

- Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPIC). 2022. 43(40): p. 3997-4126.
3. **Wit, A.L., et al.,** Electrophysiological Foundations of Cardiac Arrhythmias: A Bridge Between Basic Mechanisms and Clinical Electrophysiology. 2020: Cardiotext Publishing.
 4. **Kimura, S., et al.,** Cellular electrophysiological changes during ischemia in isolated, coronary-perfused cat ventricle with healed myocardial infarction. 1988. 78(2): p. 401-406.
 5. **Tế, B.Y.,** Hướng dẫn quy trình kĩ thuật nội khoa chuyên ngành tim mạch. 2017, Nhà xuất bản y học, Hà Nội.
 6. **Lawton, J.S., et al.,** 2021 ACC/AHA/SCAI guideline for coronary artery revascularization: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. 2022. 145(3): p. e4-e17.
 7. **Vyas, P., et al.,** Coexistent coronary artery disease in Indian patients undergoing permanent pacemaker implantation (PPI) for symptomatic bradyarrhythmia. Indian Heart J, 2021. 73(5): p. 577-581.
 8. **Yannopoulos, D., et al.,** Coronary Artery Disease in Patients With Out-of-Hospital Refractory Ventricular Fibrillation Cardiac Arrest. J Am Coll Cardiol, 2017. 70(9): p. 1109-1117.
 9. **Hashemi, M., et al.,** Main clinical determinants of the presence of coronary artery disease in patients with left bundle branch block. Acta Biomedica: Atenei Parmensis, 2015. 86(3): p. 267-272.
 10. **Marcus, G.M.,** Evaluation and management of premature ventricular complexes. Circulation, 2020. 141(17): p. 1404-1418.

TỔNG QUAN VỀ NHIỄM NẤM TALARAMOYCES MARNEFFEI Ở BỆNH NHÂN NHIỄM HIV/AIDS

Võ Triều Lý¹, Vương Minh Nhật¹, Thuỳ Lê²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Tổng hợp những y văn trên thế giới và tại Việt Nam về đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị bệnh nhiễm Talaromyces marneffei ở bệnh nhân HIV/AIDS nhằm nâng cao hiệu quả, chẩn đoán và điều trị. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Tìm kiếm và phân tích các y văn liên quan đến các triệu chứng lâm sàng, xét nghiệm chẩn đoán cũng như điều trị nhiễm T.marneffei. **Kết quả:** Nhiễm nấm T.marneffei là một bệnh nhiễm trùng cơ hội thường gặp ở bệnh nhân nhiễm HIV/AIDS có số lượng TCD4⁺ <100 tế bào/mm³, đặc biệt ở vùng Đông Nam Á với tỉ lệ tử vong dao động từ 5 – 30%, chủ yếu là do chẩn đoán trễ. Các biểu hiện thường gặp của bệnh là sốt, gan, lách to và sẩn da. Việc chẩn đoán hiện tại dựa vào các phương pháp nuôi cấy vi sinh thông thường; các xét nghiệm huyết thanh học hứa hẹn sẽ giúp rút ngắn thời gian chẩn đoán. Điều trị hiện tại dựa vào việc sử dụng amphotericin B hoặc itraconazole. **Kết luận và kiến nghị:** Cần thực hiện thêm các nghiên cứu về các biện pháp xét nghiệm mới để cải thiện thời gian chẩn đoán.

SUMMARY

REVIEW OF TALARAMYCOSIS IN HIV/AIDS PATIENT

Objective: Summarize the literature in the world and in Vietnam on the epidemiological, clinical, and

laboratory characteristics and treatment of Talaromycosis in HIV/AIDS patients in order to improve the effectiveness, diagnosis and treatment. **Methods:** Search and analyze the literature related to clinical symptoms, diagnostic tests, and treatment of Talaromycosis infection. **Result:** Talaromycosis is a common opportunistic infection in HIV/AIDS patients with TCD4⁺ counts <100 cells/mm³, especially in Southeast Asia with mortality rates ranging from 5 to 30 %, mainly due to late diagnosis. Common manifestations of the disease are fever, liver, spleen enlargement and skin papules. The current diagnosis is based on conventional microbiological culture methods; Serological tests promise to shorten the time to diagnosis. Current treatment is based on the use of amphotericin B or itraconazole. **Conclusion and recommendations:** Research new test to improve the diagnostic time.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm HIV/AIDS nói chung và nhiễm trùng cơ hội nói ở bệnh nhân HIV/AIDS nói riêng vẫn còn là gánh nặng sức khỏe, đặc biệt ở những nước đang phát triển như Việt Nam. Trong số các nhiễm trùng cơ hội ở bệnh nhân nhiễm HIV/AIDS, bệnh nhiễm nấm Talaromyces marneffei - tên gọi trước đây là Penicillium marneffei - là bệnh nhiễm trùng cơ hội đứng hàng thứ ba chỉ sau lao và nhiễm nấm Cryptococcus neoformans. Đây là một bệnh lý nhiễm nấm toàn thân, dễ xảy ra khi bệnh nhân có số lượng TCD4⁺ <100 tế bào/mm³. Nếu không được điều trị, bệnh sẽ diễn tiến nặng dần, dẫn đến tử vong; ngay cả khi được điều trị, tỉ lệ tử vong cũng có thể lên tới 10 – 30%. Ngoài

¹Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

²Đại học Duke, Hoa Kỳ

Chịu trách nhiệm chính: Võ Triều Lý

Email: drtrieuly@gmail.com

Ngày nhận bài: 12.6.2023

Ngày phản biện khoa học: 10.8.2023

Ngày duyệt bài: 22.8.2023

nguyên nhân là bệnh nhân thường ở trong giai đoạn suy giảm miễn dịch nặng, còn có thể là do các kỹ thuật chẩn đoán hiện tại vẫn chưa đáp ứng được việc phát hiện sớm các trường hợp bệnh, nhằm khởi động sử dụng thuốc kháng nấm kịp thời. Vì vậy mục tiêu chính của đề tài nhằm tổng hợp những y văn về nhiễm *T.marneffei* trên thế giới và tại Việt Nam nhằm giúp nâng cao hiệu quả, chẩn đoán và điều trị nhiễm nấm *T.marneffei*, đặc biệt trên bệnh nhân nhiễm HIV/AIDS.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: các tài liệu y văn bao gồm sách, phác đồ, bài báo, công trình nghiên cứu trong và ngoài nước về nhiễm *T.marneffei*.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: tìm kiếm và phân tích các y văn liên quan đến các triệu chứng lâm sàng, xét nghiệm chẩn đoán và điều trị cũng như điều trị nhiễm *T.marneffei*.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Lịch sử và dịch tễ bệnh do nấm *Talaromyces marneffei*. Trường hợp nhiễm *T.marneffei* tự nhiên trên người được báo cáo đầu tiên trên mục sư người Mỹ bị lymphoma Hodgkin vào năm 1973. Sau đó, những trường hợp nhiễm nấm *T. marneffei* cũng được ghi nhận ở những bệnh nhân mắc bệnh suy giảm miễn dịch, đặc biệt là ở bệnh nhân nhiễm HIV ở nhiều nơi trên thế giới nhất là khi bệnh di chuyển đến vùng Đông Nam Á. Bệnh chủ yếu gặp ở những bệnh nhân có số lượng tế bào TCD4⁺ < 100 tế bào/mm³; vì vậy đây xem là bệnh chỉ điểm nhiễm HIV/AIDS. Tại Việt Nam, bệnh nhân đầu tiên được chẩn đoán nhiễm nấm *T.marneffei* tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới vào năm 1996. Kể từ đó, những trường hợp khác tiếp tục được ghi nhận tại các khoa nhiễm HIV/AIDS trên cả nước, chiếm tỉ lệ khoảng 5- 10% trong số các trường hợp bệnh nhiễm trùng cơ hội nhập viện tại Việt Nam và tỉ lệ tử vong dao động có thể lên tới 20% - 30% [6],[7].

3.2. Tổng quan về nấm *Talaromyces marneffei*. *Talaromyces marneffei* (*T.marneffei*) được phân lập đầu tiên trên một loài chuột tre (*Rhizomys sinensis*) trong lúc sử dụng loài chuột này cho mô hình thử nghiệm *Rickettsia tsutsugamushi* tại viện Pasteur Đà Lạt, Việt Nam vào năm 1956. Trước đây, vi nấm này được biết đến với tên gọi *Penicillium marneffei*, thuộc giống *Penicillium* phân chi *Biverticillium*. Vào năm 2011, phân loại này thay đổi khi dựa theo các

phân tích cây phả hệ. Dữ liệu giải trình tự gen tiểu đơn vị lớn nhất của RNA polymerase II (RPB1) kết hợp với kiểu hình và extrolite, một hợp chất hóa học được tạo ra trong quá trình biệt hóa của nấm. Kết quả nghiên cứu cho thấy *Penicillium* phân chi *Biverticillium* khác biệt với các loài *Penicillium* còn lại ở mức độ di truyền nhưng lại tương đồng với *Talaromyces*. Do vậy, *Penicillium* phân chi *Biverticillium* được kết hợp với chi *Talaromyces* để tạo thành một nhóm đơn ngành (monophyletic group). Từ thời gian này, *Penicillium marneffei* được định danh dưới tên mới là *Talaromyces marneffei*.

Talaromyces marneffei là loài nấm hoại sinh nhiệt độ - biểu hiện sự tăng trưởng lưỡng hình phụ thuộc nhiệt độ. Ở nhiệt độ 25°C, nấm tập trung thành cụm màu hơi xanh xám, phát triển nhanh. Trong quá trình hình thành khuẩn lạc, *T.marneffei* tạo ra sắc tố đỏ đặc trưng, khuếch tán vào môi trường thạch Sabouraud. Tính chất này được cho là tiêu chuẩn có giá trị chẩn đoán *T.marneffei*. Trên kính hiển vi, ghi nhận hình dạng nấm sợi có vách ngăn, sinh cuống bào tử đính (conidiophores) và bào tử đính (conidia). Ở nhiệt độ 37°C, trên môi trường nhân tạo hoặc trong các mô của người, *T.marneffei* phát triển dạng nấm hạt men sinh sống nội ngoại bào. Nấm nội bào có kích thước 2 - 3 µm trong khi nấm ngoại bào có thể kéo dài đến 10 µm. Chúng sinh sản bằng cách trực phân như vi khuẩn, không theo cách nảy chồi như những loài nấm hạt men khác. Sự phát triển phụ thuộc nhiệt độ là một đặc tính quan trọng giúp chẩn đoán *T.marneffei* với các loài *Penicillium* khác.

Khác với các loài nấm lưỡng hình khác, nguồn chứa tự nhiên cũng như cách thức lây truyền nấm *T.marneffei* vẫn còn chưa xác định. Các giả thiết cho rằng nhiễm nấm *T. marneffei* là hậu quả lây truyền từ động vật (zoonosis) hoặc từ môi trường chứa nấm hoại sinh (environmental sapronosis) hoặc cả hai (zoono-sapronosis). Cho đến nay, chuột tre và người là 2 ký chủ tự nhiên duy nhất của *T.marneffei*; các loại chuột được ghi nhận phân lập được *T.marneffei* là *Rhizomys sisnesis*, *Rhizomys pruinosus*, *Rhizomys sumatrensis* và *Cannomys badius*. Sự phân bố địa lý các trường hợp nhiễm nấm *T.marneffei* và vùng sinh sống của các chủng chuột tre khá tương đồng; đây có thể được giải thích theo hai cách, hoặc chuột tre là ký chủ động vật bắt buộc trong vòng đời phát triển của vi nấm hoặc chuột tre và *T.marneffei* cùng chọn môi trường sống giống nhau [6].

3.3. Cơ chế bệnh sinh của nấm

T.marneffei. Sau khi xâm nhập vào cơ thể người bệnh qua đường hô hấp, *T.marneffei* gây bệnh phổi tiên phát sau đó lan sang các cơ quan khác qua đường máu. Độ nặng của bệnh phụ thuộc vào tình trạng miễn dịch của cơ thể vật chủ. Các tác giả ở Thái Lan đã so sánh các biểu hiện lâm sàng cũng như các yếu tố tiên lượng của nhiễm nấm *T.marneffei* ở hai nhóm bệnh nhân HIV dương tính hay âm tính. Nhóm HIV dương tính có đặc điểm nổi bật bởi tình trạng bệnh diễn tiến nhanh chóng, triệu chứng trầm trọng nếu không được điều trị sớm. Biểu hiện mô nhiễm nấm khá đa dạng, có đặc điểm là phản ứng hoại tử với đại thực bào và thâm nhiễm mô bào. Các phản ứng u hạt và mủ thường được tìm thấy trong phổi, da, gan và các mô dưới da; ngoài ra có thể quan sát thấy sự hình thành nhiều ổ áp xe và hoại tử trung tâm. Các tế bào nấm hạt men *T.marneffei* tồn tại ở cả môi trường bên ngoài lẫn bên trong của đại thực bào, mô bào cho nên có thể gây viêm phổi cấp hay kéo dài, nhiễm trùng lan tỏa hay thứ phát.

Cơ chế đáp ứng miễn dịch giữa vật chủ và nấm khi nhiễm *T.marneffei* vẫn chưa được hiểu rõ. Tuyến phòng ngự đầu tiên của hệ miễn dịch chính là các tế bào đại thực bào. Tuy nhiên, các bào tử dính được chứng minh có thể kết dính với laminin, một glycoprotein của lớp matrix ngoài tế bào, hiện diện ở các màng đáy, qua một quy trình phụ thuộc acid sialic là lectin. Cách thức kết dính này có thể đóng một vai trò quan trọng trong sự bám dính của các bào tử dính vào biểu mô phế quản phế nang trước khi bị tiêu hóa bởi các thực bào đơn nhân của vật chủ. Nấm *T.marneffei* có thể sản xuất acid phosphatase, một trong những yếu tố độc lực của nấm nội bào, làm giảm pH của đại thực bào, giúp mầm bệnh trốn thoát phản ứng của hệ hô hấp và sống trong nội bào của đại thực bào. Trên người khỏe mạnh, nhiễm nấm *T.marneffei* có thể khỏi trong vòng 2-3 tuần tùy thuộc vào số lượng vi nấm. Ngược lại, ở người bị suy giảm miễn dịch mất tế bào lympho T, như bệnh nhân HIV/AIDS, nhiễm nấm *T.marneffei* thường gây tử vong. Điều đó chứng tỏ rằng tế bào lympho T, đặc biệt là tế bào TCD4⁺ rất cần thiết để loại trừ nhiễm nấm *T.marneffei* trên ký chủ.

3.4. Đặc điểm lâm sàng của bệnh do nấm T. Marneffei. Nhiễm nấm *T. marneffei* ở bệnh nhân HIV, chỉ điểm của giai đoạn AIDS, thường là biểu hiện của tình trạng nhiễm nấm lan tỏa gần như toàn thân. Các báo cáo hàng loạt ca vào thập niên 90, mô tả các trường hợp có sốt kéo dài, sụt cân, thiếu máu, hạch lympho

to, gan lớn và đặc biệt là sẩn da.

Bảng 1. Các đặc điểm lâm sàng phổ biến của nhiễm nấm *T.marneffei* tại Việt Nam

	Võ Triều Lý và cs (2020) [2]	Thuy Le và cs (2011) [6]	Larsson và cs (2012) [5]
Sốt	85,7%	82%	93%
Sẩn da	74,3%	71%	83%
Gan lách to	60%	56%	61%

Sang thương da là biểu hiện đặc trưng nhất của bệnh, trong đó phần lớn là các nốt sẩn có hoại tử lõm ở trung tâm (85,6%), còn lại là các dát hoặc sẩn khác. Tổn thương da thường tập trung trên mặt và cổ, ngoài ra có thể kèm theo các vị trí khác như chi trên, thân mình, chi dưới. Một số bệnh nhân ghi nhận có tổn thương dạng mụn mủ ở vòm miệng. Các biểu hiện khác bao gồm: viêm phổi, tổn thương gan, xương khớp, hệ thần kinh trung ương.



Hình 1. Tổn thương da trên bệnh nhân HIV nhiễm nấm *T.marneffei* lan tỏa (Sử dụng với sự đồng thuận của bệnh nhân tại BV.BNĐ)

❖ Bệnh do nấm *T.marneffei* và IRIS

Nhiễm nấm *T.marneffei* và hội chứng viêm phục hồi miễn dịch (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS) – sự gia tăng quá mức phản ứng viêm đối với nhiễm trùng tiềm ẩn, chưa biểu hiện rõ ràng hoặc làm xấu đi nhiễm trùng đang điều trị đáp ứng tốt ban đầu sau khi điều trị ARV – đã được ghi nhận qua một số báo cáo với tần suất mắc mới và yếu tố nguy cơ vẫn chưa xác định rõ. Hầu hết các tác giả đề cập đến IRIS bộc lộ hơn là IRIS nghịch thường đối với bệnh do nấm *T.marneffei* với các biểu hiện như sốt, sẩn da hoại tử trung tâm, viêm hạch cổ, viêm bao hoạt dịch của khớp gian đốt ngón. Hiện tại vẫn chưa có tiêu chuẩn vàng cũng như kỹ thuật xét nghiệm để chẩn đoán xác định nhiễm nấm *T.marneffei* liên quan hội chứng viêm phục hồi miễn dịch. Tuy nhiên, có thể dựa vào thời gian khởi động điều trị ARV (thường sau 3 - 6 tháng), tải lượng HIV giảm 1log₁₀ copies/mL và sự gia tăng số lượng tế bào TCD4⁺.



Hình 2. Biểu hiện lâm sàng bệnh do nấm *T.marneffei* và IRIS tại BV.BND

(Sử dụng với sự đồng thuận của bệnh nhân)

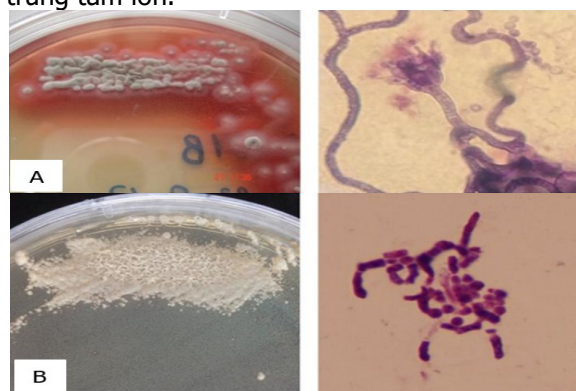
(A): Sẩn da có hoại tử trung tâm tại thời điểm chẩn đoán Tm (trái) và viêm da dạng hồng ban (phải). (B): Viêm bao hoạt dịch của khớp đốt ngón ngón trỏ và ngón giữa.

3.5. Kỹ thuật chẩn đoán bệnh do nấm *T.marneffei*

3.5.1. Chẩn đoán bằng phương pháp soi và nuôi cấy. Nhuộm soi trực tiếp các mẫu bệnh phẩm bao gồm máu, dịch hay tổ chức da, niêm mạc tổn thương, hạch bạch huyết, tủy xương, dịch não tủy, đàm, dịch rửa phế quản, dịch màng phổi, nước tiểu, phân, sinh thiết gan, mẫu thận, dịch màng tim, dạ dày, ruột để tìm các tế bào nấm. Với kỹ thuật nhuộm hematoxylin - eosin, hình ảnh quan sát được là những tế bào nấm dài phân đôi hoặc tế bào hạt men hình tròn hoặc bầu dục nằm trong mô bào, đại thực bào. Ngoài ra, cũng có thể quan sát thấy hình ảnh nấm hạt men ngoại bào thon dài hoặc có dạng xúc xích của *T.marneffei* với một hoặc hai vách. Môi trường cấy đặc hiệu của *T.marneffei* là thạch Sabouraud. Nấm phát triển dạng sợi ở nhiệt độ 25°C trên thạch glucose Sabouraud không có cycloheximid, chuyển thành nấm hạt men khi ủ ở nhiệt độ 37°C. Nấm *T.marneffei* phải mất từ 5 tới 14 ngày để phát triển và thể hiện lưỡng hình nhiệt.

Hai bệnh phẩm hay được sử dụng nhất trong chẩn đoán bệnh trên lâm sàng là sẩn da, máu. Tỷ lệ phân lập được *T.marneffei* trong các loại bệnh phẩm theo các báo cáo cũng rất khác nhau; dao động trong khoảng 30 – 85% đối với sang thương da và 72% - 84% với bệnh phẩm là máu. Mặc dù chẩn đoán bệnh sớm có thể dựa vào soi trực tiếp thấy nấm trong hạch hoặc sang thương

da, tuy nhiên tổn thương trên da thực tế lại là biểu hiện của nhiễm nấm ở giai đoạn muộn và chỉ khoảng 30 – 50% bệnh nhân có các biểu hiện này trên lâm sàng [5],[6] Do đó cấy máu vẫn là xét nghiệm chẩn đoán quan trọng đối với bệnh nhiễm *T.marneffei* tuy nhiên vẫn có thể bỏ sót 30% các trường hợp nhiễm nấm *T.marneffei* ở bệnh nhân nhiễm HIV [5],[6] Tủy xương được xem là bệnh phẩm có độ nhạy cao trong chẩn đoán nhiễm nấm *T. marneffei*. Theo Nongnuch Vanittanakom và cs (2006), độ nhạy của tủy xương trong chẩn đoán xác định nhiễm nấm *T.marneffei* là 100%. Tuy nhiên, việc cấy tủy xương là một thủ thuật đòi hỏi nhiều yêu cầu về mặt kỹ thuật và chỉ có thể thực hiện được ở các trung tâm lớn.



Hình 3. Hình ảnh nấm *T. marneffei* ở môi trường nuôi cấy

A: Nấm *T. marneffei* dạng sợi, tiết sắc tố đỏ khi nuôi cấy ở thạch Sabouraud ở 25°C.

B: Nấm *T. marneffei* dạng hạt men, khi nuôi cấy ở thạch Sabouraud ở 37°C

3.5.2. Chẩn đoán huyết thanh học.

Nhằm rút ngắn thời gian chẩn đoán tạo điều kiện khởi động điều trị kịp thời, nhiều phương pháp chẩn đoán bằng huyết thanh đã được phát triển.

- **Xét nghiệm tìm kháng thể.** Xuất phát từ một bệnh nhân nhiễm HIV người Ý có đến Thái Lan nhiều lần, nhưng không xác định được tình trạng nhiễm nấm bằng vi sinh, Viviani M.A và cs đã phát triển kỹ thuật phát hiện IgG của *T.marneffei*. Tuy nhiên, các báo cáo sau đó cho thấy xét nghiệm có độ nhạy thấp trong chẩn đoán, chỉ khoảng 60%.

- **Xét nghiệm tìm kháng nguyên.** Xét nghiệm tìm kháng nguyên Mp1p, một protein được chứng minh là có liên quan đến độc tính của *T.marneffei*, mới được phát triển gần đây cho thấy có nhiều triển vọng trong chẩn đoán sớm bệnh nhiễm nấm *T.marneffei*. Trong một nghiên cứu thuần tập/đoàn hệ hồi cứu lớn ở Việt Nam

bao gồm 372 bệnh nhân nhiễm HIV/AIDS có kết quả nuôi cấy *T.marneffei* dương tính từ bất cứ bệnh phẩm vô khuẩn nào, và nhóm chứng bao gồm 517 bệnh nhân không nhiễm nấm. Tại điểm cắt OD thu được từ giá trị Youden 0.5 (là điểm mà tại đó độ nhạy và độ đặc hiệu có trọng số tương tự như nhau), xét nghiệm Mp1p EIA cho thấy có độ nhạy cao hơn nuôi cấy máu (86,3% so với 74%) và độ đặc hiệu rất cao (98,1%) [8]. Một nghiên cứu gần đây hơn tại Việt Nam khảo sát vai trò của xét nghiệm Mp1p trên 533 bệnh nhân nhiễm HIV/AIDS cho thấy xét nghiệm Mp1p huyết thanh có độ nhạy và độ đặc hiệu cao (88% và 97% với điểm cắt 0,2 OD) [2].

3.5.3. Chẩn đoán bằng kỹ thuật sinh học phân tử. PCR là kỹ thuật rất nhạy và đã được sử dụng để phát hiện nhiều loại nấm, vi khuẩn, vi rút. PCR được phát triển dựa trên gen mã hóa 18S rARN của *T.marneffei*, xét nghiệm này có độ đặc hiệu cao (100%) tuy nhiên độ nhạy thấp (70,4%) và giảm sau khi điều trị (50,2% sau 48 giờ dùng thuốc kháng nấm [4]. Hiện nay, vẫn chưa có xét nghiệm PCR nào được chuẩn hoá, đánh giá và đưa vào sản xuất thương mại.

3.6. Điều trị. Theo các hướng dẫn trên thế giới và tại Việt Nam, điều trị nhiễm nấm *T.marneffei* gồm 3 giai đoạn: tấn công, củng cố và duy trì. Việc điều trị được khởi động bằng Amphotericin B liposomal/ Amphotericin B deoxycholate truyền tĩnh mạch trong 2 tuần đầu, sau đó củng cố bằng itraconazole 400 mg/ngày bằng đường uống trong 8 – 10 tuần tiếp theo và tiếp tục duy trì Itraconazole 200 mg/ngày ngừng khi người bệnh điều trị ARV có số lượng tế bào TCD4⁺ > 100 tế bào/mm³ ≥ 6 tháng. Voriconazole có thể được lựa chọn thay thế Amphotericin B với liều 6 mg/kg truyền tĩnh mạch mỗi 12 giờ trong ngày đầu, 4mg/kg mỗi 12 giờ trong ít nhất 3 ngày, sau đó 200 mg mỗi 12 giờ bằng đường uống trong tối đa 12 tuần [3], [1].

Việc điều trị dự phòng tiên phát đối với các bệnh nhiễm trùng cơ hội do nấm trên cơ địa HIV suy giảm miễn dịch nặng đã được chứng minh bằng thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên mù đôi tại Chiang Mai, Thái lan với liều itraconazole (200 mg/ngày) ở bệnh nhân có TCD4⁺ < 200 tế bào/mm³. Theo AIDSinfo (2018), điều trị dự phòng tiên phát bệnh do nấm *T. marneffei* bằng itraconazole 200mg mỗi ngày hoặc fluconazole 400mg hàng tuần ở bệnh nhân có TCD4⁺ < 100 tế bào/mm³ nên được áp dụng cho bệnh nhân đang sinh sống hoặc lui tới Thái lan, Việt nam và miền nam Trung Quốc, đặc biệt ở những vùng nông nghiệp [3]. Tuy vậy, chiến lược điều trị dự

phòng tiên phát bệnh do nấm *T.marneffei* vẫn chưa được đồng thuận rộng rãi do chi phí, tương tác thuốc và mối lo ngại về nguy cơ kháng thuốc tiềm tàng.

IV. BÀN LUẬN

Từ những dữ liệu trên, nhiễm nấm *T.marneffei* là một vấn đề sức khỏe quan trọng, đặc biệt ở bệnh nhân HIV/AIDS tại khu vực Đông Nam Á, trong đó có Việt Nam. Bệnh hay gặp ở những bệnh nhân có TCD4⁺ < 100 tế bào/mm³ với các triệu chứng chính là sốt, thiếu máu, gan, lách to và đặc biệt là sẩn da. Đây là nhóm dân số cần quan tâm sàng lọc và chẩn đoán sớm nhiễm nấm *T.marneffei*. Tỷ lệ tử vong có thể lên tới 30% mà nguyên nhân chính là chẩn đoán trễ. Chẩn đoán hiện tại chủ yếu dựa vào phân lập tác nhân từ máu và sẩn da bằng kỹ thuật vi sinh thường qui soi cấy với độ nhạy và đặc hiệu chưa cao, đồng thời thời gian phân lập tác nhân kéo dài tác động đến kết cục điều trị. Các xét nghiệm kháng nguyên, đặc biệt là Mp1p, cho thấy đây là xét nghiệm có tiềm năng giúp rút ngắn thời gian chẩn đoán. Việc điều trị hiện nay chủ yếu là sử dụng amphotericin B hay itraconazole.

V. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Dù đã có nhiều hiểu biết trong bệnh cảnh lâm sàng cũng như điều trị bệnh *T.marneffei*, tỷ lệ tử vong vẫn khá cao do việc chẩn đoán hiện tại chủ yếu dựa vào việc phân lập các tác nhân bằng các phương pháp nuôi cấy thông thường. Vì vậy cần tiếp tục thực hiện các nghiên cứu để chẩn đoán *T.marneffei* sớm hơn, trong đó xét nghiệm dựa trên kháng nguyên Mp1p hứa hẹn là một xét nghiệm tiềm năng trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Bộ Y tế**, Hướng dẫn điều trị và chăm sóc HIV/AIDS, 2021, Quyết định số 5968/QĐ-BYT ngày 31/12/2021 của Bộ Y tế: Hà Nội.
- Võ Triều Lý, Nguyễn Văn Vĩnh Châu, Cao Ngọc Nga, Nguyễn Thị Mai Thu, Nguyễn Tất Thành, et al.**, "Giá trị xét nghiệm Mp1p ELISA trong chẩn đoán sớm nhiễm nấm *Talaromyces marneffei* ở bệnh nhân HIV/AIDS". Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh, 2021,25 (1), pp.122-127.
- AIDSinfo**. "Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents". U.S. Department of Health and Human Services, 2022, pp. 1-432.
- Hien H. T. A., Thanh T. T., Thu N. T. M., Nguyen A., Thanh N. T., et al.**, "Development and evaluation of a real-time polymerase chain reaction assay for the rapid detection of *Talaromyces marneffei* MP1 gene in human plasma". Mycoses, 2016, 59 (12), pp. 773-780.
- Larsson M., Nguyen L. H., Wertheim H. F., Dao**

- T. T., Taylor W., et al., "Clinical characteristics and outcome of *Penicillium marneffei* infection among HIV-infected patients in northern Vietnam". *AIDS Res Ther*, 2012, 9 (1), pp. 24.
6. **Thuy Le Marcel Wolbers, Nguyen Huu Chi, Vo Minh Quang, Nguyen Tran Chinh, Nguyen Phu Huong Lan, Pham Si Lam, Michael J. Kozal, Cecilia M. Shikuma, Jeremy N. Day and Jeremy Farrar**, "Epidemiology, Seasonality, and Predictors of Outcome of AIDS-Associated *Penicillium marneffei* Infection in Ho Chi Minh City, Viet Nam". *Clin Infect Dis*, 2011, 52 (7), pp. 945-952.
7. **V.T. Son, P.M. Khue., M. Strobel**, "Penicilliosis and AIDS in Haiphong, Vietnam: Evolution and predictive factors of death". *Médecine et maladies infectieuses* 44 (2014) 495-501, 2014.
8. **Thu NTM, Chan JFW, Hien HTA, Tung NLN, Thanh NT, et al.**, Clinical Performance of the Mp1p Immunoassay for Rapid Diagnosis of *Talaromyces marneffei* Infection, in Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections Feb 13-16, 2017: Seattle, WA, USA

ỨNG DỤNG KỸ THUẬT ESD TRONG CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN UNG THƯ DẠ DÀY GIAI ĐOẠN SỚM: NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP ĐẦU TIÊN TẠI TÂY NGUYÊN

Nguyễn Đức Vượng¹, Võ Minh Thành¹

TÓM TẮT

Tổng quan: Ung thư đường tiêu hoá nói chung, hay ung thư dạ dày, đại trực tràng, là nhóm nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong các bệnh lý ung thư. Việt Nam nằm trong khu vực có tỷ lệ mắc cao ung thư dạ dày cao nhất thế giới. Nội soi cắt hết niêm mạc tiêu hóa là một thủ thuật xâm lấn tối thiểu để loại bỏ ung thư khỏi đường tiêu hóa của bệnh nhân mà không cần phải cắt bỏ cơ quan có liên quan. **Đôi tượng và phương pháp:** Mô tả ca lâm sàng. **Kết quả:** Trường hợp bệnh nhân nam, có tổn thương mặt sau hang vị type 0-II ac (Phân loại Paris). Kết quả giải phẫu bệnh sau can thiệp: Loạn sản nặng biểu mô tuyến dạ dày. Diện cắt bên và diện cắt đáy không có u. Bệnh nhân sau can thiệp ngày thứ 03 ra viện. Tái khám sau 30 ngày ra viện qua kết quả nội soi dạ dày cho thấy diện vết cắt đang liền sẹo tốt. **Kết luận:** Phương pháp nội soi cắt tách dưới niêm mạc (ESD) có nhiều ưu điểm trong điều trị bệnh lý ung thư sớm đường tiêu hóa.

Từ khóa: nội soi cắt tách dưới niêm mạc (Endoscopic Submucosal Dissection-ESD)

SUMMARY

APPLICATION OF ESD TECHNIQUE IN DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PATIENTS WITH EARLY GASTRIC CANCER: THE FIRST CASE IN THE CENTRAL HIGHLANDS

Background: Gastrointestinal cancer in general, or stomach and colorectal cancer, is the leading cause of death among cancer pathologies. Vietnam is located in the region with the highest incidence of stomach

cancer in the world. Endoscopic gastrointestinal mucosal resection is a minimally invasive procedure to remove cancer from a patient's gastrointestinal tract without the need to remove the relevant organ.

Subjects and methods: Describe the clinical case.

Results: In the case of male patients, there are posterior facial lesions of the gastric cavity type 0-II ac (Paris Classification). Anatomical results after the intervention: Severe dysplasia of the gastric gland epithelium. The lateral cross-section and basal cross-section have no tumors. The patient after the intervention on the 3rd day was discharged from the hospital. The patient was re-examined after 30 days of discharge from the hospital through the results of gastroscopy, which showed that the cut area was healing well. **Conclusion:** Endoscopic submucosal dissection (ESD) has many advantages in the treatment of early gastrointestinal cancers.

Keywords: Endoscopic Submucosal Dissection-ESD

I. TỔNG QUAN

Ung thư ống tiêu hóa là loại ung thư hay gặp. Theo tổ chức GLOBOCAN, năm 2020 trên thế giới ung thư đại trực tràng, ung thư dạ dày lần lượt đứng thứ 2 (9,4%) và thứ 4 (7,7%) trong các nguyên nhân gây tử vong sau ung thư phổi (18%) [1]. Ung thư dạ dày sớm được định nghĩa là tổn thương ung thư tại lớp niêm mạc và dưới niêm mạc, có xuất hiện sự di căn hạch hay không [2]. Trong các phương pháp điều trị UTDD sớm thì phẫu thuật cắt niêm mạc qua nội soi ống mềm (EMR) là một phương pháp điều trị chuẩn được lựa chọn [3].

Nội soi cắt hết niêm mạc tiêu hóa là một thủ thuật xâm lấn tối thiểu để loại bỏ ung thư khỏi đường tiêu hóa của bệnh nhân mà không cần phải cắt bỏ cơ quan có liên quan. Nhiều nghiên cứu tại châu Á chỉ ra rằng ESD làm tăng tỷ lệ cắt

¹Bệnh viện Đại học Y Dược Buôn Ma Thuột
 Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Đức Vượng
 Email: vuongnd@benhvienbmt.com
 Ngày nhận bài: 9.6.2023
 Ngày phản biện khoa học: 9.8.2023
 Ngày duyệt bài: 18.8.2023