

NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP NẤM SỢI Ở DA ĐA KHÁNG THUỐC

BS.CK2. Trương Lê Anh Tuấn

Khoa Khám bệnh

Bệnh viện Da Liễu TP.HCM

BỆNH ÁN SƠ LƯỢC

BỆNH SỬ :

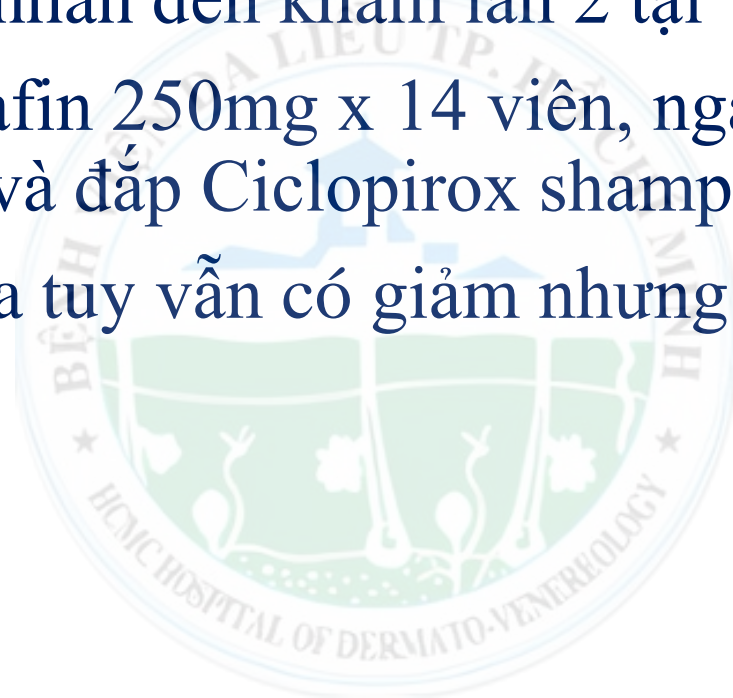
- Bệnh diễn biến đã 4 tháng rưỡi nay, trước khi đến BVDL TP.HCM khám lần đầu khoảng 2 tuần.
- Bệnh nhân xuất hiện các dát đỏ trên da hình tròn hoặc oval, với bờ nổi gồ lên so với bề mặt da, bề mặt có ít vảy da mỏng, ranh giới rõ, tiến triển ly tâm, ở trung tâm có xu hướng lành hơn.
- Ban đầu, tổn thương chỉ xuất hiện ở tập trung thành từng đám rải rác ở chân, tay và nhanh chóng mọc thêm ở da mặt, cổ, ngực, lưng, bụng, mông... Bệnh nhân ngứa nhiều, tăng lên khi ra mồ hôi và về đêm, không sốt.

Ngày 31 tháng 7 năm 2023, bệnh nhân đến khám tại BV DL TP.HCM:

- XN tìm nấm TT tại các vị trí mặt, thân mình, tay, chân đều (+) “Sợi tơ nấm có vách ngăn”.
- Được chỉ định Terbinafin 250mg x 14 viên, ngày 1 viên, kèm bôi Terbinafin cream và đắp Ciclopirox shampoo.
- Các tổn thương trên da có giảm, bớt ngứa nhưng không mất hẳn.

Ngày 15.08.2023 bệnh nhân đến khám lần 2 tại BVDL TP.HCM lần 2:

- Được chỉ định Terbinafin 250mg x 14 viên, ngày 1 viên, kèm bôi Terbinafin cream 1% và đắp Ciclopirox shampoo.
- Các tổn thương trên da tuy vẫn có giảm nhưng không đáng kể, vẫn ngứa nhưng có giảm.



Sau khi dùng hết thuốc (đơn thứ 2) thì các tổn thương vẫn không thuyên giảm, bệnh nhân đến BVĐL khám lần 3 vào ngày 11.09.2023:

- XN Tìm nấm TT ở da bàn tay 2 bên : “Sợi nấm có vách ngăn”
- CĐ: Griseofulvin 500mg x 60 viên, ngày 2 lần 1 viên.
- Cho đến khi dùng hết đơn thì bệnh vẫn chỉ có giảm ít ở da cánh, cẳng bàn tay, với các tổn thương nhạt màu hơn, bớt ngứa nhưng không biến mất. Ở chân các tổn thương giảm không đáng kể.

Sau khi dùng hết thuốc đơn số 3 (Griseofulvin) do bệnh chỉ có giảm ít, các tổn thương chỉ nhạt màu nhẹ, bệnh nhân đến BVĐL khám lần 4 vào ngày 11.10.2023:

- XN Tìm nấm TT ở da cẳng chân: “Sợi nấm có vách ngăn”;
- CĐ: Itraconazol 100mg x 30 viên, ngày 2 lần 1 viên.
- Sau khi dùng hết đơn này thì bệnh vẫn chỉ có giảm ở da cánh, cẳng, bàn tay, với các tổn thương nhạt màu hơn, bớt. Ở chân các tổn thương giảm không đáng kể.
- BN được CĐ cấy tìm nấm, định danh.

Sau khi dùng hết thuốc đơn số 4 (Itraconazol) thì do các tổn thương vẫn còn khá nhiều, bệnh nhân đến BVĐL khám lần 5 vào ngày 11.10.2023:

- Kèm theo có KQ cấy tìm nấm ngày (11.10.2023): Dermatophytes
- CĐ: Fluconazol 150mg x 5 viên, tuần uống 1 viên.

Nấm da Dermatophytes

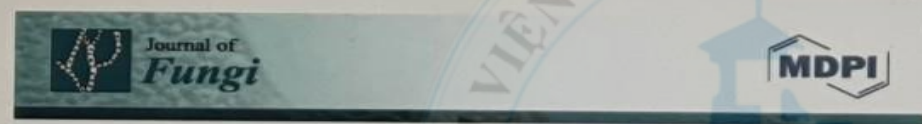
Nấm da Dermatophytes gồm có các giống nấm:

- Microsporum (1 loài)
- Trichophyton (23 loài)
- Epidermophyton (18 loài)

Nguồn gốc:

- Dermatophytes người (chỉ phát triển trên da, lông, móng của người, phát bệnh âm thầm).
- Dermatophytes nguồn gốc từ súc vật, nhưng có thể gây nhiễm ở người (bộ phát bệnh nhanh và mạnh).
- Dermatophyte từ đất, sống trong đất nhưng có thể gây nhiễm ở người (bộ phát bệnh nhanh và mạnh).

As a library, NLM provides access to scientific literature. Inclusion in an NLM database does not imply endorsement of, or agreement with, the contents by NLM or the National Institutes of Health.
Learn more: [PMC Disclaimer](#) | [PMC Copyright Notice](#)



J Fungi (Basel). 2021 Nov; 7(11): 983.

Published online 2021 Nov 18. doi: [10.3390/jof7110983](https://doi.org/10.3390/jof7110983)

PMCID: PMC8622014

PMID: 34829270

Antifungal Resistance in Dermatophytes: Genetic Considerations, Clinical Presentations and Alternative Therapies

Rosalie Sacheli* and Marie-Pierre Hayette

Célia F. Rodrigues, Academic Editor and Natália Cruz-Martins, Academic Editor

- ▶ Author information
- ▶ Article notes
- ▶ Copyright and License information
- [PMC Disclaimer](#)

Associated Data

- ▶ [Data Availability Statement](#)

OTHER FORMATS

[PubReader](#) | [PDF \(1013K\)](#)

ACTIONS

“ Cite

📄 Collections

SHARE



RESOURCES

- [Similar articles](#) +
- [Cited by other articles](#) +
- [Links to NCBI Databases](#) +

Feedback



Back to Top

J Fungi (Basel)

Tình trạng kháng thuốc của Dermatophytes trên toàn thế giới

1. Báo cáo về kháng thuốc ở các Dermatophyte, đặc biệt chủng *T. rubrum* và *T. mentagrophytes/indotinae*.
2. Tình hình kháng terbinafine được thảo luận nhiều nhất, với các đột biến ở gen squalene epoxidase.
3. Khả năng kháng azole.
4. Các biểu hiện lâm sàng Dermatophytes kháng thuốc.
5. Các liệu pháp thay thế giúp quản lý tốt hơn các loại nhiễm trùng Dermatophytes.

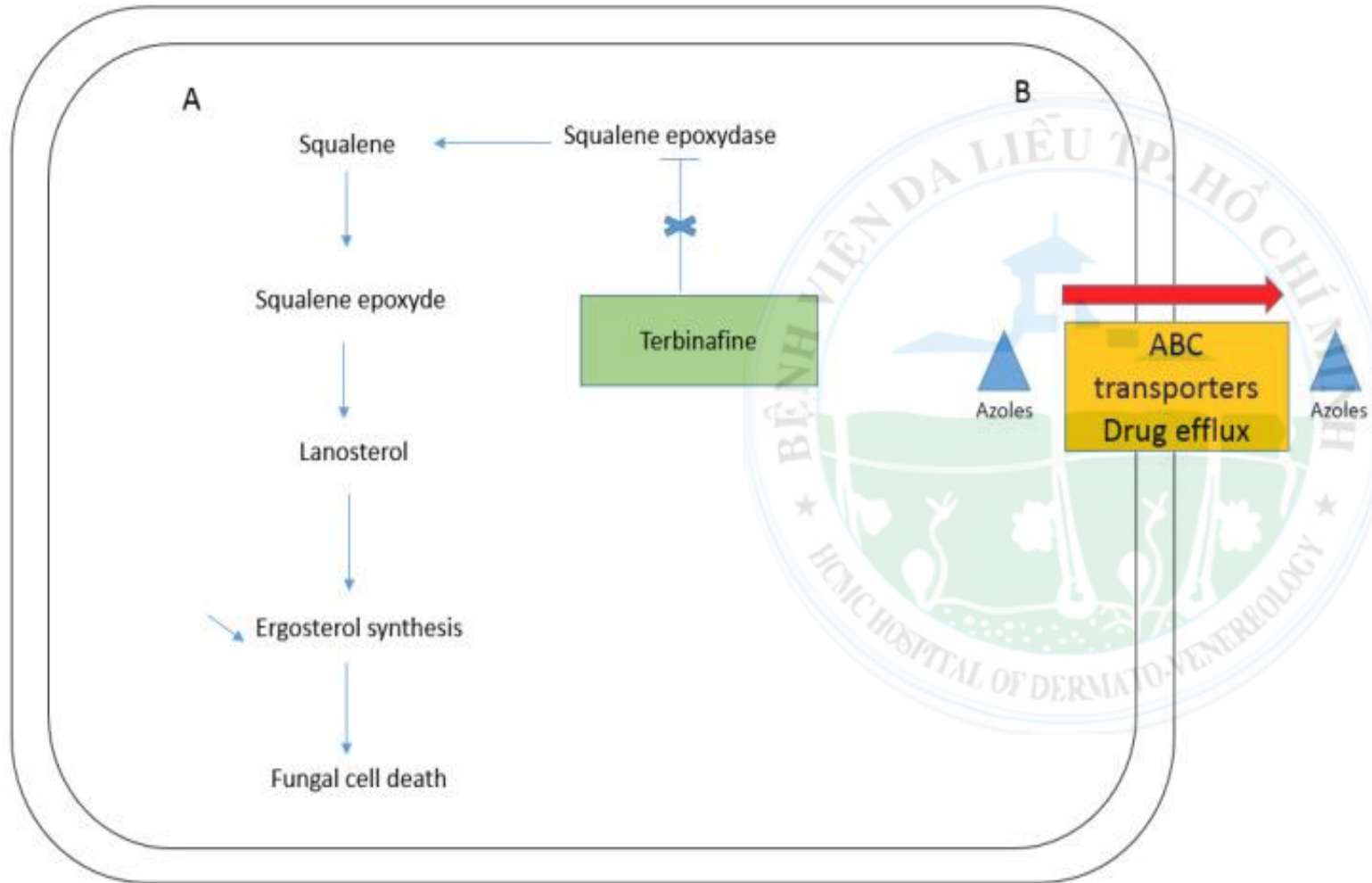
Phần lớn báo cáo nhiễm nấm sợi dai dẳng có liên quan tình trạng kháng terbinafine

- Ca đầu tiên *Trichophyton rubrum* kháng Terbinafine được Mukherjee et al. ghi nhận ở Bắc Mỹ năm 2003:
 - 6 chủng *T. rubrum* từ cùng một bệnh nhân, MIC với terbinafine từ 4 µg/mL đến >128 µg/mL.
 - Phân tích DNA đa hình khuếch đại ngẫu nhiên (RAPD) không thấy bất kỳ khác biệt nào giữa các chủng phân lập kháng terbinafine và các chủng nhạy cảm.
 - Chủng kháng terbinafine có độ nhạy cảm bình thường với các kháng nấm itraconazole, fluconazole và griseofulvin, nhưng:
 - Có khả năng kháng chéo thuốc ức chế Squalene epoxidase khác như naftifine, butenafine, tolnaftate và tolciolate (nhóm allylamine)
- Các thuốc chống nấm nhóm Allylamin diệt nấm do ức chế enzym squalen epoxidase gây tích tụ squalen, can thiệp tổng hợp ergosterol của tế bào nấm.

Năm 2004, Favre et al. NC cơ sở sinh hóa về tính kháng thuốc ở 6 chủng *T. rubrum* từ cùng một bệnh nhân trong báo cáo Mukherjee et al. :

- NC chỉ ra: các chủng kháng thuốc có khả năng sinh tổng hợp ergosterol bình thường, nhưng giảm tích lũy squalene, do hoạt động của squalene epoxidase bị giảm.
- Do squalene epoxidase (SE) từ các chủng kháng thuốc kém nhạy cảm với terbinafine chỉ bằng 1/3 so với enzyme bình thường, cho thấy khả năng kháng terbinafine được tìm thấy trong sáu chủng *T. rubrum* phân lập là do sự thay đổi gen squalene epoxidase (SE).
- Tại thời điểm này, tác giả cho rằng việc thay thế axit amin có thể là nguyên nhân gây tình trạng kháng terbinafine ở *T. rubrum*.

Cơ chế đề kháng chính ở các nấm da



- Đột biến gen squalene epoxydase, terbinafine không thể ức chế enzyme nữa nên không làm giảm tổng hợp ergosterol và không làm chết tế bào (không có tác dụng diệt nấm), gây kháng thuốc.

- Trong (B), cơ chế dòng chảy của các chất vận chuyển ABC chủ yếu được mô tả đối với tính kháng azole ở các Dermatophytes.

Câu chuyện Ấn Độ

- Từ 2018, thông tin đáng báo động từ Ấn Độ liên quan tình trạng kháng terbinafine cao ở các chủng phân lập “*Trichophyton interdigitale*”.
- Năm 2018, Singh và cộng sự đã báo cáo tỷ lệ kháng thuốc là 32% ở các chủng *T. interdigitale* ở Ấn Độ. Tất cả đều đặc trưng bởi giá trị MIC cao đối với terbinafine (4 đến 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$). Tất cả các chủng phân lập đều chứa một đột biến điểm đơn F397L (ở 12 chủng) hoặc L393F (ở 8 chủng).

Câu chuyện Ấn Độ (tiếp theo)

Năm 2014, Rudramurthy et al công bố NC hồi cứu 127 chủng *Trichophyton* phân lập và thử nghiệm độ nhạy cảm đối với 12 loại thuốc chống nấm, bao gồm cả terbinafine :

- Trong số 15 chủng *T. interdigitale* và 5 chủng *T. rubrum* có giá trị MIC cao đối với terbinafine, F397L thay thế được tìm thấy ở 4 chủng *T. interdigitale* và 2 chủng *T. rubrum* phân lập. Tỷ lệ chủng kháng terbinafine cao (15,7%),
- Kháng terbinafine với MIC > 2 µg/mL không phải lúc nào cũng tương quan với đột biến gen SE (14 trong số 20 chủng có giá trị MIC cao đối với terbinafine không có gen SE nào đột biến)

Câu chuyện Ấn Độ (tiếp theo)

Cuối 2018, Khurana và cộng sự BC về phản ứng lâm sàng trong 30 trường hợp bệnh nấm da, đều do *T. interdigitale*:

- Tất cả các chủng đều có giá trị MIC cho terbinafine $\geq 0,5 \mu\text{g/mL}$ ($0,5 \rightarrow 32 \mu\text{g/mL}$).
- Chất thay thế axit amin F397L được tìm thấy ở 10 chủng, chất thay thế L393F có ở 3 chủng.
- 5 chủng không chứa bất kỳ sự thay thế nào trong SE.
- Trong NC này, có mối tương quan giữa MIC cao $>8 \mu\text{g/mL}$ với terbinafine và sự hiện diện của đột biến SE

Câu chuyện Ấn Độ (tiếp theo)

- Năm 2019, Burmester và cộng sự đã mô tả trường hợp nấm da lan rộng do chủng *T. mentagrophytes* biểu hiện sự thay thế axit amin F397L ở SE ở 1 nam Ấn Độ.
- Năm 2019, Singh và cộng sự đã xác định một quần thể *Trichophyton* đa kháng thuốc, khác với phức hợp *T. mentagrophytes/interdigitale* đang gây ra đợt bùng phát bệnh nấm Dermatophytes ở Ấn Độ:
 - Tỷ lệ kháng cao đối với terbinafine (phạm vi MIC 4–32 $\mu\text{g}/\text{mL}$) cũng như đối với fluconazole (phạm vi MIC 32–64 $\mu\text{g}/\text{mL}$) và griseofulvin (MIC trung bình $\geq 4 \mu\text{g}/\text{mL}$).
 - Các chất thay thế axit amin L393F và F397L được tìm thấy trong protein SE tất cả các chủng kháng terbinafine được thử nghiệm.
 - NC này đã xác định được một quần thể mới ở loài *Trichophyton* sp. có tỷ lệ kháng nấm in vitro cao. Đây dường như là nguyên nhân gây bùng phát bệnh Dermatophytes ở Ấn Độ.

Câu chuyện Ấn Độ (tiếp theo)

Năm 2020, Ebert và cộng sự: Nghiên cứu DTH 8 địa điểm khắp Ấn Độ, gồm 402 bệnh nhân nghi ngờ mắc bệnh nấm da trên lâm sàng:

- 314 (78%) được xác định là *T. mentagrophytes* loại VIII, 18 (5%) thuộc nhóm *T. interdigitale/mentagrophytes* và 19 (5%) là *T. rubrum* (khác so với bệnh nấm da châu Âu)
- Trong số này, 71% kháng terbinafine, chất thay thế amino F397L được tìm thấy trong 91% trường hợp và hai chất thay thế mới đã được tiết lộ: S395P và S443P.
- Sự thay thế A448T được tìm thấy ở cả chủng nhạy cảm và kháng terbinafine, có liên quan việc tăng MIC đối với voriconazole và itraconazole.
- Kháng với triazole thường thấy hơn ở các chủng nhạy cảm với terbinafine so với các chủng kháng thuốc.

• NC này cho thấy tỷ lệ kháng terbinafine đáng lo ngại ở Ấn Độ, đã liên tục tăng so với các báo cáo từ năm 2018.

Câu chuyện Ấn Độ (tiếp theo)

Cuối 2020, Burmester và cộng sự:

- Một nhóm lớn trong chủng *T. mentagrophytes* ở Ấn Độ có đột biến trong SE. Giá trị MIC cao nhất của terbinafine là ở các thể ĐB L393F và F397L. Sự thay thế axit amin Q408L cũng gây tình trạng kháng terbinafine.
- Đột biến đơn A448T nhạy cảm với terbinafine, nhưng 50% số chủng phân lập cho thấy kháng fluconazole tăng lên.
- Các đột biến kép F397L/A448T thể hiện tính kháng chéo cao hơn với terbinafine và fluconazole (MIC cao gấp đôi hoặc gấp ba lần so với các chủng đại và hai lần so với các chủng đột biến đơn F397L) chứng tỏ lợi thế chọn lọc của sự kết hợp cả hai đột biến.
- NC gợi ý: thay thế A448T có thể chống lại tác dụng diệt nấm của terbinafine.

Câu chuyện Ấn Độ (tiếp theo)

Vào năm 2020, Shankarnarayan và cộng sự :

- Đánh giá tình trạng kháng terbinafine bằng phản ứng chuỗi polymerase của hệ thống khuếch đại đột biến kháng sinh (ARMS PCR). Nghiên cứu chỉ ra đây là một phương pháp đơn giản và đáng tin cậy để phát hiện các chủng Trichophyton kháng terbinafine.
- Thử nghiệm 214 chủng Dermatophyte thì 15 chủng T. mentagrophytes phân lập có MIC cao $> 2 \mu\text{g/mL}$. Tất cả đều có sự thay thế axit amin ở vị trí 397 của SE

Câu chuyện Ấn Độ (tiếp theo)

Cuối 2020, Gaurav và cộng sự đã mô tả 6 trường hợp bệnh nấm da dai dẳng :

- Tác nhân gây bệnh là *T. mentagrophytes*. Giá trị MIC với terbinafine là từ 0,125 đến 8 $\mu\text{g/mL}$.
- 3 chủng phân lập có sự thay thế F397L, gồm một có sự thay thế kép F397L/Y394N chưa từng được mô tả và đột biến kép này cũng liên quan đến giá trị MIC cao đối với fluconazol và itraconazol. Hai trong số các chủng kháng thuốc không có đột biến SE.
- Tất cả báo cáo này cho thấy tỷ lệ kháng terbinafine cao ở Ấn Độ, khả năng lây nhiễm cao của chủng *T. indotineae*, và trầm trọng hơn do điều kiện vệ sinh kém.

Báo cáo mới đây từ Châu Âu

Năm 2017, Yamada và cộng sự, quan sát tỷ lệ thất bại cao trong điều trị bệnh nấm móng bằng terbinafine ở Thụy Sĩ, do các chủng *T. rubrum* và *T. interdigitale* trong 3 năm từ 2056 chủng đã được sàng lọc :

- 17 chủng (16 chủng *T. rubrum* và một chủng *T. interdigitale*) được phát hiện có chứa các alen gen SE mang đột biến điểm ở các vị trí khác nhau.
- Trong số các chủng mang đột biến thay thế, tất cả đều biểu hiện MIC đối với terbinafine $> 0,1 \mu\text{g/mL}$ ($0,1 \rightarrow 12,8 \mu\text{g/mL}$).
- Công trình này khuyến khích các nhà khoa học quan tâm đến tính nhạy cảm với terbinafine của các dermatophyte và làm thử nghiệm *in vitro*.

Báo cáo mới đây từ Châu Âu(tiếp theo)

- Năm 2019 Hsieh và cộng sự, nêu trường hợp bệnh nấm thân lan rộng ở một cặp vợ chồng ở Thụy Sĩ do *T. mentagrophytes* kháng terbinafine. Hai người đã đến thăm con trai của họ ở Ấn Độ (đột biến mới ở gen SE dẫn đến sự thay thế Q408L trong protein. -> sự lây lan của các chủng kháng thuốc ra bên ngoài Ấn Độ.
- Năm 2019, Saunte và cộng sự, báo cáo thất bại điều trị terbinafine ở bệnh nhân Đan Mạch: 12 mẫu *T. rubrum* và 2 mẫu *T. interdigitale* được đặc trưng là có MIC cao đối với terbinafine (2013 đến năm 2018). Giải trình tự gen SE, 12 *T. rubrum* và 2 *T. interdigitale* thấy có sự thay thế axit amin ở SE.
- Cũng 2019, tại Đức, 1 ca ở Bahrain, do *T. mentagrophytes* thuộc kiểu gen Ấn Độ.
- Ngoài ra, tại Đức, năm 2019 Burmester et al. đã mô tả một trường hợp bệnh nấm da lan rộng ở 1 bệnh nhân người Ấn Độ do *T. mentagrophytes/interdigitale*.

Báo cáo mới đây từ Châu Âu(tiếp theo)

- Vào năm 2020, Nenoff và cộng sự: cảnh báo về nguy cơ lây lan của *T. mentagrophytes* type VIII qua du lịch và di cư ở châu Âu và trên thế giới: 29 trường hợp *T. mentagrophytes* type VIII xảy ra từ 2016 - 2020, đều là cư dân Đức có hoặc không tiếp xúc với các quốc gia lưu hành bệnh như Ấn Độ, Pakistan hoặc Bangladesh:
- Trong số các loài *T. mentagrophytes* này, MIC > 0,2
- F397L ở mười chủng, hai chủng có chung sự thay thế kép F397L/A448T và một chủng có sự thay thế L393F.
- Trong số các chủng nhạy cảm, thấy các chất thay thế axit amin như A448T và một loại có A448T và V444I mới được mô tả. Cả 3 chủng cũng có chung khả năng kháng cả itraconazol và voriconazole.

Báo cáo mới đây từ Châu Âu(tiếp theo)

- 2020, Lagowski và cộng sự, ở Ba Lan, đã mô tả tình trạng kháng terbinafine ở *T. mentagrophytes* phân lập từ người
- MIC của terbinafine nằm trong khoảng từ 16 đến 32 $\mu\text{g/mL}$, có chung đột biến L393F.
- Cũng 2020, phòng thí nghiệm Quốc gia Bỉ đã báo cáo trường hợp đầu tiên ở Bỉ về vi khuẩn *T. mentagrophytes* kháng terbinafine, được phân lập trong một cuộc khảo sát quốc gia về bệnh nấm da đầu, không có tiền sử du lịch. Chủng này có MIC cho terbinafine là 4 $\mu\text{g/mL}$ và biểu hiện đột biến F397L.

Báo cáo mới đây từ Châu Âu(tiếp theo)

Năm 2021, ở Hy Lạp Siopi và cộng sự báo cáo NC trong 10 năm, với 112 mẫu Dermatophytes :

- 70 *T. rubrum*, 24 *T. mentagrophytes*, 12 *T. interdigitale* và 5 *T. tonsurans*.
- Không có báo cáo về tình trạng kháng terbinafine ở các loài *T. rubrum*, *T. interdigitale* hoặc *T. tonsurans*.
- 9/24 chủng kháng terbinafine được tìm thấy trong số các loài *T. mentagrophytes*, với MIC nằm trong khoảng 0,25–8 µg/mL.
- Không có MIC tăng cao nào được báo cáo đối với azole hoặc amorolfine trong nghiên cứu.
- Các báo cáo từ châu Âu này cho thấy tình trạng kháng terbinafine không chỉ là vấn đề đối với Ấn Độ, và ngay cả khi tình hình chưa đáng báo động, các chủng kháng thuốc đang lưu hành ở các nước châu Âu và có thể nhanh chóng lan rộng và trở thành mối lo ngại lớn về sức khỏe cộng đồng.

Báo cáo những năm gần đây ở Châu Á

- * Ở châu Á, báo cáo các chủng kháng thuốc cũng tăng lên trong những năm gần đây.
- * Năm 2018, Suzuki và cộng sự đã mô tả trường hợp đầu tiên của *T. rubrum* có độ nhạy cảm thấp với terbinafine ở Nhật Bản :
 - Chủng này biểu hiện MIC > 128 µg/mL đối với terbinafine và
 - Đặc tính phân tử của gen SE làm nổi bật đột biến L393F.
 - Chủng này nhạy cảm bình thường với Itraconazol.

Báo cáo những năm gần đây ở Châu Á (tt)

- Trong năm 2018, Salehi et al. đã báo cáo các trường hợp kháng terbinafine ở Iran giữa hai loài dermatophytes *T. rubrum* và *T. tonsurans*, được xác nhận bằng quan sát phân tử về sự thay thế L393F trong protein SE. 99 chủng gây bệnh dermatophytoses đã được thử nghiệm trong nghiên cứu về khả năng kháng terbinafine:
 - Trong số đó, 2 chủng *T. rubrum*, 2 chủng *T. tonsurans* và 1 chủng *E. floccosum* cho thấy độ nhạy cảm với terbinafine giảm đi.
 - Tuy nhiên, trong số 5 chủng cho thấy độ nhạy cảm với terbinafine giảm, chỉ có hai chủng phân lập (một *T. rubrum* và một *T. tonsurans*) cho thấy MIC đối với terbinafine $> 32 \mu\text{g/mL}$ có axit amin thay thế L393.

Báo cáo mới đây từ Châu Á(tiếp theo)

- Năm 2019, Hiruma và cộng sự. đã xác định MIC của 24 chủng *T. interdigitale* kháng terbinafine và itraconazole, trong khi không quan sát thấy MIC cao đối với itraconazole, 1/24 chủng được thử nghiệm cho thấy giá trị MIC đối với terbinafine là 2 µg/mL. Tuy nhiên, không thấy bất kỳ đột biến nào ở SE.
- Năm 2019, Noguchi và cộng sự. đã mô tả một trường hợp bệnh nấm da unguium ở Nhật Bản do *Trichophyton rubrum* kháng terbinafine. Chủng này có MIC đối với terbinafine ≥ 8 µg/mL và có sự thay thế nucleotide trong gen SE, dẫn đến sự thay thế F397L trong protein T. *rubrum* SE.
- Năm 2020, Kakurai et al. đã mô tả một trường hợp bệnh nấm Dermatophytes lan rộng do chủng *T. interdigitale* ở Nhật Bản có MIC cho terbinafine là 32 µg/mL và mang sự thay thế amino F397L trong SE.

Báo cáo mới đây từ Châu Á (tiếp theo)

- Cũng vào năm 2020, một nhóm nghiên cứu của Nhật Bản đã báo cáo một trường hợp bệnh nấm da lan rộng do *T. interdigitale* từ kiều gen Ấn Độ. Chủng này có MIC là 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ đối với terbinafine và nhóm thay thế F397L được làm nổi bật bằng trình tự SE.
- Cuối năm 2020, Hiruma và cộng sự đã tiến hành một nghiên cứu DTH về các Dermatophytes kháng terbinafine được phân lập từ các bệnh nhân Nhật Bản :
 - Thử nghiệm độ nhạy cảm với thuốc kháng nấm đã được thực hiện giữa các chủng *T. rubrum* và *T. interdigitale*, đồng thời giải trình tự SE cũng được thực hiện.
 - 210 chủng phân lập được đặc trưng bằng phương pháp khuếch tán thạch được mô tả bởi Yamada et al. vào năm 2017.
 - Trong số 16 chủng *T. rubrum* và một chủng *T. interdigitale* với nồng độ terbinafine là 0,2 $\mu\text{g}/\text{mL}$, năm chủng (2,4%, tất cả *T. rubrum*) cho thấy giá trị MIC đối với terbinafine > 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$, nhưng vẫn nhạy cảm với các azole. Năm chủng này chứa sự thay thế L393F ở SE.
 - Nghiên cứu dịch tễ học này cho thấy sự lan rộng rộng rãi của các Dermatophytes kháng terbinafine trên khắp thế giới trong những năm gần đây

Báo cáo mới đây từ Châu Á(tiếp theo)

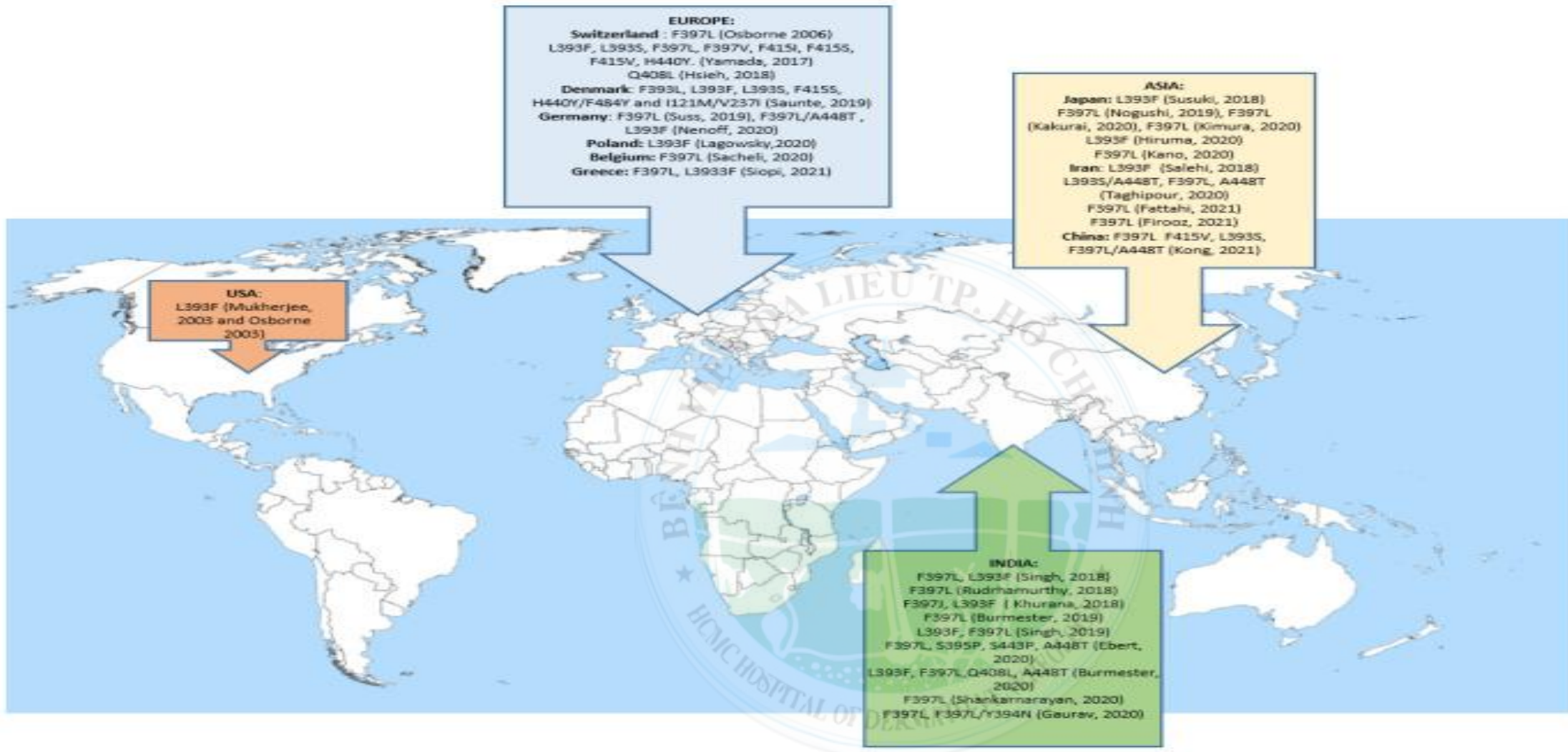
- Năm 2021, Fattahi và cộng sự mô tả ca nhiễm nấm gia đình 4 người do *T. mentagrophytes* loại VIII ở Iran :
 - Các chủng phân lập cho thấy giá trị MIC rất lớn đối với terbinafine ≥ 8 $\mu\text{g/mL}$ cũng như đối với fluconazole (≥ 16 $\mu\text{g/mL}$).
 - Sự thay thế axit amin F397L được quan sát bằng trình tự SE.
- Cũng năm 2021 ở Iran, Firooz và cộng sự đã tiến hành một nghiên cứu với 71 chủng nấm phân lập bao gồm cả Dermatophyte (5 loài *T. rubrum* và 7 loài *T. mentagrophytes*) :
 - Trong số bảy loài *T. mentagrophytes*, một (14%) đã kháng terbinafine với MIC ≥ 8 $\mu\text{g/mL}$.
 - Chủng này có sự thay thế axit amin F397L trong SE.

Một nghiên cứu đa trung tâm do Kong và Cộng sự gồm 135 trường hợp phân lập từ Ấn Độ, Trung Quốc, Úc, Đức và Hà Lan năm 2021 :

- 35 chủng là *T. mentagrophytes*, 64 chủng là *T. indotineae* (trước đây là *T. mentagrophytes* loại VIII bản sao Ấn Độ) và 36 chủng là *T. interdigitale*.
- Trong số *T. indotineae*, 53% kháng terbinafine với MIC >16 µg/mL. Tất cả đều có axit amin thay thế F397L. Hai chủng phân lập có giá trị MIC là 0,5 µg/mL và axit amin thay thế F415V và L393S trên SE.
- Các chất thay thế axit amin K276N và L419F cũng tìm thấy ở các chủng nhạy cảm. Một lần nữa, sự thay thế kép F397L/A448T có liên quan đến giá trị MIC cao hơn đối với triazole, ngoài ra còn có MIC > 16 µg/mL đối với terbinafine .

Báo cáo từ các châu lục khác

- Các báo cáo kháng terbinafine đã được tìm thấy ở Hoa Kỳ, chẳng hạn như báo cáo của Gu et al vào năm 2020 mô tả những bệnh nhân mắc bệnh nấm thân T. rubrum lan rộng vẫn tồn tại mặc dù điều trị kéo dài bằng các thuốc bôi toàn thân và tại chỗ, bao gồm cả terbinafine đường uống.
- Tuy nhiên, ngoại trừ các chủng được phân lập bởi Mukherjee et al. vào năm 2003 và được đặc trưng về mặt phân tử bởi Osborne et al. vào năm 2005, không có trường hợp nào liên quan đến việc thay thế axit amin SE được mô tả.
- Cho đến 2021, các báo cáo từ Châu Phi hoặc Châu Đại Dương vẫn chưa có. Tuy nhiên, các chủng từ Úc đã được đưa vào nghiên cứu đa trung tâm do Kong et al. và được mô tả



- Định vị địa lý các trường hợp kháng terbinafine liên quan đến đột biến ở SE được mô tả trên khắp thế giới.

Nguyên nhân gây ra nấm kháng thuốc

- Một số loài nấm có khả năng kháng tự nhiên với một số loại thuốc chống nấm. Ví dụ, thuốc fluconazole không có tác dụng chống lại các bệnh nhiễm trùng do nấm *Aspergillus*.
- Tình trạng kháng thuốc cũng có thể phát triển theo thời gian khi nấm tiếp xúc với thuốc chống nấm.
- Tình trạng kháng thuốc này có thể xảy ra trong quá trình sử dụng thuốc chống nấm để điều trị, đặc biệt nếu sử dụng thuốc không đúng cách (ví dụ: khi liều lượng quá thấp hoặc khi quá trình điều trị không đủ dài).

Biểu hiện lâm sàng Dermatophytes kháng Terbinafine

Năm 2019, Noguchi et al. báo cáo trường hợp bệnh nấm da do *Trichophyton rubrum* kháng terbinafine ở Nhật Bản :

1 phụ nữ khỏe mạnh 71 tuổi, có biểu hiện giảm sắc tố và tăng sừng ở ngón trỏ trái và móng tay út.

- Điều trị bằng terbinafine đường uống trong 10 tháng đã không thành công.
- Fosravuconazole sau đó được bắt đầu sử dụng và các triệu chứng được cải thiện sau ba tháng.
- Vi khuẩn dermatophyte phân lập được là *T. rubrum* có giá trị MIC đối với terbinafine $>8 \mu\text{g/mL}$ và đột biến ở SE.

Biểu hiện lâm sàng Dermatophytes kháng Terbinafine

Năm 2021, Appelt và cộng sự đã mô tả trường hợp bệnh nấm móng kháng thuốc và bệnh tinea palmaris do *T. rubrum* ở Đức :

- BN 49 tuổi có tiền sử bệnh nấm móng 25 năm.
- Biểu hiện lâm sàng là sự đổi màu hơi vàng ở tất cả các móng chân (bàn chân trái) với chứng loạn dưỡng móng và các rãnh dọc ở vùng xa của bản móng.
- Kèm tổn thương tăng sừng ở lòng bàn tay, có tróc vảy mỏng.
- SUBA Itraconazol được dùng ở liều 50 mg, hai lần một ngày trong một tuần, sau đó dùng 2 × 50 mg Itraconazol mỗi tuần một lần.
- Bệnh hồi phục sau bôi móng tay bằng ciclopirox.

Biểu hiện lâm sàng Dermatophytes kháng Terbinafine

Năm 2017, Wingfield Digby et al. đã mô tả một trường hợp có biểu hiện giống bệnh Darier do *Trichophyton rubrum* kháng terbinafine:

- Bệnh nhân nam 62 tuổi, mắc bệnh nấm ở da thân và các chi từ năm 12 tuổi.
- Cây mẫu da cho kết quả dương tính với *T. rubrum*.
- Điều trị bằng terbinafine đường uống trong vài tháng.
- Do tổn thương không hồi phục -> xét nghiệm độ nhạy cảm với thuốc chống nấm cho thấy MIC > 4 µg/mL đối với terbinafine.
- MIC của itraconazole thấp nên việc điều trị được chuyển sang itraconazole đường uống (100 mg/hai lần mỗi ngày) -> cải thiện rõ rệt các tổn thương .

Biểu hiện lâm sàng Dermatophytes kháng Terbinafine

Năm 2018, Schosler và cộng sự đã báo cáo một trường hợp nhiễm *T. rubrum* kháng terbinafine tái phát ở một trẻ mắc bệnh ichthyosis bẩm sinh:

- Bệnh nhân bị ngứa da có vảy ở giữa các ngón chân. *T. rubrum* được xác định là tác nhân gây bệnh.
- Da hồi phục sau hai tuần điều trị bằng terbinafine, nhưng sau đó các dấu hiệu lâm sàng của bệnh nấm da lại xuất hiện, với ban đỏ có vảy ngứa ở bụng, háng và chân.
- Việc điều trị bằng terbinafine tại chỗ được bổ sung bằng terbinafine đường uống (125 mg/ngày) trong bốn tuần.
- Điều trị này thành công nhưng 9 tháng sau vết phát ban lại xuất hiện trở lại do *T. rubrum* gây ra.
- Thử nghiệm độ nhạy cảm với thuốc kháng nấm đã được thực hiện và MIC của terbinafine được xác định là 4 µg/mL. MIC thấp hơn đã được quan sát thấy đối với azole, do đó việc điều trị đã được thay đổi thành itraconazole toàn thân (100 mg/ngày) trong ba tuần, KQ phát ban biến mất hoàn toàn.

Một số đặc điểm lâm sàng là gợi ý hữu ích về tình trạng kháng thuốc theo đề xuất của Shen và cộng sự năm 2021 :

- Quan trọng nhất là bệnh nấm da kéo dài với nhiều đợt tái phát sau các chế độ điều trị khác nhau.
- Các tổn thương thường lớn và ngứa dữ dội, có thể bị viêm nặng hoặc tối thiểu
- Hay gặp nấm da thân và nấm bẹn
- Đôi khi kèm theo nấm da thứ phát hoặc viêm da tiết bã.

Xác định Dermatophytes kháng thuốc

- Thất bại lâm sàng (dấu hiệu và triệu chứng).
- Thất bại về mặt vi sinh
- Thất bại của liệu pháp tiêu diệt vi khuẩn (dựa trên MIC và điểm dừng lâm sàng)

Chìa khóa giúp lựa chọn liệu pháp chống nấm hiệu quả cho nhiễm nấm Dermatophytes dai dẳng

- Xác định được vi nấm gây bệnh và tính nhạy cảm của vi nấm đó với thuốc kháng nấm.
- Áp dụng phác đồ điều trị phối hợp và tuần tự (TD chức năng gan và thận, tương tác thuốc và tác dụng phụ khác)
- Thuốc kháng nấm phổ rộng tại chỗ có thể được cân nhắc trong một số trường hợp lâm sàng.
- Cần có các phác đồ điều trị đổi mới và phương pháp điều trị mới để khắc phục tình trạng vi nấm kháng thuốc đang gia tăng

Alternative therapies following clinical presentations for terbinafine resistant *T. rubrum*.

Dermatophyte Species	Clinical Presentation	Alternative Therapy	Reference
<i>T. rubrum</i>	Tinea unguium	Fosravuconazole (dose undetermined)	Noguchi et al., 2019 [33]
<i>T. rubrum</i>	Tinea unguium + tinea palmaris	SUBA-itraconazole 50 mg/day for 1 week then 2 × 50 mg 1×/week + topical ciclopirox	Appelt et al., 2021 [44]
<i>T. rubrum</i>	Tinea pedis	Itraconazole 100 mg/day for 3 weeks	Scholser et al., 2018 [23]
<i>T. rubrum</i>	Tinea corporis	Itraconazole 100 mg/twice daily	Wingfield Digby et al., 2017 [22]
<i>T. rubrum</i>	Tinea corporis, tinea pedis, tinea cruris	Itraconazole 200 mg daily for 3 months	Gu et al., 2020 [42]
<i>T. rubrum</i>	Tinea corporis, tinea faciei	Itraconazole 100 mg/day for 4 weeks, then 1×/week.	Appelt et al., 2021 [44]
<i>T. rubrum</i>	Tinea corporis, tinea cruris and tinea glutealis	200 mg every two weeks +bifonazole and ciclopirox 1×/day.	Appelt et al., 2021 [44]
<i>T. rubrum</i>	Tinea corporis	SUBA-itraconazole 2 × 50mg/day for 2 weeks then 1×/week 50 mg for 10 weeks	Appelt et al., 2021 [44]

Alternative therapies following clinical presentations for terbinafine resistant *T. mentagrophytes/indotinaeae*.

Dermatophyte Species	Clinical Presentation	Alternative Therapy	Reference
<i>T.mentagrophytes</i>	Disseminated tinea corporis	Itraconazole 200 mg/day for 2–3 weeks + topical eberconazole	Hsieh et al., 2019 [17]
<i>T.mentagrophytes</i>	Tinea, corporis, tinea cruris	Itraconazole + ciclopirox	Burmester et al., 2019 [14]
<i>T. mentagrophytes VIII</i>	Extended tinea corporis	Topical miconazole and later ciclopirox	Suss et al., 2019 [25]
<i>T. mentatgrophytes/interdigitale</i>	Extensive tinea corporis	Itraconazole 100 mg/day and topical luliconazole	Kimura et al., 2020 [35]
<i>T. interdigitale</i>	Extensive tinea corporis	Itraconazole 100 mg/day	Kakurai et al., 2020 [34]
<i>T. mentagrophytes VIII</i>	29 cases of tinea corporis	Recommended Itraconazole 200 mg/day for 4–8 weeks	Nenoff et al., 2020 [26]
<i>T. mentagrophytes VIII</i>	Extended tinea corporis from the groin	Voriconazole 200 mg/day	Fattahi et al., 2021 [38]
<i>T. mentagrophytes VIII</i>	Tinea pedis	2 successive itraconazole pulse therapy	Fattahi et al., 2021 [38]
<i>T. mentagrophytes VIII</i>	Extended tinea corporis from the groin	Itraconazole 100 mg/day for 4 weeks	Fattahi et al., 2021 [38]
<i>T. mentagrophytes VIII</i>	Extended tinea corporis from the groin	Voriconazole 200 mg/day	Fattahi et al., 2021 [38]

KẾT LUẬN

- ▶ Nên thực hiện xét nghiệm độ nhạy cảm với thuốc chống nấm Dermatophytes khi có sự đề kháng lâm sàng.
- ▶ Cần lưu ý đến sự xuất hiện của các chủng Dermatophytes kháng thuốc.
- ▶ Điều quan trọng là xác định MIC của azole, chẳng hạn như Itraconazole hoặc Voriconazole, nên được coi là liệu pháp thay thế khi các chủng kháng terbinafine.
- ▶ Tình hình Ấn độ ở mức đáng báo động, với tỷ lệ kháng thuốc tăng lên hàng năm, và có thể nhanh chóng trở thành vấn đề ở các quốc gia khác.
- ▶ Giải trình tự toàn bộ bộ gen (WGS) có thể giúp sàng lọc các đột biến SE và tìm ra một số đột biến mới liên quan đến kháng terbinafine hoặc các đột biến khác có liên quan đến kháng thuốc kháng nấm khác.
- ▶ Từ tóm tắt các đặc điểm lâm sàng chính do các Dermatophytes kháng thuốc gây ra, các bác sĩ da liễu có thể nhận ra một trường hợp Dermatophytes kháng terbinafine với biểu hiện lâm sàng điển hình. Từ đó có thể điều chỉnh phương pháp điều trị trong trường hợp nghi ngờ kháng terbinafine .

References

- 1. Mukherjee P.K., Leidich S.D., Isham N., Leitner I., Ryder N.S., Ghannoum M.A. Clinical *Trichophyton rubrum* strain exhibiting primary resistance to terbinafine. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003;47:82–86. doi: 10.1128/AAC.47.1.82-86.2003. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 2. Favre B., Ghannoum M.A., Ryder N.S. Biochemical characterization of terbinafine-resistant *Trichophyton rubrum* isolates. *Med. Mycol.* 2004;42:525–529. doi: 10.1080/13693780410001661482. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 3. Osborne C.S., Leitner I., Favre B., Ryder N.S. Amino acid substitution in *Trichophyton rubrum* squalene epoxidase associated with resistance to terbinafine. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005;42:525–529. doi: 10.1128/AAC.49.7.2840-2844.2005. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 4. Osborne C.S., Leitner I., Hofbauer B., Fielding C.A., Favre B., Ryder N.S. Biological, biochemical, and molecular characterization of a new clinical *Trichophyton rubrum* isolate resistant to terbinafine. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006;50:2234–2236. doi: 10.1128/AAC.01600-05. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 5. Alipour M., Mozafari N.A. Terbinafine susceptibility and genotypic heterogeneity in clinical isolates of *Trichophyton mentagrophytes* by random amplified polymorphic DNA (RAPD) *J. Mycol. Med.* 2015;25:e1–e9. doi: 10.1016/j.mycmed.2014.09.001. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 6. Chowdhary A., Singh A., Singh P.K., Khurana A., Meis J.F. Perspectives on misidentification of *Trichophyton interdigitale*/*Trichophyton mentagrophytes* using internal transcribed spacer region sequencing: Urgent need to update the sequence database. *Mycoses.* 2019;62:11–15. doi: 10.1111/myc.12865. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 7. Kabarriti R., Brodin N.P., Maron M.I., Tomé W.A., Halmos B., Guha C., Kalnicki S., Garg M.K., Ohri N. Reply to Chowdhary et al. *Adv. Radiat. Oncol.* 2020;5:713–714. doi: 10.1016/j.adro.2020.06.020. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 8. Kano R., Kimura U., Kakurai M., Hiruma J., Kamata H., Suga Y., Harada K. *Trichophyton indotineae* sp. nov.: A New Highly Terbinafine-Resistant Anthropophilic Dermatophyte Species. *Mycopathologia.* 2020;185:947–958. doi: 10.1007/s11046-020-00455-8. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 9. Tang C., Kong X., Ahmed S.A., Thakur R., Chowdhary A., Nenoff P., Uhrlass S., Verma S.B., Meis J.F., Kandemir H., et al. Taxonomy of the *Trichophyton mentagrophytes*/*T. interdigitale* Species Complex Harboring the Highly Virulent, Multiresistant Genotype *T. indotineae*. *Mycopathologia.* 2021;186:315–326. doi: 10.1007/s11046-021-00544-2. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 10. Verma S.B., Panda S., Nenoff P., Singal A., Rudramurthy S.M., Uhrlass S., Das A., Bisherwal K., Shaw D., Vasani R. The unprecedented epidemic-like scenario of dermatophytosis in India: I. Epidemiology, risk factors and clinical features. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2021;87:154–175. doi: 10.25259/IJDVL_301_20. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 11. Singh A., Masih A., Khurana A., Singh P.K., Gupta M., Hagen F., Meis J.F., Chowdhary A. High terbinafine resistance in *Trichophyton interdigitale* isolates in Delhi, India harbouring mutations in the squalene epoxidase gene. *Mycoses.* 2018;61:477–484. doi: 10.1111/myc.12772. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

Thank you!

