

Chương 42. Corynebacterium

Mục lục

Chương 42. Corynebacterium.....	1
42.1. Giới thiệu	3
42.2. <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	4
42.3. Đặc điểm sinh học.....	4
42.3.1. Hình thái	4
42.3.2. Nuôi cấy.....	5
42.3.3. Phản ứng sinh hóa.....	7
42.3.4. Thành phần thành tế bào và cấu trúc kháng nguyên	8
42.3.5. Đặc tính khác.....	8
42.4. Đặc điểm gây bệnh	8
42.4.1. Yếu tố gây độc	8
42.4.2. Phát sinh bệnh bạch hầu	9
42.4.3. Miễn dịch của cơ thể chủ.....	11
42.4.4. Hội chứng lâm sàng.....	11
42.4.5. Phát hiện tại phòng thí nghiệm.....	15
42.4.6. Điều trị	19
42.4.7. Phòng ngừa và kiểm soát.....	20
42.5. Các loài Corynebacterium gây bệnh khác	21
42.5.1. <i>Corynebacterium ulcerans</i>	22
42.5.2. <i>Corynebacterium jeikeium</i> (Nhóm JK).....	22
42.5.3. <i>Corynebacterium urealyticum</i> (Nhóm D2)	22
42.5.4. <i>Corynebacterium pseudotuberculosis</i>	23
42.5.5. <i>Corynebacterium haemolyticum</i>	23
42.5.6. <i>Corynebacterium striatum</i>	23
42.6. Vi khuẩn dạng bạch hầu.....	24
42.7. Các giống Coryneform khác	24
42.7.1. <i>Arcanobacterium</i>	24

42.7.2.	<i>Oerskovia</i>	24
42.7.3.	<i>Brevibacterium</i>	24
42.7.4.	<i>Turicella</i>	25

42.1. Giới thiệu

Theo tiếng Hy Lạp, tên vi khuẩn Corynebacteria có lẽ xuất phát từ từ *koryne*, có nghĩa là gậy và *bacterion* có nghĩa là dạng que nhỏ. Corynebacteria là vi khuẩn có dạng hình que, Gram dương, hiếu khí hay kỵ khí tùy nghi, không di động và có enzyme catalase. Thành tế bào của khuẩn này có các thành phần gồm: arabinose, galactose, meso-diaminopimelic acid và mycolic acid chuỗi ngắn. Khuẩn này không hình thành bào tử hay phân nhánh giống như xạ khuẩn, nhưng trong quá trình tăng trưởng bình thường chúng lại có đặc điểm sắp xếp thành hình dạng bất định, dạng gậy hay dạng hình chữ V. Khi nhuộm Gram, quan sát thấy chúng sắp xếp theo dạng chuỗi ngắn hay lấp ráp thành cụm trông giống như ký tự tiếng Trung Hoa.

Giống Corynebacterium là nhóm vi khuẩn đa dạng bao gồm nhóm khuẩn gây bệnh cho động vật, nhóm gây bệnh cho thực vật và nhóm hoại sinh. Một số vi khuẩn corynebacteria là một phần trong hệ vi khuẩn bình thường của da, tuyến hô hấp trên và tuyến tiết niệu ở người. Giống Corynebacterium gồm 46 loài, trong số 46 loài này có ít nhất 30 loài liên quan đến bệnh ở người. Các loài *Corynebacterium* có thể gây bệnh cho người được tóm tắt ở Bảng 42.1. *Corynebacterium diphtheriae* là vi khuẩn gây bệnh bạch hầu ở người và cũng là loài được nghiên cứu nhiều nhất. Corynebacteria không gây bệnh bạch hầu được gọi là trực khuẩn bạch hầu. Ngày nay các trực khuẩn bạch hầu này được xem như là những vi khuẩn gây bệnh, nhất là ở những người bị suy giảm miễn dịch.

Bảng 42.1. Bệnh ở người do các loài *Corynebacterium*.

Vi khuẩn	Bệnh
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Bạch hầu (hô hấp và da); bệnh bạch hầu tại các vị trí khác như tai ngoài, mắt và niêm mạc sinh dục; viêm hầu và viêm nội mạc tâm
<i>Corynebacterium ulcerans</i>	Nhiễm trùng da; các tổn thương giống như bạch hầu như viêm hầu và bệnh hô hấp
<i>Corynebacterium jeikeium</i> (nhóm JK)	Nhiễm trùng vết thương, nhiễm trùng máu, nhiễm trùng vật dụng ngoài cơ thể như ống thông, bộ phận giả và

	viêm nội mạc tâm
<i>Corynebacterium urealyticum</i>	Nhiễm trùng đường tiết niệu
(nhóm D2)	
<i>Corynebacterium pseudotuberculosis</i>	Viêm valve màng trong tim bẩm sinh và valve thay thế, viêm phổi, áp se phổi, viêm khí - phế quản và viêm hạch bạch huyết mưng mủ
<i>Corynebacterium haemolyticum</i>	Viêm hầu
<i>Corynebacterium striatum</i>	Nhiễm trùng tuyến hô hấp
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	Viêm phổi, áp xe phổi, viêm khí - phế quản, viêm màng trong tim và viêm hạch bạch huyết

42.2. *Corynebacterium diphtheriae*

C. diphtheriae là loài quan trọng nhất gây bệnh bạch hầu. Bạch hầu là bệnh cấp tính ở tuyến hô hấp trên biểu hiện qua các triệu chứng viêm họng, sốt nhẹ và có màng dính trên amidan, hầu và/ hoặc mũi.

42.3. Đặc điểm sinh học

42.3.1. Hình thái

Về mặt hình thái, *C. diphtheriae* biểu hiện các đặc điểm sau:

(a). Chúng là trực khuẩn Gram dương, biểu hiện sự đa hình cực lớn và điều này quan sát được khi tiến hành nhuộm Gram.

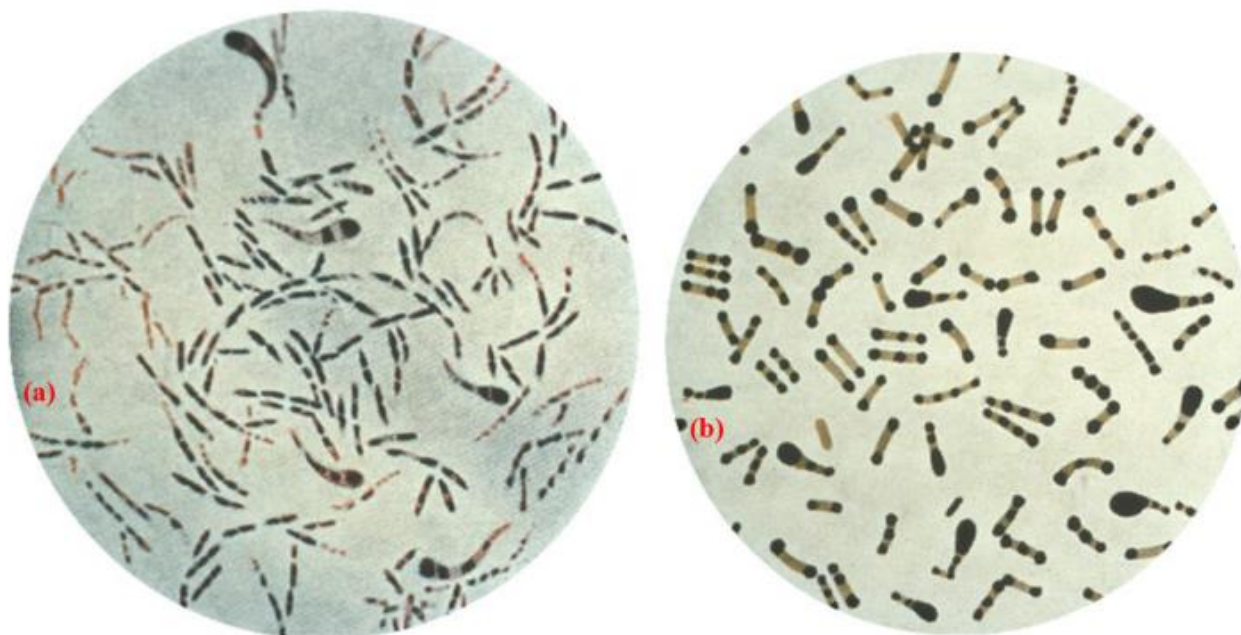
(b). Sau khi nhuộm Gram, *C. diphtheriae* xuất hiện ở dạng sắp xếp có đặc điểm trông giống như cọc hàng rào (palisade) hoặc ở dạng các tế bào riêng lẻ nằm sát bên nhau tạo thành góc nhọn cùng với các tế bào xếp với nhau hình thành chữ V và chữ L. Sự hình thành kiểu ký tự trông giống chữ Trung Hoa hay có kiểu sắp xếp kiểu chữ dạng tượng hình này được tạo ra là do sự chia tách không hoàn toàn của các tế bào con trong quá trình phân chia khi vi khuẩn tăng trưởng trong điều kiện không đủ dinh dưỡng như môi trường có trứng đông tụ hay huyết thanh đông tụ như môi trường Loeffler chẳng hạn.

(c). *C. diphtheriae* có kích thước 3 - 6 x 0,6 - 0,8 μm , hình dáng dạng mảnh khảnh, đầu cuối đôi khi bị phồng lên.

(d). Hầu hết khuẩn này có từ 2 - 3 hạt ở đầu cuối trương phồng lên (Hình 42.1), hạt này có màu đỏ tía khi nhuộm với chất nhuộm Loeffler kiềm xanh methylene. Phần còn lại của vi khuẩn không đồng dạng về màu sắc khi nhuộm với chất nhuộm này.

(e). Các hạt này còn được gọi là các hạt biến sắc (metachromatic granule), hạt Babe-Ernest hay là hạt volutin. Hạt biến sắc này là do phosphate trùng ngưng tích lũy, làm xuất hiện vòng hạt của vi khuẩn. Các hạt này có thể được chứng minh bằng kỹ thuật nhuộm chuyên biệt như sử dụng chất nhuộm Albert (Hình 42.1b), Neisser và Ponder.

(f). *C. diphtheriae* là vi khuẩn không di động và không tạo bào tử.



Hình 42.1. Hình dạng *Corynebacterium diphtheriae*, (a). Ảnh nhuộm Gram (b). Ảnh nhuộm Albert (CDC).

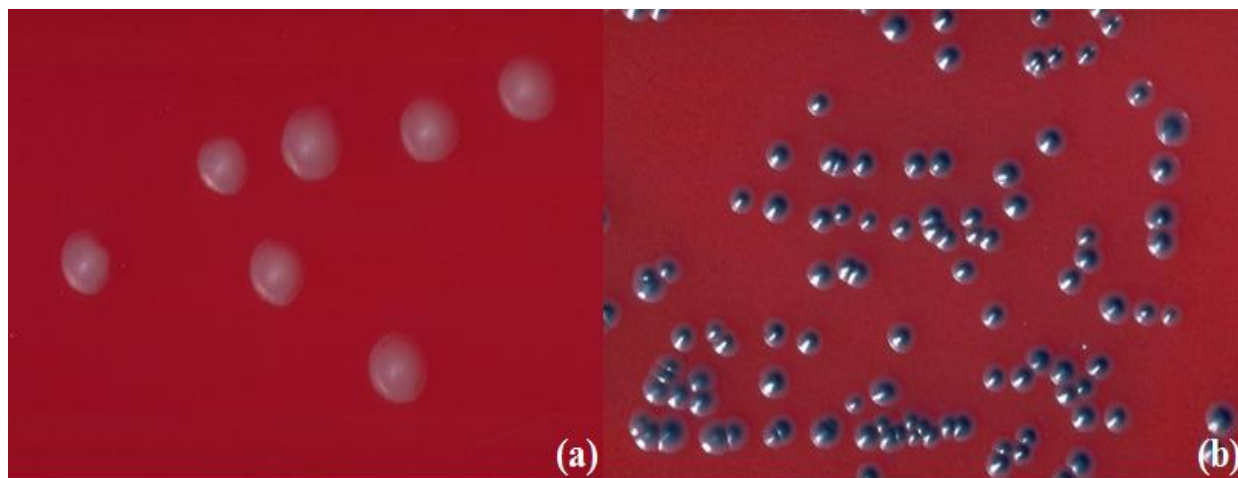
42.3.2. Nuôi cấy

C. diphtheriae là vi khuẩn hiếu khí và kỵ khí tùy nghi nhưng tăng trưởng tốt nhất trong điều kiện hiếu khí. Điều kiện tối thích để khuẩn này tăng trưởng là ở 37°C và pH trong khoảng 7,2 - 7,4 trên môi trường giàu máu, huyết thanh và trứng.

(1). Trên môi trường thạch nghiêng Loeffler có huyết thanh: môi trường thạch nghiêng Loeffler có huyết thanh là môi trường giàu dinh dưỡng thường được sử dụng cho *C. diphtheriae* tăng trưởng. Hình thái đặc trưng của vi khuẩn thấy được tốt nhất trên môi trường thạch nghiêng Loeffler có huyết thanh. Trên môi trường này ở nhiệt độ 37°C, vi

khuẩn tăng trưởng tốt trong vòng 6 - 8 giờ. Ban đầu chúng hình thành các khuẩn lạc nhỏ, tròn, mờ đục và có màu trắng, nhưng khi ủ kéo dài kích thước của khuẩn lạc trở nên lớn và biểu hiện màu vàng khác biệt. Môi trường thạch nghiêng Loeffler có huyết thanh thì không hỗ trợ cho các vi khuẩn streptococcus và pneumococcus tăng trưởng.

(2). Môi trường MacLeod hay môi trường thạch máu Hoyle có tellurite: là các môi trường chọn lọc điển hình được sử dụng để nuôi cấy *C. diphtheriae*. Môi trường này có 0,04% tellurite sẽ ức chế sự tăng trưởng của các vi khuẩn ô nhiễm khác (Hình 42.2b).



Hình 42.2. Khuẩn lạc *C. diphtheriae* trên (a) môi trường thạch máu (b) trên môi trường MacLeod có tellurite, khuẩn lạc có màu đen (CDC).

Hầu hết các chủng vi khuẩn *C. diphtheriae* đòi hỏi nicotinic acid và pantothenic acid cho sự tăng trưởng; một số chủng khác cũng đòi hỏi thiamine, biotin hay pimelic acid. Điều kiện tối thích để *C. diphtheriae* sản sinh độc tố bạch hầu, là trong môi trường phải có amino acid và sắt. Trên môi trường thạch có tellurite, *C. diphtheriae* sẽ hình thành khuẩn lạc có màu xám hoặc đen đặc trưng sau 48 giờ ủ. *C. diphtheriae* khử tellurite thành tellurium kim loại, chất này kết hợp với khuẩn lạc làm cho chúng có màu xám hoặc đen đặc trưng (Hình 42.2b).

Dựa trên hình thái khuẩn lạc tăng trưởng trên môi trường thạch có cysteine tellurite, *C. diphtheriae* được phân thành ba kiểu sinh học khác biệt đó là *mitis*, *intermedius* và *gravis*. Đặc điểm của các kiểu sinh học này được mô tả tóm tắt tại Bảng 42.2. Theo đó:

(a). Kiểu sinh học *mitis* có khuẩn lạc nhỏ, tròn, lồi và có màu đen.

(b). Kiểu sinh học *intermedius* có khuẩn lạc nhỏ, phẳng và xám.

(c). Kiểu sinh học *gravis* lớn, không đều và có màu xám.

Bảng 42.2. Đặc điểm nổi bật của các kiểu sinh học thuộc *Corynebacterium diphtheriae*.

Đặc điểm	Kiểu sinh học		
	<i>Gravis</i>	<i>Intermedius</i>	<i>Mitis</i>
Hình dạng	Que ngắn	Que dài	Que cong dài
Tính đa hình	+	+++	++++
Hạt	Ít hoặc không có	Ít	Nổi bật
Phản ứng nhuộm	Đồng dạng	Bất định	Bất định
Khuẩn lạc	Như đầu cúc	Dang trứng ếch	Như trứng trần
Trên môi trường thạch có tellurite:			
Bề mặt	Như mạch nha	Sáng	Bóng láng
Độ quánh	Dễ vỡ	Gần như bơ	Như bơ
Tiêu máu	Dao động	Không tiêu huyết	Tiêu huyết
Lên men tính bột	+	-	+
Kiểu phage	14	3	4
Độ độc của các chủng	95%	99%	85%
Kiểu kháng nguyên	13	4	40
Trong môi trường lỏng	Hình thành màng mỏng và lắng đọng hạt	Không có màng mỏng, lắng đọng hạt	Đục khuếch tán

Các chủng có kiểu hình này ban đầu thường liên quan đến tính nghiêm trọng của bệnh. Chủng *mitis* được cho gây bệnh nhẹ nhất, chủng *gravis* gây ra bệnh nghiêm trọng nhất trong khi đó chủng *intermedius* gây ra bệnh có tính nghiêm trọng tương đối, nhưng đến nay những khác biệt này không được xem có giá trị. Tuy nhiên các kiểu hình này thường được áp dụng trong phân loại dịch tễ học các chủng *C. diphtheriae* phân lập.

42.3.3. Phản ứng sinh hóa

Về phương diện sinh hóa *C. diphtheriae* biểu hiện các phản ứng đặc trưng sau:

(a). *C. diphtheriae* lên men được nhiều loại đường như glucose, galactose, maltose và dextrin để tạo acid nhưng không tạo hơi. Nước huyết thanh Hiss luôn luôn được sử dụng để kiểm tra sự lên men của đường.

(b). Khuẩn này không lên men được các đường như lactose, mannitol và sucrose. Một số chủng gây độc của *C. diphtheriae* lên men được sucrose.

(c). *C. diphtheriae* không thủy giải được urea hay hình thành phosphatase và chúng thiếu hoạt tính thủy giải protein.

42.3.4. Thành phần thành tế bào và cấu trúc kháng nguyên

Thành tế bào chứa neuraminidase, arabinose, galactose, mannose, corynemycolic acid và corynemycolenic acid. Thành tế bào của trực khuẩn bạch hầu có tính kháng nguyên khác nhau.

42.3.5. Đặc tính khác

Khuẩn bạch hầu dễ dàng bị tiêu diệt ở 58°C trong 10 phút và ở 100°C trong 1 phút. Khuẩn này dễ dàng bị phá hủy khi sử dụng các chất diệt khuẩn mạnh. Chúng cũng kháng được ánh sáng, làm khô và đông lạnh. *C. diphtheriae* vẫn còn đầy đủ độc tính và sống sót trong các hạt bụi ở sàng nhà và trong chăn mền và thậm chí tồn tại trong các điều kiện đó trên 5 tuần.

42.4. Đặc điểm gây bệnh

Bạch hầu là một ví dụ điển hình về bệnh do vi khuẩn qua trung gian độc tố.

42.4.1. Yếu tố gây độc

Độc tố bạch hầu là ngoại độc tố do *C. diphtheriae* tạo ra, yếu tố gây độc chính của vi khuẩn được trình bày tại Bảng 42.3.

Độc tố bạch hầu: độc tố bạch hầu do các chủng *C. diphtheriae* tạo ra có khả năng xuất phát từ thực khuẩn thể (bacteriophage), các chủng vi khuẩn này chứa gen cấu trúc *tox* dùng để sản sinh ra phân tử độc tố nên được gọi là chủng *tox*⁺. Khi DNA của phage xen vào vật liệu di truyền của *C. diphtheriae*, thì chúng sẽ phát triển khả năng sinh độc tố dạng polypeptide. Gen mã hóa cho độc tố dạng polypeptide này xuất hiện trên nhiễm sắc thể của thể tiền phage (prophage), nhưng protein đóng vai trò là yếu tố kiểm hãm (repressor) của vi khuẩn sẽ kiểm soát sự biểu hiện của gen này. Yếu tố kiểm hãm này

được hoạt hóa nhờ sắt và theo đó sắt là yếu tố tác động quá trình sản sinh độc tố. Độc tố chỉ được vi khuẩn tổng hợp dưới những điều kiện khiếm khuyết về sắt.

Bảng 42.3. Yếu tố độc của *Corynebacterium diphtheriae*.

Yếu tố độc	Chức năng sinh học
Ngoại độc tố bạch hầu	Đóng vai trò là độc tố thần kinh và độc tố tác động lên tim; ngoại độc tố bạch hầu ức chế tổng hợp protein bằng cách làm bất hoạt yếu tố kéo dài

Độc tố bạch hầu có một số đặc điểm sau:

(a). Là một ngoại độc tố mạnh, ví dụ chỉ cần 0,0000001 g có thể làm chết chuột lang có trọng lượng 250 g trong 96 giờ.

(b). Là protein có trọng lượng phân tử nặng 58.000 Da.

(c). Được tổng hợp ở dạng tiền chất trên màng bao polysome của *C. diphtheriae* và được tiết ra ở dạng chuỗi polypeptide đơn có cấu tạo từ 535 amino acid. Khi được phóng thích, phân tử độc tố nguyên bản không gây độc cho đến khi nó phosphoryl hóa vị trí có hoạt tính enzyme với trypsin có hoạt tính vừa phải.

(d). Là phân tử có hoạt tính sinh học gồm hai chuỗi polypeptide có chức năng khác biệt gồm protein mảnh A nặng 24.000 Da và protein mảnh B nặng 38.000 Da, liên kết với nhau bằng cầu nối disulfide.

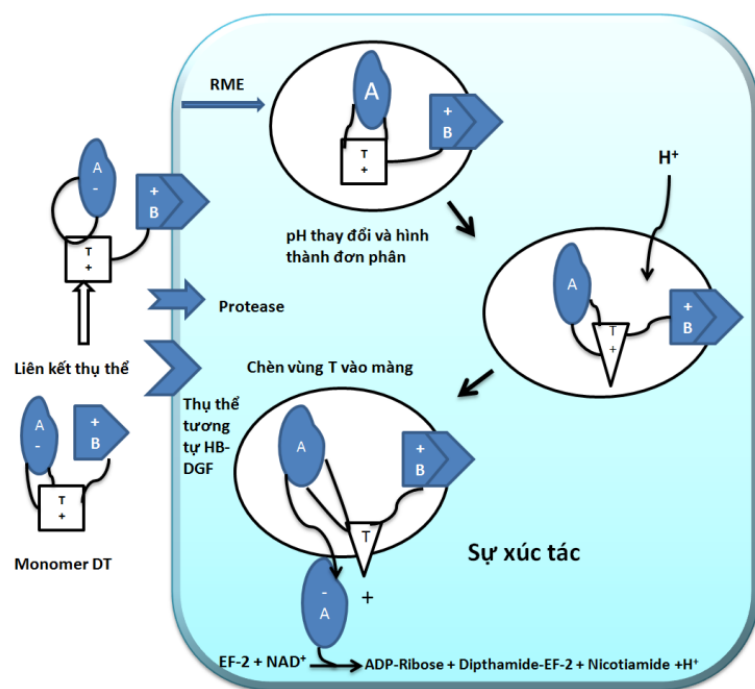
(e). Khi cấy vào nội bì chúng vi khuẩn độc hay độc tố do khuẩn này sinh ra, sẽ gây ra tổn thương ban đỏ cục bộ trong vòng 48 giờ.

(f). Ở động vật, độc tố này gây xung huyết (congestion) tuyến thượng thận (adrenal gland) cùng với đó là xuất huyết rải rác trong vùng tủy (medulla) hay vùng vỏ ngoài (cortex) hoặc là cả hai. Các hạch bạch huyết vùng cũng như các cơ quan bên trong cũng bị xung huyết.

42.4.2. Phát sinh bệnh bạch hầu

C. diphtheriae thường xâm nhập vào cơ thể qua tuyến hô hấp trên nhưng khuẩn này cũng xâm nhập qua da, tuyến tiết niệu hay mắt. Sự xâm nhiễm bắt đầu bằng sự kết dính của vi khuẩn lên vị trí xâm nhiễm. Tổn thương ban đầu thường xuất hiện trên amidan và họng miệng, từ vị trí này, vi khuẩn có thể lan ra mũi hầu, thanh quản và khí

quản. Vi khuẩn nhân lên nhanh chóng trong các tế bào biểu mô, hình thành tổn thương cục bộ và tiết ra ngoại độc tố gây hoại tử các tế bào ở khu vực đó. Sự kết hợp của mảnh vỡ tế bào và dịch rỉ từ phản ứng viêm như sự tích lũy tế bào máu đỏ, tế bào bị hoại tử, vi khuẩn và lympho bào dẫn đến hình thành màng giả (pseudomembrane) đặc trưng. Màng giả bạch hầu có đặc điểm là dày, dai, có màu xanh da trời đến màu xám nhạt hay có màu trắng. Màng này dính rất dai vào niêm mạc bên dưới. Khi cố gắng loại bỏ nó sẽ làm cho máu chảy ra bề mặt. Màng này có thể lan xuống cây phế quản gây tắt nghẽn đường hô hấp và gây khó thở.



Hình 42.3. Minh họa quá trình xâm nhập và hoạt động của độc tố bạch hầu (Dtx) ở tế bào nhạy cảm. Vùng B của độc tố nối với thụ thể cognate trên tế bào nhạy cảm. Độc tố này được tiếp nhận ở endosome nhờ quá trình nhập bào qua trung gian thụ thể (RME). Sự acid hóa túi endosome làm lộ ra các chuỗi A và B, phơi ra vùng kỵ nước

T của độc tố. Vùng T chèn vào màng endosome, chuyển mảnh A có hoạt tính enzyme vào tế bào chất. Phần A có hoạt tính enzyme sử dụng NAD như là một cơ chất. Phần A xúc tác quá trình đính của ADP-ribose thuộc NAD lên yếu tố kéo dài (EF-2) yếu tố này bị bất hoạt chức năng trong quá trình tổng hợp protein.

Sự tăng trưởng của *C. diphtheriae* được giới hạn trong khoang miệng nhưng nhiễm độc huyết và triệu chứng biểu hiện toàn thân bệnh bạch hầu là do sự hấp thụ độc tố từ vị trí của màng. Độc tố này liên kết với thụ thể chuyên biệt gọi là thụ thể HB-EGF nằm trên các tế bào nhạy cảm và đi vào tế bào nhờ quá trình nhập bào qua trung gian thụ thể (RME). Sự acid hóa túi endosome làm lộ ra tiểu đơn vị A và B, tiểu đơn vị A được phân

cắt ra khỏi tiểu đơn vị B. Sau đó đoạn A xâm nhập vào tế bào và xúc tác quá trình ribosyl hóa ADP. Điều này làm ức chế NAD trong quá trình tổng hợp protein. Điều không may là sự bất hoạt tất cả các phân tử EF-2 của tế bào chủ sẽ làm chết tế bào dẫn đến biểu hiện lâm sàng như tổn thương hoại tử của bệnh bạch hầu (Hình 42.3).

Độc tố gây bệnh bạch hầu có đặc điểm sau:

(a). Làm phá hủy mô cục bộ tại vị trí hình thành màng như tuyến hô hấp trên, tạo thuận lợi cho sự sao chép và lan truyền.

(b). Độc tố này cũng được hấp thu vào máu và được phân bố, dẫn đến biến chứng toàn thân bệnh bạch hầu gồm viêm thần kinh ngoại biên phá hủy myelin (demyelinating peripheral neuritis) và viêm cơ tim (myocarditis). *C. diphtheriae* không gây bất kỳ xâm lấn nào vào máu để sinh ra triệu chứng bệnh bạch hầu toàn thân.

42.4.3. Miễn dịch của cơ thể chủ

Ở bệnh bạch hầu, sự miễn dịch chống lại bệnh phụ thuộc vào sự có mặt của kháng độc tố trong máu, trong phản ứng với bệnh lâm sàng và bệnh cận lâm sàng hoặc phụ thuộc tiêm chủng chủ động. Trẻ dưới 6 tháng tuổi mang kháng thể IgG được truyền từ mẹ qua nhau thai hoặc qua đường sữa, sau đó kháng thể này phát triển thành IgG và IgA. Ở những nơi mà bệnh bạch hầu xuất hiện cục bộ và việc tiêm chủng trên diện rộng chưa được triển khai, thì hầu hết trẻ em nhạy cảm cao với sự xâm nhiễm do khuẩn này.

Các cá thể phục hồi hoàn toàn và hết bệnh bạch hầu nhưng vi khuẩn có thể còn lưu lại trong miệng hoặc mũi trong nhiều tuần hoặc thậm chí là nhiều tháng.

42.4.4. Hội chứng lâm sàng

Biểu hiện lâm sàng của bệnh bạch hầu phụ thuộc vào

- (a). Tình trạng miễn dịch của người bệnh;
- (b). Độc lực của vi khuẩn và
- (c). Vị trí xâm nhiễm.

Các chủng gây độc (tox^+) của *C. diphtheriae* gây:

- (a). Bệnh nghiêm trọng đôi khi gây chết ở những bệnh nhân không có miễn dịch.
- (b). Bệnh hô hấp nhẹ ở những bệnh nhân có miễn dịch từng phần.
- (c). Tập kết nhưng không biểu hiện triệu chứng ở những cá thể có miễn dịch đầy

đủ.

Các chủng không gây độc (tox⁻) gây bệnh nhẹ như bệnh bạch hầu ở da.

42.4.4.1. Bạch hầu hô hấp

Thời gian ủ bệnh dao động từ 2 đến 5 ngày. Viêm họng thường là triệu chứng ban đầu. Nếu có sốt thì nhiệt độ thường nhỏ hơn 42⁰C cùng với đó là cảm giác khó chịu, khó nuốt và đau đầu thường xảy ra.

Bạch hầu hô hấp thường có những đặc điểm sau:

(a). Hình thành màng giả dạng tơ huyết (fibrinous pseudomembrane) trên vòm miệng (palate), họng, nắp thanh quản (epiglottis), thanh quản (larynx) hay khí quản và có thể mở rộng ra bộ khí quản - phổi (tracheobronchial tree). Màng giả này thường là màng sợi huyết, dày, có màu nâu xám, dính chặt. Màng này có thể bị chảy máu khi tác động tương đối mạnh hay cố gắng gỡ ra. Hô hấp có thể sẽ gặp khó khăn nếu như màng này bị tróc ra và làm tắt nghẽn đường thở.

(b). Làm phù amidan, lưỡi gà (uvula), vùng hàm dưới và cổ trước. Biến chứng bạch hầu hô hấp gồm:

(i) viêm cơ tim: là biến chứng chính có thể xảy ra ở 2/3 bệnh nhân.

(ii) suy hô hấp, suy tim, tâm nhĩ thất bị ngăn chặn và cũng có thể xuất hiện loạn nhịp tim.

(iii) viêm dây thần kinh sọ dẫn đến làm liệt vòm miệng mềm, khó nuốt và làm chảy ngược dịch mũi; viêm đầu cuối đa dây thần kinh bên dưới. Cả hai trường hợp này đều phục hồi hoàn toàn.

42.4.4.2. Bạch hầu da

Bạch hầu da thường do các chủng *C. diphtheriae* không sinh độc tố (chủng tox⁻) gây ra. Bệnh này thường là do nhiễm trùng nhưng không gây đau, có đặc điểm lở loét nông lâu lành, màng có màu nâu xám. Bệnh có thể xuất hiện tại một hoặc nhiều vị trí - thường bị hạn chế ở những khu vực mà trước đó bị chấn thương nhẹ hoặc đang bị thâm. Các chi bị tác động nhiều hơn so với thân cơ thể hay ở đầu. Đau, nhạy cảm, ban đỏ (erythema) và tiết dịch là những triệu chứng điển hình.

Một số ít bệnh nhân bị bạch hầu da, vi khuẩn tập kết trong tuyến hô hấp hay bệnh

biểu hiện triệu chứng và biến chứng là do độc tố gây ra. Bạch hầu da có thể tồn tại trong nhiều tuần đến nhiều tháng. Bạch hầu da thường không gây độc nhưng tạo miễn dịch tự nhiên. Tuy nhiên bệnh này có thể gây dịch bộc phát ở những cộng đồng tiêm ngừa kém.

42.4.4.3. Bệnh bạch hầu ở những vị trí khác

Tai ngoài, mắt thường là kết mạc liên quan đến mí mắt và niêm mạc sinh dục là những vị trí khác của bệnh bạch hầu. Các trường hợp rời rạc hiếm gặp của chứng viêm nội mạc tâm thường là do các chủng không sinh độc tố gây ra. Nhiễm trùng máu do *C. diphtheriae* gây ra thì hiếm gặp nhưng luôn gây chết.

42.4.5. Dịch tễ học

42.4.5.1. Phân bố về địa lý

Trong những năm của thập niên 1990, bệnh bạch hầu vẫn còn là bệnh địa phương cục bộ ở nhiều nơi trên thế giới gồm Ấn Độ, Indonesia, Philippines, Brazil, Nigeria và Cộng hoà Liên bang Xô viết trước đây.

(a). Bùng nổ bạch hầu lớn nhất ở thế giới phát triển xảy ra từ 1990 đến 1996 khắp các nước Liên bang Xô viết trước đây. Hầu hết các trường hợp xảy ra ở lứa tuổi thanh niên và người trưởng thành, hơn là ở trẻ. Có hơn 110.000 trường hợp bị bệnh bạch hầu và 2.900 trường hợp chết do bạch hầu đã được thống kê báo cáo trong quá trình xảy ra dịch bệnh địa phương. Vào năm 1996 tỷ lệ chết giảm xuống có lẽ là nhờ tiêm chủng và các hoạt động phát hiện sớm được tiến hành sau bùng nổ.

(b). Các cuộc bùng nổ bệnh xảy ra ở Trung Á, Algeria và Ecuador. Ở Hoa Kỳ, Châu Âu và Đông Âu, hiện các vụ bùng nổ bệnh bạch hầu xảy ra ở các người nghiện rượu và lạm dụng ma túy.

(c). Từ năm 1994, nhờ các chương trình tiêm chủng tích cực triệt để nên tỷ lệ chết do bạch hầu giảm đáng kể.

(d). Ở Việt Nam, thời kỳ chưa thực hiện tiêm vaccine xin bạch hầu trong Chương trình tiêm chủng mở rộng (TCMR) thì bệnh bạch hầu thường xảy ra và gây dịch ở hầu hết các tỉnh, đặc biệt là ở các thành phố có mật độ dân cư cao. Bệnh xuất hiện nhiều vào các tháng 8, 9, 10 trong năm. Do thực hiện tốt việc tiêm vắc xin bạch hầu nên tỷ lệ mắc bạch hầu ở Việt Nam đã giảm dần từ 3,95/100.000 dân năm 1985 xuống 0,14/100.000 dân năm

2000.

Số mắc giảm nhiều lần so với trước thời điểm triển khai tiêm chủng mở rộng từ 3.487 trường hợp mắc năm 1983 xuống còn khoảng từ 6 đến 53 ca mắc/năm (giai đoạn 2004-2019). Năm 2020 khu vực miền Tây Nguyên 172 trường hợp, miền Trung (22), miền Nam (04). Trong 198 trường hợp dương tính (138 ca bệnh và 60 người lành mang trùng), trong đó 04 tử vong, tại Đắk Nông (02), Gia Lai (01), Kon Tum (01). So với cùng kỳ năm 2019 (41 trường hợp mắc, 03 tử vong) số mắc tăng 157 trường hợp, tử vong tăng 01 trường hợp. Đa số không rõ tiền sử tiêm chủng hoặc không được tiêm vắc xin phòng bạch hầu (81,3%) (nguồn Cục Y tế Dự phòng, Bộ Y tế).

42.4.5.2. Nơi ẩn náu

Tuyến hô hấp trên của cơ thể chủ bị nhiễm là nơi ẩn náu chủ yếu của *C. diphtheriae*. Khuẩn này cũng sống ở lớp cạn của da bị tổn thương.

42.4.5.3. Nguồn và lan truyền

Người là động vật chủ tự nhiên của *C. diphtheriae* và vì vậy là nơi ẩn náu chính của đối tượng gây bệnh. Các giọt xâm nhiễm hay chất tiết của mũi hầu là nguồn lây nhiễm phổ biến.

(a). Tiếp xúc trực tiếp sẽ tạo thuận lợi cho sự lan truyền vi khuẩn. Bệnh nhân có vi khuẩn đang hoạt động sẽ lan truyền bệnh bạch hầu cao hơn.

(b). *C. diphtheriae* được lan truyền phổ biến nhất do tiếp xúc gần, thông qua các giọt nhỏ có chất tiết mũi họng hay da bị nhiễm.

(c). Các chủng sinh độc tố có thể tập kết trực tiếp trong khoang mũi hầu. Hơn nữa gen tox có thể gián tiếp lan ra bằng cách phóng thích corynebacteriophage sinh độc tố và nhờ sự biến đổi sinh tan (lysogenic conversion) của các chủng *C. diphtheriae* bản địa không sinh độc tố. Trạng thái mang khuẩn trong tuyến hô hấp không biểu hiện triệu chứng là yếu tố quan trọng trong lan truyền bệnh bạch hầu; tiêm chủng đã làm giảm đáng kể trạng thái mang khuẩn. Bụi và quần áo cũng có thể góp phần vào sự lan truyền. Khuẩn này có thể sống sót trên 6 tháng trong bụi và đồ vật.

Khi bạch hầu xảy ra dịch cục bộ thì bệnh này thường phổ biến ở trẻ dưới 15 tuổi, nhưng hiện nay dịch tế học cho thấy có sự thay đổi và người lớn cũng mắc phải do thiếu

sự phơi nhiễm tự nhiên với *C. diphtheriae* sinh độc tố. Trong khảo sát về huyết thanh ở Hoa Kỳ và các nước phát triển như Thụy Điển, Italy và Denmark, có từ 25% đến hơn 60% người trưởng thành không biểu hiện các mức kháng thể bảo vệ trong huyết thanh, cùng với đó là mức kháng thể thấp được tìm thấy ở những người già.

42.4.5.4. Phân kiểu

Các chủng *C. diphtheriae* được phân thành nhiều kiểu huyết thanh (serotype) thông qua phản ứng ngưng kết. Các chủng Mitis được phân thành 40 kiểu, intermedius thành 4 kiểu và gravis là 13 kiểu. Các chủng Gravis type II phổ biến khắp nơi trên thế giới, trong khi type I và III thường phát hiện ở Anh Quốc. Type IV chủ yếu phát hiện ở Ai Cập, type V ở Hoa Kỳ. Phân kiểu các chủng *C. diphtheriae* có thể cũng được tiến hành bằng phân kiểu sinh học (biotyping), kiểu sinh tan (lysotype) và sử dụng các kỹ thuật sinh học phân tử. Kỹ thuật sinh học phân tử như sử dụng enzyme endonuclease cắt giới hạn nhiễm sắc thể DNA của *C. diphtheriae* và mẫu dò di truyền để tạo dòng các trình tự đoạn chèn của corynebacteria.

42.4.5. Phát hiện tại phòng thí nghiệm

Điều trị ban đầu bệnh bạch hầu được dựa trên mối nghi ngờ cao khi có biểu hiện lâm sàng hay kết quả chẩn đoán lâm sàng. Điều trị bắt đầu mà không phải chờ đợi kết quả từ phòng thí nghiệm là do kết quả mang tính quyết định được tiến hành phát hiện vi khuẩn mất thời gian cả tuần. Vì vậy phát hiện tại phòng thí nghiệm được tiến hành không dùng cho điều trị cho những trường hợp riêng lẻ mà chủ yếu cho mục đích dịch tễ và dùng để bắt đầu các biện pháp kiểm soát bệnh này.

42.4.5.1. Mẫu vật

Gồm mẫu phết (swab) mũi, miệng, mảnh màng giả, nếu có thể được lấy bên dưới màng, mô sinh thiết, Ít nhất lấy hai mẫu phết từ vị trí bị nhiễm. Mẫu phết thứ nhất dùng để trải lên kính, mẫu còn lại dùng để nuôi cấy.

Khi nghi ngờ bệnh bạch hầu, cần tiến hành thu thập mẫu càng nhanh càng tốt, ngay cả khi đã bắt đầu điều trị bằng kháng sinh. Các mẫu này cần nhanh chóng đưa về phòng thí nghiệm trong điều kiện vô trùng.

42.4.5.2. Quan sát dưới kính hiển vi

Nhuộm Gram mẫu kính phết và quan sát dưới kính hiển vi cho thấy khuẩn này là trực khuẩn Gram dương. Khi nhuộm Albert, Neisser hay Ponder, *C. diphtheriae* biểu hiện các hạt biến sắc (Hình 42.1). Tuy nhiên không phải lúc nào cũng quan sát thấy rõ được trực khuẩn bạch hầu trong mẫu kính phết và cũng khó có thể phân biệt chúng với các trực khuẩn hội sinh khác thuộc nhóm corynebacteria thường được phát hiện trong miệng. Vì vậy chỉ sử dụng kỹ thuật nhuộm kính phết sẽ không hiệu quả để phát hiện *C. diphtheriae*. Tuy nhiên kỹ thuật kính phết này có giá trị để phân biệt xoắn khuẩn Vincent và trực khuẩn hình thoi (fusiform), là yếu tố gây chứng viêm họng Vincent.

42.4.5.3. Nuôi cấy

Nuôi cấy *C. diphtheriae* cần thiết để khẳng định trong chẩn đoán bệnh bạch hầu. Mẫu được cấy trên môi trường không chọn lọc như thạch máu và môi trường chọn lọc như tellurite hoặc được tăng sinh trên môi trường Loeffler, Hoyle, Mueller hay Tinsdale. Môi trường tellurite rất phù hợp để phân lập *C. diphtheriae* từ người tiếp xúc với vi khuẩn, người mang khuẩn và trường hợp đã phục hồi nhưng còn mang khuẩn. Trong các trường hợp này mẫu có một lượng vi khuẩn khác.

Trên môi trường tellurite sau 48 giờ ủ, *C. diphtheriae* hình thành khuẩn lạc có màu đen đặc trưng đến màu đen xám (Hình 42.2b).

Trên môi trường thạch nghiêng Loeffler có huyết thanh sau 4 - 6 giờ ủ ở 37°C, *C. diphtheriae* tăng trưởng hình thành khuẩn lạc dạng tròn, nhỏ, có màu trắng đục. Nếu khuẩn lạc chậm phát triển có thể ủ kéo dài 24 giờ.

42.4.5.4. Định danh vi khuẩn

C. diphtheriae biểu hiện những đặc điểm giúp định danh như sau:

(a). *C. diphtheriae* có thể được xác định là một trong ba kiểu sinh học *mitis*, *intermedius* hay *gravis* dựa trên các đặc điểm: (i) tăng trưởng trên môi trường có tellurite, (ii) kiểu lên men carbohydrate và (iii) thủy giải máu cừu trên môi trường thạch máu.

(b). Các loài có khả năng tạo độc tố như *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans*, *Corynebacterium pseudotuberculosis* có enzyme cystinase, nhưng lại không có enzyme pyrazinamidase.

(c). Hiện nay nhiều mẫu dò ribonucleic acid cho ribosome 16S (rRNA) đã được

thiết kế để xác định giống và loài vi khuẩn thuộc corynebacteria.

42.4.5.5. Thử nghiệm tạo độc tố

Tất cả các chủng của *C. diphtheriae* được thử nghiệm khả năng tạo độc tố. Thử nghiệm chứng minh tạo độc tố của vi khuẩn có thể được tiến hành theo các thử nghiệm sau:

(a). Thử nghiệm trong cơ thể sống (*In vivo*), gồm: (i) thử nghiệm dưới da và (ii) thử nghiệm trong da.

(i) thử nghiệm dưới da: trong thử nghiệm này, khuẩn *C. diphtheriae* ủ qua đêm trên môi trường thạch nghiêng Loeffler, được tạo huyền phù trong 2 - 4 mL. Sau đó cấy vào hai con chuột lang, mỗi con 0,8 ml dịch huyền phù có khuẩn. Một con được bảo vệ bằng 500 U kháng độc tố bạch hầu, bằng cách tiêm vào da trước 18 - 24 giờ thử nghiệm. Con còn lại không được bảo vệ do không tiêm kháng độc tố bạch hầu.

Nếu chủng thử nghiệm là chủng độc, thì chuột không được bảo vệ sẽ chết trong vòng 4 ngày, biểu hiện các đặc điểm điển hình. Chuột được bảo vệ sẽ sống sót mà không có bất kỳ dấu hiệu gì về máu nhiễm độc tố.

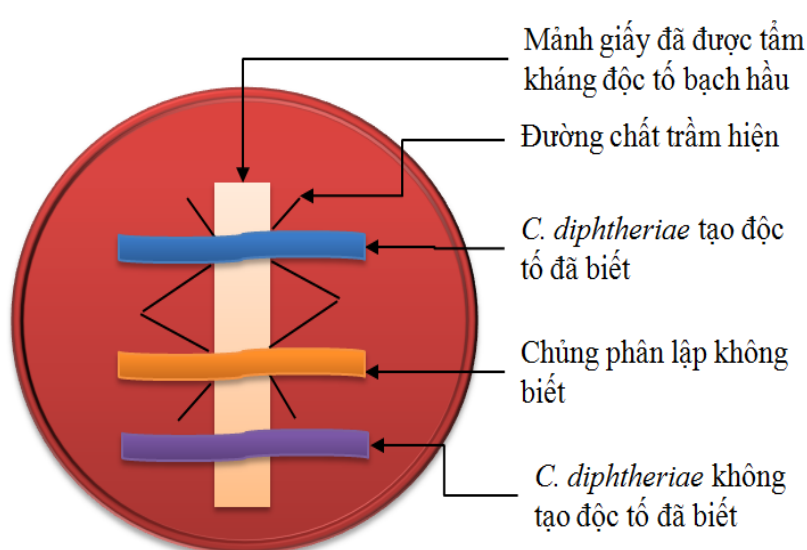
(ii) thử nghiệm trong da: trong thử nghiệm này, vi khuẩn tăng trưởng trên môi trường thạch nghiêng Loeffler có huyết thanh sau 18 giờ được tạo huyền phù. Sau đó lấy 0,2 mL huyền phù này tiêm vào da tĩnh mạch tại vị trí da đã được cạo của hai con chuột lang albino (hoặc thỏ), mỗi con tiêm 0,1 mL vào hai vị trí khác nhau. Động vật kiểm soát được tiêm 500 U kháng độc tố trước 1 ngày. Động vật còn lại tiêm 50 U kháng độc tố vào màng bụng sau 4 giờ sau khi thử nghiệm da để ngăn chặn động vật chết. Sự hình thành độc tố được biểu thị qua phản ứng viêm tại vị trí tiêm, ở động vật thử nghiệm có sự tiến triển hoại tử trong vòng 48 - 72 giờ. Ở động vật kiểm soát không có hiện tượng này. Phương pháp này thuận lợi do có một lượng lớn các chủng có thể được thử nghiệm đồng thời và không làm động vật chết.

(b). Thử nghiệm trong phòng thí nghiệm (*in vitro*), gồm: (i) thử nghiệm trầm hiện Elek trên gel và (ii) thử nghiệm nuôi cấy mô.

(i). Trầm hiện Elek trên gel: thử nghiệm Elek là một thử nghiệm trầm hiện miễn dịch để chứng minh hoạt tính sinh học của độc tố, được mô tả đầu tiên vào năm 1949.

Thử nghiệm này là một phản ứng trung hòa trong điều kiện thí nghiệm giữa độc tố và kháng độc tố. Thử nghiệm được tiến hành trên đĩa thạch Petri có chứa huyết thanh ngựa. Một mảnh giấy hình chữ nhật có thấm kháng độc tố bạch hầu (1000 IU/mL) được đặt ngang qua trước khi môi trường trở nên đông đặc. Chủng *C. diphtheriae* thử nghiệm độc tố được cấy trải trên môi trường vuông góc với mảnh giấy lọc.

Chủng *C. diphtheriae* sinh độc tố đã biết được sử dụng làm kiểm soát dương và chủng *C. diphtheriae* không sinh độc tố được sử dụng làm kiểm soát âm cũng được ủ cùng với chủng cần thử nghiệm tại vị trí vuông góc với mảnh giấy lọc. Đĩa sau khi cấy



được ủ ở 37°C trong 24 - 48 giờ. Sau khi ủ, độc tố được tạo ra do sự tăng trưởng của các chủng thử nghiệm khuếch tán vào trong thạch và đung độ với kháng độc tố ở nồng độ tối ưu và xuất hiện đường trầm hiện thấy được. Ở các chủng âm, không xuất hiện đường trầm hiện (Hình 42.4).

Hình 42.4. Sơ đồ minh họa thử nghiệm trầm hiện Elek trên gel.

42.4.5.6. Nuôi cấy mô

Nhiều dòng tế bào eukaryote, ví dụ tế bào thận khỉ xanh Châu Phi (*Chlorocebus sabaeus*), dòng tế bào buồng trứng chuột hamster (*Cricetulus griseus*) thì nhạy cảm với độc tố bạch hầu, có thể được sử dụng trong nuôi cấy mô ở phòng thí nghiệm để phát hiện độc tố. Việc sản sinh độc tố của trực khuẩn bạch hầu được chứng minh nhờ sự kết hợp các chủng trong lớp phủ agar của nuôi cấy tế bào lớp đơn. Độc tố được tạo ra do vi khuẩn sẽ phân tán vào các tế bào bên dưới và tiêu diệt các tế bào trong lớp đơn.

42.4.5.7. Phương pháp phân tử

PCR là kỹ thuật thường được sử dụng để phát hiện chủng *C. diphtheriae* sinh độc tố trực tiếp từ mẫu bệnh phẩm. Phương pháp này cho phép phát hiện gen sinh độc tố bạch

hầu (tox) có trong vi khuẩn. Điểm thuận hơn nữa của PCR đó là có thể phát hiện vi khuẩn *C. diphtheriae* đã chết có trong mẫu thử được thu thập sau khi bắt đầu sử dụng liệu pháp điều trị bằng kháng sinh.

42.4.6. Điều trị

Điều trị cần bắt đầu ngay sau chẩn đoán lâm sàng phát hiện bệnh bạch hầu. Điều trị bệnh này cần vào: (a). Liệu pháp kháng độc tố và (b). Liệu pháp kháng sinh

42.4.6.1. Liệu pháp kháng độc tố bạch hầu

Sử dụng kháng độc tố bạch hầu là liệu pháp chính. Kháng độc tố bạch hầu là một kháng huyết thanh làm tăng miễn dịch (hyperimmune antiserum) được tạo ra ở ngựa, kháng huyết thanh này được đưa vào để trung hòa độc tố gây bệnh bạch hầu. Kháng độc tố này chỉ trung hòa độc tố tự do trước khi độc tố bạch hầu xâm nhập vào tế bào. Tuy nhiên liệu pháp này lại không hiệu quả sau khi độc tố đã xâm nhập vào trong tế bào.

Liều của kháng độc tố phụ thuộc vào vị trí tiêm, triệu chứng lâm sàng và thời gian bệnh. Ở những bệnh nhân bị bệnh ít nghiêm trọng, kháng huyết thanh xuất hiện hiệu quả hơn và thời gian được điều trị cho họ sớm hơn. Vì vậy những bệnh nhân bị bệnh nghiêm trọng và có triệu chứng bệnh dài hơn thì được điều trị liều cao hơn so với những trường hợp bệnh ít nghiêm trọng và có thời gian bệnh ngắn hơn.

Liều khuyến cáo là 20.000 - 100.000 U, phụ thuộc vào tính nghiêm trọng của bệnh. Kháng độc tố này thường được đưa vào đường tĩnh mạch với thời gian tiêm trên 30 - 60 phút.

- Kháng độc tố xuất hiện thì không có giá trị trong điều trị bạch hầu da.
- Kháng độc tố cũng không được khuyến cáo để điều trị cho những người mang vi khuẩn không có triệu chứng điển hình.

42.4.6.2. Liệu pháp kháng sinh

Liệu pháp kháng vi khuẩn thường được sử dụng để điều trị cho bệnh bạch hầu. Kháng sinh được sử dụng nhằm: (a) hạn chế sản sinh độc tố, (b) loại bỏ triệt để vi khuẩn bạch hầu ra khỏi cơ thể chủ bị nhiễm và (c) ngăn chặn sự lan truyền vi khuẩn do tiếp xúc từ người bệnh.

Penicillin và erythromycin là những kháng sinh khuyến cáo để điều trị. Cả hai

kháng sinh này hiệu quả để chấm dứt sốt và triệu chứng cục bộ; tuy nhiên erythromycin biểu hiện hoạt tính cao hơn đôi chút về khả năng loại bỏ vi khuẩn.

- Tuy nhiên liệu pháp kháng sinh không thể thay thế cho liệu pháp kháng độc tố.
- Sau khi hoàn tất liệu pháp điều trị, chứng minh vi khuẩn đã được loại bỏ khi không phát hiện chúng trong ít nhất hai mẫu lấy từ mũi và họng hay mẫu lấy từ da qua nuôi cấy sau 24 giờ. Nếu trong trường hợp vẫn còn vi khuẩn, nên điều trị lặp lại bằng erythromycin.

42.4.7. Phòng ngừa và kiểm soát

42.4.7.1. Tiêm chủng chủ động

Tiêm chủng chủ động bằng vaccine có biến độc tố bạch hầu là phương cách quan trọng trong phòng ngừa bệnh bạch hầu. Vaccine gồm vi sinh vật hoặc thành phần tế bào hoạt động như kháng nguyên. Việc cho vào cơ thể vaccine này sẽ kích thích việc sản sinh ra kháng thể có đặc tính bảo vệ chuyên biệt. Kháng độc tố huyết thanh có nồng độ 0,01 IU/mL thường được chấp nhận là mức bảo vệ tối thiểu và 0,1 IU/mL sẽ tạo ra mức bảo vệ khá rõ.

(a). Tiêm chủng vaccin là biện pháp quan trọng nhất là cho những nhóm có nguy cơ cao như trẻ em, người già và những người di chuyển từ vùng đang có dịch bệnh.

(b). Tiêm chủng chủ động bằng vaccin làm tăng khả năng chống lại sự xâm nhiễm của *C. diphtheriae*. Vaccin gồm vi sinh vật hay thành phần tế bào hoạt động như kháng nguyên.

42.4.7.2. Vaccine

Vaccine DTP: vaccin này thường được kết hợp với biến độc tố uốn ván và ho gà vô bào còn gọi là vaccin DTaP ba kết hợp (triple DTaP vaccine) và là vaccine lựa chọn cho trẻ có độ tuổi từ 6 tuần đến 6 năm tuổi. Hiện nay trên thị trường có sẵn vaccin biến độc tố kết hợp với chất hấp thu alum dùng để chống lại bệnh bạch hầu.

Có ba loại chế phẩm: (1). DTP (cùng với biến độc tố uốn ván và vaccin ho gà). (2). DTaP (cùng với biến độc tố uốn ván và vaccin ho gà vô bào) và (3). DT và Dt (cùng với biến độc tố uốn ván sử dụng cho người lớn và trẻ sơ sinh tương ứng).

Biến độc tố bạch hầu được điều chế bằng cách xử lý ngoại độc tố với

formaldehyde. Xử lý này làm bất hoạt tác động gây độc nhưng vẫn duy trì được tính kháng nguyên. Alum được sử dụng làm yếu tố hấp thu, chất này cũng hoạt động như là tá dược và làm tăng tính sinh miễn dịch của vaccine. Vaccine này dùng cho trẻ em và người lớn thường được đưa vào cơ delta hay giữa cơ đùi bên (mid-lateral thigh muscle). Ở trẻ sơ sinh, vị trí thích hợp để đưa vaccin vào là phần bên của cơ đùi.

Kế hoạch tiêm chủng chủ yếu cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ gồm:

- Ba liều DTP đầu tiên tiêm tách biệt trong 4 tuần.
- Liều thứ 4 được tiêm cách 1 năm sau liều tiêm thứ 3.
- Liều nhắc lại khi trẻ lên 4 - 6 tuổi. Khuyến cáo tiêm liều nhắc lại cứ sau 10 năm. Đối với người lớn và trẻ trên 7 tuổi, liều thấp hơn của biến độc tố bạch hầu (Td) là vaccine được lựa chọn và tiêm chủ yếu gồm ba liều. Vaccine này:
 - Làm giảm *C. diphtheriae* lan ra cục bộ,
 - Ngăn chặn sự biến tính do độc tố,
 - Làm giảm sự lan truyền của *C. diphtheriae*
- Khi có ít nhất 70 - 80% quần thể được tiêm chủng sẽ tạo ra sự miễn dịch cộng đồng. Tuy nhiên vaccine không ngăn chặn tình trạng mang khuẩn *C. diphtheriae* sinh độc tố ở tuyến hô hấp hay ở da.

42.4.7.3. Tiêm chủng thụ động

Tiêm chủng thụ động được tiến hành bằng huyết thanh kháng bạch hầu (ADS). Liều tiêm 500 - 1000 U ADS vào dưới da và ADS thường được khuyến cáo như là biện pháp khẩn cấp để điều trị cho những người nhạy cảm. Biện pháp này hiệu quả nhất trong việc làm giảm tỷ lệ chết. Thời gian bán rã dài của kháng độc tố này trong tuần hoàn là yếu tố quan trọng để đảm bảo sự trung hòa hiệu quả độc tố bạch hầu. Tuy nhiên để hiệu quả, kháng độc tố này phải phản ứng với độc tố trước khi bị tiếp thu vào trong tế bào.

42.4.7.4. Tiêm chủng kết hợp

Tiêm chủng kết hợp được tiến hành đồng thời bằng cách đưa vào ADS và biến độc tố bạch hầu. ADS được đưa vào một cánh tay, trong khi biến độc tố được đưa vào ở cánh tay còn lại.

42.5. Các loài *Corynebacterium* gây bệnh khác

42.5.1. *Corynebacterium ulcerans*

C. ulcerans thường gây nhiễm trùng da nhưng thỉnh thoảng liên quan đến tổn thương tương tự như bạch hầu như gây chứng viêm họng (pharyngitis) và bệnh hô hấp. Khuẩn này giống *C. diphtheriae* type gravis, nhưng khác nhau ở chỗ (a) khử nitrate thành nitrite, (b) hóa lỏng gelatin và (c) lên men được trehalose. *C. ulcerans* sản sinh ra hai loại độc tố: một loại giống với độc tố của *C. diphtheriae* và loại khác thì giống với độc tố của *C. pseudotuberculosis*. *C. ulcerans* cũng là vi khuẩn gây bệnh cho động vật. Khuẩn này có thể gây nhiễm trùng ở bò và có thể được truyền sang người thông đường qua sữa bò. Độc tố kháng bạch hầu được bảo vệ chống lại bệnh do *C. ulcerans* gây ra.

42.5.2. *Corynebacterium jeikeium* (Nhóm JK)

C. jeikeium có thể tập kết ở da người khỏe mạnh. Bệnh nhân điều trị dài ngày ở bệnh viện, người bị chứng giảm bạch cầu (neutropenia), hay trong thời gian điều trị kháng sinh dài ngày là những đối tượng nhạy cảm hơn với sự tập kết của vi khuẩn. *C. jeikeium* là vi khuẩn gây bệnh cơ hội ở những người bị suy giảm miễn dịch do bệnh rối loạn máu hay người có đặt ống thông tĩnh mạch. Khuẩn này xâm nhập thông qua ống thông và gây bệnh ở những người bị suy giảm miễn dịch. Ở những bệnh nhân này, khuẩn gây nhiễm trùng máu, nhiễm trùng bộ phận ngoài cơ thể như ống thông, bộ phận giả thay thế và gây viêm màng trong tim. Khuẩn này kháng hầu hết các kháng sinh phổ biến.

42.5.3. *Corynebacterium urealyticum* (Nhóm D2)

C. urealyticum là vi khuẩn gây nhiễm trùng tiết niệu.

- Nhóm D2 là khuẩn gây viêm bàng quang, sỏi bàng quang và viêm thận - bể thận mạn tính hay tái diễn.
- Người bị bất thường tuyến tiết niệu hay đang điều trị niệu là những đối tượng có nguy cơ cao về bệnh này.

Khuẩn này sản sinh một lượng lớn enzyme urease phân cắt urea, sản sinh ra ammonia, vì vậy làm cho nước tiểu trở nên kiềm hóa, dẫn đến hình thành sỏi giống như struvite. Khuẩn này ngày càng được phát hiện nhiều ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch, đang bị rối loạn về cơ quan niệu dục và ở những người đang điều trị kháng sinh.

Corynebacterium riegellii, *Corynebacterium amycolatum* và *Corynebacterium*

glucuronolyticum là những loài vi khuẩn khác sinh enzyme urease liên quan đến nhiễm trùng niệu.

42.5.4. *Corynebacterium pseudotuberculosis*

C. pseudotuberculosis là loài có quan hệ gần với *C. diphtheriae* và cũng là loài gây bệnh cho động vật nhất là vật nuôi. *C. pseudotuberculosis* được cho là vi khuẩn bình thường của tai trước và da. Khuẩn này tập kết nhiều ở da người bị suy giảm miễn dịch hơn là người khỏe mạnh. Ở người bị suy giảm miễn dịch, *C. pseudotuberculosis* được chứng minh có liên quan đến chứng viêm màng trong tim và cả vavle tim giả, viêm phổi, áp se phổi, viêm khí phế quản và viêm hạch bạch huyết mưng mủ. Các chủng phân lập từ những người bị suy giảm miễn dịch thường có khả năng kháng lại kháng sinh.

42.5.5. *Corynebacterium haemolyticum*

C. haemolyticum gây ra khoảng 10% trong tổng số các trường hợp viêm họng ở những bệnh nhân có độ tuổi giữa 10 và 30. Khuẩn này tạo độc tố ngoại bào gây ra chứng phát ban đỏ (erythrogeic rash) liên quan đến chứng viêm họng.

42.5.6. *Corynebacterium striatum*

C. striatum phát hiện trên ống thông của những bệnh nhân bị chứng giảm bạch cầu trung tính (neutropenia) và ác tính (malignancy). Khuẩn này gây nhiễm trùng tuyến hô hấp và nhiễm trùng bề ngoài cơ thể. *C. striatum* cũng gây viêm màng não.

Bảng 42.4. Đặc điểm phân biệt giữa *C. diphtheriae* và trực khuẩn dạng bạch hầu.

Đặc điểm	<i>C. diphtheriae</i>	Trực khuẩn dạng bạch hầu
Hạt biến sắc	Có	Ít hoặc không có
Ăn màu	Tương đối đồng nhất	Rất đồng nhất
Sắp xếp	Kiểu hình nêm (cuneiform)	Hàng song song
Nuôi cấy	Tăng trưởng trên môi trường giàu dinh dưỡng	Tăng trưởng trên môi trường bình thường
Lên men đường	Không	Có
Độc tố	Tạo độc tố	Không tạo độc tố ngoại trừ một số ít loài ví dụ <i>C. ulcerans</i> , <i>C.</i>

42.6. Vi khuẩn dạng bạch hầu

Các loài *Corynebacterium* khác tương tự như *C. diphtheriae* đôi khi bị nhầm lẫn là trực khuẩn bạch hầu, nhóm này được gọi là trực khuẩn dạng bạch hầu (diphtheroid) hay corynebacteria không phải bạch hầu. Trực khuẩn dạng bạch hầu thường là vi khuẩn hội sinh ở da, miệng, niêm mạc và các khu vực khác ở cơ thể người. Chúng hiện diện một cách rộng rãi trong tự nhiên và thường là một phần trong hệ vi khuẩn đặc hữu trên da người và niêm mạc. Hiện nay vai trò xâm nhiễm vào người của những vi khuẩn này đã được thừa nhận. Hầu hết nhóm trực khuẩn bạch hầu gồm *Corynebacterium xerosis* được phát hiện trong túi kết mạc, *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* tìm thấy ở họng; các loài này cũng liên quan đến bệnh xâm nhiễm ở người. Sự khác nhau giữa *C. diphtheriae* và vi khuẩn dạng bạch hầu được tóm tắt ở Bảng 42.4.

42.7. Các giống Coryneform khác

Bên cạnh giống *Corynebacterium*, các giống vi khuẩn khác có hình dạng bất định, Gram dương được xác định tập kết và gây bệnh ở người. Các giống coryneform này gồm *Arcanobacterium*, *Oerskovia*, *Brevibacterium* và *Turicella*.

42.7.1. *Arcanobacterium*

Arcanobacterium liên quan đến nhiễm trùng vết thương do nhiều vi sinh vật, gây chứng viêm họng và ít phổ biến hơn là chứng viêm màng trong tim và nhiễm trùng máu. Kháng sinh penicillin hay erythromycin còn hiệu quả trong điều trị.

42.7.2. *Oerskovia*

Oerskovia được phát hiện trong đất và vật liệu hữu cơ đang phân hủy. Khuẩn này có thể gây nhiễm trùng máu, viêm màng trong tim, viêm màng não và nhiễm trùng mô mềm. *Oerskovia* có khả năng kháng cao các kháng sinh thường sử dụng.

42.7.3. *Brevibacterium*

Brevibacterium thường được tập kết trên da người. Khuẩn này được cho là có liên quan đến việc gây ra mùi hôi chân ở một số người có vi khuẩn tập kết, nhiễm trùng máu, viêm tai và nhiễm trùng bộ phận ngoài cơ thể. Khuẩn này kháng beta-lactam, erythromycin, ciprofloxacin và clindamycin. Tetracycline, gentamicin và vancomycin là

những kháng sinh còn hiệu quả.

42.7.4. *Turicella*

Turicella tập kết ở tai người bị nhiễm *Turicella* và cả người khỏe mạnh. Khuẩn này kháng được clindamycin và erythromycin nhưng nhạy cảm với ciprofloxacin và clindamycin.