

TỔNG QUAN BỆNH NHIỄM NẤM HISTOPLASMA

Trần Văn Giang^{1,2}, Nguyễn Quốc Phương^{1,2}, Đinh Thị Thu Hương².

Histoplasmosis là một bệnh nhiễm nấm phổ biến mắc phải do hít phải bào tử nấm, bệnh được mô tả lần đầu tiên vào năm 1906 ở Panama bởi bác sĩ người Mỹ tên là Samuel Darling. Ông mô tả thể nhiễm trùng lan tỏa từ một trường hợp tử vong. Có hai loại *H. capsulatum* gây bệnh cho người là *H. capsulatum* var. *capsulatum* và *H. capsulatum* var. *duboisii*. *Histoplasma capsulatum* là một loại nấm lưỡng hình, tồn tại dưới dạng nấm mốc trong môi trường và hình thành một khuẩn lạc màu trắng trên môi trường Sabouraud dextrose ở 25 đến 30°C. *H. capsulatum* gặp phổ biến nhất ở Bắc Mỹ, Trung Mỹ và tồn tại ở nhiều khu vực khác nhau trên thế giới. *Histoplasmosis* có thể gây nhiễm trùng phổi cấp tính nguyên phát, nhiễm trùng phổi mạn tính hoặc nhiễm trùng lan tỏa tiến triển. Chẩn đoán bằng mô bệnh học, nuôi cấy và, hoặc xét nghiệm kháng nguyên. Amphotericin B được điều trị ở những trường hợp nhiễm trùng nặng trong một vài tuần, sau đó duy trì bằng liệu pháp azole. Itraconazole là azole được lựa chọn sau liệu trình điều trị bằng amphotericin B ban đầu hoặc để điều trị cho những thể nhiễm nấm *Histoplasma* từ nhẹ đến trung bình. Nhiễm nấm *Histoplasma* lan tỏa tiến triển nếu không được điều trị thì tỷ lệ tử vong là trên 90%.

Từ khóa: Nhiễm nấm *Histoplasma*, *Histoplasma capsulatum*.

Lịch sử phát hiện và phân bố dịch tễ

Bệnh do vi nấm *Histoplasma* được mô tả lần đầu tiên vào năm 1906 bởi một bác sĩ quân y tên là Samuel Darling, người Mỹ làm việc tại vùng kênh đào Panama và sau đó đã được công nhận là một bệnh nhiễm trùng phổ biến. Đa số là không có triệu chứng, bệnh tự giới hạn, một số người bệnh bị nhiễm trùng phổi cấp tính hoặc mạn tính, 1 số biểu hiện nhiễm trùng lan tỏa.

Bệnh gặp trên khắp thế giới, phổ biến nhất ở Bắc Mỹ và Trung Mỹ. Ở Mỹ tỷ lệ mắc là 3,4 ca/100.000 dân, khu vực lưu hành bệnh *Histoplasmosis* bao gồm thung lũng sông Ohio - Mississippi trải dài tới các vùng ở miền Bắc Maryland, miền Nam Pennsylvania, trung tâm New York và Texas. Bào tử nấm đã được tìm thấy ở các tiểu bang khác như Florida và dọc theo các con sông St. Lawrence và Rio

Grande. Ở châu Á gặp chủ yếu ở vùng Đông Nam Á như: Philippines, Nhật Bản, Việt Nam. Ở Châu Đại Dương bệnh chủ yếu gặp ở New Caledonia, New Guinea, Úc.

Đối tượng thường phơi nhiễm với nấm *Histoplasma* là công nhân đào hầm, người đi du lịch... trong các hang động, hầm mỏ bị ô nhiễm bởi phân chim, dơi...; nông dân các trang trại gà, trang trại bò hoang.

Tác nhân gây bệnh và cơ chế bệnh sinh

Bệnh *Histoplasmosis* là một bệnh nhiễm trùng do nấm *Histoplasma capsulatum* gây ra. Nấm *Histoplasma capsulatum* gồm hai chủng gây bệnh cho người là *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* và *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*. Chủng thứ ba *H. capsulatum* var. *farciminosum*, gây bệnh ở ngựa.

Vi nấm *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* sống hoại sinh trong đất. Đặc biệt, ở đất có lẫn phân chim, phân dơi. Nấm *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* là nguyên nhân gây bệnh thường gặp, chúng tồn tại ở khắp nơi trên thế giới.

Nấm *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii* chưa được xác định rõ, một số tác giả cho rằng chúng sống hoại sinh trong đất. Các bệnh do nấm *Histoplasma capsulatum* var.

¹Bộ môn truyền nhiễm, Trường Đại học Y Hà Nội. ²Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương.

Ngày nhận bài: 02/8/2020.

Ngày phản biện xong: 15/8/2020.

Ngày duyệt đăng: 26/8/2020.

Người chịu trách nhiệm nội dung khoa học: Trần Văn Giang, Bộ môn Truyền nhiễm, Trường Đại học Y Hà Nội.

Điện thoại: 0912832279. E-mail: giangminh08@gmail.com

duboisii gây ra thường chỉ xuất hiện ở châu Phi.

Ở dạng nấm men, nấm *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* có đường kính từ 2 - 4µm, nấm *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii* có đường kính lớn hơn từ 8 - 15µm.

Phân biệt hai chủng nấm này dựa vào dịch tế học, lâm sàng và sự xuất hiện của chủng nấm trong các mô bị nhiễm bệnh. Trong bài này, chủ yếu đi vào các thể lâm sàng của chủng nấm *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*.

Histoplasma capsulatum là 1 loại nấm lưỡng hình, ở bên ngoài môi trường nó tồn tại dưới dạng nấm mốc (sợi) có thể phân mảnh. Khi người hít phải các bào tử nấm lơ lửng trong không khí xâm nhập vào phổi (37°C) trở thành nấm men hoạt động gây viêm phổi, từ đó nấm men có thể lây lan sang các cơ quan khác (da, xương, não...) gây nhiễm trùng lan tỏa. Ở nhiệt độ 37°C trong ống nghiệm và trong các mô bệnh, vi nấm chuyển đổi thành pha nấm men bao gồm các nấm men hình bầu dục nhỏ, kích thước từ 2 - 4µm được tìm thấy cả bên trong và bên ngoài các đại thực bào.

Khi người hít phải các bào tử nấm vào phổi. Bạch cầu trung tính, đại thực bào, tế bào lympho và tế bào NK được thu hút để đáp ứng với nhiễm trùng; qua đường máu và bạch huyết lan đến các hạch bạch huyết lân cận và toàn bộ hệ liên võng nội mô: gan, lách, tuyến thượng thận và tủy xương.

Nguồn lây: nấm *Histoplasma capsulatum* sống trong môi trường đất bị ô nhiễm bởi phân, đặc biệt những chỗ đất có phân chim, phân dơi... Người có thể bị nhiễm nấm này sau khi hít phải các bào tử nấm vào phổi.

Đường lây: đường lây bệnh *Histoplasmosis* chủ yếu là lây qua đường hô hấp: người hít phải bào tử nấm => phổi => phát triển thành nấm men => lan đến hạch bạch huyết => đi theo dòng máu đến gây bệnh ở các cơ quan khác. Bệnh *Histoplasmosis* thường phát triển sau 5 -14 ngày phơi nhiễm. Ban đầu thường ở phổi và trung thất sau lan ra hệ liên võng nội mô. Tổn thương tiến triển lan rộng hai phổi và ngoài phổi. Hiếm gặp hơn là lây qua đường da, niêm mạc khi da và niêm mạc bị tổn thương. Cũng hiếm gặp là lây truyền từ 1 cơ quan bị nhiễm bệnh ở những bệnh nhân cấy ghép các mô và tạng.

Đối tượng cảm nhiễm: các đối tượng có nguy cơ bị nhiễm bệnh bao gồm:

- Người suy giảm miễn dịch: HIV/AIDS, ung thư đang điều trị hóa chất, dùng corticoid dài ngày, dùng thuốc ức chế miễn dịch...

- Trẻ sơ sinh hoặc người lớn >55 tuổi

- Nghề nghiệp: nông dân, người làm vườn, người chăn nuôi gia cầm, người thám hiểm hang động, nhà khảo cổ học...

Lâm sàng: biểu hiện dưới 3 thể lâm sàng chính bao gồm:

Bệnh *Histoplasmosis* phổi cấp tính nguyên phát: đa số người bình thường khỏe mạnh (> 95%) hít phải bào tử nấm *Histoplasma* vào phổi sẽ không có triệu chứng gì. Một số ít người khi hít phải các bào tử nấm, sau thời gian ủ bệnh 5 - 14 ngày, bệnh nhân sẽ có các biểu hiện giống hội chứng cúm với các triệu chứng như sốt, ho khan, đau cơ, đau khớp, đau ngực, khó thở, ran phổi nghe được ở 1 số ít bệnh nhân, đôi khi có thể gặp phát ban đỏ ở da có liên quan đến phản ứng quá mẫn với kháng nguyên *Histoplasma capsulatum*. Chụp Xquang phổi có thể bình thường hoặc thấy hạch một bên hoặc hai bên rốn phổi, tổn thương lan tỏa dạng nốt hoặc tổn thương dạng kê. Tràn dịch màng phổi ít gặp. Thể này cần chẩn đoán phân biệt với *Blastomycosis* phổi cấp tính hoặc viêm phổi mắc phải tại cộng đồng do các vi khuẩn không điển hình như *Mycoplasma*, *Legionella* và *Chlamydia*. Viêm phổi nặng gặp trong 1 số ít các trường hợp.

Bệnh *Histoplasmosis* lan tỏa (hay nhiễm nấm *Histoplasma* lan tỏa)

Thể lâm sàng này thường gặp sau vài tuần, thậm chí vài tháng sau nhiễm trùng cấp tính và thường gặp trên những đối tượng suy giảm miễn dịch, đặc biệt ở bệnh nhân HIV. Đặc trưng bởi tổn thương nhiều tạng (nổi hạch, gan to, lách to...), tổn thương miệng (rụng răng, loét lưỡi và vòm miệng). Các tổn thương khác có thể gặp ở tuyến thượng thận, tổn thương đường tiêu hóa, gan, tim và thần kinh. Tiên lượng thể này rất nặng. Thể lâm sàng này có thể giống với bệnh lao, bệnh *Leishmania* nội tạng, bệnh do nấm *P. marneffei*. Đôi khi nó cũng biểu hiện giống như một bệnh máu hoặc bệnh Hodgkin.

Nhiễm nấm *Histoplasma* lan tỏa có thể diễn biến cấp tính thường gặp ở trẻ sơ sinh, người suy giảm miễn dịch và mạn tính thường gặp ở người trưởng thành, nam giới thường gặp hơn nữ giới.

Nhiễm trùng cấp tính với các biểu hiện như sốt, mệt

mỏi, gan lách to và giảm các tế bào máu bao gồm bạch cầu, hồng cầu, tiểu cầu (Pancytopenia). Ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch (AIDS) có thể gặp suy hô hấp, viêm phổi, sốt, suy gan, suy thận và rối loạn đông máu. Chụp Xquang có thể thấy hạch rốn phổi kèm thâm nhiễm lan tỏa dạng nốt.

Nhiễm trùng mạn tính với các biểu hiện như gan lách to, tăng men gan, loét miệng họng và niêm mạc đường tiêu hóa, Pancytopenia. Các tổn thương khác có thể gặp ở da, não và tuyến thượng thận.

Bệnh đường tiêu hóa: tổn thương thường gặp ở đại tràng hoặc hồi tràng đặc biệt là vùng hồi tràng nhưng cũng có thể gặp các tổn thương từ miệng đến hậu môn. Dạng tổn thương có thể gặp là loét hoặc các khối polyp nên dễ chẩn đoán nhầm với viêm đại tràng hoặc các bệnh lý ác tính đường tiêu hóa khác. Tổn thương loét ruột có thể dễ nhầm với bệnh Crohn hoặc viêm loét đại tràng. Vì vậy cần phải loại trừ được nhiễm nấm *Histoplasma* là nguyên nhân gây loét ruột trước khi bắt đầu điều trị ức chế miễn dịch đặc biệt là các thuốc ức chế TNF. Trên lâm sàng bệnh nhân có thể biểu hiện đau thực quản hoặc khó nuốt, đau bụng, chày máu đường tiêu hóa, thủng đại tràng và tổn thương polyp giống như ung thư. Đánh giá một bệnh nhân sốt kèm theo tổn thương đường tiêu hóa nên làm các xét nghiệm loại trừ nhiễm nấm *Histoplasma* ở những người có tiền sử đi vào vùng lưu hành nấm *H. capsulatum*.



Hình 1. Tổn thương nướu răng do nấm *Histoplasma capsulatum* var. *Capsulatum*

Tổn thương da: các tổn thương da gặp ở 10 - 15% các trường hợp nhiễm nấm *Histoplasma* lan tỏa, thường gặp ở bệnh nhân HIV/AIDS. Các dạng tổn thương hay gặp gồm: các nốt sần, sẩn, mảng, loét, mụn mủ, áp xe, viêm da lan tỏa. Các tổn thương ít gặp hơn bao gồm: phát ban đỏ, viêm mạch hoại tử, viêm mô tế bào, chấm, nốt xuất

huyết, mảng xuất huyết, u hạt. Những tổn thương da đáp ứng tốt với điều trị, thường sẽ hết trong vài tuần.



Hình 2. Tổn thương da do nấm *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*

Suy tuyến thượng thận

Gặp trong khoảng 10% các trường hợp nhiễm nấm *Histoplasma* lan tỏa, có thể dẫn đến bệnh Addison. Suy tuyến thượng thận ở những bệnh nhân nhiễm nấm *Histoplasma* lan tỏa có biểu hiện bất thường về điện giải đồ, hạ đường huyết và hạ huyết áp tư thế đứng.

Nhiễm trùng hệ thần kinh trung ương

Gặp trong 5-20% các trường hợp nhiễm nấm *Histoplasma* lan tỏa. Đặc biệt, hay gặp ở những người suy giảm miễn dịch. Các tổn thương bao gồm: viêm màng não, viêm não, tổn thương não khu trú, viêm mạch máu não, viêm tủy sống. Các triệu chứng của viêm màng não bao gồm đau đầu, thay đổi trạng thái tâm thần và liệt thần kinh sọ. Dịch não tủy biến đổi tương tự như các bệnh viêm màng não do nấm khác hoặc viêm màng não do lao. Dịch não tủy có protein tăng cao, glucose thấp, tế bào thường 50 - 500, chủ yếu là bạch cầu đơn nhân.

- Nhiễm *Histoplasma* ở mắt: dẫn đến mất thị lực. Tuy nhiên, không tìm thấy tế bào nấm ở tổn thương ở mắt.

- *Viêm trung thất xơ hóa:* đây là 1 thể mạn tính hiếm gặp, xơ hóa quá mức dần dần bao phủ các cấu trúc của trung thất, thường gây tử vong. Bệnh tiến triển dần qua nhiều năm, dần dần xâm lấn vào tĩnh mạch chủ trên, động mạch phổi, tĩnh mạch phổi hoặc phế quản. Hiếm gặp các trường hợp xâm lấn vào dây thần kinh thanh quản, tâm nhĩ phải. Các triệu chứng bao gồm: khó thở, ho, ho máu, đau ngực và các dấu hiệu toàn thân như sốt, ớn lạnh. Chụp CT ngực cho thấy mức độ xâm lấn vào các cấu trúc trung thất.

- Các biểu hiện hiếm gặp của nhiễm nấm *Histoplasma lan toa*: viêm màng ngoài tim, viêm nội tâm mạc, viêm xoang, viêm màng phổi. Viêm tụy, viêm túi mật, viêm phúc mạc. Viêm xương tủy, viêm khớp nhiễm trùng. Viêm tuyến tiền liệt, viêm mào tinh hoàn.

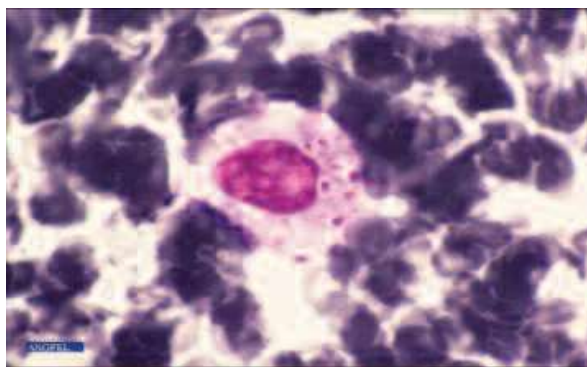
Bệnh Histoplasmosis phổi mạn tính: thể này giống như bệnh lao với ho, ho ra máu, khó thở có thể tiến triển đến suy hô hấp hoặc bệnh tim phổi mạn tính. Xquang có thể gặp tổn thương dạng hang ở đỉnh phổi tương tự như hang lao, gặp ở hầu hết các bệnh nhân.

Cận lâm sàng

Xét nghiệm kháng nguyên. Xét nghiệm tìm kháng nguyên có độ nhạy và độ đặc hiệu cao đặc biệt là khi xét nghiệm đồng thời cả máu và nước tiểu. Kháng nguyên *Histoplasma* có thể được phát hiện trong nước tiểu khoảng 75% bệnh nhân không suy giảm miễn dịch và 95% bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch. Kháng nguyên có thể được phát hiện trong huyết thanh ở hầu hết các bệnh nhân bao gồm cả những trường hợp tìm kháng nguyên trong nước tiểu âm tính. Xét nghiệm kháng nguyên âm tính cũng không loại trừ được các trường hợp nhiễm *Histoplasma lan toa*. Kháng nguyên cũng có thể được phát hiện trong dịch não tủy ở những bệnh nhân có nhiễm trùng hệ thần kinh trung ương. Dương tính giả có thể gặp ở những bệnh nhân nhiễm nấm *Blastomyces*, ít gặp hơn ở những bệnh nhân nhiễm nấm *P. marneffei*. Kết quả dương tính giả có thể gặp trong dịch rửa phế quản ở bệnh nhân nhiễm nấm *Aspergillus*.

Xét nghiệm kháng thể. Các xét nghiệm huyết thanh tìm kháng thể kháng *Histoplasma* có thể được chỉ định trong một số trường hợp. Các xét nghiệm bao gồm xét nghiệm cố định bổ thể (CF) có sử dụng hai loại kháng nguyên riêng biệt nấm men và nấm sợi (hoặc histoplasmin) và xét nghiệm kiểm tra miễn dịch (ID). Chẩn đoán nếu có tăng gấp 4 lần hiệu giá kháng thể CF, hoặc > 1/32 là có giá trị gợi ý nhưng không có giá trị để chẩn đoán xác định. Kháng thể CF tồn tại trong nhiều năm sau khi bị nhiễm bệnh. Kháng thể được sinh ra sau 2 - 6 tuần bị nhiễm bệnh, do đó xét nghiệm kháng thể có hữu ích ở những bệnh nhân nhiễm nấm *Histoplasma* mạn tính và ở những bệnh nhân nhiễm nấm *Histoplasma* cấp tính có hiệu giá kháng thể tăng gấp 4 lần. Xét nghiệm CF dương tính giả xảy ra ở những bệnh nhân bị ung thư hạch, bệnh lao, bệnh sarcoid và các bệnh nhiễm nấm khác.

Xét nghiệm nhuộm soi. Các bệnh phẩm có thể là: tổn thương da, đờm, dịch rửa phế quản, dịch não tủy, huyết thanh, các bệnh phẩm sinh thiết khác... Soi trực tiếp thông qua phết tế bào hoặc nhuộm màu với May-Grunwald-Giemsa (MGG). Soi trực tiếp đảm bảo việc chẩn đoán nhanh. Hình ảnh nấm men có hình trứng, hình cầu, đường kính 2 - 4 μm , có màu tím đậm và được bao quanh bởi 1 quầng sáng rõ. Nấm men cũng có màu Gram (+) và nhuộm màu đỏ bởi Schic Acid Schiff (PAS).



Hình 3. Dịch rửa phế quản- hình ảnh nấm men của *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* (MGG x 1000)

Nuôi cấy: cấy máu dương tính trong khoảng 65% các ca. Nuôi cấy trong môi trường Sabouraud's destrose agar 25 - 30°C. Khả năng lây nhiễm nấm cho nhân viên phòng thí nghiệm là rất lớn do hít phải bào tử nấm. Vì vậy chỉ được nuôi cấy trong các phòng thí nghiệm có điều kiện đảm bảo an toàn. *Histoplasma* cũng được phân lập từ các mẫu bệnh phẩm khác như: tủy xương, dịch phế quản, sinh thiết các tổn thương da, niêm mạc đường tiêu hóa, hạch bạch huyết, tuyến thượng thận hoặc gan. Khuẩn lạc có màu trắng mịn, dưới kính hiển vi thấy các bào tử có gai lớn (macroconidia) trên sợi nấm. Những dạng hoại sinh dạng sợi (microconidia) có khả năng lây nhiễm cao, là mối nguy hiểm thực sự cho nhân viên phòng xét nghiệm.

PCR: có độ nhạy thấp. Độ nhạy khoảng 10% trong các mẫu nước tiểu hoặc dịch rửa phế quản dương tính với kháng nguyên *Histoplasma*.

Giải phẫu bệnh: có thể sinh thiết tổn thương da, tổn thương màng nhầy, tủy xương hoặc các mô khác (gan, phổi...) để làm xét nghiệm giải phẫu bệnh. Mô sinh thiết nhuộm Periodic acid Schiff (PAS) hoặc Grocott's methenamine silver (GMS) có thể thấy tế bào nấm trong

đại thực bào và trong các tế bào khổng lồ. Xét nghiệm phết máu ngoại vi đôi khi sẽ cho thấy hình ảnh nấm men trong bạch cầu trung tính ở những bệnh nhân bị nhiễm trùng nặng ở thể nhiễm nấm *Histoplasma* lan tỏa.

Điều trị

Bệnh Histoplasmosis phổi cấp tính nguyên phát

- Đa số các trường hợp nhiễm trùng cấp tính thường tự khỏi. Những trường hợp bệnh không cải thiện hoặc sốt kéo dài trên 3 tuần thì chỉ định điều trị thuốc nấm.

- Thuốc được sử dụng là Itraconazol 200mg x 3 lần/ngày x 3 ngày. Sau đó duy trì 200mg x 1 - 2 lần/ngày x 6 - 12 tuần.

- Amphotericin B được chỉ định trong những trường hợp viêm phổi nặng (có hoặc không cần hỗ trợ máy thở) với liều 0,7 - 1mg/kg/ngày hoặc Amphotericin B Liposomal 3 - 5mg/kg/ngày cho đến khi bệnh nhân có cải thiện, sau đó chuyển sang Itraconazol 200mg x 2 lần/ngày x 3 - 6 tháng tùy theo đáp ứng lâm sàng và Xquang của bệnh nhân. Có thể phối hợp với corticoid (prednisone) 60mg/ngày uống trong 1 tuần, sau đó giảm dần liều trong 1 - 2 tuần tiếp theo.

- Fluconazol ít hiệu quả trong điều trị bệnh do nấm *Histoplasma*.

- Các azole khác có hiệu quả điều trị trong nhiều trường hợp

Bệnh Histoplasmosis phổi mạn tính

- Tất cả các bệnh nhân nhiễm nấm *Histoplasma* ở phổi mạn tính cần được điều trị bằng thuốc chống nấm. Nếu không được điều trị bệnh nhân có thể tiến triển thành suy hô hấp và có thể tử vong.

- Thuốc điều trị là Itraconazol 200mg x 3 lần/ngày x 3 ngày. Sau đó duy trì 200mg x 1 - 2 lần/ngày x 1 - 2 năm.

- Amphotericin B hoặc các azole khác được chỉ định trong những trường hợp nặng hoặc bệnh nhân không đáp ứng hoặc không dung nạp khi điều trị bằng Itraconazol.

Nhiễm nấm *Histoplasma* lan tỏa

- Nhiễm nấm *Histoplasma* lan tỏa nếu không được điều trị có thể tiến triển và gây tử vong sau 2 đến 12 tuần với các thể nhiễm trùng lan tỏa cấp tính, sau vài tháng đến vài năm đối với các thể mạn tính.

- Các thuốc nấm được lựa chọn để điều trị bệnh nhiễm nấm *Histoplasma* lan tỏa bao gồm: Amphotericin B,

Amphotericin dạng phức hợp lipid, nhóm azole đặc biệt là Itraconazol. Lựa chọn thuốc điều trị phụ thuộc vào mức độ nghiêm trọng của bệnh (Bảng 1, theo hướng dẫn thực hành lâm sàng quản lý bệnh nhân nhiễm nấm *Histoplasma* bởi Hiệp hội Bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ năm 2007).

Bảng 1. Phác đồ điều trị nhiễm nấm *Histoplasma* lan tỏa

Nhiễm nấm <i>Histoplasma</i> lan tỏa	Điều trị
Nhẹ đến trung bình	Itraconazol 200mg x 2 lần/ngày x 12 tháng (hoặc hơn)
Trung bình đến nặng	- Giai đoạn tấn công: lựa chọn 1 trong các thuốc Amphotericin B Liposomal 3mg/kg/ngày hoặc Amphotericin B dạng phức hợp Lipid 5mg/kg/ngày hoặc Amphotericin B deoxycholate 0,7 - 1mg/kg/ngày. Thời gian điều trị 1 - 2 tuần - Giai đoạn duy trì: Itraconazol 200mg x 2 lần/ngày x 12 tháng (hoặc hơn)
Nhiễm trùng hệ thần kinh trung ương	- Giai đoạn tấn công: Amphotericin B liposomal 5mg/kg/ngày x 4 - 6 tuần - Giai đoạn duy trì: Itraconazol 200mg x 2-3 lần/ngày x 12 tháng (hoặc hơn)

Một số lưu ý

- **Phụ nữ mang thai:** Amphotericin B dạng phức hợp Lipid được ưu tiên sử dụng, các azole chống chỉ định sử dụng vì có thể gây quái thai.

- **Trẻ em:** Amphotericin B deoxycholate được ưu tiên sử dụng vì đạt hiệu quả cao, dung nạp tốt và chi phí rẻ hơn. Liều Itraconazol là 5 - 10mg/kg/ngày chia 2 lần, max là 400mg/ngày.

- Nhiễm trùng hệ thần kinh trung ương do nấm *Histoplasma*

+ Điều trị nhiễm trùng hệ thần kinh trung ương (viêm màng não) do nấm *Histoplasma* gặp nhiều khó khăn do sự thâm nhập kém của hầu hết các thuốc chống nấm vào dịch não tủy. Có 60 - 80% bệnh nhân bị viêm màng não đáp ứng với điều trị bằng amphotericin B và khoảng 50% bệnh nhân tái phát trong những năm tiếp theo.

+ Amphotericin B Liposomal đạt được nồng độ trong máu và dịch não tủy cao hơn so với Amphotericin B dạng phức hợp lipid hoặc Amphotericin B deoxycholate khác.

+ Giai đoạn duy trì bệnh nhân không thể dung nạp với Itraconazole.

- Thuốc Itraconazol

+ Liều tải Itraconazol: Itraconazol được dùng với liều tải là 200mg x 3 lần/ngày x 3 ngày đầu tiên. Sau đó duy trì 200mg x 2 lần/ngày trong những ngày tiếp theo.

+ Các loại thuốc ức chế acid dạ dày nên tránh khi sử dụng cùng Itraconazol. Việc dùng viên uống khi đói để đạt được nồng độ cao nhất có thể được xem xét tuy nhiên cần theo dõi các rối loạn tiêu hóa có thể xảy ra ở bệnh nhân. Viên nang Itraconazol nên được dùng cùng với thức ăn.

+ Thời gian duy trì điều trị trên 1 năm vì sẽ làm giảm nguy cơ tái phát. Điều trị duy trì lâu dài cần được xem xét ở những bệnh nhân bị ức chế miễn dịch hoặc những người tái phát sau một năm điều trị.

- Thuốc Amphotericin B

+ Amphotericin B dạng phức hợp lipid được khuyến cáo điều trị những bệnh nhân nặng phải nhập viện điều trị

+ Các bệnh nhân đáp ứng tốt với amphotericin B, sau đó có thể chuyển sang điều trị bằng Itraconazol

- Fluconazole không được khuyến cáo để điều trị bệnh nhiễm nấm *Histoplasma* vì khả năng làm sạch nấm chậm hơn, tình trạng kháng thuốc. Fluconazol chỉ nên chỉ định điều trị nhiễm nấm *Histoplasma* ở những bệnh nhân không thể dùng Itraconazol. Liều fluconazole là 400mg/ngày ở người suy giảm miễn dịch và 800mg/ngày ở người bị AIDS hoặc các tình trạng suy giảm miễn dịch nặng khác.

Theo dõi đáp ứng điều trị

Bệnh nhân bị nhiễm nấm *Histoplasma* cần được theo dõi sát để tránh tái phát. Các xét nghiệm có thể làm để đánh giá đáp ứng điều trị bao gồm:

- **Nồng độ kháng nguyên histoplasma** trong nước tiểu và huyết thanh giảm sau 4- 6 tháng chứng tỏ có hiệu quả điều trị. Nếu nồng độ tăng $\geq 3\text{ng/mL}$ làm tăng nguy cơ tái phát hoặc thất bại điều trị

- **Xét nghiệm dịch não tủy:** protein, glucose, số lượng bạch cầu, nuôi cấy và kháng nguyên *Histoplasma* .

- Cây máu

- Đo nồng độ Itraconazole trong máu sớm trong quá trình điều trị để đảm bảo nồng độ huyết thanh đầy đủ.

Tiên lượng: đối với thể nhiễm nấm men *Histoplasma* cấp tính nguyên phát bệnh thường tự khỏi. Nhiễm nấm *Histoplasma* lan tỏa tiến triển có thể tử vong trên 90% nếu như không được điều trị. Nhiễm nấm *Histoplasma* mạn tính có thể gây tử vong do suy hô hấp nặng.

Phòng bệnh: ở những vùng có dịch thể nấm men *H. capsulatum* cần thực hiện các các sau đây để giúp giảm nguy cơ bị lây nhiễm

- Tránh tiếp xúc: tránh các dự án và các hoạt động có nguy cơ tiếp xúc với nấm như khám phá hang động... Nếu như đặc thù công việc bắt buộc phải tiếp xúc thì phải sử dụng găng tay, khẩu trang, quần áo bảo hộ.

- Xịt bề mặt bị ô nhiễm: trước khi đào đất hoặc làm việc trong khu vực có thể chứa nấm *Histoplasma* gây bệnh, cần làm ẩm môi trường bằng nước, giúp ngăn ngừa bào tử nấm phát tán ra không khí. Cần phun ẩm chuồng gà, chuồng chim trước khi dọn sạch chúng có thể làm giảm nguy cơ lây nhiễm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Azar M.M, Hage C.A. (2017). Laboratory diagnostics for histoplasmosis. *Journal of clinical microbiology*. 55(6):1612-1620.
2. Deepe G.S. (2015). 265 - *Histoplasma capsulatum* (Histoplasmosis). *Principles and practice of infectious diseases*. 2949-2962.
3. Guimarães A.J, Nosanchuk J.D, Zancopé-Oliveira R.M. (2006). Diagnosis of histoplasmosis. *Brazilian Journal of Microbiology*. 37(1):1-13.
4. Kahi J, Wheat L.J, Allen S.D et al. (2005). Gastrointestinal histoplasmosis. *American Journal of Gastroenterology*. 100(1):220-231.
5. Kauffman C.A. (2007). Histoplasmosis: a clinical and laboratory update. *Clinical microbiology reviews*. 20(1):115-132.
6. Kauffman C.A (2018). *Pathogenesis and clinical manifestations of disseminated histoplasmosis*. <http://www.uptodata.com/>.
7. Subramanian S, Abraham O.C, Rupali P, et al. (2005). Disseminated histoplasmosis. *JAPI*. 53:185-189.
8. Wheat J. (2007). Diagnosis and treatment of pulmonary histoplasmosis. <http://www.uptodata.com/>.
9. Wheat J, Kaufman C.A. (2010). *Pathogenesis and clinical features of pulmonary histoplasmosis*.
10. Wheat J, Sarosi G, McKinsey D et al. (2000). Practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis. *Clinical Infectious Diseases*. 30(4): 688-695.

OVERVIEW OF HISTOPLASMOSIS

Summary

Histoplasmosis is a common fungal infection acquired by inhaling spores, was first described in 1906 by an American physician, Samuel Darling in Panama. He described the disseminated form of the disease in a fatal case. There are two varieties of *H. capsulatum* that are pathogenic to humans, *H. capsulatum* var. *capsulatum* and *H. capsulatum* var. *duboisii*. *Histoplasma capsulatum* is a dimorphic fungus, exists as a mold in the environment and forms a white to tan colony on Sabouraud dextrose agar at 25 to 30°C. *H. capsulatum* occurs most commonly in North America and Central America, and exists in many

diverse areas around the world. *Histoplasmosis* may cause an acute primary pulmonary infection, a chronic cavitary pulmonary infection, or progressive disseminated infection. Diagnose using histopathology, cultures, and/or antigen testing. Amphotericin B is treated in severe infection in a few weeks, followed by azole therapy. Itraconazole is the azole of choice following initial amphotericin B treatment or for primary treatment of mild to moderate *histoplasmosis*. Untreated progressive disseminated *histoplasmosis* has a mortality rate of > 90%.

Key words: *Histoplasmosis*, *Histoplasma capsulatum*.