

1.9. VIÊM LOÉT GIÁC MẠC DO VIRUS HERPES

1. Triệu chứng lâm sàng

1.1. Cơ năng

- Mắt đỏ, đau, cảm giác dị vật, chảy nước mắt, giảm thị lực, chói sáng.
- Có thể có màng bóng nước trên da mi, tiền sử có thể tái phát nhiều lần. Thường bị một mắt.

1.2. Thực thể

- Tại da mi, bờ mi: mụn nước trong trên nền hồng ban, tiến triển đóng vảy, lành không để lại sẹo (trừ khi có bội nhiễm), thường bị một bên (khoảng 10% viêm da mi do HSV nguyên phát bị hai bên). Tái phát thường chỉ ở bờ mi, một số trường hợp có viêm giác mạc sau đó.
- Kết mạc: cương tụ, phản ứng hạt cấp một bên, có thể kèm loét kết mạc dạng cành cây hoặc bản đồ.
- Triệu chứng giác mạc có thể quan sát thấy trên biểu mô, nhu mô, nội mô, tùy theo thể bệnh (xem trong phần phân loại).
- Có thể giảm cảm giác giác mạc, phản ứng tiền phòng (thường nhẹ). Khi lành vết loét để lại sẹo dưới biểu mô là màng mờ đục nhẹ.

2. Phân loại bệnh lý và triệu chứng thực thể

Phân loại Viêm giác mạc do HSV

Thể bệnh	Dấu hiệu
A. Viêm giác mạc biểu mô	Bờ vết loét là nơi các tế bào biểu mô chứa vi-rút bị phù, bắt thuốc nhuộm xanh lissamine và hồng bengal. Đáy ổ loét bắt thuốc nhuộm fluorescein.
- Dạng bọt, chấm	
- Dạng cành cây	Loét biểu mô dạng đường, mỏng, phân nhánh với tận cùng mỗi nhánh có đầu phình dạng bọt tròn
- Dạng bản đồ	Rộng, dạng bản đồ hay amib, bờ có phân nhánh dạng cành cây
- Loét rìa	Nằm sát rìa lặn cận với mạch máu rìa, thâm nhiễm nhu mô trước giác mạc
B. Bệnh lý giác mạc khiếm dưỡng thần kinh	Tổn thương khuyết biểu mô dạng chấm, dạng xoắn, bắt màu nhuộm Fluorescein, đường tăng sinh biểu mô mạn tính, hoặc sang thương loét vô trùng có bờ ổ khuyết cuộn gờ, trơn lồi, hình tròn hoặc bầu dục, vị trí thường ở vùng khe mí, không nhuộm hồng bengal, nhu mô phía dưới hơi đục, và mỏng dần

C. Viêm nhu mô	
- Viêm nhu mô miến dịch (viêm mô kẽ)	Phù nhu mô khu trú hoặc đa ổ, lắng đọng dạng hạt mặt sau giác mạc khu trú điển hình, có thể kèm tăng nhãn áp, không kèm hoại tử và tân mạch.
- Viêm nhu mô hoại tử	Thâm nhiễm trắng đục nhiều ổ hoặc lan tỏa trong nhu mô, có hoặc không có khuyết biểu mô, kèm viêm, mỏng dần nhu mô và tân mạch, có thể có mũ tiền phòng, tăng nhãn áp. Cần loại trừ bội nhiễm nấm hoặc vi khuẩn.
D. Viêm nội mô	
- Dạng đĩa	Lắng đọng sau giác mạc, phù nhu mô kế cận hoặc phù biểu mô, viêm mỏng mắt
- Dạng đường	
- Lan tỏa	

3. Tiêu chuẩn chẩn đoán

Chẩn đoán chủ yếu dựa trên lâm sàng.

4. Nguyên nhân

- Herpes simplex vi-rút tuýp 1 là chủ yếu.
- HSV tuýp 2: chủ yếu trên trẻ sơ sinh nhiễm từ mẹ bị HSV sinh dục, một số nhỏ ở người lớn có hành vi nguy cơ trong quan hệ tình dục.

5. Chẩn đoán phân biệt

- Viêm loét giác mạc do nấm: xem phác đồ VLGM do nấm.
- Viêm giác mạc trong bệnh mắt do Herpes zoster: viêm da bóng nước đau nhức phân bố theo thần kinh V1 hoặc V2, không qua đường giữa, cành cây do VZV có thể không có bóng ở tận cùng, không bắt màu fluorescein, qua giai đoạn sau là mảng nhầy gỗ.
- Tróc biểu mô giác mạc tái phát: tổn thương biểu mô khi hàn gắn đường khớp có dạng cành cây, tróc biểu mô tái phát ở bệnh nhân loạn dưỡng giác mạc dạng lưới có thể khuyết dạng bản đồ.
- Viêm giác mạc giả cành cây do Acanthamoeba: tiền sử có đeo kính áp tròng, mức độ đau nhiều hơn mức độ viêm, bệnh kéo dài, sang thương biểu mô gỗ.
- Khác: Tyrosinemia tuýp II, bệnh Fabry.

6. Cận lâm sàng

Chẩn đoán thường dựa trên lâm sàng, tuy nhiên trong trường hợp nghi ngờ thì thực hiện các cận lâm sàng sau:

- Soi tươi: loại trừ nhiễm nấm.
- Cạo bờ ổ loét giác mạc hoặc đáy bóng nước trên da nhuộm Giemsa, soi thấy đại bào đa nhân, dùng để loại trừ bội nhiễm vi trùng, không giúp phân biệt HSV

với các tác nhân thuộc họ Herpes, hoặc lấy bệnh phẩm làm ELISA để chẩn đoán xác định HSV.

- Nuôi cấy vi-rút: là tiêu chuẩn vàng, dùng tăm bông vô trùng phết sang thương giác mạc, kết mạc, hoặc da (bóng nước đã làm vỡ), lưu trữ trong môi trường chuyên chờ vi-rút.
- Định lượng kháng thể HSV: kháng thể thường tăng trong trường hợp nhiễm nguyên phát nhưng không tăng khi tái phát. Nếu kháng thể âm tính thì giúp loại trừ viêm giác mạc nhu mô do HSV. Kháng thể dương tính không có giá trị đặc hiệu vì tỷ lệ phơi nhiễm HSV trong dân số rất cao.
- PCR sang thương biểu mô hoặc dịch tiền phòng có độ nhạy và đặc hiệu cao.

7. Chỉ định nhập viện

7.1. Chỉ định điều trị ngoại trú

- Đa số các trường hợp

7.2. Chỉ định điều trị nội trú

- Viêm loét giác mạc có biến chứng thủng trên 2 mm.

8. Điều trị

8.1. Nội khoa

Bảng 1: Các thuốc kháng vi-rút ⁽¹⁾

Tại chỗ	Liều điều trị	Liều phòng ngừa
Acylovir 3%, mỡ	Tra 5 lần/ngày	Tra 2-3 lần/ngày
Ganciclovir 0,15% mỡ	Tra 5 lần/ ngày, đến khi lành biểu mô. Sau đó 3 lần/ngày, 1 tuần	Tra 2-3 lần/ngày
Đường uống	Liều điều trị	Liều phòng ngừa
Acylovir 0,2g - 0,4g - 0,8g	0,4g x 5 lần/ngày, 10 ngày	0,4g x 2 lần/ngày, 12 tháng
Valacyclovir 0,5g - 1g	0,5g x 3 lần/ngày hoặc 1g x 2 lần/ngày, 10 ngày	0,5g x 1 lần/ngày
Valganciclovir 0,45g	0,45g x 2 lần/ngày, 21 ngày	0,45g 1 lần/ngày
Famciclovir 0,125g - 0,25g - 0,5g	0,25g x 3 lần/ngày, 10 ngày	

8.1.1. Tồn thương da mi

- Thuốc mỡ acyclovir 5% thoa da 5 lần/ngày dù chưa được chứng minh hiệu quả. Các thuốc dùng ngoài da thì không được dùng trên mắt.
- Thuốc mỡ kháng sinh (tobramycin 0,3%, oflovid 0,3%...) tra 2 lần/ngày phòng ngừa bội nhiễm.
- Chườm ấm hoặc lạnh vùng da bị tổn thương 3 lần/ngày hoặc khi cần thiết.
- Các thuốc điều trị 7-14 ngày cho đến khi hết triệu chứng.

8.1.2. Bệnh lý viêm kết mạc

- Thuốc mỡ acyclovir 3%, gancilovir 0,15% x 5 lần/ngày. Ngưng thuốc sau 7-14 ngày, nếu không đáp ứng cần đánh giá lại.

8.1.3. Bệnh lý biểu mô giác mạc

- Thuốc mỡ acyclovir 3%, gancilovir 0,15% tra liên tục điều trị (bảng 1), trong khoảng 10-14 ngày. Giảm liều sau khi lành biểu mô (5-7 ngày), và ngưng sau đó 1 tuần.
- Thuốc uống kháng vi-rút: acyclovir 0,4g, valacyclovir 0,5g, famciclovir 0,25g uống liên tục điều trị (bảng 1), thay thế hoặc hỗ trợ thuốc kháng vi-rút mỡ tra. Kháng vi-rút uống liên tục điều trị được khuyến nghị phối hợp trong các trường hợp bệnh nhân tuân thủ điều trị kém, không đáp ứng với thuốc nhỏ/tra tại chỗ trên bệnh nhân suy giảm miễn dịch (ghép tạng, điều trị ung thư, AIDS), trẻ nhỏ, người cao tuổi, viêm móng mắt không đáp ứng steroid, nhiễm HSV nguyên phát.
- Kháng sinh nhỏ phổ rộng phòng ngừa, nhỏ 4 lần/ngày.
- Thắt lẹo rìa: điều trị như trên, thêm corticoid tại chỗ sau khi đã khởi đầu điều trị với kháng vi-rút tại chỗ vài ngày, giảm liều nhanh.
- Liệt thể mi: nhỏ Atropin sulfat 1% x 2 lần/ngày, nếu có phản ứng tiền phòng hoặc chói sáng.
- Cạo biểu mô giới hạn: có thể phối hợp với điều trị tại chỗ khi đáp ứng kém với thuốc kháng vi-rút, thực hiện trên vùng biểu mô bị tổn thương.
- Nâng tổng trạng, giảm đau, hạ nhãn áp (nếu có).
- Không dùng corticoid trừ khi có tình trạng viêm nhu mô đi kèm.
- Nếu loét biểu mô không lành sau 2 tuần thì có thể nghi ngờ bội nhiễm (vi khuẩn, amip...), bệnh nhân không tuân thủ tốt, ngộ độc biểu mô do thuốc, hoặc kháng thuốc kháng vi-rút đang sử dụng. Cần phân biệt với bệnh lý biểu mô đã hàn gắn do HSV, có thể xuất hiện sau 2 tuần dùng thuốc, để tránh nhầm lẫn với tình trạng không đáp ứng điều trị và tiếp tục dùng thuốc kháng vi-rút liều cao, sang thương trong trường hợp này có dạng cành cây nhưng không nhuộm fluorescein.

Xử trí: Nếu nghi ngờ bội nhiễm cần thực hiện xét nghiệm vi sinh. Ngộ độc thuốc hoặc bệnh lý giác mạc khiếm dưỡng thần kinh cần ngưng thuốc kháng vi-rút tại chỗ và tăng dinh dưỡng. Nếu kháng thuốc thì cần đổi loại thuốc kháng vi-rút khác cơ chế.

8.1.4. Viêm nhu mô giác mạc

- Viêm giác mạc nhu mô miễn dịch:
 - + Nhỏ liệt thể mi: atropin sulfat 1% x 2 lần/ngày.
 - + Nhỏ steroid (như prednisolone 1% hoặc loteprednol 0,5%) từ 4 lần/ ngày đến mỗi 2 giờ tùy theo mức độ bệnh. Hạ liều steroid chậm mỗi 1-2 tuần tùy

theo đáp ứng lâm sàng, cho đến liều tối thiểu đủ để kiểm soát viêm. Tránh hạ liều nhanh và ngưng đột ngột. Thời gian điều trị tùy vào mỗi cá thể, tối thiểu 10 tuần theo khuyến cáo nghiên cứu HEDS.

- + Đối với viêm nhẹ có thể không nhỏ steroid nếu bệnh nhân không từng dùng steroid trước đó do bệnh có thể tự giới hạn.
- + Steroid uống có lợi ích trong các trường hợp viêm nhu mô miến dịch nặng, viêm nội mô dạng đĩa hoặc lan tỏa nặng, viêm nội mô dạng đường, viêm mống mắt, trường hợp có khuyết biểu mô kèm phản ứng miến dịch rõ thì dùng dạng uống ưu thế hơn nhỏ tại chỗ. Có thể dùng liều Prednisone 40 mg đến 60 mg/ngày, giảm liều nhanh.
- + Kháng vi-rút phòng ngừa: Thuốc mỡ acyclovir 3% hoặc ganciclovir 0,15% tra liều phòng ngừa (bảng 1); hoặc uống acyclovir 0,4g, valacyclovir 0,5g liều phòng ngừa (bảng 1). Thuốc được sử dụng kéo dài đến khi ngưng hoặc hạ liều steroid còn < 1 giọt/ngày.
- + Nâng tổng trạng, giảm đau, hạ nhãn áp (nếu có tăng nhãn áp). Tránh dùng hạ nhãn áp prostaglandin vì có nguy cơ tái phát viêm giác mạc và viêm màng bồ đào.
- Viêm giác mạc nhu mô hoại tử:
 - + Điều trị giống viêm giác mạc nhu mô miến dịch thể nặng.
 - + Ưu tiên hàng đầu là phải chẩn đoán và điều trị tình trạng khuyết biểu mô và bội nhiễm vi khuẩn với thuốc nhỏ hoặc thuốc mỡ kháng sinh.
 - + Thuốc kháng vi-rút uống.
 - + Nâng tổng trạng, giảm đau, hạ nhãn áp (nếu có tăng nhãn áp hoặc dọa thủng).
 - + Trường hợp biến chứng thủng có thể dán keo, ghép màng ồi hoặc ghép giác mạc bảo tồn.

8.1.5. Bệnh lý giác mạc khiếm dưỡng thần kinh

- Bệnh lý giác mạc khiếm dưỡng thần kinh: do giảm cảm giác giác mạc hoặc do độc thuốc kháng vi-rút tại chỗ (khuyết dai dẳng hoặc tiến triển nặng khi đang điều trị với thuốc). Tiến triển có thể gây nhuyễn và thủng giác mạc.
- Điều trị chủ yếu là dinh dưỡng và ngừa bội nhiễm
 - + Ngưng thuốc kháng vi-rút tại chỗ.
 - + Nước mắt nhân tạo: thuốc nhỏ không chất bảo quản, thuốc mỡ tra.
 - + Kháng sinh phổ rộng dự phòng nhỏ 4 lần/ngày.
 - + Cạo biểu mô cuộn dày tại bờ ổ loét.
 - + Đặt kính tiếp xúc bằng mắt hoặc kính cứng mạc.
 - + Nhỏ huyết thanh tự thân.
 - + Khác: nút điểm lệ, phủ màng ồi, khâu cò.

Lưu ý:

- Kháng vi-rút uống liều phòng ngừa (bảng 1), khuyến cáo với các trường hợp viêm biểu mô tái phát từ 2 lần trong năm trở lên, và nhóm bệnh nhân sau ghép giác mạc xuyên có tiền căn nhiễm HSV trước đó. Kháng vi-rút uống phòng ngừa lâu dài (lên tới 1 năm) giúp ngừa các đợt viêm nội mô do HSV sau này.
- Trong viêm nhu mô, nghiên cứu HEDS chỉ ra uống acyclovir phối hợp với steroid và kháng vi-rút tra tại chỗ không đem lại lợi ích. Tuy nhiên mỡ acyclovir không ngấm qua biểu mô nguyên vẹn cũng như có nguy cơ độc biểu mô, do đó một số quan điểm điều trị vẫn sử dụng acyclovir uống phòng ngừa phối hợp thay thế thuốc tại chỗ và không được ngưng thuốc cho đến khi ngưng điều trị steroid.
- Valacyclovir có mức độ sinh khả dụng cao hơn acyclovir. Có một số bằng chứng cho rằng famciclovir dễ dung nạp hơn acyclovir khi bệnh nhân có tác dụng phụ với acyclovir như nhức đầu, mệt mỏi, rối loạn tiêu hóa. Cần thận trọng trên bệnh nhân nhiễm HIV vì có thể gây ban xuất huyết do giảm tiểu cầu và hội chứng ure huyết.
- Thuốc kháng vi-rút uống khi dùng cần được kiểm tra chức năng gan, thận trên bệnh nhân có nguy cơ.
- Steroid nhỏ chống chỉ định trong các trường hợp có viêm giác mạc biểu mô nhiễm trùng. Nên loại trừ nhiễm trùng bằng kết quả nuôi cấy.
- Nếu loét diễn tiến sâu hơn, xuất hiện ổ thâm nhiễm mới hoặc phản ứng/mủ tiền phòng tăng lên, cân nhắc nghi ngờ bội nhiễm.

8.2. Phẫu thuật

- Xem phần điều trị phẫu thuật ngoại khoa trong viêm loét giác mạc do vi khuẩn.
- Ghép giác mạc quang học: ghép xuyên hoặc ghép lớp trước sâu (DALK) được chỉ định khi sẹo giác mạc yên từ 6 tháng đến 1 năm trở lên, và ảnh hưởng nhiều đến thị lực, trước đó nên thử dùng kính áp tròng cứng thấm khí (RGP lens) và nước mắt nhân tạo tích cực để cải thiện bề mặt nhãn cầu.

9. Theo dõi

- Đánh giá bệnh nhân từ 2-7 ngày để đánh giá đáp ứng điều trị và sau đó mỗi 1 đến 2 tuần, dựa vào dấu hiệu lâm sàng, đặc biệt là viêm giác mạc nhu mô hoại tử cần theo dõi sát: kích thước ổ loét, bờ thâm nhiễm, độ sâu thâm nhiễm, phản ứng tiền phòng, độ phù giác mạc, nhãn áp.
- Tái khám ngay khi có dấu hiệu nặng: mắt sưng đỏ nhiều, đau nhức, khó mở mắt, chảy nước mắt nhiều, viêm loét giác mạc tiến triển nhanh, cấp hoặc biến chứng thủng.

Bảng 2: Chỉ định dùng corticosteroids và kháng vi-rút trong điều trị các thể HSV ⁽³⁾

Không corticosteroids
• Viêm kết mạc do HSV • Viêm giác mạc biểu mô • Viêm nhu mô miễn dịch nhẹ, không dùng steroid trước đó • Viêm nội mô nhẹ, không dùng steroid trước đó • Viêm nội mô lan tỏa nhẹ, không dùng steroid trước đó • Bệnh lý khiếm dưỡng thần kinh giác mạc không viêm
Corticosteroids tại chỗ
• Viêm giác mạc rìa • Viêm nhu mô miễn dịch trung bình • Viêm nội mô trung bình • Viêm nội mô lan tỏa trung bình • Bệnh lý khiếm dưỡng thần kinh giác mạc có viêm • Viêm mống thể mi hoặc viêm vùng bề trung bình
Uống corticosteroids (phối hợp nhỏ tại chỗ)
• viêm nhu mô hoại tử • viêm nhu mô miễn dịch nặng • viêm nội mô hình đĩa nặng • viêm nội mô lan tỏa nặng • tất cả các trường hợp viêm nội mô dạng đường • viêm mống thể mi hoặc viêm vùng bề nặng
Kháng vi-rút tại chỗ
• Viêm bờ mi • viêm kết mạc do HSV • Viêm giác mạc biểu mô • Viêm nhu mô hoại tử • Phòng ngừa khi đang nhỏ steroid điều trị viêm nhu mô
Kháng vi-rút uống
• nhiễm HSV nguyên phát • Viêm giác mạc biểu mô • Bệnh nhân suy giảm miễn dịch • Trẻ nhỏ • Bệnh nhân tái phát nhiều lần • Bệnh nhân mất độc nhất • Một số trường hợp chọn lọc của viêm nội mô lan tỏa nặng • Một số trường hợp chọn lọc của viêm mống thể mi hoặc viêm vùng bề nặng

- Viêm nội mô dạng đường
- Viêm nhu mô hoại tử
- Trẻ em kháng trị với kháng vi-rút tại chỗ
- Điều trị phối hợp khi dùng thuốc nhỏ steroid ở bệnh nhân có tiền sử nhiễm hsv tại mắt
- Phòng ngừa ở viêm biểu mô tái phát nhiều lần
- phòng ngừa quanh phẫu thuật tại mắt hoặc ghép giác mạc ở bệnh nhân có tiền sử nhiễm HSV.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. American Academy of Ophthalmology. Basic and Clinical Science Course (2022-2023). Section 8: External Disease and Cornea, 284-298.
2. Bagheri, Nika; Wajda, B.N (2017). The Wills Eye Manual: Office and Emergency Room Diagnosis and Treatment of Eye Disease (7 th edition). Chapter 4: Cornea, 149-155.
3. Mannis M.J, Holland E.J (2017). Cornea: Fundamentals, Diagnosis and Management (4 th edition). Chapter 77: Herpes Simplex Keratitis, 2211-84.
4. White M.L, Chodosh J (2014). Herpes Simplex virus Keratitis: A treatment guideline.

