

Chương 45. Mycobacteria không gây bệnh lao

Mục lục

Chương 45. Mycobacteria không gây bệnh lao	1
45.1. Giới thiệu	2
45.2. Phân loại	3
45.2.1. Vi khuẩn sinh quang sắc tố	4
45.2.2. Vi khuẩn sinh sắc tố trong tối	4
45.2.3. Nhóm khuẩn không sinh quang sắc tố	5
45.2.4. Nhóm tăng trưởng nhanh.....	7

45.1. Giới thiệu

Mycobacteria không gây bệnh lao là những mycobacteria khác vi khuẩn gây bệnh lao và bệnh phong. Nhóm này còn được gọi là vi khuẩn mycobacteria khác không gây bệnh lao. Những vi khuẩn này thuộc nhóm sinh vật sống hoại sinh trong đất và nước, đôi khi có thể gây bệnh cơ hội cho người, giống như bệnh lao. Chính vì lý do này nên trước đây vi khuẩn thuộc nhóm này được xem là nhóm mycobacteria không điển hình, có trong môi trường hay còn gọi là mycobacteria gây bệnh cơ hội. Bệnh cơ hội do các vi khuẩn này gây ra được tóm tắt tại Bảng 45.1.

Bảng 45.1. Bệnh ở người do các loài *Mycobacterium* không điển hình gây ra.

Vi khuẩn	Bệnh
<i>Mycobacterium kansasii</i>	Bệnh phổi
<i>Mycobacterium marinum</i>	U hạt bể bơi
<i>Mycobacterium simiae</i>	Bệnh phổi (hiếm gặp)
<i>Mycobacterium scrofulaceum</i>	Bệnh hạch bạch huyết
<i>Mycobacterium gordonae</i>	Bệnh phổi (hiếm gặp)
<i>Mycobacterium szulgai</i>	Bệnh phổi và đôi khi gây ra chứng viêm bao hoạt dịch
<i>Mycobacterium xenopi</i>	Bệnh phổi mạn tính
Phức hợp <i>Mycobacterium avium</i>	Bệnh phổi, bệnh hạch bạch huyết và bệnh phân tán
<i>Mycobacterium ulcerans</i>	Loét Buruli
<i>Mycobacterium fortuitum</i>	Áp se mạn tính hậu chấn thương
<i>Mycobacterium chelonae</i>	Áp se mạn tính hậu chấn thương
<i>Mycobacterium abscessus</i>	Áp se
<i>Mycobacterium goodii</i>	Bệnh lan toả liên quan đến AIDS

Mycobacteria không điển hình biểu hiện các đặc điểm sau:

- (1). Khuẩn này hình thành khuẩn lạc trong vòng từ 1 - 2 tuần khi nuôi cấy trên môi trường Lowenstein - Jensen (LJ). Một số thuộc nhóm này tăng trưởng nhanh.
- (2). Nhóm này tăng trưởng ở 25°C, 37°C và thậm chí ở 44°C.
- (3). Một số vi khuẩn thuộc nhóm này có thể tạo sắc tố vàng sáng hay cam trong quá trình tăng trưởng trên môi trường LJ.

(4). Khuẩn này bền vững trước tác động của acid và alcohol. Chúng có thể khác hoặc giống với trực khuẩn gây bệnh lao.

(5). Nhóm này có enzyme arylsulfatase, nhưng có phản ứng niacin và neutral red âm.

(6). Mycobacteria không điển hình này thường kháng được các thuốc chống bệnh lao như streptomycin, isoniazid (INH) và *p*-aminosalicylic acid.

(7). Không gây bệnh cho chuột lang, nhưng lại gây bệnh cho chuột.

Mycobacteria khác không gây bệnh lao (MOTT) được phân thành nhóm tăng trưởng nhanh và nhóm tăng trưởng chậm:

(a). Nhóm tăng trưởng nhanh có một số đại diện như: *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae* và *Mycobacterium abscessus* là những ví dụ về nhóm tăng trưởng nhanh hơn các loài *Mycobacterium* khác, các loài này đòi hỏi thời gian ủ là 3 ngày hoặc nhiều hơn để hình thành khuẩn lạc.

(b). Nhóm tăng trưởng chậm như: phức hợp *Mycobacterium avium-intracellulare* và *Mycobacterium kansasii* là những loài *Mycobacterium* tăng trưởng chậm và đòi hỏi 3 - 8 tuần ủ để hình thành khuẩn lạc.

Hầu hết bệnh ở người do *Mycobacterium tuberculosis* và *Mycobacterium leprae* gây ra. Phức hợp *M. avium*, *M. kansasii*, *M. abscessus*, *M. chelonae* và *M. fortuitum* là những ví dụ về MOTT liên quan đến việc gây bệnh thường xuyên ở người.

45.2. Phân loại

Dựa trên tốc độ tăng trưởng và khả năng tạo sắc tố trong điều kiện có ánh sáng hay trong tối, Runyon đã phân MOTT thành bốn nhóm vi khuẩn mycobacteria gồm:

(1). Nhóm Runyon I: là những mycobacteria tạo sắc tố quang khi phơi nhiễm với ánh sáng.

(2). Nhóm Runyon II: là nhóm mycobacteria sinh sắc tố trong tối (scotochromogenic), nhóm này có khả năng tạo sắc tố trong tối và cả trong sáng.

(3). Nhóm Runyon III: là nhóm mycobacteria không tạo sắc tố, tăng trưởng chậm và

(4). Nhóm Runyon IV: là những mycobacteria tăng trưởng nhanh.

45.2.1. Vi khuẩn sinh quang sắc tố

Đây là các chủng không tạo bất kỳ sắc tố nào khi trong khuẩn lạc khi được ủ trong tối, nhưng hình thành sắc tố khi các chủng còn trẻ được phơi nhiễm với ánh sáng trong một giờ ở điều kiện hiếu khí và sau đó ủ lại trong 24 - 48 giờ. Khi được ủ trong điều kiện như vậy, khuẩn mycobacteria này tạo sắc tố vàng cam. Mycobacteria là các vi khuẩn tăng trưởng chậm nhưng lại có khả năng tăng trưởng nhanh hơn trực khuẩn lao sau 7 ngày ủ. Các loài phổ biến nhất là *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium marinum* và *Mycobacterium simiae*. Một số trong các loài mycobacteria gây bệnh tương tự như bệnh lao ở phổi. Hầu hết các mycobacteria này được phân lập từ môi trường nước và đất.

M. kansasii khử nitrate thành nitrite và có khả năng thủy giải Tween 80 trong vòng 3 - 6 giờ, trong khi đó các loài mycobacteria khác cho kết quả thử nghiệm dương tính trong vòng 3 - 10 ngày. *M. kansasii* gây bệnh giống như bệnh lao phổi, bệnh có liên quan đến sự hình thành hốc và sẹo, thường ở trong thùy phổi. Loài này là loài phổ biến thứ hai của mycobacteria không gây bệnh lao, kế tiếp là phức hợp *Mycobacterium avium* (MAC), đóng vai trò là tác nhân gây bệnh phổi. Các chủng này thường được phân lập từ nước máy công cộng và nước máy nhiễm được cho là nguồn gây nhiễm chính. *M. kansasii* tăng trưởng nhanh trên môi trường LJ, hình thành các khuẩn lạc thấy được trong vòng 2 tuần ủ. Khuẩn này nhạy cảm với rifampicin và các thuốc kháng lao khác.

M. marinum gần giống với *M. kansasii* nhưng khác biệt ở chỗ (a) tăng trưởng kém ở 37°C, (b) không khử nitrate thành nitrite và (c) không có enzyme catalase. Đầu tiên *M. marinum* được phân lập từ cá, chúng là yếu tố gây bệnh u hạt ở bể bơi hoặc hồ cá. Trường hợp này thường liên quan đến việc phát triển bệnh u hạt dạng nông ở da.

M. simiae: đầu tiên khuẩn này được phân lập từ khỉ, *M. simiae* liên quan đến bệnh phổi ở người. Loài này tăng trưởng tốt ở 37°C và có phản ứng niacin dương tương tự như *M. tuberculosis*.

45.2.2. Vi khuẩn sinh sắc tố trong tối

Là các mycobacteria có khả năng hình thành khuẩn lạc có sắc tố vàng, cam hay đỏ trên môi trường LJ khi ủ trong tối. Các loài này phân bố rộng rãi trong môi trường. *Mycobacterium scrofulaceum*, *Mycobacterium gordonae* và *Mycobacterium szulgai* là

những loài quan trọng.

M. scrofulaceum là loài gây bệnh cục bộ và gây bệnh mô bạch huyết và cũng là vi khuẩn gây ra bệnh lao hạch (scrofula) hay viêm hạch cổ ở trẻ. Khi nhuộm, khuẩn này biểu hiện dạng hình ngắn hoặc sợi dài. Nó nhạy cảm với cycloserine nhưng lại kháng được INH.

M. gordonae hiếm khi gây bệnh phổi. Khuẩn này thường tìm thấy trong nước máy bị nhiễm, vì vậy gọi là khuẩn có trong nước máy sinh sắc tố trong tối. Chúng cũng được phát hiện như là vi khuẩn nhiễm trong các mẫu bệnh phẩm. *M. gordonae* không thủy giải urea, nicotinamide và pyrazinamide; tương ứng khác với *M. scrofulaceum*.



M. szulgai là loài đôi khi có thể gây bệnh phổi và chứng viêm bao hoạt dịch (bursitis). Khuẩn này có đặc điểm sinh sắc tố trong tối khi ủ ở 37°C và có đặc điểm sinh quang sắc tố khi tăng trưởng ở 27°C.

Hình 45.1. Khuẩn *M. scrofulaceum* sinh sắc tố trong tối.

45.2.3. Nhóm khuẩn không sinh quang sắc tố

Nhóm khuẩn không sinh quang sắc tố là mycobacteria không tạo sắc tố trong tối hay khi phơi nhiễm với ánh sáng. Nhóm này gồm phức hợp *M. avium* (MAC), *Mycobacterium xenopi* và *Mycobacterium ulcerans*. Nhóm III không sinh quang sắc tố cũng bao gồm cả *Mycobacterium terrae*, *Mycobacterium triviale* và *Mycobacterium nonchromogenicum*, các loài này hiếm khi gây bệnh ở người.

Phức hợp *M. avium*: MAC gồm *M. avium* và *Mycobacterium intracellulare*. Các khuẩn này thường phát hiện có trong môi trường như đất và nước gồm nước lợ, nước biển và nước uống được. MAC là mycobacteria kháng mạnh acid do thành tế bào giàu lipid. Chúng là những vi khuẩn hiếu khí yếu. Phức hợp này có 28 kiểu ngưng kết. Kiểu 1, 2 và 3 được xem như thuộc loài *M. avium*, các kiểu còn lại thuộc *M. intracellulare*. Khả năng tăng trưởng bên trong các tế bào là yếu tố chính quyết định độc tính của vi khuẩn này. Ở người bị nhiễm, bệnh phát triển phụ thuộc chủ yếu vào phản ứng của cơ thể chủ đối với sự xâm nhiễm của vi khuẩn. MAC gây ra bệnh tương tự như bệnh lao phổi ở những bệnh nhân có chức năng phổi bị suy giảm như bệnh nhân bị chứng viêm phế quản

mạn tính hay bị chứng tắc nghẽn phổi.

Ở những người bị nhiễm HIV, MAC gây ra bệnh lan tỏa điển hình tác động đến hầu như từng cơ quan ở những người bị nhiễm. Cường độ nhiễm do MAC ở những bệnh nhân này thì rất cao. Ở một số bệnh nhân, mô tràn ngập mycobacteria và máu chứa khoảng $10^2 - 10^3$ mycobacteria/mL. Bệnh lan tỏa thường phát hiện ở những người ở giai đoạn cuối của bệnh rối loạn miễn dịch, lượng tế bào CD4 của họ giảm xuống dưới 10 tế bào /cu mm.

Bệnh nhân mắc phải hội chứng suy giảm miễn dịch (AIDS), mắc phải MAC sau khi hít phải các giọt khí có khuẩn này. Bệnh cũng bị mắc phải do sử dụng nước hay thực phẩm có nhiễm mycobacteria. Việc lan truyền mycobacteria từ người sang người thì chưa được ghi nhận.

Phát hiện vi khuẩn được tiến hành dưới kính hiển vi và bằng phương pháp nuôi cấy mẫu bệnh phẩm trên môi trường LJ.

Bệnh được điều trị bằng clarithromycin hay azithromycin kết hợp với ethambutol và rifabutin trong một thời gian dài thì đem lại hiệu quả. Dự phòng bằng clarithromycin hay azithromycin cho những bệnh nhân AIDS có lượng tế bào CD4 sẽ làm giảm đáng kể tỷ lệ mắc phải MAC ở những bệnh nhân này.

M. xenopi được phân lập đầu tiên từ bệnh da cóc (*Xenopus laevis*) ở Nam Phi. *M. xenopi* là khuẩn mycobacterium chịu nhiệt, khuẩn này đôi khi có thể gây bệnh phổi mạn tính ở người. Hầu hết các trường hợp bệnh được ghi nhận ở London. Khuẩn này chủ yếu được phân lập từ nước máy và cũng từ nguồn nước cung cấp cho bệnh viện.

M. ulcerans là vi khuẩn gây bệnh da, khuẩn này đầu tiên được phân lập từ người có da bị bệnh lở loét ở Australia vào năm 1958. Tiếp đến các loài gây bệnh da tương tự đã được ghi nhận từ Uganda (bệnh lở loét Buruli), Nigeria, Congo, Malaysia, New Guinea và Mexico. *M. ulcerans* tăng trưởng chậm trên môi trường LJ khi ủ ở 31- 34°C trong 4 - 8 tuần. Tuy nhiên loài này không tăng trưởng khi được ủ ở 37°C.

M. ulcerans được biết chỉ là loài mycobacteria tạo ngoại độc tố. Các độc tố này là một phức hợp phospholipoprotein - lipopolysaccharide có trọng lượng phân tử cao. Độc tố này gây ra chứng viêm sung và hoại tử khi được cấy vào dưới da chuột lang và bệnh

tương tự như bệnh được phát hiện ở người. Vì vậy người ta tin rằng độc tố này có vai trò quan trọng trong việc phát sinh bệnh lở loét, bệnh lý chính được phát hiện ở người.

Bệnh lở loét da thường được phát hiện ở chân hoặc cánh tay. Sau vài tuần ủ bệnh, ban đầu bệnh bắt đầu bằng những tổn thương nhẹ trên da do mycobacteria xâm nhiễm. Sự xâm nhiễm bắt đầu bằng sự xuất hiện nốt cứng tại vị trí cấy vi khuẩn vào, sau đó nốt này bị vỡ ra thành vết loét không gây đau. Phát hiện bệnh được tiến hành bằng cách lấy mẫu kính phết, thu nhận từ phần rìa của vết loét để soi dưới kính hiển vi. Dưới kính hiển vi, một lượng lớn trực khuẩn kháng acid (acid-fast) và kháng cồn (alcohol-fast) được nhìn thấy trên kính phết. Cuối cùng vết loét sẽ lành miệng để hình thành vết sẹo.

45.2.4. Nhóm tăng trưởng nhanh

Nhóm IV còn gọi là nhóm tăng trưởng nhanh, là một nhóm mycobacteria dị hình tạo ra sự tăng trưởng nhanh thấy được trên môi trường LJ trong 1 tuần ủ ở 37°C hay 25°C. Nhóm này cũng có thể bao gồm các loài sinh quang sắc tố (photochromogen), sinh sắc tố trong tối (scotochromogen) hoặc loài không sinh quang sắc tố. Một số trong nhóm tăng trưởng nhanh này là vi khuẩn tạo sắc tố như *Mycobacterium smegmatis*, *Mycobacterium phlei* và vi khuẩn hoại sinh. Có 5 loài trong nhóm Mycobacteria tăng trưởng nhanh này được công nhận là vi khuẩn gây bệnh cơ hội quan trọng ở người gồm *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. abscessus*, *M. smegmatis* và *M. phlei*. tất cả các loài này đều tăng trưởng nhanh. Chúng có những đặc điểm cơ bản sau:

- (a). Ăn chất nhuộm không đều khi nhuộm acid-fast;
- (b). Biểu hiện độc tính tương đối thấp và
- (c). Rất nhạy cảm với cách điều trị truyền thống bằng kháng sinh hơn là những yếu tố kháng mycobacteria.

Những vi khuẩn này thường liên quan đến bệnh mô sâu dưới da sau khi bị chấn thương hay bị nhiễm trùng do thầy thuốc. Các loài này được phân lập từ đồ băng bó vết thương bị nhiễm, bệnh liên quan đến việc đặt ống thông tĩnh mạch hay liên quan đến thiết bị hỗ trợ y khoa trong cơ thể như máy trợ tim, phổi. Sự nhiễm khuẩn như vậy hiện nay được ghi nhận đang gia tăng đối với các bệnh nhân đã điều trị ở bệnh viện do gia tăng sử dụng các thiết bị hỗ trợ y khoa.

Chương 45. Mycobacteria không gây bệnh lao

M. fortuitum và *M. chelonae* là những vi khuẩn không sinh sắc tố. Cả hai loài này gây bệnh áp se mạn tính ở người sau khi tiêm vaccine và chế phẩm khác bị nhiễm các mycobacteria này. Bệnh cũng xuất hiện sau một vài tổn thương. Những trực khuẩn này thường được phát hiện trong đất. *M. fortuitum* gây bệnh phổi tương tự như bệnh lao phổi. Cả *M. chelonae* và *M. fortuitum* tăng trưởng tốt ở 35°C và hình thành khuẩn lạc có màu trắng kem và biểu lộ hình thái dạng hình cầu đến dạng sợi khi quan sát dưới mẫu nhuộm.

M. phlei hầu như không gây bệnh. Khuẩn này hình thành khuẩn lạc có màu da bò, khi ủ lâu hơn sẽ khuẩn lạc sẽ có màu vàng và cam. *M. phlei* khác với *M. smegmatis* ở chỗ chúng có khả năng tăng trưởng ở 52°C và sống sót ở nhiệt độ 60°C trong 4 giờ.

M. smegmatis thường phát hiện trong bọt sinh dục, chúng làm tiết ra màu trắng nhạt xung quanh lỗ niệu đạo trong. Trực khuẩn này có hình dạng mảnh khảnh, cong và hình que cứng không linh hoạt. Chúng kháng được cả acid và alcohol, nhưng một số chỉ kháng được acid còn alcohol thì không. *M. smegmatis* hiếm khi gây bệnh cho người liên quan đến các trường hợp nhiễm trùng phổi, da và xương.

Đặc điểm phân biệt quan trọng của các loài *Mycobacterium* không điển hình được tóm tắt trong Bảng 45.2.

Bảng 45.2. Đặc tính khác biệt quan trọng của các loài *Mycobacterium*.

Organism	Tăng trưởng				Sắc tố		Urease	Niacin	Khử nitrate
	7 ngày	25°C	37°C	45°C	Tối	Sáng			
<i>M. kansasii</i>	-	+	+	-	-	+	+	-	+
<i>M. marinum</i>	-	+	±	+	±	-	-	-	-
<i>M. scrofulaceum</i>	-	+	+	-	+	+	+	-	-
Phức hợp	-	±	+	±	-	-	-	-	-
<i>Mycobacterium avium intracellulare</i>									
<i>M. fortuitum</i>	+	+	+	-	-	-	+	-	+
<i>M. chelonae</i>	+	+	+	-	-	-	+	-	-