

1.8. VIÊM LOÉT GIÁC MẠC DO NẤM

1. Triệu chứng lâm sàng

1.1. Cơ năng

- Khởi phát âm ỉ.
- Đỏ, xốn, đau nhức thường nhiều vào ban đêm gần sáng.
- Chảy nước mắt, sợ ánh sáng, nhìn mờ.

1.2. Thực thể

- Mi mắt sưng.
- Kết mạc cương tụ rìa.
- Thâm nhiễm giác mạc dạng trắng xám với các triệu chứng đặc hiệu:
 - + Bờ thâm nhiễm lông vũ.
 - + Bề mặt gồ cao, cấu trúc thô.
 - + Sắc tố bề mặt.
 - + Tổn thương vệ tinh: cạnh và tách rời ổ thâm nhiễm chính.
 - + Hoại tử nhu mô gây mỏng giác mạc.
 - + Vòng miễn dịch: trắng đục quanh ổ loét cách ổ loét bằng một khoảng giác mạc trong.
- Thâm nhiễm giác mạc có xu hướng lan rộng hơn vùng khuyết mô với các triệu chứng không đặc hiệu:
 - + Mảng nội mô: xuất tiết mặt sau giác mạc màu trắng đục.
 - + Mủ tiền phòng: dạng hình vòm và tái tạo nhanh

2. Phân độ viêm loét giác mạc do nấm: “Kích thước ổ loét là tiêu chuẩn bắt buộc trong phân độ nặng của viêm loét giác mạc”

Hình thái	Độ 1	Độ 2	Độ 3
Vị trí	Ngoại vi	Trung tâm hoặc cạnh trung tâm	Trung tâm hoặc cạnh trung tâm
Kích thước ổ thâm nhiễm	<2 mm	2 – 6 mm	≥ 6 mm
Thâm nhiễm	1/3 nhu mô nông	2/3 nhu mô giữa	Đến 1/3 nhu mô sâu
Phản ứng tiền phòng	Nhẹ	Trung bình hay nặng, xuất tiết fibrin	Nặng, mủ tiền phòng

Nguồn: Duane's Ophthalmology (2013 edition)

3. Tiêu chuẩn chẩn đoán:

Dựa vào lâm sàng và các kết quả cận lâm sàng (soi tươi, nhuộm Gram, vi khuẩn nuôi cấy và định danh phương pháp thông thường – vi khuẩn kháng thuốc định tính, PCR).

4. Nguyên nhân

- Tác nhân:
 - + Nấm men: Nhóm *Candida*
 - + Nấm sợi: Nhóm *Aspergillus*, *Fusarium*, *Penicillium*.
- Yếu tố nguy cơ:
 - + Chấn thương: Nông nghiệp (lúa văng, cây quệt,...), đeo kính áp tròng,...
 - + Biến chứng từ mi mắt: Nhiễm trùng mi, hờ mi...
 - + Giác mạc mắt cảm giác hoặc sẹo cũ, khô mắt.
 - + Do bệnh toàn thân: Sử dụng corticoid kéo dài hoặc ức chế miễn dịch, người già, tiểu đường, suy giảm miễn dịch.
 - + lạm dụng thuốc tê, corticoid, kháng sinh nhỏ mắt kéo dài.
 - + Phẫu thuật giác mạc trước đó, viêm giác mạc kéo dài do HSV/HZV.

5. Chẩn đoán phân biệt

- Viêm loét giác mạc do vi khuẩn.
- Viêm loét giác mạc do virus Herpes không đáp ứng điều trị hoặc lâm sàng không điển hình.
- Viêm loét giác mạc do: *Amip (Acanthamoeba)*, Microsporidia, Pythium...

6. Cận lâm sàng**6.1 Bệnh phẩm**

Mô giác mạc, dịch tiền phòng, dịch pha lê thể, kính áp tròng và hộp đựng kính nếu bệnh nhân có đeo kính áp tròng.

6.2 Các phương pháp cận lâm sàng

- Xét nghiệm vi sinh: Vi nấm soi tươi

Lưu ý:

- + Khi ổ thâm nhiễm khuyết biểu mô dọa thủng hoặc thủng: Lấy bệnh phẩm tại phòng mổ.
- + Khi thâm nhiễm nhu mô sâu: Dùng chỉ Vicryl 8.0 lấy bệnh phẩm tại phòng mổ.
- + Tìm tác nhân đồng nhiễm, bội nhiễm: Vi khuẩn nuôi cấy và định danh bằng phương pháp thông thường, vi khuẩn kháng thuốc định tính.
- Sinh thiết giác mạc: Khi thâm nhiễm nhu mô sâu hoặc mô giác mạc bệnh lý sau ghép giác mạc
 - + Soi tươi: Nấm sợi, nấm men.
 - + Nuôi cấy, kháng sinh đồ.
- PCR: Sang thương không điển hình và/hoặc không đáp ứng điều trị.

- Sử dụng kính hiển vi đồng tiêu rất có giá trị trong chẩn đoán VLGM do nấm sâu.
- Đôi khi các xét nghiệm đều âm tính, nhưng bệnh vẫn tiến triển và cần ghép giác mạc điều trị để chẩn đoán và điều trị.

7. Chỉ định nhập viện

7.1. Chỉ định điều trị ngoại trú

Viêm loét giác mạc độ 1 hoặc độ 2

7.2. Chỉ định điều trị nội trú

- Viêm loét giác mạc độ 3
- Viêm loét giác mạc độ 2 biến chứng thủng >2mm hoặc bệnh nhân không có điều kiện tái khám thường xuyên.

8. Điều trị

8.1. Nội khoa

8.1.1. Thuốc dùng tại mắt:

- Các thuốc thường được sử dụng là:
 - + Nhóm polyenes là nhóm kháng nấm phổ rộng: Natamycin 5% (ưu thế cho nấm sợi), Amphotericin B 0.15% (ưu thế nhóm *Candida*).
 - + Nhóm azoles: Voriconazole 1%, Fluconazole 0.2%, Itraconazole 1%, Miconazole 1%, Posaconazole 4%...
- Thuốc sử dụng đầu tay là Natamycin 5%. Nếu không đáp ứng trên lâm sàng, thay bằng Amphotericin B 0.15% trong trường hợp nhiễm *Aspergillus* hoặc *Candida*; thay hoặc phối hợp thêm nhóm Azoles, thay bằng Amphotericin B phối hợp với Azoles (Voriconazole).
- Các thuốc kháng nấm nhỏ mỗi giờ trong tuần đầu, sau đó nếu diễn tiến lâm sàng đáp ứng thì giảm liều dần đến mức thấp nhất là 4 lần/ngày cho đến khi lành sẹo.
- Thời gian điều trị thường dài, trung bình 4-6 tuần.
- Kháng sinh phổ rộng nếu có nhiễm trùng phối hợp.

8.1.2. Thuốc toàn thân:

Dùng trong VLGM sâu, nặng, đáp ứng không tốt với thuốc nhỏ; viêm lan đến củng mạc; viêm nội nhãn.

- Ketoconazole 200mg:
 - + Hiệu quả với nhóm *Aspergillus*, *Candida*, ít hiệu quả với *Fusarium*
 - + Liều dùng 200mg x 2 lần /ngày.
- Itraconazole 100mg:
 - + Hiệu quả với nhóm *Aspergillus*, *Candida*, không hiệu quả với *Fusarium*
 - + Liều dùng 200 - 400mg x 1 lần/ngày.
- Fluconazole 150mg:
 - + Hiệu quả với nhóm *Aspergillus*, *Candida*, không hiệu quả với *Fusarium*

- + Liều dùng 100-400mg x 1 lần /ngày.
- Posaconazole: uống 200mg x 3 ngày.
- Voriconazole: uống 200-400 mg chia làm 2 lần/ngày (6mg/kg).

8.1.3. Điều trị phụ trợ

- Nhỏ Atropin 1% x 2 lần / ngày.
- Thuốc bảo vệ gan mật.
- Vitamin C nâng tổng trạng, giảm đau.
- Hạ nhãn áp: tăng nhãn áp, loét giác mạc thủng hoặc dọa thủng
- Giảm đau bằng Paracetamol và/hoặc kháng viêm không Steroid (Diclofenac, Ibuprofen...).
- Chống tiêu mô bằng Doxycyclin 0.1g 1 viên x 2 lần/ngày.

Chú ý:

- Thuốc kháng nấm nên uống vào giữa bữa ăn để được hấp thu tối đa.
- Làm xét nghiệm chức năng gan sau 3 tuần dùng kháng nấm uống.
- Điều trị phối hợp nếu có đồng nhiễm hoặc có bội nhiễm với các tác nhân khác.
- Điều chỉnh thuốc theo đáp ứng lâm sàng và kết quả cận lâm sàng.

Gợi ý sử dụng thuốc kháng nấm:

Thuốc		Đường dùng	Liều lượng	Hiệu quả chủ yếu
Polyenes	Amphotericin B	Nhỏ	0.05%-0.5%	Candida
	Natamycin	Nhỏ	2.5%- 5%	Fusarium, Aspergillus
Azoles	Ketoconazole	Nhỏ Uống	1%-2%, 200 -400 mg/ ngày	Candida Aspergillus
	Miconazole	Nhỏ Tiêm dưới kết mạc	1% 600-1200 mg/ ngày	
	Itraconazole	Nhỏ Uống	1% 200 -400mg/ ngày	Candida Aspergillus
	Fluconazole	Nhỏ Uống	0.5%-1% 100-400 mg/ ngày	Candida Fusarium, Aspergillus
	Posaconazole	Uống	200mg*3 ngày	Fusarium,
	Voriconazole	Nhỏ Uống	1%-2% 200 mg/ ngày	Candida Aspergillus

8.2. Ngoại khoa

8.2.1. Thủ thuật

- Cạo bề mặt ổ loét hoặc gọt bề mặt ổ loét: bề mặt ổ loét gồ, tùy theo đáp ứng điều trị có thể làm mỗi 24 - 48 giờ.
- Viêm loét giác mạc thâm nhiễm sâu nhu mô, tiến triển nặng, lan rộng: Tiêm kháng nấm nhu mô 0.05-0.1ml amphotericin B 0.05% (5-10 μ g/0.1ml) hoặc voriconazole 0.05% (50 μ g/0.1ml) quanh ổ loét.
- Tiêm dưới kết mạc cho những trường hợp loét giác mạc nặng, viêm lan đến củng mạc hoặc viêm nội nhãn. Nếu nghi ngờ nhiễm trùng lan đến tiền phòng hoặc dịch kính, có thể tiêm kháng nấm tiền phòng hoặc tiêm nội nhãn.

8.2.2. Phẫu thuật

- Dán keo: Ổ loét dọa thủng, nhuyễn giác mạc hoặc thủng có đường kính $\leq$ 2mm.
- Ghép bảo tồn (màng ối, giác mạc, giác củng mạc hoặc mảnh nhu mô): ổ loét có lỗ thủng $>$ 2mm.
- Rửa mủ tiền phòng:
 - + Mủ mặt sau giác mạc hoặc mủ tiền phòng nhiều gây tăng nhãn áp.
 - + Mủ mặt sau giác mạc hoặc mủ tiền phòng nhiều tiến triển gây dính vào mặt trước thể thủy tinh.
- Múc nội nhãn: loét giác mạc toàn bộ đau nhức có hoặc không kèm viêm mủ nội nhãn, ổ loét thủng rộng phôi tổ chức nội nhãn, loét giác mạc đau nhức trên mắt mất chức năng (thị lực mất chức năng nhận thức ánh sáng).
- Cắt bỏ nhãn cầu: ổ loét hoại tử giác mạc kèm viêm tổ chức hốc mắt, viêm mủ toàn nhãn, thị lực mất chức năng nhận thức ánh sáng.
- Cross-Linking:
 - + Là một phương pháp điều trị bổ sung có hiệu quả với viêm loét giác mạc nhu mô trước
 - + Hiệu quả của nó thông qua tác dụng diệt khuẩn của tia UVA, làm cứng giác mạc thông qua tương tác giữa riboflavin và tia UVA, đồng thời hủy các men collagenase được tạo ra do viêm, nhiễm trùng, tuy nhiên nếu giác mạc quá mỏng dưới 400 μ m nên thận trọng.
- Chỉ định ghép giác mạc điều trị: Cần xem xét tất cả các khía cạnh về giải phẫu (sự toàn vẹn nhãn cầu hay teo nhãn), điều trị (chống nhiễm trùng) và chức năng (thị lực):
 - + VLGM thủng hoặc dọa thủng $>$ 2mm.
 - + VLGM không đáp ứng với điều trị nội khoa.
 - + Nhiễm trùng hoặc nhuyễn mảnh ghép giác mạc.
 - + Dẫn phình phần trước nhãn cầu (anterior staphyloma).

- + VLGM lan tới vùng rìa hoặc ở giai đoạn nặng ($\geq 6\text{mm}$ và/hoặc lan vào 1/3 nhu mô sau giác mạc).

Chú ý:

- Trước phẫu thuật ghép giác mạc nên thực hiện siêu âm B để loại trừ viêm mù nội nhãn và bơm rửa lệ đạo để loại trừ viêm mù túi lệ.
- Kích thước mảnh ghép tốt nhất lớn hơn kích thước ổ thâm nhiễm ít nhất 1 mm.
- Nên rửa tiền phòng bằng Amphotericin B hoặc Voriconazole 50 $\mu\text{g}/0,1\text{ml}$.
- Thuốc kháng nấm sau mổ nên dùng ít nhất 3 tuần.
- Steroid nhỏ chỉ nên dùng sau khi đã kiểm soát được nhiễm trùng và sau khi dùng kháng nấm ít nhất 2 tuần đối với trường hợp ghép giác mạc. Có thể sử dụng Cyclosporin A hoặc Tacrolimus thay thế.
- Có thể thực hiện phối hợp các phẫu thuật khác: Lấy thủy tinh thể, cắt mộng chu biên, dán keo nếu viêm giác mạc bệnh nhân mỏng hoặc nhuyễn.
- Điều trị kết hợp bệnh lý toàn thân (nếu có) có liên quan đến VLGM.

9. Theo dõi

- Tái khám bệnh nhân tùy theo diễn tiến và mức độ nặng của nhiễm trùng.
- Tiến triển bệnh: Loét tiến triển nặng hoặc lành sẹo.
- Đáp ứng điều trị khi có giảm các triệu chứng: Đau, cương tụ kết mạc, loét biểu mô hoặc thâm nhiễm, mù tiền phòng. Giảm đau là dấu hiệu đầu tiên của đáp ứng điều trị. Với thâm nhiễm sâu có thể cần điều trị kéo dài từ vài tuần đến vài tháng.
- Lưu ý: Khi dùng thuốc nhỏ kháng nấm tại chỗ kéo dài có thể gây độc bề mặt nhãn cầu. Đáp ứng viêm do độc tính của thuốc có thể gây nhầm lẫn với nhiễm trùng kéo dài. Nếu nghi ngờ do độc tính của thuốc, và khi thuốc đã dùng đủ, ít nhất 4-6 tuần, nên ngưng điều trị và theo dõi thật sát bệnh nhân vì nguy cơ loét tái phát.
- Biến chứng: Thủng giác mạc, viêm màng bồ đào, viêm mù nội nhãn, tăng áp thứ phát.
- Tiêu chuẩn xuất viện:
 - + Hết đau hoặc đau ít.
 - + Cương tụ rìa giảm.
 - + Bề mặt thâm nhiễm sạch, bờ biểu mô hóa.
- Tái khám hàng tuần.
- Tái khám ngay khi có dấu hiệu nặng: Mất sưng đỏ nhiều, đau nhức, khó mở mắt, chảy nước mắt nhiều, viêm loét giác mạc tiến triển nhanh, cấp hoặc biến chứng thủng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bagheri N., Wajda N. Brynn, Calvo C., Durrani A. (2017). The Wills Eye Manual: Office and Emergency Room Diagnosis and Treatment of Eye Disease (7th edition). Chapter 4: Cornea, 142-5.
2. Mannis M.J, Holland E.J (2017). Cornea: Fundamentals, Diagnosis and Management (4th edition). Chapter 80: Fungal Keratitis , 2334-56.
3. Bowling B. (2020). Kanski's Clinical Ophthalmology: a systematic approach (9th edition). Chapter 7: Cornea, 216-8.
4. Bộ Y tế (2015). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh về mắt.

