

**BÁO CÁO CA BỆNH: NẤM DA DO *TRICHOPHYTON INDOTINEAE*
ĐẦU TIÊN TẠI MIỀN BẮC VIỆT NAM**

*Nguyễn Minh Quyền¹, Nguyễn Thị Như Quỳnh¹, Đỗ Ngọc Hoàng¹
Lê Quốc Tuấn¹, Lê Trần Anh¹, Nguyễn Thị Thanh Bình², Đỗ Ngọc Ánh^{1*}*

Tóm tắt

Bệnh nấm da là bệnh da liễu thường gặp, gây ra bởi các loài nấm thuộc ba giống *Trichophyton*, *Epidermophyton* và *Microsporum*. *Trichophyton (T.) indotineae* là loài nấm da mới được đặt tên, có tỷ lệ kháng terbinafine cao, đã được báo cáo ở nhiều nước châu Á, châu Âu và Bắc Mỹ. Trong bài báo này, chúng tôi thông báo ca bệnh nấm da do *T. indotineae* đầu tiên tại miền Bắc Việt Nam ở một phụ nữ 39 tuổi tới khám tại Bệnh viện Quân y 103. Người bệnh có tổn thương da đặc trưng, xét nghiệm trực tiếp và nuôi cấy vảy da cho kết quả dương tính với nấm da, chủng nấm sau khi phân lập được giải trình tự xác định là *T. indotineae* dựa vào chỉ thị gen ITS1-5.8S-ITS2. Người bệnh sau đó được điều trị thành công bằng phác đồ kết hợp itraconazole đường uống và ketoconazole bôi tại chỗ. Qua ca bệnh này có thể thấy bên cạnh việc kết hợp lâm sàng với xét nghiệm hình thái để chẩn đoán bệnh nấm da, việc ứng dụng các phương pháp sinh học phân tử để phát hiện chính xác căn nguyên gây bệnh là rất cần thiết để lựa chọn thuốc điều trị phù hợp và bổ sung thông tin dịch tễ của các loài nấm mới ở Việt Nam.

Từ khóa: *Trichophyton indotineae*; Nấm da; Nấm kháng thuốc; Terbinafine.

**A CASE REPORT: THE FIRST CASE OF TINEA CORPORIS CAUSED
BY *TRICHOPHYTON INDOTINEAE* IN NORTHERN VIETNAM**

Abstract

Dermatophytosis is one of the most commonly seen skin diseases caused by fungi which belong to three genus: *Trichophyton*, *Epidermophyton*, and *Microsporum*. *Trichophyton indotineae* is a newly identified dermatophyte species with significant resistance to terbinafine, and it has been reported in various countries across Asia,

¹Học viện Quân y

²Bệnh viện Phụ sản Trung ương

*Tác giả liên hệ: Đỗ Ngọc Ánh (dranhk61.vmmu@gmail.com)

Ngày nhận bài: 12/01/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 28/3/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i5.693>

Europe, and North America. In this article, we report the first case of *Tinea corporis* in Northern Vietnam caused by *T. indotineae* in a 39-year-old female who had a medical examination at Military Hospital 103. The patient exhibited characteristic lesions, and both microscopic examination and culture technique showed the result that dermatophyte was the causative agent. The isolated fungal strain was identified as *T. indotineae* through DNA sequencing based on the ITS1-5.8S-ITS2 target. The patient was successfully treated with a combination of oral itraconazole and topical ketoconazole. This case highlights the importance of combining clinical observations with morphological examinations for the diagnosis of fungal skin infections. Additionally, the application of molecular tools for precise identification of the causative agent is crucial for selecting appropriate treatment and supplementing epidemiological information on newly identified dermatophyte species in Vietnam.

Keywords: *Trichophyton indotineae*; Dermatophyte; Antifungal resistance; Terbinafine.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Nấm da (Dermatophyte) là một nhóm các nấm ưa keratin, ký sinh ở các mô keratin hóa như da, lông, tóc, móng. Bệnh nấm da là một trong những bệnh da liễu thường gặp, ảnh hưởng đến 20 - 25% dân số toàn cầu, trong đó, phần lớn gặp ở các nước nhiệt đới và cận nhiệt đới [1]. Tại Việt Nam, tỷ lệ nhiễm nấm da ở mức khá cao, thường dao động từ 9,6 - 35,82%, phụ thuộc vào địa điểm và quần thể nghiên cứu [2].

Căn nguyên gây bệnh nấm da là các loài nấm thuộc ba giống *Trichophyton*, *Microsporum* và *Epidermophyton*. Trong đó, hay gặp nhất là các loài thuộc giống *Trichophyton*, đặc biệt là loài *T. rubrum*, tiếp đến là các loài trong phức

hợp *T. mentagrophytes* [1]. Phức hợp này bao gồm 5 loài là *T. mentagrophytes*, *T. interdigitale*, *T. erinacei*, *T. quinckeanum*, *T. benhamie* biểu hiện 9 kiểu gen khác nhau dựa trên phân tích vùng ITS (Internal Transcribed Spacer) của *T. mentagrophytes/T. interdigitale* [3]. Tuy nhiên, gần đây, đặc điểm dịch tễ, thành phần loài nấm da gây bệnh ở người tại nhiều khu vực đã có sự thay đổi, điển hình như ở Ấn Độ, khi các loài thuộc phức hợp *T. mentagrophytes* trở nên chiếm ưu thế hơn, thay thế *T. rubrum* để trở thành căn nguyên gây bệnh phổ biến nhất [4].

Hiện nay, kiểu gen số VIII của phức hợp *T. mentagrophytes* được coi như một loài riêng biệt có tên gọi là *Trichophyton indotineae* với đặc tính kháng terbinafine

ở mức độ cao [5]. Loài này được báo cáo lần đầu ở Ấn Độ, sau đó đã xuất hiện ở nhiều quốc gia khác nhau, trong đó có Việt Nam [6]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi mô tả một ca bệnh nấm da do *Trichophyton indotineae* đến khám tại Bệnh viện Quân y 103. Tại Việt Nam, đây là ca bệnh đầu tiên ở miền Bắc được báo cáo và là trường hợp thứ hai trên cả nước sau ca bệnh đầu tiên được thông báo ở miền Trung vào năm 2022 [6].

GIỚI THIỆU CA BỆNH

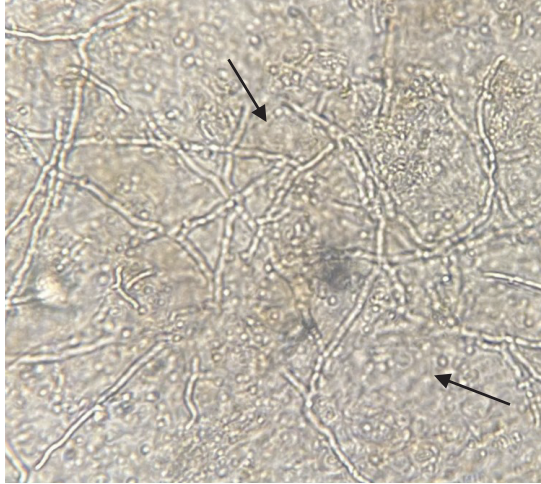
Bệnh nhân nữ, 39 tuổi, nhân viên văn phòng, sinh sống tại Hà Nội cùng với gia đình, đến khám tại Phòng khám

Da liễu, Bệnh viện Quân y 103 do xuất hiện tổn thương da thành bọng phải và đùi phải đã 6 tuần, kèm theo ngứa nhiều, tăng lên khi ra mồ hôi và vận động. Người bệnh có nuôi chó, tuy nhiên không có tiền sử đi du lịch hoặc tiếp xúc với người nước ngoài trong vòng 1 tháng cho đến thời điểm đi khám. Trước đó, người bệnh không có bệnh lý về da liễu hay các bệnh mạn tính khác. Khi thăm khám, phát hiện trên thành bọng phải và đùi phải có các tổn thương hình tròn, ranh giới rõ, bề mặt tổn thương có màu đỏ, nổi gồ lên trên bề mặt da, không có mụn nước, mụn mủ xung quanh, có xu hướng lành ở giữa, nghi ngờ nhiễm nấm da (*Hình 1*).



Hình 1. Tổn thương da quan sát được ở đùi phải người bệnh.

Bệnh nhân đã được lấy mẫu bệnh phẩm vảy da để thực hiện xét nghiệm trực tiếp với KOH 10%. Kết quả quan sát trên kính hiển vi ở vật kính 10X thấy hình ảnh sợi nấm trong suốt, có vách ngăn và bào tử đốt (Hình 2).



Hình 2. Hình ảnh soi tươi bệnh phẩm vảy da trên kính hiển vi ở vật kính 10X.

Sau khi có kết quả xét nghiệm trực tiếp, bệnh phẩm vảy da được lấy lại và nuôi cấy trên môi trường Mycosel Agar (Becton, Mỹ) ở nhiệt độ 28°C. Sau 7 ngày, trên bề mặt thạch nuôi cấy xuất hiện khuẩn lạc nấm sợi màu trắng như sợi bông (Hình 3a). Quan sát dưới kính hiển vi thấy các sợi nấm không màu, có vách ngăn. Ngày thứ 10, quan sát vi thể thấy sợi nấm xoắn hình râu mướp, bào tử đỉnh nhỏ hình tròn tập trung thành từng đám, nghi tới nấm *Trichophyton mentagrophytes* (Hình 3b).



(a)



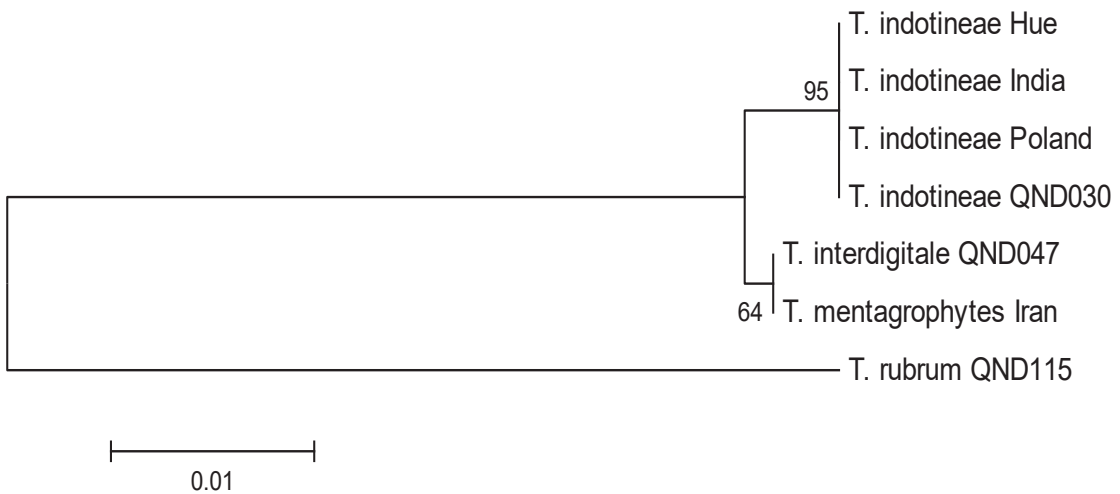
(b)

Hình 3. Hình thái đại thể và vi thể chủng nấm thu thập được.

(a) Khuẩn lạc nấm quan sát ngày thứ 7; (b) Sợi nấm xoắn hình râu mướp.

Khuẩn lạc nấm được lấy ra để tách chiết DNA, sau đó DNA tổng số thu được đã được dùng làm khuôn để chạy PCR bằng cặp mồi ITS1 (5'-TCC GTA GGT GAA CCT GCG G-3') và ITS4 (5'-TCC TCC GCT TAT TGA TAT GC-3') để khuếch đại chỉ thị đích ITS1-5.8S-ITS2. Sản phẩm PCR sau đó được gửi giải trình tự cả hai chiều bằng phương pháp Sanger tại First BASE Laboratories (Malaysia) với cặp mồi như trên. Các trình tự được chỉnh sửa, ghép cặp bằng phần mềm MEGA6

và so sánh với ngân hàng gen sử dụng công cụ BLAST. Kết quả so sánh cho thấy, trình tự đoạn ITS1-5.8S-ITS2 của mẫu nấm da thu từ người bệnh tương đồng 100% so với trình tự tham chiếu có mã số MT371234.1 của loài *T. indotineae* trên ngân hàng gen NCBI. Dựa vào kết quả này, mẫu nấm phân lập từ người bệnh được xác định là loài *T. indotineae*. Trình tự đoạn ITS1-5.8S-ITS2 của mẫu nấm da này cũng đã được đăng ký và cấp mã số OR922263 trên ngân hàng gen.



Hình 4. Sơ đồ cây phát sinh loài theo phương pháp Neighbor-joining.

Sử dụng trình tự DNA của đoạn ITS1-5.8S-ITS2 thu được để xây dựng cây phát sinh loài cho thấy, chủng *T. indotineae* ở nghiên cứu này có quan hệ gần gũi với loài nấm *T. indotineae* được phân lập ở Việt Nam (Huế), Ấn Độ và Ba Lan, quan hệ xa hơn với loài *T. mentagrophytes* và *T. interdigitale* trong cùng phức hợp và xa hơn nữa với nấm *T. rubrum* (Hình 4).

Người bệnh đã được chỉ định điều trị bằng itraconazole 100mg uống 2 viên/ngày và ketoconazole 2% bôi tại chỗ trong 4 tuần. Sau 9 tháng điều trị, tổn thương cũ đã không còn nhưng vẫn để lại các vùng da thâm màu (Hình 5).



Hình 5. Tổn thương ở đùi phải của người bệnh sau 9 tháng điều trị.

BÀN LUẬN

T. indotineae là loài nấm mới được đặt tên vào năm 2020, có bản chất là kiểu gen VIII (khi phân tích vùng ITS) của phức hợp *T. mentagrophytes* [5]. *T. indotineae* có khả năng gây bệnh ở nhiều vị trí khác nhau, phổ biến nhất là nấm thân (*Tinea corporis*) và nấm bẹn (*Tinea cruris*), sau đó là nấm da mặt (*Tinea faciei*) và ít gặp hơn là bệnh nấm bàn chân (*Tinea pedis*), nấm bàn tay (*Tinea manuum*) và nấm da đầu (*Tinea capitis*) [7]. Một số nghiên cứu cho thấy nấm *T. indotineae* có

độc lực và đề kháng cao với thuốc kháng nấm, đây là nguyên nhân gây ra các đợt bùng phát dịch nấm da ở Ấn Độ và các nước Nam Á [5]. *T. indotineae* có đặc tính ưa người (anthropophilic), trong khi các loài còn lại trong cùng phức hợp đều thể hiện tính ưa động vật (zoophilic) [8]. Người mắc bệnh chủ yếu do tiếp xúc trực tiếp hoặc gián tiếp với bào tử nấm của người bệnh khác, hay nói cách khác, phương thức lây truyền bệnh nấm da do *T. indotineae* chủ yếu là giữa người với người [8].

Ở ca bệnh này, người bệnh được chẩn đoán xác định là nhiễm nấm da do *T. indotineae* dựa vào kết quả giải trình tự chỉ thị ITS1-5.8S-ITS2. Tại Việt Nam, các nghiên cứu về bệnh nấm da trước đây chủ yếu sử dụng phương pháp hình thái để xác định loài nấm gây bệnh [2]. Phương pháp này bộc lộ nhiều hạn chế như mất thời gian, tỷ lệ nuôi cấy dương tính thấp, hơn nữa, nhiều loài nấm khác nhau cũng có hình ảnh rất khó phân biệt, dẫn đến bỏ sót hoặc chẩn đoán nhầm căn nguyên gây bệnh. Vì vậy, kỹ thuật sinh học phân tử rất có ý nghĩa trong xác định loài và góp phần bổ sung cơ sở dữ liệu dịch tễ một số loài nấm da mới được xác định. Trong nghiên cứu của chúng tôi, từ việc giải trình tự đoạn gen ITS1-5.8S-ITS2 bằng phương pháp Sanger, đã phát hiện ca bệnh đầu tiên ở miền Bắc Việt Nam và là trường hợp thứ hai trên cả nước nhiễm nấm *T. indotineae*.

Việc xác định chính xác căn nguyên gây bệnh nấm da trên thực tế lâm sàng là tương đối khó khăn, nhất là đối với các loài có quan hệ gần gũi như *T. mentagrophytes*, *T. interdigitale* và *T. indotineae*. Ba loài này có đặc điểm hình thái, sinh hóa, phân tử rất giống nhau, chỉ có sự sai khác của một vài đa hình nucleotide đơn (SNP - Single-nucleotide polymorphism) trên vùng ITS, do đó, chúng không thể được

phân biệt bởi các phương pháp hình thái thông thường [9]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ có phương pháp giải trình tự đoạn gen ITS1-5.8S-ITS2 và đối chiếu với các chủng trên ngân hàng gen của NCBI mới giúp xác định loài *T. indotineae* trong mẫu vảy da của người bệnh một cách rõ ràng. Bên cạnh chỉ thị gen ITS1-5.8S-ITS2, một số tác giả chứng minh rằng phương pháp MALDI-TOF MS cũng có khả năng phân biệt 96,67% *T. indotineae* từ các loài khác trong cùng phức hợp [9]. Trên thực tế, các xét nghiệm nói trên chủ yếu được sử dụng trong các nghiên cứu, ít khi được ứng dụng trên lâm sàng, một phần do chi phí và độ phức tạp cao, mặt khác, các xét nghiệm này đòi hỏi thời gian trả kết quả lâu, ảnh hưởng đến liệu trình điều trị của người bệnh. Thực trạng này là lý do chính dẫn đến sự gia tăng các đợt dịch nấm da dai dẳng tái phát do *T. indotineae* gây nên.

Khả năng kháng thuốc của *T. indotineae* đã được báo cáo dựa trên phân tích cả kiểu hình và kiểu gen [10]. Terbinafine là một loại thuốc thuộc nhóm allylamine thường xuyên được sử dụng để điều trị nấm da đã được phát hiện là không còn nhạy cảm với *T. indotineae* [10]. Tính kháng terbinafine được chứng minh là có liên quan đến đa hình nucleotide đơn trong gen mã hóa squalene epoxidase

(SQLE) [10]. Hiện nay, các nhà nghiên cứu khuyến cáo điều trị nấm da do *T. indotineae* bằng itraconazole kết hợp với ketoconazole bôi tại chỗ [6]. Ở ca bệnh này, chúng tôi đã thực hiện điều trị đúng như khuyến cáo, kết quả cho thấy tình trạng của người bệnh được cải thiện đáng kể trong thời gian ngắn.

KẾT LUẬN

Chúng tôi báo cáo ca bệnh nấm da do *T. indotineae* đầu tiên ở miền Bắc Việt Nam, đồng thời khuyến cáo các bác sĩ lâm sàng cảnh giác bởi mầm bệnh này được dự báo sẽ còn lây lan và phát tán rộng rãi. Bên cạnh phương pháp giải trình tự đoạn gen ITS1-5.8S-ITS2 được chứng minh là đáng tin cậy trong xác định loài *T. indotineae*, các nghiên cứu sâu hơn cũng cần được tiến hành để tối ưu hóa việc chẩn đoán sớm nhằm phục vụ công tác điều trị bệnh nấm do căn nguyên này gây nên.

Lời cảm ơn: Bài báo này là sản phẩm của đề tài “Nghiên cứu một số đặc điểm nhiễm và thành phần loài nấm da ở bệnh nhân có tổn thương da đến khám và điều trị tại Bệnh viện Quân y 103 (2023 - 2024)”. Chúng tôi xin chân thành cảm ơn các cán bộ, nhân viên Bộ môn Ký sinh trùng và côn trùng, Học viện Quân y. Chúng tôi xin cam kết không có xung đột lợi ích từ kết quả nghiên cứu, nếu có nhóm tác giả xin chịu hoàn toàn trách nhiệm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Havlickova B, Czaika VA, Friedrich M. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. *Mycoses*. 2008; 51(s4):2-15.
2. Võ Thị Thanh Hiền, Nguyễn Thị Huyền Sương, Vũ Văn Thái, Đinh Thị Thanh Mai, Trịnh Văn Khương, Đỗ Thị Huỳnh. Thực trạng bệnh nấm da của bệnh nhân đến khám tại Bệnh viện da liễu tỉnh Thái Bình. *Công trình nghiên cứu khoa học trường Đại học Y Dược Hải Phòng*. 2022:304-311.
3. Frías-De-León MG, Martínez-Herrera E, Atoche-Diéguez CE, et al. Molecular identification of isolates of the *Trichophyton mentagrophytes* complex. *International Journal of Medical Sciences*. 2020; 17(1):45-52.
4. Kumar P, Ramachandran S, Das S, Bhattacharya SN, Taneja B. Insights into changing dermatophyte spectrum in India through analysis of cumulative 161,245 cases between 1939 and 2021. *Mycopathologia*. 2023; 188(3):183-202.
5. Nenoff P, Uhrlaß S, Verma SB, Panda S. *Trichophyton mentagrophytes* ITS genotype VIII and *Trichophyton indotineae*: A terminological maze, or is it? *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2022; 88:586-589.

6. Ngô Thị Minh Châu, Tôn Nữ Phương Anh, Lê Chí Cao, Hà Thị Ngọc Thúy, Đỗ Thị Bích Thảo, Trần Thị Giang. First detection of *Trichophyton indotineae* causing tinea corporis in Central Vietnam. *Medical mycology case reports*. 2022; 36:37-41.
7. Ebert A, Monod M, Salamin K, et al. Alarming India-wide phenomenon of antifungal resistance in dermatophytes: A multicentre study. *Mycoses*. 2020; 63(7):717-728.
8. Verma SB, Panda S, Nenoff P, et al. The unprecedented epidemic-like scenario of dermatophytosis in India: I. Epidemiology, risk factors and clinical features. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2021; 87(2):154-175.
9. Tang C, Ahmed SA, Deng S, et al. Detection of emerging genotypes in *Trichophyton mentagrophytes* species complex: A proposal for handling biodiversity in dermatophytes. *Frontiers in Microbiology*. 2022;13.
10. Kano R, Kimura U, Kakurai M, et al. *Trichophyton indotineae* sp. nov.: A new highly terbinafine-resistant anthropophilic dermatophyte species. *Mycopathologia*. 2020; 185(6):947-958.