

Bs. Nguyễn Thị Thùy Nhung

CÁC LOÀI CHROMOBACTERIUM

Chromobacterium violaceum là một tác nhân gây bệnh hiếm gặp nhưng có thể gây nhiễm trùng huyết đe dọa tính mạng với các áp xe di căn. Vi sinh vật này thường sống trong đất và nước ở các vùng nhiệt đới và cận nhiệt đới. Hầu hết các trường hợp nhiễm bệnh gặp ở người đều đến từ Đông Nam Á, mặc dù đã có hơn 35 trường hợp được báo cáo tại Hoa Kỳ, gần như tất cả đều từ khu vực Đông Nam (chủ yếu là Florida). Các trường hợp cũng đã được báo cáo tại Úc và Nam Mỹ. Mặc dù thường không được coi là vi sinh vật thường trú của đường tiêu hóa người, *C. violaceum* đã được tìm thấy trong phân của 3 trong số 65 trẻ em được lấy mẫu phân để nuôi cấy khi nhập viện tại một bệnh viện ở Atlanta.

Nhiễm trùng *C. violaceum* xảy ra ở trẻ sơ sinh, trẻ em và người lớn, hầu như luôn vào các tháng mùa hè và thường sau khi da bị tổn thương tiếp xúc với nước bẩn ô nhiễm (thường là nước tù đọng) hoặc đất. Hai trường hợp xảy ra sau khi suýt chết đuối. Các triệu chứng bao gồm đau tại vị trí nhiễm trùng, sốt, buồn nôn, nôn mửa, đau bụng và tiêu chảy. Viêm mô tế bào tại chỗ, mụn mủ, loét có đáy hoại tử hoặc viêm hạch bạch huyết thường xuất hiện trước khi có bệnh chứng nhiễm trùng toàn thân. Số nhiễm khuẩn phát triển nhanh chóng, cũng như viêm phổi và áp xe nội tạng liên quan đến gan, lách và phổi.

Biểu hiện lâm sàng này có thể bệnh nhân với Melioidosis - phổ biến hơn nhiễm trùng do *C. violaceum* ở Đông Nam Á, nơi có hai bệnh đều là bệnh đặc hữu. Tỷ lệ tử vong đối với các trường hợp được báo cáo ở Hoa Kỳ là khoảng 60%. Các biểu hiện đã được báo cáo bao gồm nhiễm trùng đường tiết niệu, viêm kết mạc, viêm mô tế bào hạch máu, nhiễm trùng huyết kèm áp xe trước cổ họng, nhiễm trùng huyết giấm bạch cầu trung tính, viêm tủy xương, áp xe não, viêm màng não, nhiễm trùng huyết sấm và viêm tắc tĩnh mạch chèn ép trong. Cũng có một vài trường hợp tiêu chảy liên quan đến *C. Violaceum* đã được báo cáo trong y văn nhi khoa. Một báo cáo từ Brazil với một trường hợp được xác nhận và hai trường hợp nghi ngờ - anh chị em ruột là cộng ca bệnh nhiễm trùng *C. violaceum* nghi ngờ đều liên quan đến một nguời lây chung. Nhiễm trùng *C. violaceum* phải phân biệt với bệnh nhân bệnh nhân mắc bệnh u hạt mãn tính (CGD), nhưng các trường hợp bệnh cũng có thể xảy ra ở những người ký ức gần như bình thường. Có vẻ như tỷ lệ sống sót cao hơn ở những người mắc CGD so với bệnh nhân không có rối loạn chức năng bạch cầu trung tính. Điều này có thể phần ánh sáng thêm vào cho việc lập kế hoạch nghiên cứu vì nhiễm trùng *C. violaceum* có thể là biểu hiện ban đầu của CGD, và chẩn đoán CGD chỉ được xác lập sau khi bệnh nhân hồi phục khỏi nhiễm trùng. Số liệu hạt glucose-6-phosphate

dehydrogenase của bạch cầu đa nhân trung tính và rời khỏi chu kỳ năng lượng trung tính cũng xuất hiện ở một bệnh nhân 3 tuổi đã tử vong do nhiễm trùng huyết *C. violaceum*. Chẩn đoán được thực hiện bằng cách nuôi cấy máu, dịch áp xe hoặc dịch tiểu da.

Hầu hết các chủng vi khuẩn được sản sinh ra sắc tố chuyển oxy hóa, violacein, tạo cho các khuẩn lạc phát triển trên môi trường rắn trong đĩa nuôi cấy khi u khí có màu tím đen và bề mặt vi sinh vật chuyển đổi stress oxy hóa do đáp ứng của ký chủ đối với nhiễm trùng.

Violacein có thể gây ra hiện tượng apoptosis trong các dòng tế bào bạch cầu và đang được nghiên cứu như một tác nhân điều trị tiềm năng. Màu sắc có thể biến đổi khi nuôi cấy lâu hơn sau khi đã bắt đầu điều trị. Tính đặc hiệu cao của *C. violaceum* trong các bệnh nhiễm trùng nghiêm trọng cho là do hệ thống tín hiệu type III (T3SS). Các protein liên quan T3SS được tìm thấy trong *C. violaceum* thúc đẩy sự xâm nhập vào các tế bào biểu mô không thực bào, thoát khỏi thực bào trong các tế bào biểu mô thực bào, gây tổn thương tế bào gan và có thể thúc đẩy sự sống sót bên trong tế bào. Các protein tác động cũng hoạt hóa phản ứng viêm của hệ miễn dịch bẩm sinh, giúp loại bỏ hiệu quả vi khuẩn xâm nhập bằng cách giải phóng chúng khỏi tế bào và tế bào gan, nơi chúng chứa tác động của enzyme NADPH oxidase của bạch cầu trung tính. Đây là lý do tại sao những người thiếu hụt enzyme NADPH oxidase của bạch cầu trung tính, như trường hợp hiếm gặp bệnh CGD, dễ bị nhiễm trùng *C. Violaceum*.

Các loài kháng sinh có hoạt tính mạnh nhất chống lại *C. violaceum* thường bao gồm fluoroquinolone, chloramphenicol, tetracycline, trimethoprim-sulfamethoxazole, imipenem và gentamicin. Ureidopenicillin thường có hiệu quả, nhưng tình trạng kháng cephalosporin khá phổ biến. *C. violaceum* cũng kháng colistin. Mặc dù aztreonam là sản phẩm tự nhiên của một số chủng *C. violaceum*, nhưng hầu hết các chủng phân lập lâm sàng đều nhạy cảm với chủng này. Do tính chống nhiễm khuẩn của bệnh nhiễm trùng, diễn biến thường nhanh chóng và tử vong cao, liệu pháp kháng sinh tối ưu vẫn chưa được xác định. Ciprofloxacin là kháng sinh có hoạt tính mạnh nhất trên invitro, và gần đây có những báo cáo trường hợp điều trị thành công bằng fluoroquinolone, thường kết hợp với các thuốc khác. Trong một loạt ca bệnh gồm 132 bệnh nhân, hầu hết những người sống sót sau nhiễm trùng này đều được điều trị bằng aminoglycoside,

fluoroquinolone hoặc carbapenem. Tình trạng tái phát đã xảy ra hơn 2 tuần sau khi hoàn thành điều trị và khi bắt đầu, có lẽ là do nhiễm trùng còn sót lại. Trimethoprim-sulfamethoxazole, doxycycline hoặc ciprofloxacin dùng uống đã được sử dụng sau 2 đến 4 tuần điều trị bằng các loài kháng sinh tĩnh mạch khác, và phác đồ dùng thuốc tiếp tục trong vài tuần đến vài tháng để ngăn ngừa tái phát. Kháng sinh ngăn ngừa được những người mắc bệnh, như xảy ra trong giai đoạn sau kháng sinh của liệu pháp lâm sàng, đã được chứng minh là làm tăng các yếu tố đặc hiệu liên

quan đến cơ thể người bệnh, bao gồm sự sản xuất violacein, sản xuất chitinase và hình thành màng sinh học.

Chromobacterium haemolyticum, một loài được mô tả vào năm 2008, đã được báo cáo là nguyên nhân gây nhiễm trùng huyết, viêm trực tràng đi kèm với viêm phổi, viêm cân hoành sườn Hoa Kỳ, Nhật Bản và Thái Lan. Có bằng chứng về việc tiếp xúc với nguồn nước trong hai trường hợp. *C. haemolyticum* khác với *C. violaceum* chỗ nó không có sắc tố và có hoạt tính tan máu β mạnh trên thực phẩm máu cừu. Mặc dù cũng có sự khác biệt trong một số phản ứng sinh hóa, việc xác định nhiễm *C. haemolyticum* với *C. violaceum* không sắc tố vẫn xảy ra với các hệ thống sinh hóa và quang phổ khối MALDI-TOF hiện có; việc giải trình tự gen 16S rRNA là cần thiết để xác định chính xác. Nhìn chung, *C. haemolyticum* kháng thuốc hơn *C. violaceum*, với MIC cao hơn đối với hầu hết các loại thuốc. *C. haemolyticum* có hoạt tính gây tan máu đáng kể đối với hồng cầu người và cừu. Trình tự gen số bộ gen một chủng phân lập lâm sàng cũng tiết lộ một số yếu tố độc lực tiềm tàng chưa được xác định. Các chủng phân lập thông thường nhạy cảm với fluoroquinolone và kháng với kháng sinh β-lactam.

CÁC LOÀI OCHROBACTERUM

Các sinh vật được đây được gọi là nhóm CDC Vd và các nhóm *Achromobacter* A, C và D đã được đổi tên thành *Ochrobacterum anthropi*. Các nghiên cứu cho thấy *Achromobacter* nhóm C và một số chủng nhóm A thuộc về một loài riêng biệt hiện được gọi là *O. Intermedium*. Vi khuẩn *O. anthropi* đã được tìm thấy trong môi trường và các nguồn lâm sàng. Các báo cáo đã công bố cho thấy vi sinh vật này là một tác nhân gây bệnh mới nổi, nhưng bệnh nhân suy giảm miễn dịch và tổn thương nhiễm trùng do vi sinh vật này gây ra có thể đang gia tăng.

Nhiễm trùng huyết liên quan đến catheter mới mô tả là loài nhiễm trùng phổ biến nhất liên quan đến *O. anthropi*. Vi sinh vật này đã làm ô nhiễm các sản phẩm sinh học, và là nguồn gốc của các đợt bùng phát. Năm trường hợp nhiễm trùng máu xảy ra ở bệnh nhân ghép tạng đã được truy tìm globulin kháng thể bào lympho T thể bệnh nhân khu. Phù hợp với độc lực thấp của vi sinh vật này, nhiễm trùng huyết đã hiếm gặp trong năm bệnh nhân suy giảm miễn dịch trong loạt nghiên cứu này mà không cần dùng kháng sinh. Ba bệnh nhân bệnh nhiễm trùng đường tiêu hóa do *O. anthropi* sau khi sinh thiết tuyến lách để kiểm tra hội chứng đau siêu âm qua trực tràng. Ba trường hợp viêm màng não sau phẫu thuật bệnh nhân phẫu thuật thần kinh được xác định là do các màng ngoài tim lây nhiễm xác chết có thể bệnh nhân trong quá trình xử lý. *O. anthropi* đã được phân lập từ nước máy tại một đơn vị huyết học liên quan đến một đợt bùng phát. Vi khuẩn này được báo cáo là gây nhiễm trùng huyết ở bệnh nhân chuyển nhận tạng, bệnh nhân AIDS, và người nhận ghép gan, cũng như gây viêm phúc mạc ở bệnh nhân đang điểu trị thủng tá tràng phúc mạc liên tục ngoại trú. Viêm não nhân do *Ochrobacterum* đã

xảy ra sau khi lây lan qua đường máu và sau phẫu thuật, bao gồm một số bệnh chín trùng hợp sau khi phẫu thuật lý thuyết và cấy ghép thực tế nhân tạo. Các trùng hợp nhiễm trùng khác được báo cáo bao gồm nhiễm trùng dây dẫn máy tạo nhịp tim, viêm nội tâm mạc van tim nhân tạo, áp xe tủy, áp xe vùng chậu bị nhiễm trùng ruột thừa, viêm cân hoành vị, viêm khớp nhiễm khuẩn và viêm sụn xương sau vết thương hợp. Vi khuẩn này cũng được tìm thấy trong mắt, nước tiểu, vết thương, phân, huyệt và âm đạo. Có một báo cáo trùng hợp duy nhất với *Ochrobactrum tritici* gây nhiễm trùng huyết và viêm túi mật. Vi khuẩn phân lập này đã được nhận định sai là *O. anthropi* bằng các phương pháp MALDI-TOF và xét nghiệm sinh hóa, trong khi việc xác định loài được thực hiện bằng phương pháp giải trình tự 16S rRNA. *O. intermedium* được mô tả là nguyên nhân hiếm gặp gây nhiễm trùng, bao gồm nhiễm trùng huyết, áp xe ổ bụng, viêm nội nhân và một số trùng hợp viêm nội tâm mạc nhiễm trùng.

Vi khuẩn *Ochrobactrum* spp. được coi là có đặc tính kỵ khí. Một nghiên cứu về các yếu tố được liệt kê trong các chủng phân lập từ lâm sàng, môi trường, đường vết và thực vật đã xác định được một số loài kỵ khí như các yếu tố được liệt kê, nhưng các yếu tố được liệt kê khác thường liên quan đến vi khuẩn gram âm lại không được tìm thấy.

O. anthropi và *O. intermedium* có mối quan hệ gần gũi với các loài *Brucella*. Các xét nghiệm sinh hóa thông thường và hình thái học như đường kính đường không đáng tin cậy và đường kính đường sai; tất nhiên, các hình thái học này cũng cung cấp như đường kính đường chỉ *O. anthropi* thường nhạy cảm với trimethoprim-sulfamethoxazole và

fluoroquinolone, cả hai đều nên được xem là liệu pháp điều trị ban đầu thích hợp. Các chủng phân lập có đặc điểm khác nhau với gentamicin, amikacin, netilmicin, imipenem và tetracycline và nhìn chung kháng với β -lactam, bao gồm hầu hết các cephalosporin và penicillin, ít nhất một phần là do sự hiện diện của β -lactamase AmpC.

Đã có báo cáo về trùng hợp thất bại khi điều trị bằng imipenem.

CÁC LOÀI CHRYSEOBACTERIUM VÀ ELIZABETHKINGIA

Các loài *Chryseobacterium* sinh sống trong đất và nước, và có thể được tìm thấy trong nhiều loại thực phẩm khác nhau. Chúng có thể được tìm thấy trong nguồn nước sinh hoạt đô thị mặc dù đã được khử trùng bằng clo duy trì và đã được phân lập từ môi trường biển như vi khuẩn, thường đi

kèm với các cảm mủu phân lập trên lâm sàng. Các loài *Chryseobacterium* là vi sinh vật có đặc tính kỵ khí, và sự hiện diện của chúng trong các mẫu bệnh phẩm lâm sàng thông thường là sự thông thường chứ không phải nhiễm trùng.

C. indologenes (trước đây là *Flavobacterium indologenes*) là loài được phân lập thông thường xuyên nhất nhiễm khi gây bệnh người. Hầu hết các trường hợp được công bố đều có nguồn gốc từ Đài Loan, với một vài trường hợp được báo cáo từ Úc, châu Âu, Ấn Độ và Hoa Kỳ. Phần lớn các trường hợp nhiễm trùng được báo cáo là nhiễm trùng mô mềm trong bệnh viện, và đôi khi sự bệnh nhân đã trải qua các thủ thuật xâm lấn và có các bệnh lý nền, chẳng hạn như ung thư, đái tháo đường, ghép tạng hoặc ghép tạng, hoặc sử dụng kháng sinh kéo dài. Các bệnh nhiễm trùng được báo cáo bao gồm nhiễm khuẩn huyết, viêm phổi liên quan đến máy thở, viêm mô mềm, viêm phúc mạc, nhiễm trùng liên quan đến thiết bị cấy ghép, nhiễm trùng tim mạch, nhiễm trùng đường mật, nhiễm trùng ống dẫn lưu tĩnh mạch-phức tạp, nhiễm trùng mắt, nhiễm trùng hệ thống kinh trung ương và nhiễm trùng vết mổ và vết bỏng. Nhiễm trùng thông thường có tỷ lệ tử vong cao.

Dựa trên dữ liệu phát sinh chủng loài và kiểu hình, *C. Meningosepticum* và *C. miricola* đã được xếp vào chi *Elizabethkingia* và hiện được biết đến với tên gọi *E. meningoseptica* và *E. Miricola*. Năm 2011, *E. anophelis* được mô tả là một loài mới. Các trường hợp nhiễm trùng người do *E. miricola* rất hiếm và bao gồm nhiễm trùng đường hô hấp và đường tiêu hóa, cũng như nhiễm trùng huyết, phần lớn liên quan đến catheter.

E. meningoseptica từ trước đến nay luôn là loài được phân lập thông thường xuyên nhất trong chi này và có ý nghĩa lâm sàng đáng kể trong một số trường hợp và khoảng hai phần ba số trẻ sơ sinh được phân lập. Nó liên quan đến các đợt bùng phát và các ca nhiễm trùng tại bệnh viện, viêm màng não sơ sinh là biểu hiện thông thường nhất của nhiễm trùng do *E. meningoseptica*, được biết là trẻ sinh non trong 2 tuần đầu. Các trường hợp case viêm màng não sơ sinh có liên quan đến nhiều nguồn khác nhau, bao gồm dung dịch nuôi cấy bệnh nhân dùng để rửa mắt, thiết bị hô hấp và ống thoát nước bệnh nhân.

Viêm màng não sơ sinh gây tử vong trong hơn một nửa số trường hợp, và áp xe não cùng các di chứng nghiêm trọng khác cũng phổ biến. Hầu hết các trường hợp nhiễm *E. meningoseptica* người lớn đều mắc phải trong bệnh viện và xảy ra ở những người suy giảm miễn dịch. Đường hô hấp là vị trí nhiễm trùng phổ biến nhất, và các đợt bùng phát có liên quan đến khí dung và ống thở máy bệnh nhân. Nhiễm khuẩn huyết là biểu hiện phổ biến thứ hai của nhiễm trùng *E. Meningoseptica*. Trong một số trường hợp nhiễm trùng máu liên quan đến thuốc gây mê bệnh nhân khu vực, tình trạng nhiễm khuẩn huyết chủ yếu thoát qua và các dấu hiệu nhiễm trùng toàn thân đã khỏi mà không cần điều trị kháng sinh đặc hiệu, chẳng hạn như đặc tính kỵ khí của vi sinh

Virus này là nguyên nhân. Vi khuẩn *E. meningoseptica* cũng gây ra viêm não mô cầu (bao gồm cả viêm não mô cầu van tim nhân tạo), viêm mô mắt, bệnh thủng, nhiễm trùng huyết sau bỏng da, áp xe da, viêm phúc mạc do lồng ruột và viêm não nhện. Các nguyên nhân nhiễm khác bao gồm bệnh viêm não nhiễm khuẩn trong thủng da, vết thương, vết thương thoát nước của bệnh nhân, vết thương của bệnh nhân, vết thương thông dạ dày, dụng cụ chèn vào catheter đường mật, bệnh chuyển đổi áp suất và dụng cụ sát trùng. Các bệnh nhiễm trùng bao gồm viêm mô mắt, bệnh viêm khớp nhiễm khuẩn, nhiễm trùng đường hô hấp mô phổi trong cấy ghép, viêm giác mạc và nhiễm khuẩn huyết khi không có bệnh lý nền đã được báo cáo.

E. anophelis được mô tả lần đầu tiên vào năm 2011 và được báo cáo là nguyên nhân gây viêm màng não ở trẻ sơ sinh vào năm 2013. Kể từ đó, một số ca nhiễm và đợt bùng phát bệnh đã được báo cáo, bao gồm cả đợt bùng phát năm 2015 - 2016 với 66 ca nhiễm được xác nhận trong phòng thí nghiệm ở 63 bệnh nhân tại Hoa Kỳ, chủ yếu ở Wisconsin, và một báo cáo riêng biệt với 12 mẫu phân lập từ 11 bệnh nhân ở Illinois. Hầu hết các chủng vi khuẩn được phân lập từ cấy máu và gây bệnh ở bệnh nhân lớn tuổi có bệnh nền.

Các loài *Chryseobacterium* và *Elizabethkingia* có thể dài, mảnh, hiếu khí và đôi khi có đường xoắn khi nhuộm Gram. Vi khuẩn *E. meningoseptica* có khả năng tạo màng sinh học, đặc biệt là trong môi trường giàu chất dinh dưỡng; các chủng tạo ra màng sinh học liên quan đến kết quả cấy kém. Phương pháp MALDI-TOF có thể hữu ích trong việc xác định các chủng *Elizabethkingia* đến cấp độ loài.

Các loài *Chryseobacterium* và *E. meningoseptica* kháng hầu hết các loại kháng sinh, và việc sử dụng thuốc không hiệu quả như là một phương pháp điều trị theo kinh nghiệm có thể góp phần đến đến kết quả cấy kém trong nhiễm trùng hô hấp nhiễm trùng. Kết quả xét nghiệm để nhận xét có thể khác nhau tùy thuộc vào phương pháp sử dụng; đặc biệt, phương pháp khuếch tán đĩa không đáng tin cậy, và nên sử dụng phương pháp vi pha loãng trong môi trường lỏng nếu có thể. Phương pháp khuếch tán theo gradient cũng đã được đề xuất như một giải pháp thay thế khi thử nghiệm một số loại kháng sinh.

Vi khuẩn *E. meningoseptica* và *Chryseobacterium* sản sinh ra β -lactamase và có khả năng kháng tự nhiên với hầu hết các loại β -lactam, bao gồm cả carbapenem và aztreonam. Khả năng kháng thuốc này ở *C. indologenes* được chứng minh là do enzyme β -lactamase phổ biến loại A CIA được mã hóa trên nhiễm sắc thể, ngoài ra còn có các biến thể metallo- β -lactamase loại B IND (IND-1 đến IND-7 và IND-2a). Ba gen β -lactamase đã được xác định trong *E. Meningoseptica*, một serine- β -lactamase loại D

CME gây kháng cephalosporin và hai metallo- β -lactamase phân nhóm không liên quan, BlaB (phân nhóm B1) và GOB (phân nhóm B3) có hoạt tính carbapenemase. *E. meningoseptica* là vi sinh vật duy nhất được ghi nhận có hai gen metallo- β -lactamase này và được mã hóa trên nhiễm sắc thể. Cefepime có hoạt tính kém đối với *E. meningoseptica* và chỉ có hoạt tính khiêm tốn đối với *C. Indolgenes*. Tigecycline và piperacillin-tazobactam có hoạt tính tương đương nhau đối với *E. meningoseptica*, với 88,5% số chủng phân nhóm nhạy cảm khi sử dụng nồng độ phân loại của FDA dành cho Enterobacteriaceae. Vi khuẩn *E. meningoseptica* thường kháng thuốc aminoglycoside, chloramphenicol, erythromycin và colistin. Các loại fluoroquinolone thường có hoạt tính in vitro, và sparfloxacin, clinafloxacin và levofloxacin có hoạt tính mạnh hơn một phần nào đó so với ciprofloxacin. Trong hai nghiên cứu, minocycline là tác nhân duy nhất có tác dụng chống lại tất cả các chủng *E. Meningoseptica*. Do nhạy cảm của doxycycline và trimethoprim-sulfamethoxazole thay đổi. Rifampin có tác dụng chống lại hầu hết các chủng và đã được sử dụng như một phần của liệu pháp phối hợp để loại bỏ nhiễm trùng dai dẳng. Vancomycin, dùng để ngăn chặn hoạt động kết hợp với các thuốc khác, bao gồm rifampin, hiệu quả trong điều trị viêm màng não ở trẻ sơ sinh. Trong một số trường hợp viêm màng não được điều trị thành công bằng vancomycin đã được báo cáo, nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của vancomycin là từ 8 đến 12 $\mu\text{g/mL}$. Tuy nhiên, hai nhóm nghiên cứu đã báo cáo rằng vancomycin không có hoạt tính in vitro (MIC từ 16 đến $<64 \mu\text{g/mL}$) và đặt câu hỏi về hiệu quả của vancomycin trong việc chống lại *E. Meningoseptica*. Do đó, không có phác đồ tiêu chuẩn nào cho nhiễm trùng *E. meningoseptica*, và việc điều trị nên dựa trên xét nghiệm để nhạy cảm để có thể hiệu quả đúng cách. Các phác đồ điều trị có thể bao gồm rifampin kết hợp với trimethoprim-sulfamethoxazole, một fluoroquinolone, minocycline hoặc piperacillin-tazobactam.

Tài liệu tham khảo

1. Mandell, Douglas, and Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases