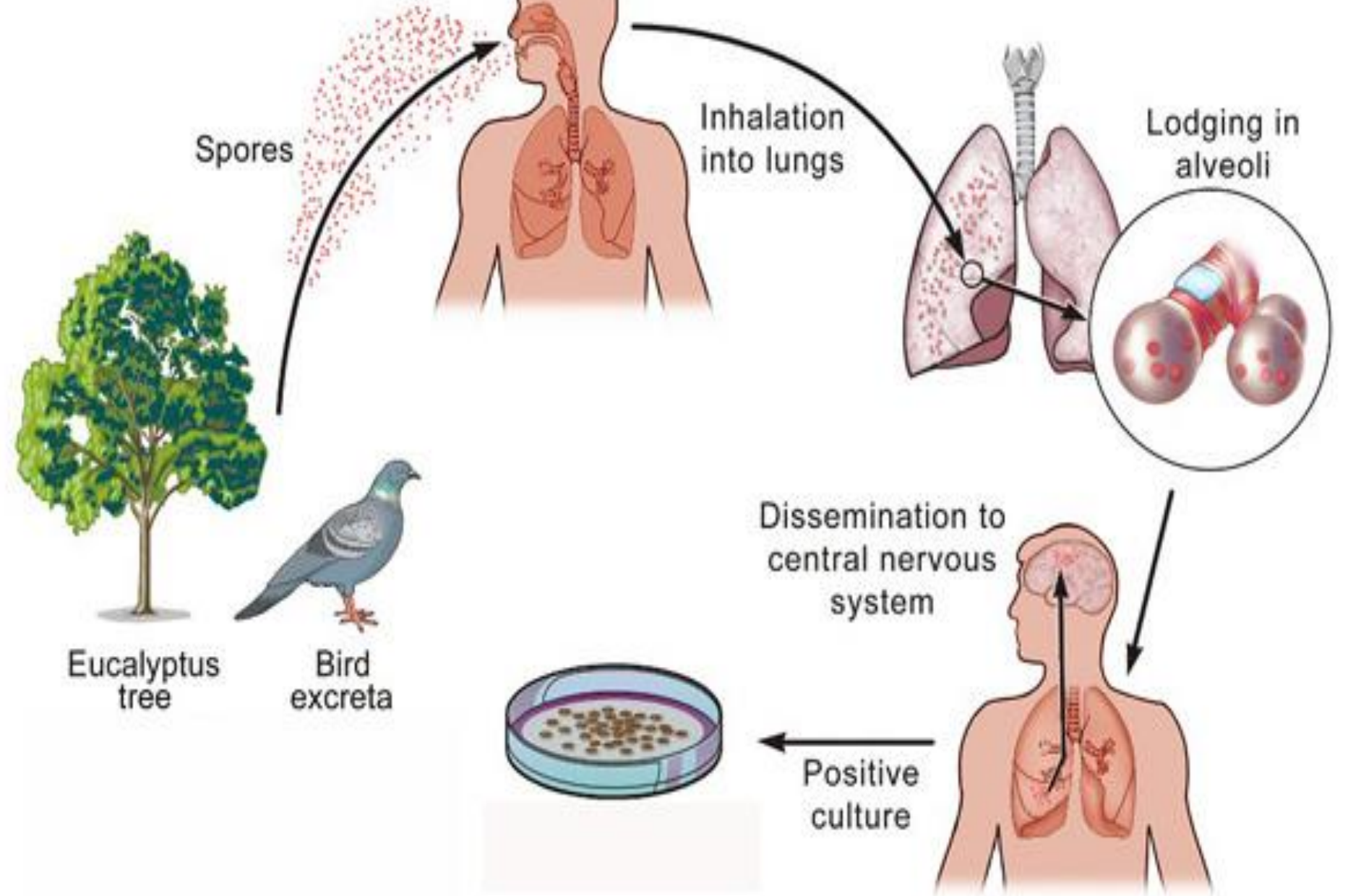
a Colonization



b Invasion



CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS



CRYPTOCOCCUS

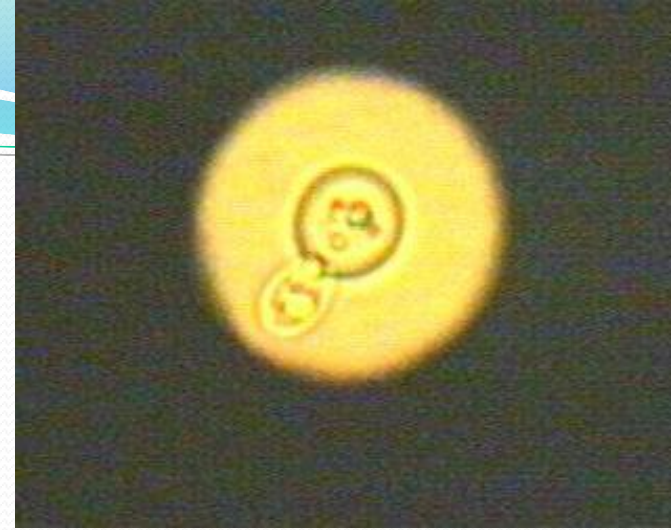
- Khả năng gây bệnh phụ thuộc vào hàng rào bảo vệ của ký chủ và động lực của vi nấm.
- Inositol có nhiều trong não, giúp hyaluronic acid trong tế bào nấm gắn với receptor CD44 của ký chủ.

CRYPTOCOCCUS

Các yếu tố chính giúp vi nấm gây bệnh:

- Khả năng phát triển ở 37°C
- Khả năng tạo ra bào nang dày polysaccharide

BAO NANG




- Bảo vệ tế bào nấm khỏi sự thực bào và từ các cytokin được tiết ra trong quá trình thực bào.
- Ưc chế đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào và dịch thể
- Ngăn chặn opsonin hóa của bổ thể và kháng thể

TÓM TẮT

- Vi nấm ngoại biên chỉ gây bệnh ở bề mặt da và niêm mạc
- Vi nấm ngoài da gây bệnh ở mô keratine hóa, khả năng gây bệnh liên quan tới khả năng tiết men protease.
- Vi nấm gây bệnh nội tạng xâm nhập chủ yếu qua đường hô hấp, phải vượt qua nhiều hàng rào bảo vệ, nên bệnh thường xảy ra trên cơ địa suy giảm miễn dịch. Bệnh có thể khu trú ở một cơ quan (phổi, màng não,...) hoặc phát tán ra toàn thân

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. 15 – 32.
3. Patrick R. Murray, Ken S. Rosenthal, , Michael A. Pfaller (2016), Medical Microbiology, Elsevier, Philadelphia, pp. 574 – 581.

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