

NHIỄM VIRUS Ở BỆNH NHÂN BỎNG

Lược dịch: **Hoàng Văn Tú**

Jacek Baj, Izabela Korona-Głowniak và cộng sự
www.mdpi.com/Journal/Viruses. 2020 Nov; 12(11): 1315.

TÓM TẮT

Nhiễm khuẩn ở bệnh nhân bỏng thường gây ra suy giảm miễn dịch ở mọi độ tuổi. Trên bệnh nhân bỏng, nhiễm khuẩn thường gặp nhất là trực khuẩn mủ xanh hoặc *Klebsiella pneumoniae*, hoặc nấm với căn nguyên chủ yếu là *Candida spp* hoặc *Aspergillus spp*. Bên cạnh đó, bệnh nhân bỏng có thể nhiễm virus do suy giảm miễn dịch toàn thân và thay đổi môi trường tại chỗ vết thương. Các loại virus phổ biến trên vết bỏng bao gồm Herpes simplex (HSV), Cytomegalo virus (CMV), virus gây u nhú ở người (HPV) và varicella zoster (VZV); các virus ít phổ biến hơn như Parapoxvirus hoặc virus Epstein - Barr (EBV).

Nhiễm virus làm tăng thời gian nằm viện và tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân bị bỏng nặng. Lâm sàng của nhiễm virus có các triệu chứng rất đa dạng từ nhẹ đến gây tử vong. Chẩn đoán chính xác nhiễm virus sẽ giúp chúng ta đưa ra phác đồ điều trị thích hợp, rút ngắn thời gian nằm viện. Mục đích của bài viết này là cung cấp thông tin về các virus ở bệnh nhân bỏng.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ¹

Tổn thương bỏng thường dễ bị nhiễm các loại vi khuẩn, virus, hoặc là nấm (ngoại sinh, nội sinh hoặc cơ hội). Theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), trung bình mỗi năm có khoảng 265.000 người chết, trong đó hơn 96% xảy ra ở các nước có thu nhập thấp và trung bình. Tổn thương bỏng ảnh hưởng đến chức năng miễn dịch, có thể gây suy giảm miễn dịch thứ phát làm cho diễn biến lâm sàng nặng thêm. Các rối loạn chính bao gồm giảm hoạt động của bạch cầu trung tính và giải phóng quá mức cytokine và các yếu tố phát triển dẫn đến tình trạng viêm kéo dài.

Bệnh nhân bỏng nặng thường gây suy giảm miễn dịch hay dẫn đến các bệnh nhiễm trùng cơ hội hoặc nhiễm virus, từ đó

gây ra các triệu chứng toàn thân hoặc tại chỗ vết thương bỏng. Nhiễm virus thường không gây nguy hiểm cho những bệnh nhân không bị suy giảm miễn dịch.

Trong những giờ đầu tại vết bỏng, số lượng vi sinh vật tại vết bỏng rất ít; sau đó, xuất hiện chủ yếu các vi khuẩn Gram âm và tăng lên theo thời gian, nguyên nhân là do bị mất cân bằng hệ vi sinh, làm tăng khả năng bị nhiễm trùng cơ hội. Hơn nữa, bệnh nhân bỏng dễ bị nhiễm khuẩn hơn do suy giảm miễn dịch. Nguyên nhân tử vong phổ biến nhất là suy đa tạng do nhiễm khuẩn huyết, hoặc là suy hô hấp, vì thế chúng ta cần hiểu rõ về sinh lý bệnh của bỏng trong quá trình điều trị; điều này có tầm quan trọng lớn về mặt lâm sàng vì hệ vi sinh vật tại vết bỏng có thể khác nhau.

Trong quá trình điều trị, bất kỳ thay đổi nào cũng cần được làm các xét nghiệm

Ngày nhận bài: 06/4/2021

Ngày duyệt bài: 09/4/2021

ngay về vi sinh vật để đánh giá, từ đó cho phép chúng ta lựa chọn liệu pháp hiệu quả nhất, giúp bệnh nhân nhanh hơn. Một số vi sinh vật kháng thuốc làm chậm liền vết thương ở bệnh nhân bỏng hay gặp chủ yếu bao gồm các vi khuẩn như *S.aureus* kháng Methicillin, *Enterococcus* kháng Vancomycin, trực khuẩn mủ xanh, *K.pneumonia*, hoặc các loại nấm *Candida spp*, *Aspergillus* hoặc *Fusarium spp*.

Vết thương bỏng dễ bị nhiễm khuẩn, nhưng tình trạng nhiễm virus cũng phổ biến. Khi vết bỏng nhiễm khuẩn kèm theo nhiễm virus làm cho diễn biến lâm sàng xấu hơn. Theo nghiên cứu của D'Avignon và cộng sự năm 2009, khi khám nghiệm trên 97 tử thi, xác định 5 tử thi nhiễm virus, nhưng không được chẩn đoán nhiễm virus trong thời gian điều trị. Các loại virus phổ biến trên vết bỏng bao gồm Herpes Simplex hoặc Cytomegalo, hoặc ít phổ biến hơn như Parapox hoặc Epstein-Barr.

2. VIRUS HERPES

2.1. Virus Herpes Simplex (HSV)

2.1.1. Đặc điểm HSV

Virus Herpes simplex loại 1 và 2 (HSV-1 và HSV-2) thuộc họ Herpesviridae, chứa bộ gen ADN tương đối lớn và chu kỳ sinh sản ngắn. Tuổi càng cao thì tỷ lệ nhiễm cả HSV-1 và HSV-2 càng tăng. HSV có thể xâm nhập vào các hạch cảm giác của hệ thần kinh tự chủ và trú ẩn nên nó có thể tái phát. Nhiễm trùng nguyên phát HSV hay gặp ở trẻ em, HSV-1 chủ yếu liên quan đến nhiễm trùng miệng, còn HSV-2 liên quan đến nhiễm trùng da (đặc biệt là vùng sinh dục) chủ yếu trong tình trạng giảm khả năng miễn dịch, ví dụ như ở những bệnh nhân bị bỏng làm giảm khả năng miễn dịch tại chỗ vết thương.

2.1.2. Tình trạng nhiễm HSV

Thông thường nhiễm HSV phổ biến nhất ở các vùng lấy da và ít tại vết thương bỏng. Nhiễm HSV cũng có thể ở các vết bỏng nông mới liền. Khi bị nhiễm HSV ở vết thương bỏng làm cho vết thương chậm liền. Vị trí nhiễm HSV thường xảy ra ở khi bỏng ở ngực và chi trên, ít khả năng nhiễm virus ở nội tạng. Các nghiên cứu chỉ ra rằng nhiễm HSV có thể nguyên phát, tái phát và thường gặp ở nam giới, nhiễm HSV chiếm 25% số bệnh nhân bỏng. Khi suy giảm miễn dịch, xuất hiện các tế bào lympho T ức chế, tạo điều kiện thuận lợi nhiễm HSV; tế bào lympho ức chế này xuất hiện khoảng 1 - 3 tuần sau khi bị bỏng, đó cũng là thời điểm dễ bị nhiễm HSV nhất.

Nhiễm HSV chủ yếu xảy ra trong các vết thương bỏng rộng, theo nghiên cứu của Wurzer 2017, nhiễm HSV khá phổ biến trong những trường hợp tổng diện tích bề mặt của vết bỏng (TBSA) lớn hơn 53%. Tuy nhiên, cũng có trường hợp nhiễm HSV ở vết bỏng có diện tích nhỏ.

2.1.3. Biểu hiện lâm sàng của nhiễm HSV ở bệnh nhân bỏng

Nhiễm HSV biểu hiện bằng triệu chứng tại chỗ như mụn nước trong vùng bỏng hoặc triệu chứng toàn thân, hoặc không triệu chứng cũng phổ biến và được xác định bằng các xét nghiệm vi sinh vật. Bỏng vùng mặt hoặc cổ thường dẫn đến sự tái phát của nhiễm HSV do virus trú ẩn trong hạch của dây thần kinh V. Các bệnh nhân thường bị viêm khí quản, viêm phổi, cũng có thể bị nhiễm trùng da nhưng không phổ biến.

Theo nghiên cứu của Kagan cho thấy 52% bệnh nhân bị bỏng nặng có sự gia

tăng đáng kể hiệu giá của globulin miễn dịch kháng HSV (IgG).

Năm 2002, nghiên cứu của Fidler cho thấy rằng sau khoảng 2 tuần bỏng vùng đầu và cổ, 15% bệnh nhân được đặt nội khí quản có biểu hiện mắt ngứa ở mắt do nhiễm HSV.

Năm 2017, nghiên cứu của Cook đã báo cáo một trường hợp một phụ nữ 58 tuổi với vết thương bỏng đã chết vì viêm gan lan tỏa liên quan đến HSV, tuy hiếm khi bị ở gan nhưng khi mắc có thể tử vong.

Năm 1996, nghiên cứu của Byers chỉ ra có 50% bệnh nhân bỏng cho thấy sự hiện diện của HSV trong mô phổi và trong 16 bệnh nhân bị hội chứng suy hô hấp cấp tiến triển (ARDS) có 13 người bị nhiễm HSV. Các biến chứng cực kỳ nguy hiểm của nhiễm HSV ở bệnh nhân bỏng như viêm gan, hoại tử gan, viêm phổi, viêm khí quản, viêm não hoặc ARDS, rất có thể là do nhiễm HSV tái phát.

2.1.4. Phát hiện và điều trị HSV

Các triệu chứng lâm sàng của nhiễm HSV thường khó khăn do có ít triệu chứng. Các xét nghiệm về vi sinh vật có hiệu quả hơn ngay cả trong trường hợp nghi ngờ nhiễm virus, các xét nghiệm có thể sử dụng đó là phân tích huyết thanh, cấy virus qua đường hô hấp, qua da hoặc niêm mạc hoặc PCR. Hiện nay PCR là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán nhiễm HSV. Điều trị nhiễm HSV thường dùng Acyclovir, hoặc có thể thay thế thuốc khác như Ganciclovir hoặc Foscarnet.

2.2. Virus Cytomegalo (CMV)

2.2.1. Đặc điểm CMV

CMV là một loại virus thuộc họ Herpesviridae. Hiện tại phát hiện ra tám loài, trong đó người và khỉ đóng vai trò là

vật chủ tự nhiên của virus, nhưng chỉ có một loại là Human Betaherpesvirus 5 (CMV hoặc HCMV) có xu hướng lây nhiễm sang người, dẫn đến các bệnh như tăng bạch cầu đơn nhân hoặc viêm phổi. CMV có thể lây nhiễm qua cho con bú, nhưng hầu hết các trường hợp nhiễm CMV bị mắc phải trong thời kỳ thơ ấu. Lâm sàng nhiễm CMV có thể từ các triệu chứng nhẹ hoặc không có triệu chứng đến các bệnh nặng bao gồm viêm phổi, viêm não, viêm gan, viêm đại tràng hoặc viêm võng mạc.

2.2.2. Nhiễm CMV ở vết thương bỏng

Tổn thương bỏng có thể làm giảm đáng kể phản ứng miễn dịch của bệnh nhân từ đó làm tăng khả năng nhiễm CMV. Bệnh nhân bỏng người lớn có thể bị nhiễm CMV nguyên phát hoặc ngoại lai. Thời gian ủ bệnh của CMV xảy ra trong tủy xương, chủ yếu trong tế bào tiền thân bạch cầu đơn nhân hoặc bạch cầu hạt. Tỷ lệ tái phát CMV ở bệnh nhân bỏng từ 55% đến 71% nên ảnh hưởng đáng kể đến quá trình điều trị. Chúng ta có thể phân biệt giữa nhiễm CMV nguyên phát và tái phát bằng cách sử dụng xét nghiệm kháng thể IgG CMV và xét nghiệm kháng thể trung hòa.

Hiện nay chưa thấy có liên quan giữa nhiễm CMV và nhiễm khuẩn huyết, tuy nhiên, nhiễm CMV có thể làm tăng tính nhạy cảm với các bệnh nhiễm khuẩn. Theo nghiên cứu của Bordes năm 2011, cho thấy trong những bệnh nhân có huyết thanh có kháng thể CMV thì có 71% bị nhiễm CMV, trong khi ở bệnh nhân bỏng huyết thanh âm tính với kháng thể CMV thì tỷ lệ nhiễm là 12,5%. Bệnh nhân nhiễm khuẩn có tỷ lệ nhiễm CMV cao gấp 5 lần. Theo các nghiên cứu đã công bố, không có

mối tương quan giữa sự hiện diện của CMV và nguy cơ tử vong. Nhiễm CMV phổ biến nhất ở những bệnh nhân bị bỏng trên 15% TBSA.

2.2.3. Chẩn đoán và điều trị nhiễm CMV

Các kỹ thuật chẩn đoán phát hiện CMV bao gồm các xét nghiệm miễn dịch để xác định nhiễm CMV trước đó, các xét nghiệm phát hiện nhiễm virus đang hoạt động như PCR, nuôi cấy tế bào thông thường, xét nghiệm định lượng axit nucleic (QNAT) hoặc hóa mô miễn dịch. PCR là phương pháp hiệu quả nhất để phát hiện nhiễm CMV từ đó đưa ra liệu pháp điều trị thích hợp nhất.

Hiện nay, xét nghiệm huyết thanh được sử dụng phổ biến nhất để xác định kháng thể của CMV là xét nghiệm ELISA. Điều trị kháng virus CMV nên được điều chỉnh liều giữa các bệnh nhân, đặc biệt đối với những người bị rối loạn chức năng thận, dùng các liệu pháp điều trị thích hợp, không dùng liều thấp vì có thể gây ra kháng thuốc và thất bại. Thông thường có thể dùng Ganciclovir để điều trị, tuy nhiên, cũng có thể thay thế bằng Valganciclovir.

2.3. Virus Varicella zoster (VSV)

2.3.1. Đặc điểm VZV

VZV là một loài Alphaherpesvirus ở người thuộc họ Herpesviridae, hơn 90% dân số bị nhiễm nguyên phát, biểu hiện như bệnh thủy đậu hoặc bệnh zona. VZV tái phát xảy ra ở khoảng một phần ba số người bị nhiễm VSV tiên phát và thường dẫn đến bệnh zona; VZV tái phát có thể được kích hoạt bởi một số yếu tố như căng thẳng, nhiễm khuẩn, virus khác, nấm, chấn thương, hoặc giảm khả năng miễn dịch.

2.3.2. Nhiễm VZV ở vết thương bỏng

Nhiễm VZV vết thương bỏng cực kỳ hiếm; tuy nhiên, nếu bị nhiễm thì có các biến chứng rất nguy hiểm và tăng tỷ lệ tử vong. Sự tái phát nhiễm VZV có thể liên quan đến các tổn thương bỏng rộng gây suy giảm miễn dịch hoặc các vị trí vùng lầy da làm tăng khả năng nhiễm VZV. Sheridan đã quan sát thấy ở bệnh nhân bỏng trẻ em bị nhiễm VZV có tiền sử bị bệnh thủy đậu và viêm phổi. Nhiễm VZV rất phổ biến ở bệnh nhi, đặc biệt là những trẻ chưa từng bị VZV hoặc chưa được tiêm chủng. Miễn dịch VZV được hình thành do nhiễm VSV trước đó hoặc do tiêm vắc xin VZV từ đó làm giảm đáng kể tỷ lệ nhiễm VZV ở bệnh nhân bỏng.

2.3.3. Chẩn đoán và điều trị VZV

Các xét nghiệm có vai trò quan trọng để phân biệt giữa nhiễm VZV và HSV bởi vì các triệu chứng lâm sàng của nhiễm VZV rất ít so với các biểu hiện điển hình của nhiễm HSV. PCR là một kỹ thuật xác định chính xác nhiễm VZV.

Theo nghiên cứu của Sauerbrei, PCR phát hiện tỷ lệ nhiễm VZV cao nhất (95%) so với nuôi cấy (20%), huyết thanh học (48%), hoặc miễn dịch huỳnh quang (82%). Lựa chọn đầu tiên là Acyclovir để điều trị nhiễm VZV, ngoài ra có thể sử dụng Valacyclovir, Famciclovir, hoặc Brivudin.

2.3.4. Nhiễm Epstein-Barr virus (EBV) ở vết thương bỏng

Theo nghiên cứu của Linnemann và MacMillan năm 1981, EBV cùng họ Herpesviridae, trong số 27 bệnh nhân được xét nghiệm, chỉ có ba trẻ em có kháng thể EBV nhưng không có biểu hiện

lâm sàng. Tuy nhiên, cũng không có nghiên cứu nào khác chỉ ra nhiễm EBV ở bệnh nhân bỏng.

3. NHIỄM PARAPOXVIRUS VẾT THƯƠNG BỎNG VÀ SỰ TỒN TẠI CỦA DA GHÉP

Parapoxvirus là một loại virus thuộc họ Poxviridae, là một nhóm virus tương đối lớn chứa DNA và là nguyên nhân gây ra các bệnh truyền nhiễm từ động vật sang người. Các bệnh lây nhiễm ở người bởi virus parapox chủ yếu do tiếp xúc với động vật nhiễm bệnh hoặc các vật trung gian truyền bệnh. Có một số báo cáo về nhiễm virus parapox qua vật trung gian truyền bệnh ở bệnh nhân bỏng và bệnh nhân ghép da cũng tăng nguy cơ nhiễm virus.

Theo nghiên cứu Hsu năm 2016, báo cáo một trường hợp bệnh nhân bị bỏng diện tích 35% và được ghép da, có tiền sử tiếp xúc trực tiếp động vật ở trang trại, bằng phương pháp nhuộm hóa mô miễn dịch cho kết quả dương tính với virus Parapox và âm tính với virus Orthopox. Sự tồn tại của các mảnh da ghép đi cùng với tổn thương bỏng gây ảnh hưởng đáng kể đến sự nhạy cảm của cơ thể bệnh nhân đối với nhiễm virus.

Virus Parapox tác động đến các tế bào sừng ở các vùng da bị tổn thương, không còn nguyên vẹn. Khả năng gây bệnh của virus Parapox liên quan đến yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF) thúc đẩy quá trình hình thành mạch, tạo điều kiện cho nhiễm virus. Yếu tố VEGF của virus cũng được cho là có vai trò tạo vảy và là một yếu tố quan trọng trong cả sự lây truyền và nhân lên của virus Parapox.

Chẩn đoán và điều trị nhiễm virus Parapox: Các xét nghiệm vi sinh vật có thể dùng bao gồm phân lập nuôi cấy tế bào, ELISA, kính hiển vi điện tử và PCR, trong đó PCR vẫn là kỹ thuật phổ biến nhất được sử dụng để phát hiện virus Parapox với độ nhạy là 100% và độ đặc hiệu là 93%. Điều trị nhiễm Parapox bằng các phương pháp như liệu pháp áp lạnh, đốt điện, hoặc thuốc Imiquimod, Cidofovir. Tổn thương lớn nhiễm virus Parapox thường hay sử dụng phẫu thuật cắt bỏ hoại tử và ghép da.

4. TRƯỜNG HỢP HIẾM GẶP CỦA NHIỄM VIRUS PAPILOMA (HPV)

HPV thuộc họ Papovaviridae. Hiện nay có 174 phân nhóm của HPV, tuy nhiên các phân nhóm mới vẫn tiếp tục được phát hiện. HPV gây tổn thương trên da và niêm mạc. HPV lây truyền chủ yếu qua quan hệ tình dục, HPV nhân lên khi cơ thể giảm đáp ứng miễn dịch.

Năm 1996, nghiên cứu của Camilleri và Milner báo cáo một trường hợp một cậu bé 4 tuổi bị bỏng diện tích rất nhỏ ở ngón tay bên trái, bốn tuần sau khi khỏi, xuất hiện u nhú do HPV có thể nhầm lẫn với sẹo bỏng, làm cho chẩn đoán nhiễm HPV có thể bị nhầm trong một số trường hợp.

5. VIRUS GÂY SUY GIẢM MIỄN DỊCH Ở NGƯỜI (HIV)

HIV thuộc chi Lentivirus của họ Retroviridae. HIV được chia thành hai loại chính là HIV loại 1 và HIV loại 2. Trên thế giới, chủ yếu nhiễm HIV loại 1, trong khi nhiễm HIV loại 2 chỉ ở một số vùng trên thế giới ví dụ như Châu Phi, cả 2 loại HIV đều có thể gây ra AIDS.

Nhiễm HIV gây tăng bạch cầu đơn nhân trong khoảng 28 ngày đầu sau khi nhiễm bệnh, sau đó giảm số lượng tế bào CD4 và tăng số lượng virus trong máu ở bệnh nhân không được điều trị. Cuối cùng, suy giảm đáp ứng miễn dịch dẫn đến mắc các bệnh mãn tính và thời gian tiềm ẩn kéo dài.

Theo nghiên cứu của Edge năm 2001, những bệnh nhân bồng dương tính với HIV mà không có dấu hiệu AIDS nên được điều trị tương tự như những bệnh nhân âm tính với HIV. Giai đoạn suy giảm đáp ứng miễn dịch (AIDS) và suy giảm chức năng các cơ quan làm tăng tỷ lệ tử vong.

Bệnh nhân bị bồng nặng thường cần phải truyền máu vì bệnh nhân thường bị thiếu máu trong suốt thời gian nằm viện. Truyền máu cũng có thể là nguồn lây nhiễm virus, bao gồm virus viêm gan B (HBV), virus viêm gan C (HCV) hoặc HIV loại 1 và 2.

Theo nghiên cứu của Tavousi cho thấy, trong 701 bệnh nhân bồng, tỷ lệ tử

vong ở nhóm bệnh nhân được truyền máu cao hơn hai lần so với nhóm không được điều trị bằng bất kỳ thành phần nào của máu. Hiện nay, không có cách nào để ngăn chặn triệt để lây truyền HIV trong quá trình truyền máu.

6. KẾT LUẬN

Bệnh nhân bồng không những có nguy cơ cao với nhiễm khuẩn, nấm mà còn nguy cơ nhiễm virus. Nguyên nhân chủ yếu là do các suy giảm miễn dịch, giảm giải phóng các cytokine, Tại chỗ tổn thương bồng có tổn thương mạch máu, tình trạng hoại tử làm tăng nguy cơ nhiễm các mầm bệnh. Nhiễm virus ở bệnh nhân bồng có thể là nguyên phát hoặc tái phát. Sự suy giảm miễn dịch và thời gian nằm viện kéo dài có thể làm tái phát các bệnh nhiễm virus. Ở bệnh nhân bồng, các loại virus phổ biến như HSV hoặc CMV, ít gặp nhiễm virus Parapox hoặc EBV. Cần chẩn đoán nhiễm virus nhanh chóng và chính xác và đưa ra liệu pháp điều trị thích hợp.