

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, HÌNH ẢNH NỘI SOI, YẾU TỐ NGUY CƠ, ĐIỀU TRỊ CỦA VIÊM THỰC QUẢN DO NẤM TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA TRUNG TÂM AN GIANG

Lâm Võ Hùng, Võ Xuân Lan, Trần Ngọc Bích, Lê Phước Tài

Khoa Nội Tiêu hóa – Huyết học, BV An Giang

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, hình ảnh nội soi, yếu tố nguy cơ và hiệu quả điều trị của fluconazole và nystatine ở các bệnh nhân viêm thực quản do nấm. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang trên 55 bệnh nhân viêm thực quản do nấm điều trị tại khoa Nội Tiêu hóa – Huyết học, Bệnh viện đa khoa trung tâm An Giang từ tháng 3 năm 2016 đến tháng 9 năm 2016. **Kết quả:** tuổi trung bình là $50,2 \pm 14,6$ tuổi, nam (78%) nhiều hơn nữ (22%). Lâm sàng: tỉ lệ nuốt khó là 51%, nuốt đau là 20%, đau ngực là 13%, ợ nóng là 9%, xuất huyết tiêu hóa là 7%. Hình ảnh nội soi theo phân độ KODSI trước điều trị là độ A chiếm tỉ lệ 36,4%, độ B là 45,5%, độ C là 16,4%, độ D là 1,8%, không có độ E và độ F. Hình ảnh nội soi sau điều trị: độ A là 12,7%, độ B là 7,3%, độ C là 0%, độ D là 1,8% và trở về bình thường là 78,2%. Về yếu tố nguy cơ có dùng thuốc ức chế bơm proton (PPIs) trước đó là 58,2%, kháng sinh là 11%, đái tháo đường là 9%, dùng corticoid là 5,4%, suy thận mãn là 1,8%, xơ gan là 1,8%. Có 34 bệnh nhân điều trị bằng fluconazole, 21 bệnh nhân bằng nystatine, tỉ lệ khỏi, giảm của fluconazole là 94%, của nystatine là 86%, giữa hai nhóm không có sự khác biệt thống kê: OR = 2,67 với CI (95%) = 0,27 – 34,1 (p=0,29). **Kết luận:** Viêm thực quản do nấm có đặc điểm lâm sàng thường gặp nhất là nuốt khó, hình ảnh nội soi độ A, B chiếm đa số, yếu tố nguy cơ thường gặp là dùng PPIs trước đó và hiệu quả điều trị giữa fluconazole và nystatine như nhau.

ABSTRACT

AIM: Describe clinical features, endoscopic images, risk factors and outcome of fluconazole and nystatine treatment in patients with candida oesophagitis.

METHODS: Cross-sectional study of 55 patients with candida oesophagitis in department of gastroenterology-haematology, An Giang Central General Hospital from March 2016 to September 2016.

RESULTS: Average age was 50,2 +/- 14,6 years, male (78%) more than female (22%). Gastrointestina l (GI) symptoms comprised dysphagia 51%, odynophagia 20%, chest pain 13%, reflux 9%, GI haemorrhage 7%. Out of 55 patients, endoscopic severity of Kodosi's grading before treatment was given as follow: 36.4% (grade A), 45,5% (grade B), 16,4%(grade C), 1,8%(grade D). There was no one scoring grade E or F. Endoscopic severity post treatment were 12,7%(grade A), 7,3% (grade B), 0% (grade C), 1,8% (grade D) and 78,2% with complete recovery. Risk factors included PPI use 58,2%, antibiotics 11%, diabetes 9%, corticosteroid use 5,4%, chronic kidney disease 1,8%, cirrhosis 1,8%. 34 patients were treated with fluconazole and 21 patients were treated with nyastatine. Rate of complete recovery and reduction in symptoms in the fluconazole group was 94% and that of the nyastatin group was 86%. There was no statistical significance (95% CI 0.27-34.1 ,P=0.29, OR=2.67).

CONCLUSION: The most common clinical feature of candida oesophagitis was dysphagia. Most of these cases had grade A or B endoscopic severity. The most common risk factor was previous use of PPI. There was no difference between efficacy of fluconazole and nystatin treatment.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm thực quản do nhiễm trùng là dạng bệnh hiếm gặp, xảy ra chủ yếu trên những người có suy giảm miễn dịch thường do nhiễm virus, vi khuẩn, nấm (4)(9). Trong số đó, viêm thực quản do nấm thường gặp nhiều hơn (1)(4)(9). Viêm thực quản do nấm thường được xem là nhiễm trùng cơ hội của những người này. Các yếu tố nguy cơ có thể dẫn đến

viêm thực quản do nấm là nhiễm HIV, AIDS, dùng thuốc ức chế miễn dịch, ghép tạng, sử dụng corticoid lâu dài, nhóm thuốc PPIs, kháng sinh phổ rộng, người già, đái tháo đường, v.v... (1)(4)(6)

Biểu hiện lâm sàng thông thường của viêm thực quản do nấm: nuốt khó, nuốt đau, ợ nóng, nuốt nghẹn, đau ngực, xuất huyết tiêu hóa... (5)(9). Chẩn đoán viêm thực quản do nấm không thể dựa vào triệu chứng lâm sàng đơn thuần, cần phải nội soi tiêu hóa có hình ảnh gợi ý viêm thực quản do nấm kết hợp với sinh thiết và mô bệnh học (5)(9). Hình ảnh nội soi của viêm thực quản do nấm là những mảng trắng, hình ảnh chít hẹp, lỗ dò (6)(7). Về điều trị, dùng thuốc kháng nấm toàn thân như Fluconazole, Itraconazole, Nystatine... (9)

Trên thực tế tại BV ĐKTTAG, chúng tôi đã gặp một số trường hợp bị viêm thực quản do nấm và cũng có một số kết quả nhất định trong thời gian qua. Nay, chúng tôi nghiên cứu đề tài này tại khoa Nội Tiêu hóa huyết học, BVĐKTTAG nhằm những mục tiêu cụ thể sau:

- 1/ Xác định đặc điểm lâm sàng của viêm thực quản do nấm.
- 2/ Xác định hình ảnh nội soi của viêm thực quản do nấm.
- 3/ Xác định yếu tố nguy cơ của viêm thực quản do nấm.
- 4/ Xác định kết quả điều trị viêm thực quản do nấm.

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu:

Phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Sau khi có chẩn đoán bằng nội soi, tiến hành thu thập các thông tin cần thiết cho nghiên cứu. kể đến chúng tôi điều trị bệnh nhân bằng Fluconazole 150mg uống mỗi ngày trong 14 ngày **hoặc** Nystatine 500.000 UI 2 viên x 3 mỗi ngày trong 14 ngày. Chọn lựa thuốc điều trị theo tình hình cung ứng của khoa Dược. Bệnh nhân được hẹn nội soi lần 2 sau một tháng để đánh giá kết quả. Chúng tôi chia kết quả điều trị làm hai nhóm dựa theo phân loại KODSI như sau:

- Khỏi, giảm: khi kết quả nội soi lần 2 không còn nấm hoặc giảm độ KODSI.

- Không khởi: giữ nguyên hoặc tăng độ KODSI so với nội soi lần nhất.

2.2. Cỡ mẫu:

Đây là dạng bệnh tương đối hiếm gặp, do đó chúng tôi dự kiến khảo sát trên 40-50 bệnh nhân được chẩn đoán bằng nội soi là viêm thực quản do nấm.

2.3. Đối tượng nghiên cứu:

Những bệnh nhân được chẩn đoán bằng nội soi là viêm thực quản do nấm được khám và điều trị tại khoa Nội Tiêu Hóa Huyết học BVĐKTT An Giang trong 6 tháng từ tháng 3/2016 đến tháng 9/2016.

2.4. Xử lý số liệu:

Bằng phần mềm thống kê STATA 10.0

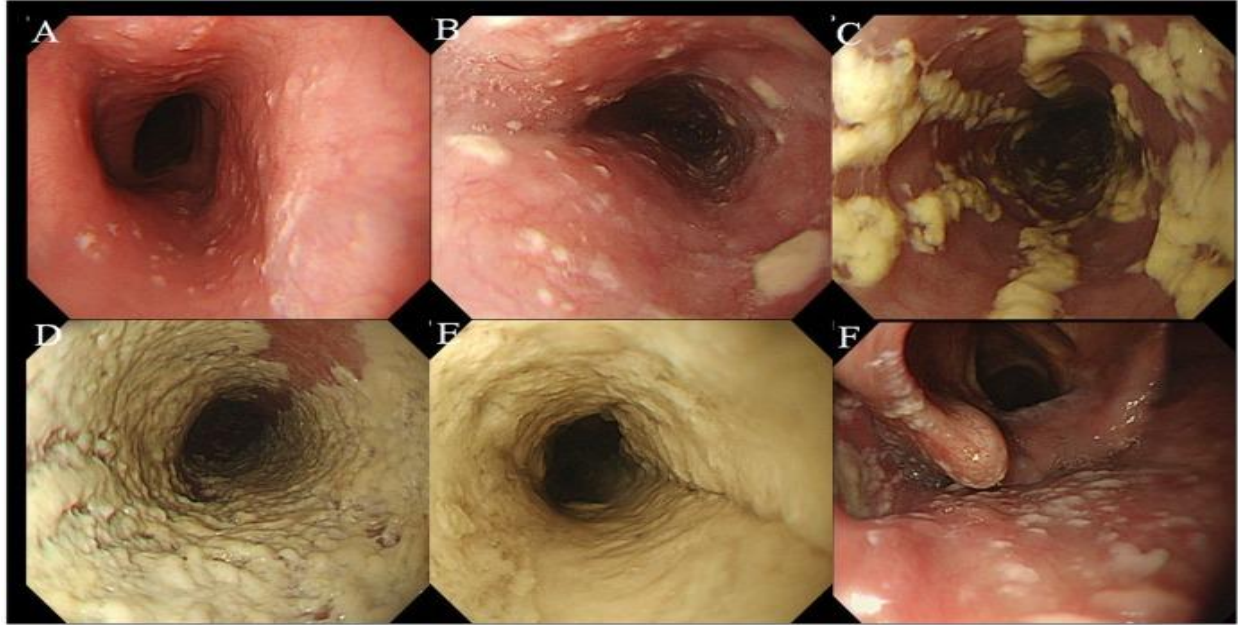
- Dùng lệnh tab1 khảo sát các biến định tính: giới, nghề nghiệp, lâm sàng, hình ảnh nội soi, yếu tố nguy cơ.
- Dùng phép kiểm χ^2 , tính OR, CI để đánh giá sự khác biệt về điều trị của hai loại thuốc kháng nấm hiện có của bệnh viện là Fluconazole và Nystatine.

2.5. Phân loại KODSI (6)(7):

Là phân loại viêm thực quản do nấm qua hình ảnh nội soi có 5 độ từ nhẹ đến nặng tương ứng lần lượt: A,B,C,D,E và F.

- A: Grade I có vài mảng trắng nhỏ hơn 2 mm không phù hay loét.
- B: Grade II có nhiều mảng trắng lớn hơn 2 mm không loét.
- C: Grade III những mảng trắng hình nốt, đường thẳng hội tụ nhau.
- D: Grade IV hình ảnh của độ C thêm màng nhầy dễ vỡ, thỉnh thoảng có nơi hẹp lòng thực quản.
- E: Mảng trắng xuất hiện, dày, đồng tâm, hẹp lòng thực quản.
- F: Nấm Candida miệng.

Phương tiện: máy nội soi OLYMPUS VIDEO V70



Hình 1: Phân độ KODSI

KẾT QUẢ

Qua nghiên cứu 55 bệnh nhân viêm thực quản do nấm được khám lâm sàng, nội soi lần 1, lần 2 và điều trị bằng thuốc kháng nấm tại khoa Nội Tiêu hóa – Huyết học BVĐKTT An Giang trong 6 tháng từ tháng 3/2016 đến tháng 9/2016, chúng tôi có kết quả như sau:

3.1. Đặc điểm chung:

- Về giới: Nam có 42 bệnh nhân chiếm tỉ lệ 78%, nữ có 13 bệnh nhân chiếm tỉ lệ 22%. Nhận xét nam nhiều hơn nữ.
- Về tuổi:

<i>Giá trị</i>	<i>Tổng số</i>	<i>Trung bình</i>	<i>Độ lệch chuẩn</i>	<i>Nhỏ nhất</i>	<i>Lớn nhất</i>
Tuổi	55	50,2	14,6	20	87

Bảng 1. Tuổi bệnh nhân

Nhận xét: tuổi trung bình là 50,2 nghiêng về lứa tuổi trung niên.

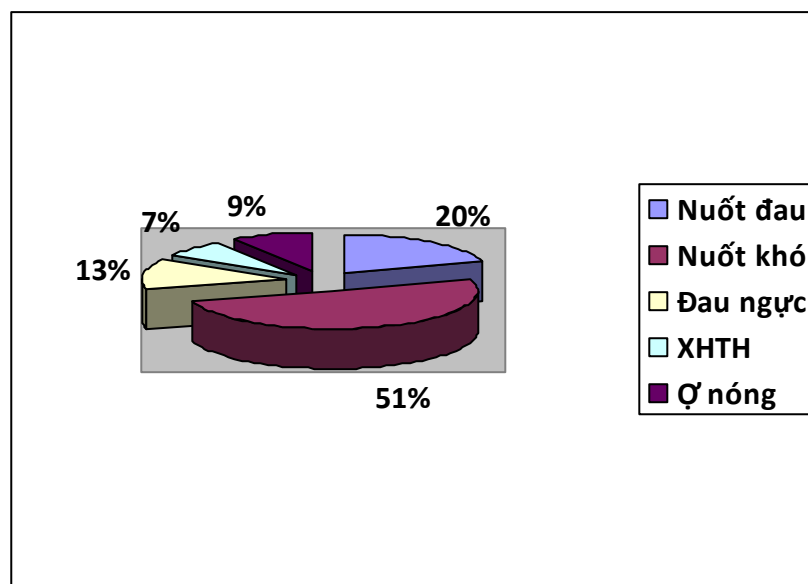
- Về nghề nghiệp:

<i>Nghề nghiệp</i>	<i>Số lượng (n)</i>	<i>Tỉ lệ (%)</i>
Nông dân	25	45,5
Già	14	25,5
Công nhân viên	8	14,6
Nội trợ	6	10,9
Học sinh	2	3,5

Bảng 2. Nghề nghiệp

Nhận xét: nông dân chiếm tỉ lệ nhiều nhất (45,5%).

3.2. Lâm sàng:



Hình 2. Đặc điểm lâm sàng viêm thực quản do nấm

Nhận xét: triệu chứng nuốt khó (dysphagia) chiếm tỉ lệ cao nhất 51%, xuất huyết tiêu hóa thấp nhất 7%.

3.3. Phân độ KODSI nội soi lần thứ nhất (trước điều trị):

<i>KODSI và bệnh lý dạ dày</i>	<i>Số lượng (BN)</i>	<i>Tỉ lệ (%)</i>
A	20	36,4
B	25	45,5
C	9	16,4
D	1	1,8
E	0	0
F	0	0

Bảng 3. Phân độ KODSI nội soi lần thứ 1

Nhận xét: Độ B chiếm tỉ lệ nhiều nhất 25 bệnh nhân, độ D có 1 bệnh nhân, hai độ E và F không có bệnh nhân nào.

3.4. Phân độ KODSI nội soi lần thứ hai (sau điều trị):

<i>KODSI</i>	<i>Số lượng (BN)</i>	<i>Tỉ lệ (%)</i>
A	7	12,7
B	4	7,3
C	0	0
D	1	1,8
Bình thường (khỏi)	43	78,2

Bảng 4. Phân độ KODSI nội soi lần thứ 2

Nhận xét: nội soi về bình thường sau điều trị là 43 bệnh nhân (78,2%), độ D còn 1 bệnh nhân.

3.5. Tổn thương nội soi kèm theo

<i>Tổn thương nội soi kèm theo</i>	<i>Số lượng (BN)</i>	<i>Tỉ lệ (%)</i>
Viêm dạ dày	44	80,0
Loét dạ dày, tá tràng	8	14,6
Bình thường	3	5,4

Bảng 5. Tổn thương nội soi kèm theo

3.6. Yếu tố nguy cơ:

<i>Yếu tố nguy cơ</i>	<i>Số lượng (BN)</i>	<i>Tỉ lệ (%)</i>
PPI	32	58,2
Kháng sinh	6	11
Đái tháo đường	5	9
Corticoid	3	5,4
Suy thận mãn	1	1,8
Xơ gan	1	1,8

Bảng 6. Yếu tố nguy cơ

Nhận xét: Dùng thuốc PPI chiếm tỉ lệ nhiều nhất 58,2%, suy thận mãn và xơ gan có tỉ lệ thấp nhất là 1,8%, có 7 BN không có yếu tố nguy cơ.

3.7. Điều trị

<i>Điều trị</i>	<i>Khởi giảm (BN)</i>	<i>Không khởi (BN)</i>	<i>Tỉ lệ thành công (%)</i>	<i>OR</i>	<i>CI (95%)</i>	<i>P</i>
Fluconazol	32	2	94			
Nystatin	18	3	86	2,67	0,27 – 34,1	0,29
Cộng	50	5				

Bảng 7. Điều trị

Nhận xét: Tỉ lệ khởi, giảm của Fluconazole là 94%, của Nystatine là 86%, giữa hai nhóm không có sự khác biệt thống kê với P là 0,29, OR = 2,67 với CI (95%) = 0,27 – 34,1.

BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, qua khảo sát 55 ca viêm thực quản do nấm chủ yếu xảy ra ở giới nam (78%), tuổi trung bình là 50,2 (trung niên), là lứa tuổi có khả năng mắc những bệnh mãn tính hơn lứa tuổi thanh niên tương tự nghiên cứu của Javed Yakoob (52,4 tuổi),

Yuta Takahashi (60,3tuổi) (4)(7) . Nông dân là đối tượng gặp nhiều nhất (45,5%), điều này chưa lý giải được vì cỡ mẫu nhỏ (55 BN) và thời gian thu thập mẫu ngắn.

Đặc điểm lâm sàng ghi nhận được chủ yếu là hai triệu chứng nuốt đau và nuốt khó. Đôi khi, viêm thực quản do nấm được phát hiện một cách tình cờ ở người không có triệu chứng, những triệu chứng thường gặp là nuốt khó, nuốt đau ít nổi bật hơn (4)(5)(9). Triệu chứng ở thực quản có thể từ nuốt khó ở mức độ nhẹ đến nuốt đau nhiều ảnh hưởng đến ăn uống làm BN có thể bị mất nước (9), trong nghiên cứu này không gặp trường hợp nào như vậy. Nếu triệu chứng nuốt đau trầm trọng hơn, nổi bật hơn nuốt khó, thì phải xem xét đến nguyên nhân khác ngoài nấm như nhiễm virus, loét thực quản vô căn (iEU) đặc biệt ở những BN AIDS (9). Trong viêm thực quản do nấm, triệu chứng nuốt khó thường gặp nhất, nhiều nghiên cứu đã ghi nhận điều này (1)(4)(5)(6)(7); nghiên cứu chúng tôi cũng có kết quả tương tự. Những triệu chứng khác như ợ nóng, đau sau xương ức, xuất huyết tiêu hóa, sốt chiếm tỉ lệ thấp hơn (4)(5). Ngoài những triệu chứng trên, đau thượng vị do bệnh dạ dày kèm theo có tỉ lệ cao cũng là một trong những nguyên nhân để BN đến khám bệnh.

Nếu dựa vào triệu chứng đơn thuần rất khó phân biệt viêm thực quản do nấm với những nguyên nhân khác của viêm thực quản mà phải dựa vào nội soi (5).

Nội soi là phương pháp chẩn đoán hữu hiệu viêm thực quản do nấm từ nhẹ đến nặng thậm chí ngay ở những người không có biểu hiện triệu chứng tiêu hóa và những người không có nấm miệng (6). Wilcox CM cũng đồng quan điểm như trên xem nội soi là phương pháp chẩn đoán viêm thực quản do nấm chính xác nhất (9). Trong nghiên cứu này, hình ảnh nội soi lần thứ nhất theo phân độ KODSI lần lượt từ cao đến thấp là độ B nhiều nhất (45,5%), độ A (36,4%), độ C (16,4%), độ D (1,8%) không có độ E và độ F nghĩa là nhiễm nấm đa số ở mức độ nhẹ (Kodsi's grade I,II), chỉ có một trường hợp là nặng độ D (Kodsi's grade III). Vì mẫu thu thập phần lớn là BN ngoại trú tại phòng khám Tiêu hóa của khoa (44 BN), chỉ có 11 BN là nội trú, hơn nữa, mẫu này không bao gồm BN nhiễm HIV. So Nishimura ghi nhận có 33 BN ở mức độ nhẹ (grade I/II) và 29 BN ở mức độ nặng (grade III/IV) trong 62 BN bị viêm thực quản do nấm, đối tượng nghiên cứu

của tác giả là dân số nhiễm HIV đang điều trị kháng virus nên số BN nặng gần tương đương với số BN nhẹ (6). Vì thế, kết quả chúng tôi rất ít BN nặng. Bên cạnh hình ảnh nhiễm nấm, chúng tôi còn nhận thấy những bệnh lý dạ dày, tá tràng kèm theo với tỉ lệ cao (bảng 5), do đó triệu chứng đau thượng vị có tỉ lệ tương ứng. Yuta Takahashi nhận thấy trong 211 BN viêm thực quản do nấm có 166 BN có bệnh lý dạ dày, tá tràng kèm theo như viêm dạ dày, loét dạ dày, loét tá tràng, ung thư dạ dày chiếm tỉ lệ 79% (7). Kết quả của chúng tôi tương tự như vậy.

Kết quả nội soi lần thứ hai sau khi kết thúc điều trị 1 tháng cho thấy giảm số lượng và giảm độ nặng KODSI (bảng 4), tỉ lệ BN có thực quản hết nấm là 78,2%. Tuy vậy, vẫn còn một BN nặng ở mức D thì không thay đổi, thuốc kháng nấm đường uống không có tác dụng đối với BN này cần thay đổi thuốc.

Về yếu tố nguy cơ, chúng tôi ghi nhận như bảng 6, tỉ lệ có dùng thuốc PPI (ức chế bơm proton) chiếm tỉ lệ cao nhất (58,2%). Điều này cũng phù hợp với nhận xét trên, tỉ lệ BN có bệnh lý dạ dày tá tràng kèm theo là cao (94,6%), nhiều BN đến khám không phải vì triệu chứng thực quản mà vì bệnh lý dạ dày tá tràng. Có những nghiên cứu cho thấy PPIs làm giảm acid dịch vị, hàng rào hữu hiệu ngăn ngừa vi sinh vật xâm nhập, khi giảm acid dịch vị góp phần tạo điều kiện thuận lợi cho xâm nhập của nấm Candida (3). Chocaro et al cho thấy giữa 51 BN viêm thực quản do nấm và 102 người chứng thì việc sử dụng PPIs có liên quan với viêm thực quản do nấm (2). Qua nghiên cứu này, chúng ta cần phải tránh lạm dụng PPIs. Ngoài ra, những BN có bệnh carcinoma, đái tháo đường type II, dùng corticoids, dùng kháng sinh phổ rộng trước đó cũng là yếu tố nguy cơ thường gặp của viêm thực quản do nấm (4). Kết quả của chúng tôi tương tự như vậy (bảng 6).

Về điều trị, ưu tiên dùng các thuốc kháng nấm dạng uống cho những trường hợp nhẹ, dùng đường tiêm truyền tĩnh mạch chỉ dành cho trường hợp kháng trị hoặc không thể dùng đường uống (9). Các thuốc kháng nấm tác động toàn thân như dẫn xuất nhómazole (clotrimazole, ketoconazole, fluconazole, itraconazole) được chỉ định điều trị viêm thực quản do nấm từ nhẹ đến nặng (trên BN ghép tạng, nhiễm HIV – AIDS, giảm bạch

cầu hạt) (8)(9). Một số nghiên cứu gợi ý rằng fluconazole có hiệu quả hơn ketoconazole trong điều trị viêm thực quản do nấm ở BN AIDS. Kháng sinh nhóm polyen như amphotericin và nystatin cũng có hiệu quả tốt trong điều trị nấm, nhưng nystatine có hiệu quả cao trong điều trị nấm miệng hơn là viêm thực quản do nấm (9). Hiệu quả điều trị của fluconazole khoảng 80% (9). Trong nghiên cứu chúng tôi, có 34 BN điều trị bằng fluconazole và 21 BN bằng nystatin. Kết quả tỉ lệ giảm khối của fluconazole và nystatin lần lượt là 94% và 86%. Sự khác biệt về kết quả điều trị giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê với $P = 0,29$, $OR = 2,67$, CI là $0,27 - 34,1$. Javed Yakoob et al nhận thấy trong 51 BN viêm thực quản do nấm có 43 BN (84,3%) điều trị bằng nystatin và 8 BN (15,7%) bằng fluconazole (vì fluconazole đặc tiền nên chỉ có một số ít BN được dùng thuốc) thì không có BN nào thất bại với hai thuốc này (4). Do đó, cả hai loại thuốc fluconazole và nystatin đều có hiệu quả tốt trong điều trị viêm thực quản do nấm.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 55 BN viêm thực quản do nấm tại khoa Nội Tiêu hóa - Huyết học Bệnh viện đa khoa trung tâm An Giang chúng tôi nhận thấy như sau: về lâm sàng triệu chứng nuốt khó chiếm tỉ lệ cao nhất 45,5%, về hình ảnh nội soi đa số thuộc nhóm nhẹ (Grade I, II), có 1 trường hợp là nặng (Grade IV), về yếu tố nguy cơ việc sử dụng PPIs trước đó chiếm tỉ lệ nhiều nhất (58,2%), về điều trị cả hai thuốc fluconazole và nystatine có hiệu quả tương tự, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $P = 0,29$, $OR = 2,67$, CI là $0,27 - 34,1$.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Asayama N et al, *Relationship between clinical factors and severity of esophageal candidiasis according to Kodsi's classification*, Dis Esophagus. 2014 Apr;27(3):214-9.
2. Chocarro Martinez A, et al. Risk factors for esophageal candidiasis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2000;19: 96–100.
3. Giannella RA, Broitman SA, Zamcheck N, *Influence of gastric acidity on bacterial and parasitic enteric infections. A perspective*. Ann Intern Med. 1973;78: 271–276.
4. Javed Yakoob et al, *Candida esophagitis: Risk factors in non-HIV population in Pakistan*, World J Gastroenterol. 2003 Oct 15; 9(10): 2328–2331.
5. O'Rourke A, *Infective oesophagitis: epidemiology, cause, diagnosis and treatment options*, Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.2015 Dec;23(6):459-63.
6. So Nishimura et al, *Factors Associated with Esophageal Candidiasis and Its Endoscopic Severity in the Era of Antiretroviral Therapy*, PLoS One. 2013; 8(3): e58217. Published online 2013 Mar 26. doi: 10.1371/journal.pone.0058217
7. Yuta Takahashi et al, *Long-Term Trends in Esophageal Candidiasis Prevalence and Associated Risk Factors with or without HIV Infection: Lessons from an Endoscopic Study of 80,219 Patients*, PLoS One. 2015; 10(7): e0133589. Published online 2015 Jul 24. doi: 10.1371/journal.pone.0133589.
8. Wilcox CM, Karowe WM, *Esophageal infections: etiology, diagnosis, and management*, Gastroenterologist, 1994 Sep;2(3):188-206.
9. Wilcox CM, Esophageal infections and disorders associated with acquired immunodeficiency syndrome, Yamada's Textbook of Gastroenterology, Sixth Edition, 2016, Ltd. Published 2016 by John Wiley & Sons, p 938-941.