

NHÂN HAI TRƯỜNG HỢP VIÊM MÀNG NÃO DO NẤM CRYPTOCOCCUS Ở BỆNH NHÂN KHÔNG NHIỄM HIV ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ TẠI KHOA TRUYỀN NHIỄM, BỆNH VIỆN QUÂN Y 175

Bùi Văn Pháp¹, Nguyễn Chí Kiên¹, Nguyễn Việt Cường¹

TÓM TẮT

Nấm Cryptococcus là một căn nguyên nhiễm trùng thường gặp ở các bệnh nhân nhiễm HIV, phổ biến thứ tư ở các bệnh nhân AIDS có số lượng tế bào lympho T-CD4 dưới 100 tế bào/mm³. Nấm có thể gây bệnh ở nhiều cơ quan như viêm màng não, nhiễm khuẩn huyết, viêm phổi, viêm gan, viêm phúc mạc... trong đó viêm màng não là thể bệnh hay gặp nhất. Bệnh có tỉ lệ tử vong cao và có thể để lại nhiều di chứng như mù, rối loạn tâm thần, liệt... nếu không được chẩn đoán và điều trị kịp thời.[1-3] Các trường hợp nhiễm nấm Cryptococcus spp thường được báo cáo ở các bệnh nhân nhiễm HIV. Tuy nhiên nấm vẫn có thể gây bệnh ở các bệnh nhân có hệ miễn dịch bình thường. Chúng tôi báo cáo hai trường hợp viêm màng não do nấm Cryptococcus ở bệnh nhân không nhiễm HIV được điều trị thành công tại khoa Truyền nhiễm, Bệnh viện Quân y 175.

Từ khóa: Viêm màng não, suy giảm miễn dịch, Cryptococcus.

CRYPTOCOCCAL MENINGITIS IN NON - HIV PATIENT: TWO CASES REPORT WERE TREATED AT INFECTIOUS DISEASE DEPARTMENT IN MILITARY HOSPITAL 175

SUMMARY

Cryptococcus is a common infectious etiology in HIV patients, the fourth among the most common infections in AIDS patients with T-CD4 cell count is less than 100 cell/mm³. It can cause diseases in many organs such as meningitis, bacteremia, pneumonia, hepatitis, peritonitis ... in which meningitis is the most common disease. The disease has a high mortality rate and can leave many sequelae such as blindness, mental disorders, paralysis... if it is not diagnosed and treated promptly.[1-3] Cryptococcus infections are commonly reported in HIV patients.

¹ Bệnh viện Quân y 175

Người phản hồi (Corresponding): Bùi Văn Pháp (france0459@gmail.com)

Ngày nhận bài: 25/3/2023, ngày phản biện: 25/5/2023

Ngày bài báo được đăng: 30/6/2023

However, It can still cause disease in immunocompetent patients. We report two cases of cryptococcal meningitis in non HIV patient were treated at The Infectious Diseases Department in Military Hospital 175.

Keywords: Meningitis, immunocompromised, Cryptococcus.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Cryptococcus spp là căn nguyên nấm hàng đầu gây viêm màng não đặc biệt ở các bệnh nhân suy giảm miễn dịch như các bệnh nhân nhiễm HIV. Nấm *Cryptococcus* có thể gây bệnh ở cả người và động vật. Người nhiễm bệnh do tiếp xúc trực tiếp hoặc do hít phải bào tử nấm phát tán trong không khí.[1],[3] Dịch não tủy là nơi lý tưởng để nhiễm trùng do thiếu các bổ thể và các globulin miễn dịch. Viêm màng não do nấm *Cryptococcus* có biểu hiện lâm sàng đa dạng như sốt, đau đầu, nôn ói, mất thị lực, liệt các dây thần kinh sọ não... Các xét nghiệm soi, cấy dịch não tủy có thấy sự hiện diện của nấm, xét nghiệm kháng nguyên nấm *Cryptococcus* dương tính. Điều trị viêm màng não do *Cryptococcus* bao gồm điều trị tấn công, điều trị duy trì và điều trị củng cố bằng các kháng sinh chống nấm kết hợp các biện pháp điều trị triệu chứng khác. Bệnh có tỉ lệ tử vong cũng như di chứng nặng nề. Mặc dù những hiểu biết về nhiễm nấm *Cryptococcus* spp chủ yếu được tổng hợp dựa trên nhiều nghiên cứu ở các bệnh nhân nhiễm HIV, nấm vẫn có thể gây bệnh trên các bệnh nhân suy giảm miễn dịch khác hoặc gây bệnh ở cả các bệnh nhân có hệ miễn dịch bình thường trên lâm sàng.[1-2]

2. GIỚI THIỆU CA LÂM SÀNG

2.1. Ca bệnh thứ nhất

Bệnh nhân Hà L.K.K, nữ giới, 25 tuổi, tiền sử khoẻ mạnh. Bệnh nhân có biểu hiện bệnh khoảng 2 tháng trước khi nhập viện với triệu chứng đau đầu âm ỉ, không sốt. Bệnh nhân đã đi khám, điều trị tại nhiều cơ sở y tế, được chẩn đoán viêm xoang mạn tính, được điều trị thuốc uống không rõ. Tình trạng lâm sàng không cải thiện, bệnh nhân đau đầu nhiều hơn, buồn nôn, nôn nhiều lần trong ngày, giảm thị lực 2 mắt. Bệnh nhân được đưa đến nhập viện khoa nội thần kinh ngày 30/9/2022 trong tình trạng tỉnh táo, Glasgow 15 điểm, nhiệt độ 36.8 độ C, mạch 100 lần/phút, huyết áp 120/70 mmHg, cân nặng 50 kg, đau đầu nhiều, đặc biệt vùng cổ, gáy, nôn nhiều, nhìn mờ, thị lực bóng bàn tay, liệt dây thần kinh số VI bên phải, không có các triệu chứng về hô hấp, dấu hiệu cứng gáy dương tính, dấu hiệu Kernig dương tính. Bệnh nhân được chọc dịch não tủy làm xét nghiệm, sau đó chuyển khoa Truyền nhiễm để tiếp tục điều trị ngày 1/10/2022.

Dịch tể: Bệnh nhân làm nhân viên tại sân bay Tân Sơn Nhất, sống tại thành phố Hồ Chí Minh, không gần vùng có trồng bạch đàn, không nuôi chim, thú.

Xét nghiệm:

Bạch cầu máu ngoại vi 12,8 G/l, neutrophil 70%, hồng cầu 4,6 T/l, huyết sắc tố 129 g/l, tiểu cầu 503 G/l; creatinin 59,7 μ mol/l, GOT 30 U/l, GPT 76 U/l, glucose 7,9 mmol/l, natri 130 mmol/l.

Dịch não tủy trong, không màu, tốc độ chảy nhanh, số lượng tế bào bạch cầu là 150 tế bào/mm³ (N 70%, L 30%), glucose DNT/máu 1,4/6,1 mmol/l, protein 0,236 g/l, lactat 5,1 mmol/l. Soi dịch não tủy bằng phương pháp nhuộm mực tàu thấy hình ảnh nấm *Cryptococcus* spp. Cây dịch não tủy dương tính với *Cryptococcus* spp, không mọc vi khuẩn, PCR lao âm tính.

MRI sọ não thấy hình ảnh vài tổn thương dạng nốt nhỏ, dưới vỏ 2 bán cầu, rãnh não vùng đỉnh trái, giảm tín hiệu trên T1, tăng tín hiệu trên T2, không hạn chế khuếch tán, không tăng ngấm thuốc sau tiêm thuốc cản quang.

Siêu âm ổ bụng, Xquang ngực bình thường.

Bệnh nhân được chẩn đoán viêm não, màng não do nấm *Cryptococcus* spp; được khởi động điều trị bằng thuốc kháng nấm Amphotericin B lipid complex liều 5mg/kg/24h, kết hợp điều trị triệu chứng chống nôn, giảm đau.

Sau 10 ngày điều trị, bệnh nhân đỡ đau đầu, giảm nôn ói, còn nhìn mờ, song thị. Xét nghiệm lại dịch não tủy thấy số lượng tế bào bạch cầu giảm còn 7 tế bào/mm³, dịch trong, tốc độ chảy nhanh, glucose DNT/máu 2/5.1 mmol/l, protein 0,28g/l, lactat 5,2 mmol/l. Soi dịch não tủy vẫn thấy hình ảnh nấm *Cryptococcus* spp

trên tiêu bản nhuộm mực tàu, nhưng cấy nấm âm tính.

Đồng thời theo dõi xét nghiệm thấy tình trạng thiếu máu của bệnh nhân tăng lên, hồng cầu 3,01 T/l, huyết sắc tố 87 g/l; tổn thương thận creatinin 249 μ mol/l, ure 8,2 mmol/l. Đánh giá bệnh nhân có thiếu máu, suy thận do tác dụng không mong muốn của thuốc chống nấm Amphotericin B. Tiến hành ngưng thuốc Amphotericin B, bệnh nhân được điều trị tiếp tục bằng Fluconazole liều 1200mg/ngày; kết hợp bù máu, bù dịch, điện giải. Tình trạng thiếu máu, suy thận cải thiện.

Bệnh nhân ra viện ngày 21-10-2022 trong tình trạng còn đau đầu nhẹ, thị lực 2 mắt 1/10, không nôn, không sốt. Tiếp tục được điều trị duy trì bằng thuốc kháng nấm Fluconazole tại nhà. Bệnh nhân quay trở lại tái khám hàng tháng. Trong lần tái khám làm thứ 4 sau 4 tháng, bệnh nhân không sốt, không còn đau đầu, thị lực cải thiện 6/10, đã có thể đi làm lại.

2.2. Ca bệnh thứ hai

Bệnh nhân Nguyễn V.N, nam giới, 70 tuổi, có tiền sử tăng huyết áp, đái tháo đường tít 2 điều trị thuốc uống không rõ.

Trước nhập viện khoảng 3 tuần, bệnh nhân xuất hiện sốt, ho, đau ngực, khó thở, mệt mỏi; được cho nhập viện ngày 3/2/2023 với chẩn đoán viêm phổi/ theo dõi u phổi chưa rõ bản chất. Bệnh nhân được điều trị kháng sinh kết hợp điều trị triệu chứng, điều trị bệnh nền. Khi hết các triệu chứng hô hấp, bệnh nhân được cho ra viện ngày 21/2/2023. Sau khi xuất viện,

bệnh nhân xuất hiện rối loạn ý thức, lơ mơ, không tiếp xúc nên được nhập viện lại khoa Truyền nhiễm (ngày 22/2/2023) trong tình trạng Glasgow 11 điểm, mạch 100 lần/phút, huyết áp 120/70 mmHg, cứng gáy dương tính, cân nặng 48kg, thể trạng gầy gò, không sốt, không có triệu chứng hô hấp, tiêu hoá, tiết niệu.

Dịch tễ: Bệnh nhân đã từng làm nghề nông, sống trong thành phố Hồ Chí Minh, không gần khu vực có cây bạch đàn, gia đình bệnh nhân có nuôi chim bồ câu tại nhà.

Xét nghiệm: Bạch cầu máu ngoại vi 8,4 G/l, neutrophil 73,1%, hồng cầu 3,14 T/l, Hb 103 g/l, tiểu cầu 300 G/l; PCT 0,23 ng/ml, creatinin 80,4 μ mol/l, GOT/GPT 69,9/73,4 U/l, CEA 3,77 ng/ml, Cyfra 21-1 3.82ng/ml.

Xquang: Hình nốt mờ đơn độc, kích thước 1x2 cm ở đáy phổi trái, không vôi hoá.

Siêu âm ổ bụng bình thường;

MRI sọ não không thấy tổn thương nhu mô não.

Dịch não tủy: không màu, trong suốt, tốc độ chảy bình thường, số lượng tế bào bạch cầu 220 tế bào/mm³ (L 40%, L 60%), glucose DNT/máu 3/11,2 mmol/l, lactat 3,1 mmol/l, protein 0,44 g/l; soi bằng phương pháp nhuộm mực tàu thấy hình ảnh nghi nấm Cryptococcus spp; nuôi cấy dương tính nấm C. neoformans, không mọc vi khuẩn, PCR lao âm tính.

Bệnh nhân được chẩn đoán viêm màng não do nấm C. neoformans

và được điều trị bằng Amphotericin B lipid complex liều 5mg/kg/ngày kết hợp Fluconazole 400mg/ngày, kèm theo điều trị triệu chứng khác.

Sau 5 ngày điều trị, bệnh nhân tỉnh hơn, đau đầu ít, glasgow 14-15 điểm, không liệt tay chân, không có co giật, không có triệu chứng thần kinh khu trú. Sau 7 ngày điều trị, bệnh nhân được chọc lại dịch não tủy thấy dịch não tủy trong suốt, không màu, tốc độ chảy bình thường, số lượng tế bào bạch cầu là 360 tế bào/mm³ (L 65%, N 35%), protein 0,29 g/l, lactat 1,4 mmol/l, glucose DNT/máu 3,1/9 mmol/l, soi nhuộm mực tàu còn hình ảnh nấm Cryptococcus nhưng nuôi cấy không mọc nấm. Theo dõi lâm sàng, xét nghiệm không thấy tác dụng không mong muốn của thuốc kháng nấm, bệnh nhân tiếp tục được duy trì kháng nấm Amphotericin B và Fluconazole trong 2 tuần. Bệnh nhân được cho ra viện ngày 9/3/2023 trong tình trạng tỉnh, không sốt, không có triệu chứng thần kinh khu trú, thể trạng suy kiệt và được tiếp tục duy trì kháng nấm Fluconazole đường uống tại nhà.

3. BÀN LUẬN

Có hai loài nấm Cryptococcus gây bệnh cho người là C. neoformans và C. gattii. Nấm C. gattii chủ yếu gặp ở các vùng nhiệt đới và cận nhiệt đới có nhiều cây bạch đàn. Nấm C. neoformans thường phát triển trong phân chim bồ câu hoặc phân lập được trong gỗ mục của cây bạch đàn và một số loài cây Nam Mỹ. Nhiễm nấm Cryptococcus thường do tiếp xúc trực

tiếp hoặc hít phải bào tử nấm trong không khí. Do đó, bệnh cảnh lâm sàng ban đầu của nhiễm nấm *Cryptococcus* thường là viêm phổi. Nhưng bệnh cảnh viêm màng não do nấm là bệnh cảnh thường gặp hơn và nặng nề hơn. *Cryptococcus* spp thường gây bệnh trên các đối tượng suy giảm miễn dịch như bệnh nhân nhiễm HIV, người sử dụng corticoid kéo dài, bệnh nhân ghép tạng, sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch, hoá trị... Ước tính, có hơn một triệu ca bệnh viêm màng não do nấm *C. neoformans* ở bệnh nhân nhiễm HIV/AIDS và hơn 600 ngàn ca tử vong hàng năm, đặc biệt ở các bệnh nhân có số lượng tế bào lympho T-CD4 dưới 100 tế bào/mm³. Nhiễm *Cryptococcus* có thể gặp ở các bệnh nhân có hệ miễn dịch hoàn toàn bình thường, nguy cơ cao ở các trường hợp nuôi chim bồ câu, chim cảnh, người sống trong khu vực có nhiều cây bạch đàn. Hàng loạt ca bệnh ở Mỹ được báo cáo không có bệnh nền. Các trường hợp này thường do nấm *C. gatti*. [1],[2],[4],[6] Bệnh nhân thứ nhất của chúng tôi là bệnh nhân nữ, trẻ tuổi, chưa ghi nhận các yếu tố dịch tễ liên quan đến nấm *Cryptococcus* spp như tiếp xúc chim bồ câu hay sống trong khu vực trồng nhiều bạch đàn. Bệnh nhân cũng chưa ghi nhận tiền sử có các tình trạng bệnh lý gây suy giảm miễn dịch, không nhiễm HIV, không sử dụng các thuốc gây suy giảm miễn dịch kéo dài... Tuy nhiên bệnh nhân làm việc tại sân bay, thường xuyên tiếp xúc với nhiều hành khách từ nhiều khu vực trên thế giới, đây có thể là cơ hội mà bệnh nhân có thể tiếp xúc với các bào tử

nấm. Bệnh nhân thứ 2 của chúng tôi cũng không ghi nhận tình trạng nhiễm HIV nhưng bệnh nhân có mắc đái tháo đường tít 2 và được điều trị nhưng không rõ mức độ kiểm soát đường huyết. Bệnh nhân mắc đái tháo đường cũng là một cơ địa có suy giảm miễn dịch. Đồng thời, gia đình bệnh nhân có nuôi chim bồ câu tại nhà, đây là nguồn lây bệnh của bệnh nhân.

Đặc điểm lâm sàng của viêm màng não do nấm *Cryptococcus* rất đa dạng. Bệnh cảnh ban đầu thường là viêm phổi. Các triệu chứng của nhiễm nấm phổi thường không đặc hiệu, bệnh nhân có thể có sốt, sụt cân, ho có đờm, đau ngực. Hình ảnh X quang phổi cho thấy những tổn thương nốt đơn độc hoặc nhiều nốt bờ rõ, không vôi hoá. Nhiễm nấm phổi có thể diễn ra và ổn định trong nhiều tháng đến khi có biểu hiện nhiễm nấm xâm lấn hoặc viêm màng não do nấm. Khoảng 30% bệnh nhân nhiễm nấm phổi không có triệu chứng. [4],[6] Trong 2 bệnh nhân của chúng tôi, bệnh nhân thứ nhất hoàn toàn không có triệu chứng về mặt hô hấp; bệnh nhân thứ 2 có triệu chứng đường hô hấp bao gồm ho, khạc đờm, đau ngực, khó thở; Xquang thấy tổn thương nốt mờ ở đáy phổi trái. Do đó, trước khi có biểu hiện viêm màng não, bệnh nhân này đã được điều trị với chẩn đoán viêm phổi/theo dõi u phổi. Các triệu chứng viêm màng não của bệnh nhân này xuất hiện tiếp theo ngay sau triệu chứng về hô hấp. Các triệu chứng ở phổi của nhiễm nấm thường mờ nhạt, không điển hình, có thể tự hết nên dễ chẩn đoán nhầm sang các

bệnh lý do các nguyên nhân khác.

Viêm màng não do nấm Cryptococcus là bệnh cảnh thường gặp hơn đặc biệt trên bệnh nhân suy giảm miễn dịch như bệnh nhân nhiễm HIV. Triệu chứng lâm sàng thường thấy bao gồm đau đầu, nôn ói, giảm thị lực... Đau đầu gặp ở hầu hết các bệnh nhân do tình trạng tăng áp lực nội sọ. Buồn nôn, nôn có thể gặp ở 2/3 số bệnh nhân. Rối loạn tâm thần được tìm thấy ở 50% số bệnh nhân bao gồm: mất phương hướng, lú lẫn, thay đổi nhân cách, mất trí nhớ, loạn thần, hôn mê... Các triệu chứng về mắt thường không phổ biến (13-26%), gồm nhìn mờ, song thị, sợ ánh sáng và đau sau nhãn cầu, có thể mù. Phù gai thị có thể gặp khoảng 12%, có thể viêm dây thần kinh thị giác, viêm võng mạc. Các triệu chứng thần kinh khu trú như liệt nửa người, liệt dây thần kinh sọ đặc biệt dây thần kinh số VI có thể gặp do tình trạng tăng áp lực nội sọ hoặc tổn thương trực tiếp hệ thần kinh.[1,4,5]

Các triệu chứng toàn thân khác có thể gặp như thiếu máu (70%), phát ban, suy kiệt (90%), mệt mỏi, sốt (86%)... Khám lâm sàng có các biểu hiện của hội chứng màng não như dấu hiệu cứng gáy (66%), dấu hiệu Kernig dương tính,..[1],[3]

Ở bệnh nhân thứ nhất của chúng tôi, đau đầu là triệu chứng xuất hiện đầu tiên khiến bệnh nhân đi khám bệnh. Do tình trạng đau đầu kèm theo giảm thị lực, không sốt, bệnh nhân được đưa vào khoa nội thần kinh để khám và điều trị. Bệnh nhân mệt mỏi nhiều, buồn nôn, nôn nhiều.

Khám lâm sàng có biểu hiện của hội chứng màng não như dấu hiệu cứng gáy dương tính, dấu hiệu Kernig dương tính. Các triệu chứng cải thiện dần trong quá trình điều trị. Ở bệnh nhân thứ 2, các triệu chứng hô hấp xuất hiện trước, sau đó xuất hiện triệu chứng thần kinh gồm rối loạn ý thức, dấu hiệu cứng gáy dương tính. Thời gian từ khi bệnh nhân có triệu chứng hô hấp đến khi có triệu chứng thần kinh là khoảng 06 tuần. Do đó việc nấm xâm nhập và gây bệnh ở thần kinh trung ương ở bệnh nhân này có thể là mới xuất hiện nên bệnh nhân chưa có các triệu chứng thần kinh khu trú giống như ở bệnh nhân thứ nhất. Các triệu chứng toàn thân như sốt xuất hiện ở một bệnh nhân, thiếu máu, suy kiệt, mệt mỏi có ở cả hai bệnh nhân, không có bệnh nhân nào có ban.

Đặc điểm dịch não tủy của viêm màng não do nấm Cryptococcus: Số lượng tế bào bạch cầu trong dịch não tủy thường tăng từ vài chục đến vài trăm tế bào, thường dưới 200 tế bào/mm³. Công thức tế bào dịch não tủy có sự gia tăng số lượng tế bào lympho. Tỷ lệ bạch cầu lympho thường trên 50%.[1,3,7] Cả hai bệnh nhân của chúng tôi đều có tăng số lượng bạch cầu trong dịch não tủy, một bệnh nhân có số lượng tế bào tăng trên 200 tế bào/mm³, tỷ lệ bạch cầu lympho tăng cao (60-65%) ở một bệnh nhân.

Hầu hết các nghiên cứu đều cho thấy áp lực dịch não tủy trong viêm màng não do nấm Cryptococcus tăng và thậm chí tăng cao. Theo tác giả Kambugu nghiên cứu về viêm màng não

do nấm *Cryptococcus* tại Uganda, áp lực dịch não tủy trung bình là 330mmH₂O (240-476mmH₂O), 100% bệnh nhân có áp lực dịch não tủy >200mmH₂O, 20% bệnh nhân có áp lực DNT >560mm H₂O. [5] Bệnh nhân của chúng tôi không được đo áp lực dịch não tủy, tuy nhiên khi chọc dịch não tủy ở bệnh nhân thứ nhất, tốc độ chảy của dịch não tủy nhanh, có thể chảy thành dòng. Cơ chế tăng áp lực nội sọ vẫn còn nhiều tranh cãi, có thể liên quan đến phản ứng viêm không đặc hiệu, tình trạng phù não... Nó là nguyên nhân gây ra hàng loạt các triệu chứng như đau đầu dữ dội, nôn, rối loạn ý thức, loạn thân, nhìn mờ... [7-8] Bệnh nhân thứ hai có tốc độ chảy của dịch não tủy không tăng, đó có thể là lí do bệnh nhân không có các triệu chứng như đau đầu dữ dội, không có tổn thương các dây thần kinh sọ não.

Xét nghiệm vi sinh chẩn đoán nấm *Cryptococcus* bao gồm nhuộm soi, nuôi cấy, xét nghiệm miễn dịch, PCR. Nhuộm soi thường được áp dụng với bệnh phẩm dịch não tủy hoặc các loại dịch tiết. Khi nhuộm Gram, tế bào nấm có thể bắt màu Gram dương với các tế bào nấm hình tròn hoặc bầu dục được bao quanh bởi một vách mỏng, đường kính thay đổi. Dưới kính hiển vi phết nhuộm mực tàu, ta có thể thấy hình ảnh nấm men có vỏ bọc. Nấm có hình cầu hoặc bầu dục, bao quanh bởi một quang sáng là nang capsule. Nang dày vài micromet hoặc bằng hoặc hơn đường kính của tế bào nấm. Có thể thấy những tế bào nấm men có gắn với chồi bởi một liên kết

mỏng hoặc các hình dạng khác không phải dạng nang của tế bào nấm. Đây là phương pháp có độ nhạy rất cao.[1-2] Bệnh nhân thứ nhất của chúng tôi sau khi được chọc dịch não tủy, đã được nhuộm soi tìm vi khuẩn, nấm. Hình ảnh nghi ngờ nên đã được nhuộm lại bằng mực tàu cho hình ảnh điển hình của nấm *Cryptococcus* spp. Tuy nhiên chưa định danh được cụ thể loài. Bệnh nhân thứ 2 đã có kết quả nuôi cấy được xác định là *C. neoformans*. Điều này phù hợp với dịch tễ là bệnh nhân có nuôi chim bồ câu và nấm thường phát triển trong phân chim.

Nấm *Cryptococcus* spp có thể mọc trên nhiều môi trường khác nhau chứa glucose peptone như Sabouraud dextrose, thạch máu cừu, thạch chocolate và các môi trường khác ở nhiệt độ từ 30-37 độ C. *C. neoformans* phát triển tốt trong môi trường có 5% CO₂, pH hơi kiềm và có một lượng nhỏ sắt (kích thích tổng hợp capsule). Trên môi trường thạch Sabouraud dextrose, nấm có thể mọc thành khuẩn lạc lồi, mịn, nhày, màu trắng hoặc kem. Môi trường thạch hạt đen (Niger seed agar) có thể dùng để phân biệt *Cryptococcus* spp (khuẩn lạc màu nâu) với *Candida* spp (khuẩn lạc màu trắng). Môi trường Concanaval có thể dùng để phân biệt *C. neoformans* (màu vàng) và *C. gattii* (màu xanh dương).[2]

Xét nghiệm kháng nguyên LPA hoặc ELISA dịch não tủy có độ tin cậy rất cao. Trên 90% bệnh nhân viêm màng não do *Cryptococcus* có xét nghiệm LPA dương tính. Bệnh nhân của chúng tôi có

kết quả nuôi cấy, định danh dương tính. Các nghiên cứu cũng nhận thấy trên 90% các bệnh nhân được chẩn đoán dựa vào xét nghiệm soi, cấy dịch não tủy.[3,7] Cả hai trường hợp bệnh nhân này đều có kết quả soi và nuôi cấy nấm ở bệnh phẩm dịch não tủy dương tính.

Viêm não u hạt do *C. neoformans* (Cryptococcoma) là một tổn thương thực thể được báo cáo ngày càng nhiều. Bệnh nhân thường có bán manh, liệt nửa người, co giật động kinh. Các tổn thương u hạt, nang, áp xe có thể xuất hiện ở trong tuỷ sống, màng cứng tuỷ hoặc khoang dưới màng cứng. [3,4] Ở bệnh nhân thứ nhất của chúng tôi, hình ảnh chụp MRI sọ não thấy hình ảnh vài tổn thương dạng nốt nhỏ, dưới vỏ 2 bán cầu, rãnh não vùng đỉnh trái, giảm tín hiệu trên T1, tăng tín hiệu trên T2, không hạn chế khuếch tán, không tăng ngấm thuốc sau tiêm thuốc cản quang. Bệnh nhân có biểu hiện nhìn đôi do tổn thương dây thần kinh số VI, không có liệt nửa người, không có co giật động kinh. Trường hợp bệnh nhân thứ hai chưa thấy tổn thương nhu mô não trên phim chụp MRI sọ não. Bệnh nhân cũng không có các triệu chứng thần kinh khu trú trên lâm sàng.

Điều trị bệnh nhân viêm màng não do nấm *Cryptococcus* spp bao gồm các điều trị đặc hiệu và điều trị triệu chứng. Điều trị đặc hiệu gồm ba giai đoạn: Tấn công, củng cố, duy trì; sử dụng các thuốc chống nấm như: Amphotericin B, fluconazole... Ở giai đoạn tấn công, bệnh nhân sẽ được sử dụng Amphotericin B lipid liều 5mg/

kg/24h có thể kết hợp Fluconazole 800-1200mg/ngày. Với bệnh nhân nhiễm HIV có thể sử dụng phối hợp Flucytosine 25mg/kg mỗi 6 giờ. Thời gian điều trị tấn công kéo dài ít nhất 2 tuần với bệnh nhân nhiễm HIV hoặc bệnh nhân ghép tạng; ít nhất 04 tuần ở bệnh nhân không suy giảm miễn dịch hoặc đến khi xét nghiệm cấy nấm trong dịch não tủy âm tính. Thời gian điều trị củng cố từ 8 tuần đến 10 tuần và sử dụng Fluconazole 400-800mg hàng ngày. Điều trị duy trì thường kéo dài từ 6 tháng đến 12 tháng với Fluconazole liều 200mg/ngày.[2,7] Cả hai trường hợp bệnh nhân này đều được điều trị thuốc kháng nấm Amphotericin B và fluconazole trong giai đoạn tấn công, sau đó được duy trì bằng fluconazole uống.

Chọc dịch não tủy là thủ thuật vừa được sử dụng để chẩn đoán, vừa được sử dụng để điều trị triệu chứng cho bệnh nhân. Có thể tiến hành chọc dịch não tủy nhiều lần, hàng ngày. Trên bệnh nhân thứ nhất, chúng tôi tiến hành chọc dịch não tủy 3 lần, sau các lần chọc, các triệu chứng đau đầu, nôn, buồn nôn của bệnh nhân được cải thiện. Khuyến cáo trong các trường hợp đo được áp lực dịch não tủy, nếu áp lực dịch não tủy trên 25 cmH₂O thì có chỉ định chọc dịch não tủy giải áp. Hầu hết các bệnh nhân viêm màng não sẽ hết triệu chứng đau đầu sau 2 đến 3 tuần điều trị. Một số trường hợp có thể đau đầu kéo dài hàng tháng.[1,7] Ở trường hợp thứ 2, bệnh nhân chỉ được chọc dịch não tủy 2 lần để đánh giá lại tính chất dịch não tủy và làm xét nghiệm nuôi cấy

chứ không để điều trị triệu chứng do bệnh nhân không có đau đầu dữ dội và áp lực dịch não tủy không tăng cao.

Viêm màng não do nấm Cryptococcus có tỉ lệ tử vong cao, chủ yếu do tình trạng tăng áp lực nội sọ. Tùy từng nghiên cứu, tỉ lệ tử vong của viêm màng não do Cryptococcus từ 10% đến 21%. [4],[7],[8] Viêm màng não do nấm có nhiều di chứng nặng nề như giảm thị lực, giảm thính lực, động kinh, liệt dây thần kinh sọ, rối loạn tâm thần. Các di chứng này là do tình trạng viêm, dày dính màng não, ứ đọng các phức hợp kháng nguyên, kháng thể ở các dây thần kinh sọ. Tổn thương não, tủy thường gây liệt nửa người. Cả hai trường hợp bệnh nhân chúng tôi đều đáp ứng với điều trị, không có trường hợp nào tử vong. Bệnh nhân thứ nhất có di chứng tổn thương thị lực kéo dài nhưng có hồi phục trong quá trình theo dõi, điều trị duy trì.

Sử dụng Amphotericin B có nhiều tác dụng phụ như thiếu máu, suy thận, hạ natri máu, hạ kali máu, sốt rét run khi truyền, tử vong... Chế phẩm Amphotericin B dạng kết hợp lipid có thể hạn chế các tác dụng không mong muốn trên.[2,7] Cả hai trường hợp này đều được sử dụng Amphotericin B dạng kết hợp lipid. Trên bệnh nhân thứ nhất của chúng tôi, sau khi sử dụng Amphotericin B lipid liều 5mg/kg/24h, vì tình trạng thiếu máu, tổn thương thận tăng lên nên bệnh nhân chỉ được sử dụng Amphotericin B lipid trong thời gian 10 ngày sau đó được điều trị tiếp tục bằng Fluconazole 1200mg/ngày. Sau 3

tuần điều trị, các triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân cải thiện, đỡ đau đầu, không còn nôn, thị lực cải thiện (thị lực 2 mắt 1/10). Các xét nghiệm đánh giá tình trạng thiếu máu, chức năng thận cũng cải thiện sau khi ngưng sử dụng Amphotericin B lipid complex. Bệnh nhân được cho xuất viện sau 3 tuần điều trị. Ở trường hợp bệnh nhân thứ 2, trong thời gian sử dụng thuốc kháng nấm, không phát hiện tác dụng phụ trên thận. Bệnh nhân đã có biểu hiện thiếu máu từ trước, do đó không nghĩ tới tình trạng thiếu máu là do tác dụng không mong muốn của thuốc nên bệnh nhân tiếp tục được sử dụng Amphotericin B lipid complex trong hai tuần. Cả hai bệnh nhân đều được điều trị củng cố và duy trì bằng Fluconazole đường uống tại nhà.

4. KẾT LUẬN

Viêm màng não do nấm Cryptococcus là bệnh lý thường gặp ở các bệnh nhân suy giảm miễn dịch đặc biệt các bệnh nhân nhiễm HIV. Bệnh cũng có thể gặp ở các bệnh nhân không suy giảm miễn dịch. Bệnh có bệnh cảnh lâm sàng đa dạng, dễ chẩn đoán nhầm và muộn. Điều trị sử dụng các thuốc chống nấm kéo dài. Tuy nhiên tỉ lệ tử vong của bệnh còn cao và di chứng nặng nề.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Môn Truyền nhiễm, Học viện Quân y (2016). “ Bệnh học Truyền nhiễm “ (Giáo trình sau đại học). Nhà xuất bản Quân đội nhân dân, 2016.
2. Bộ Y tế (2021). “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị nhiễm nấm xâm lấn”.

Ban hành kèm theo quyết định số 3429/QĐ-BYT ngày 14 tháng 7 năm 2021 của Bộ Trưởng Bộ Y tế.

3. Antinori, S., Casalini, G., & Giacomelli, A. (2022). Cryptococcal meningitis: a review for emergency clinicians—comment. *Internal and Emergency Medicine*, 17(2), 599-600.
4. Bicanic, T., & Harrison, T. S. (2004). Cryptococcal meningitis. *British medical bulletin*, 72(1), 99-118.
5. Boulware, D. R., Meya, D. B., Muzoora, C., Rolfes, M. A., Huppler Hullsiek, K., Musubire, A., ... & Meintjes, G. (2014). Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. *New England Journal of Medicine*, 370(26), 2487-2498.
6. Pinheiro, S. B., Sousa, E. S., Cortez, A. C. A., da Silva Rocha, D. F., Menescal, L. S. F., Chagas, V. S., ... & de Souza, J. V. B. (2021). Cryptococcal meningitis in non-HIV patients in the State of Amazonas, Northern Brazil. *Brazilian Journal of Microbiology*, 52, 279-288.
7. Williamson, P. R., Jarvis, J. N., Panackal, A. A., Fisher, M. C., Molloy, S. F., Loyse, A., & Harrison, T. S. (2017). Cryptococcal meningitis: epidemiology, immunology, diagnosis and therapy. *Nature Reviews Neurology*, 13(1), 13-24.
8. Pappas, P. G. (2013). Cryptococcal infections in non-HIV-infected patients. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*, 124, 61.