

VIÊM NỘI TÂM MẠC NHIỄM KHUẨN

TỶ LỆ MẮC

Viêm nội tâm mạc nhiễm trùng (loại trừ viêm nội tâm mạc sau phẫu thuật) chiếm tỉ lệ 0.5 đến 1 cho mỗi 1000 ca nhập viện.

BỆNH SINH

1. Hai yếu tố quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn (IE): (a) phá hủy vùng nội mạc và (b) nhiễm khuẩn huyết, kể cả thoáng qua. Sự hiện diện các bất thường cấu trúc của tim hoặc động mạch lớn, chênh áp đáng kể hoặc dòng xoáy gây ra phá hủy nội mạc. Các phá hủy nội mạc này tăng cường hình thành huyết khối và sự tích tụ các cụm tiểu cầu và fibrin vô khuẩn (huyết khối vô khuẩn). Van nhân tạo được dùng trong phẫu thuật cũng tích tụ huyết khối vô trùng. Huyết khối vô trùng tạo ra các nút (nidus) cho vi khuẩn gắn vào và cuối cùng hình thành các sùi nhiễm trùng. Tiểu cầu và fibrin tích tụ các sinh vật, hình thành khối sùi to.
2. Hầu hết tất cả bệnh nhân phát triển viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn có tiền sử bệnh tim bẩm sinh hoặc mắc phải. Nghiện có thể gây viêm nội tâm mạc dù không có bất thường tim mạch.
3. Tất cả các dị tật tim bẩm sinh, trừ ASD thể secundum, thúc đẩy viêm nội tâm mạc. Hầu hết các khiếm khuyết thường gặp bao gồm tứ chứng fallot (TOF), thông liên thất (VSD), bệnh lý van động mạch chủ, chuyển vị đại động mạch, shunt động mạch chủ - động mạch phổi. Những trẻ có van tim nhân tạo đặc biệt tăng nguy cơ phát triển viêm nội tâm mạc. Bệnh nhân sa van hai lá có trào ngược 2 lá và những bệnh nhân rheumatic MR cũng dễ bị viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn.
4. Nhiễm khuẩn huyết từ các thủ thuật răng miệng có thể gây IE. Nhiễm khuẩn huyết cũng có thể gặp khi chải hoặc đánh răng. Hoạt động chải trong bệnh lý răng hoặc nướu có thể gây nhiễm khuẩn huyết. Do đó, vệ sinh răng miệng tốt là rất quan trọng trong ngăn ngừa IE.

BỆNH HỌC

Sùi trong IE thường được tìm thấy ở phía tim có áp lực thấp hơn trong khiếm khuyết khi phá hủy nội mạc được thiết lập do jet effect của khiếm khuyết. Ví dụ, sùi được tìm thấy ở động mạch phổi trong PDA hoặc shunt động mạch chủ - động mạch phổi, ở phía nhĩ của van hai lá trong trào ngược van hai lá, ở phía thất trong trào ngược van động mạch chủ.

CĂN NGUYÊN VI SINH

1. Trong quá khứ, *Streptococcus viridan*, *enterococcus*, và *staphylococcus aureus* gây ra hơn 90% các trường hợp. Trong những năm gần đây, tần suất này giảm xuống 50-

60%, với các bệnh đồng mắc gây ra do nấm và HACEK (*Hemophilus, Acinobacillus, Cardiobacterium, Eikenella, và Kingella spp.*). HACEK đặc biệt gặp ở trẻ sơ sinh và trẻ không suy giảm miễn dịch, chiếm tỉ lệ 17%-30% các trường hợp.

- Liên cầu tán huyết (*S. viridans*) là nguyên nhân thường gặp gây viêm nội tâm mạc ở những bệnh nhân có thủ thuật răng miệng hoặc ở nhiều bệnh nhân có bệnh lý răng hoặc quanh răng.
- Staphylococcus aureus* và coagulase-negative *staphylococcus* chiếm tỉ lệ cao hơn *S. viridan* ở các quốc gia phát triển. Thường do nhiễm trùng liên quan đến y tế.
 - Các sinh vật thường gặp nhất trong viêm nội tâm mạc sau phẫu thuật là *staphylococci*.
 - Ở trẻ sơ sinh, *S. aureus* là coagulase-negative *staphylococcus* (và *candida spp.*) là các nguyên nhân thường gặp nhất gây IE.
 - Tiêm chích ma túy nguy cơ gây IE do *Staphylococcus aureus*.
- Enterococcus* là sinh vật thường gặp nhất được tìm thấy sau phẫu thuật đường niệu – sinh dục hoặc phẫu thuật tiêu hóa.
- Viêm nội tâm mạc do nấm (có tiên lượng xấu) có thể gặp ở trẻ sơ sinh bệnh nặng, ở những bệnh nhân điều trị kháng sinh kéo dài hoặc điều trị steroid, hoặc sau phẫu thuật tim hở. Viêm nội tâm mạc do nấm liên quan đến hình thành sùi to dễ vỡ; thuyên tắc do sùi thường gây ra các biến chứng nghiêm trọng.
- Viêm nội tâm mạc cấy âm tính. Chẩn đoán viêm nội tâm mạc cấy âm tính được đưa ra khi bệnh nhân có bằng chứng lâm sàng hoặc trên siêu âm tim của viêm nội tâm mạc nhưng cấy máu âm tính. Nguyên nhân thường gặp nhất gây viêm nội tâm mạc cấy âm tính là do đang dùng/gần đây có dùng kháng sinh hoặc nhiễm trùng gây ra bởi các tác nhân khó mọc trong phòng thí nghiệm. Viêm nội tâm mạc do nấm hiếm khi gây ra viêm nội tâm mạc cấy âm tính. Ở thời điểm đó, chẩn đoán được đưa ra chỉ dựa vào loại bỏ sùi (trong phẫu thuật). Tại Hoa Kỳ, khoảng 5%-7% các trường hợp viêm nội tâm mạc cấy âm tính.

Bảng 1. Phác đồ dự phòng cho các thủ thuật răng miệng			
Tình huống	Thuốc	LIỀU ĐƠN 30-60 PHÚT TRƯỚC THỦ THUẬT	
		Trẻ em	Người lớn
Uống	Amoxicillin	50 mg/kg	2g
Không thể uống thuốc	Ampicillin, hoặc Cefazolin hoặc ceftriaxone	50 mg/kg (TB, TM) 50 mg/kg (TB, TM)	2g (TB, TM) 1g (TB, TM)
Dị ứng với penicillin hoặc ampicillin (PO)	Cephalaxin hoặc Clindamycin hoặc Azithromycin hoặc Clarithromycin	50 mg/kg 20 mg/kg 15 mg/kg 15 mg/kg	2g 600 mg 500 mg 500 mg
Dị ứng với penicillin hoặc ampicillin và không thể uống thuốc	Cefazolin hoặc ceftriaxone Clindamycin	50 mg/kg (TB, TM) 20 mg/kg (TB, TM)	1g (TB, TM) 600 mg (TB, TM)

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG

Bệnh sử

1. Hầu hết bệnh nhân có tiền sử bệnh tim nền. Tuy nhiên, một số bệnh nhân có van động mạch chủ hai mảnh không được chẩn đoán trước khi khởi phát viêm nội tâm mạc.
2. Tiền sử can thiệp nha khoa hoặc cắt amygdal gần đây thỉnh thoảng có thể gặp, nhưng tiền sử đau răng (do bệnh lý răng hoặc lợi) thường gặp hơn là các thủ thuật.
3. Tiền sử các thủ thuật can thiệp tim mạch gần đây hoặc phẫu thuật hoặc nằm viện có thể gặp.
4. Viêm nội tâm mạc hiếm gặp ở trẻ sơ sinh; ở nhóm tuổi này, nó thường sau phẫu thuật tim hở.
5. Khởi phát thường tiềm ẩn với sốt nhẹ kéo dài và các triệu chứng mơ hồ như mệt mỏi, yếu người, chán ăn, xanh xao, đau khớp, đau cơ, sụt cân và vã mồ hôi.

Thăm khám lâm sàng

1. Tim có tiếng thổi (100%). Tiếng thổi ở tim mới xuất hiện và tăng cường độ của tiếng thổi tồn tại trước đó là các chỉ điểm quan trọng.
2. Sốt là thường gặp (80-90%). Sốt với nhiệt độ dao động từ 38.3 – 39.4°C.
3. Lách to là thường gặp (70%).
4. Biểu hiện trên da (50%) (thứ phát do vi khuẩn tắc hoặc đáp ứng miễn dịch) có thể biểu hiện thành các dạng sau:
 - a. Chấm xuất huyết trên da, niêm mạc hoặc củng mạc là các tổn thương thường gặp nhất.
 - b. Nốt Osler (ấn đau, nốt đỏ pea-sized ở đầu ngón tay hoặc ngón chân) là hiếm gặp.
 - c. Tổn thương Janeway's (các vùng xuất huyết nhỏ, không đau ở lòng bàn tay, lòng bàn chân) là hiếm gặp.
 - d. Xuất huyết splinter cũng là biểu hiện hiếm gặp.
5. Thuyên tắc hoặc đáp ứng miễn dịch ở các cơ quan khác biểu hiện ở 50% các trường hợp:
 - a. Thuyên tắc phổi có thể gặp ở những bệnh nhân thông liên thất, PDA hoặc shunt động mạch chủ - động mạch phổi.
 - b. Co giật và liệt nửa người do thuyên tắc hệ thần kinh trung ương (CNS) (20%) và thường gặp các khiếm khuyết bên trái như bệnh van hai lá và động mạch chủ hoặc bệnh tim bẩm sinh tím.
 - c. Tiểu máu và suy thận có thể gặp.
 - d. Roth's spot gặp ở dưới 5% các trường hợp.
6. Bệnh lý răng hoặc quanh răng hoặc lợi thường gặp.

7. Ngón tay dùi trống trong bệnh tim bẩm sinh không tím là biểu hiện hiếm gặp ở các trường hợp mạn tính.
8. Triệu chứng suy tim có thể biểu hiện là biến chứng của nhiễm trùng.
9. Biểu hiện lâm sàng ở trẻ sơ sinh IE không đặc hiệu (suy hô hấp, tim nhanh) và khó phân biệt được với nhiễm trùng huyết hoặc suy tim sung huyết từ các nguyên nhân khác. Phenomena truyền tắc (vd, viêm xương tủy xương, viêm màng não, viêm phổi) là thường gặp. Bệnh nhân có thể có triệu chứng thần kinh (co giật, liệt nửa người, ngừng thở).

Các xét nghiệm

1. Cấy máu dương tính được tìm thấy trên 90% các trường hợp bệnh nhân không được điều trị kháng sinh trước đó. Điều trị kháng sinh trước làm giảm tỉ lệ cấy dương tính xuống 50-60%.
2. Công thức máu cho thấy thiếu máu, với nồng độ Hb dưới 12 g/dL (biểu hiện ở 80% bệnh nhân), tăng bạch cầu và bạch cầu chuyển trái. Bệnh nhân đa hồng cầu tiền triệu trước khi khởi phát IE có thể có Hb bình thường.
3. Tốc độ máu lắng tăng trừ khi có đa hồng cầu.
4. Tăng CRP
5. Tiểu máu vi thể được tìm thấy ở khoảng 30% bệnh nhân.

Siêu âm tim

CHẨN ĐOÁN

Chẩn đoán IE dễ dàng dựa vào các biểu hiện lâm sàng kinh điển như sốt, âm thổi ở tim, biểu hiện trên da, lách to và cấy máu dương tính. Không may là trong thực hành lâm sàng ngày nay, các biểu hiện lâm sàng này hiếm được tìm thấy, và biểu hiện không điển hình thường gặp hơn. Tại thời điểm biểu hiện, chẩn đoán lâm sàng IE dựa vào sự tích hợp các triệu chứng lâm sàng, kết quả vi sinh, đặc điểm trên siêu âm tim và trị số xét nghiệm. Năm 2005, AHA (Baddour et al, 2005) khuyến cáo tiêu chuẩn Duke đã điều chỉnh trong chẩn đoán và điều trị IE.

Có 3 phân loại trong mức độ chẩn đoán theo tiêu chuẩn Duke đã điều chỉnh: xác định, có thể và loại trừ (rejected).

1. Chẩn đoán “xác định” IE dựa vào bằng chứng bệnh học và đầy đủ các tiêu chuẩn lâm sàng sau.
 - a. Bằng chứng bệnh học của IE bao gồm (1) cấy ra căn nguyên vi sinh hoặc (2) mô bệnh học có sùi hoặc từ vị trí truyền tắc hoặc ổ áp xe trong tim hoặc bằng chứng mô bệnh học của sùi hoặc áp xe trong tim có viêm nội tâm mạc hoạt động.

- b. Đầy đủ các tiêu chuẩn lâm sàng nghĩa là đáp ứng đủ sự hiện diện của hai tiêu chuẩn chính, một tiêu chuẩn chính và ba tiêu chuẩn phụ, hoặc 5 tiêu chuẩn phụ như được mô tả trong bảng. Tiêu chuẩn lâm sàng chính bao gồm (1) cấy máu dương tính với tác nhân có thể chấp nhận được và (2) bằng chứng của bệnh lý nội mạc tim, thông qua siêu âm. Có biểu hiện trên siêu âm tim (positive) được xem là tiêu chuẩn chính.
2. Phân loại “có thể” IE dựa vào sự hiện diện của các tiêu chuẩn sau:
- Một tiêu chuẩn chính và một tiêu chuẩn phụ hoặc
 - Ba tiêu chuẩn phụ
3. Phân loại khác là “rejected” IE dựa vào:
- Khi có chẩn đoán thay thế được đưa ra,
 - Khi biểu hiện lâm sàng của IE được giải quyết trong vòng 4 ngày điều trị kháng sinh, hoặc
 - Không có bằng chứng bệnh học được tìm thấy trong khối “sùi” được lấy ra trong phẫu thuật hoặc sinh thiết sau điều trị kháng sinh không quá 4 ngày.
 - Khi các tiêu chuẩn có thể IE không thỏa mãn

Bảng 2. Định nghĩa viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn theo tiêu chuẩn Duke có điều chỉnh.	Bảng 2. Định nghĩa thuật ngữ được dùng chẩn đoán IE trong tiêu chuẩn Duke
Chẩn đoán xác định IE	Tiêu chuẩn chính
A, Tiêu chuẩn bệnh học	A, Cấy máu dương tính
<ol style="list-style-type: none">Cấy được tác nhân hoặc mô bệnh học khối sùi, sùi gây thuyên tắc, hoặc mẫu áp xe trong tim hoặcTổn thương bệnh học; sùi hoặc áp xe trong tim được xác nhận qua mô bệnh học cho thấy viêm nội tâm mạc hoạt động	<ol style="list-style-type: none">Các vi sinh vật điển hình phù hợp với IE từ hai mẫu cấy riêng biệtVi sinh vật phù hợp với IE từ mẫu cấy máu dương tính dai dẳng được định nghĩa như sau: ít nhất hai mẫu máu được lấy cách nhau > 12 giờ hoặc cả 3 mẫu (với một mẫu đầu tiên và một mẫu lấy sau đó ít nhất 1 giờ).Cấy máu dương tính đơn độc với tác nhân <i>Coxiella burnetii</i> hoặc định lượng kháng thể IgG antiphase 1 > 1:800
B, Tiêu chuẩn lâm sàng	B, Bằng chứng của tổn thương tim trên siêu âm tim
<ol style="list-style-type: none">Hai tiêu chuẩn chính hoặcMột tiêu chuẩn chính và ba tiêu chuẩn phụ hoặcNăm tiêu chuẩn phụ	Tiêu chuẩn phụ
Có thể là IE	<ol style="list-style-type: none">Các yếu tố thúc đẩy, bệnh tim nền, hoặc tiêm chích ma túy (IDUs)Sốt, nhiệt độ > 38oCVascular phenomena : thuyên tắc động mạch lớn, nhồi máu phổi nhiễm trùng, xuất huyết nội sọ, xung huyết kết mạc, và các tổn thương Janeway’sImmunologic phenomena : viêm cầu thận, nốt Osler, Roth’s spots, và yếu tố thấp.
Loại trừ	Bằng chứng vi sinh : cấy máu dương tính nhưng không đáp ứng tiêu chuẩn chính như mô tả phía trên hoặc bằng chứng huyết thanh học nhiễm trùng tác nhân phù hợp IE đang hoạt động.
<ol style="list-style-type: none">Chẩn đoán thay thế giải thích được bằng chứng IE hoặcGiải quyết được hội chứng IE với điều trị kháng sinh dưới 4 ngày hoặcKhông có bằng chứng bệnh học IE trong phẫu thuật hoặc sinh thiết, với điều trị kháng sinh dưới 4 ngày hoặcKhông thỏa mãn tiêu chuẩn “có thể IE” ở trên	

ĐIỀU TRỊ

1. Cấy máu được chỉ định ở tất cả bệnh nhân có sốt không rõ nguồn gốc và âm thổi bệnh lý ở tim, tiền sử bệnh lý tim, và tiền sử viêm nội tâm mạc trước đó.
 - a. Thường lấy 3 mẫu máu cấy tại 3 vị trí tĩnh mạch khác nhau trong 24 giờ trừ khi bệnh nhân rất nặng. Ở 90% các trường hợp, tác nhân gây bệnh được phát hiện trong hai mẫu cấy đầu tiên.
 - b. Nếu không mọc tác nhân sau 2 ngày, có thể cấy thêm 2 mẫu. Không có giá trị lấy hơn 5 mẫu máu trong 2 ngày trừ khi bệnh nhân được điều trị kháng sinh trước đó.
 - c. Không cần thiết lấy máu ở bất kỳ pha đặc hiệu nào trong chu kỳ sốt.
 - d. Lấy đủ thể tích; 1-3 mL ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, 5-7 mL ở trẻ lớn là tối ưu.
2. Khuyến cáo hội chẩn bác sĩ chuyên khoa nhiễm khi nghi ngờ hoặc xác định IE vì lựa chọn kháng sinh vẫn là thách thức.
3. Điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm được bắt đầu với những kháng sinh sau trong khi chờ đợi kết quả cấy máu:
 - a. Phác đồ thường bắt đầu với penicillin bán tổng hợp kháng tụ cầu (nafcillin, oxacillin, hoặc methicillin) và một aminoglycoside (gentamicin). Sự kết hợp này bao phủ *S. viridans*, *S. aureus*, và các tác nhân gram âm.
 - b. Nếu nghi ngờ tụ cầu kháng methicillin, có thể thay thế bằng vancomycin.
 - c. Vancomycin có thể được dùng thay khi bệnh nhân dị ứng penicillin.
4. Lựa chọn kháng sinh sau cùng dựa vào tác nhân phân lập được và kết quả kháng sinh đồ.
 - a. IE do Streptococcal
 - 1) Nhìn chung, IE van tim native gây ra do *S. viridans* nhạy nhiều có thể được điều trị thành công với penicillin TM (hoặc ceftriaxone dùng 1 lần hàng ngày) trong 4 tuần. Lựa chọn thay thế, penicillin, ampicillin hoặc ceftriaxone kết hợp với gentamicin trong 2 tuần có thể được dùng.
 - 2) Đối với IE do streptococci kháng penicillin, 4 tuần penicillin, ampicillin hoặc ceftriaxone kết hợp với gentamicin 2 tuần đầu được khuyến cáo.
 - b. Viêm nội tâm mạc do tụ cầu
 - 1) Thuốc được lựa chọn cho IE valve native do staphylococcus nhạy với methicillin là beta-lactamase-resistant penicillin bán tổng hợp (nafcillin, oxacillin, và methicillin) trong tối thiểu 6 tuần (có hoặc không có gentamicin trong 3-5 ngày đầu).
 - 2) Bệnh nhân IE valve native kháng methicillin được điều trị với vancomycin trong 6 tuần (có hoặc không có gentamicin trong 3-5 ngày đầu).

- c. Viêm nội tâm mạc native valve do Enterococcus thường cần kết hợp penicillin TM hoặc ampicillin với gentamicin trong 4-6 tuần. Nếu bệnh nhân dị ứng penicillin, vancomycin kết hợp với gentamicin trong 6 tuần là cần thiết.
 - d. Các tác nhân HACEK dần trở nên đề kháng với ampicillin. Ceftriaxone hoặc cephalosporin thế hệ ba đơn độc khác hoặc ampicillin kết hợp với gentamicin trong 4 tuần được khuyến cáo. Bệnh nhân IE do các vi khuẩn gram âm khác được điều trị với piperacillin hoặc ceftazidim cùng với gentamicin trong tối thiểu 6 tuần.
 - e. Viêm nội tâm mạc do nấm (thường do candida spp.) rất khó điều trị. Amphotericin B, có hoặc không có Flucytosine, thường được dùng nhất, nhưng phẫu thuật thay thế van nhiễm trùng (native hoặc nhân tạo) thường cần thiết. Tiên lượng rất xấu.
 - f. Viêm nội tâm mạc cấy ra âm tính: Điều trị trực tiếp chống lại tụ cầu, phế cầu và các tác nhân HACEK với ceftriaxone và gentamicin. Khi IE nghi ngờ do tụ cầu, nafcillin nên được thêm vào điều trị.
5. Bệnh nhân viêm nội tâm mạc có van nhân tạo nên được điều trị 6 tuần dựa vào tác nhân phân lập được và kháng sinh đồ. Can thiệp phẫu thuật có thể cần thiết trước khi điều trị kháng sinh hoàn thành nếu tình huống lâm sàng cấp thiết (eg, suy tim sung huyết tiến triển, rối loạn chức năng van nhân tạo nặng, cấy máu dương tính dai dẳng sau hai tuần điều trị). Tái phát nhiễm khuẩn sau liệu trình điều trị kháng sinh thích hợp cũng cần can thiệp phẫu thuật.

Tiên lượng

Tỉ lệ hồi phục tổng thể từ 80% đến 85%; từ 90% trở lên đối với *S. viridans* và enterococci, khoảng 50% đối với tác nhân *Staphylococcus*. Viêm nội tâm mạc do nấm có tiên lượng rất xấu.

Dự phòng

Cho đến năm 2007, kháng sinh dự phòng với IE được khuyến cáo thường quy trước các thủ thuật răng miệng trong hầu hết các bệnh tim bẩm sinh (trừ thông liên nhĩ), thấp tim và các bệnh lý van tim, bệnh cơ tim phì đại, sa van hai lá với trào ngược van hai lá và tất cả các bệnh lý khác được bao gồm trong khuyến cáo. Năm 2007, AHA thay đổi lớn về việc dùng kháng sinh dự phòng trong IE (Wilson và cs, 2007). Các lý do chính sau đây làm thay đổi góc nhìn truyền thống về việc dùng kháng sinh dự phòng trong thời gian dài ở các bệnh nhân có tim bẩm sinh.

1. Số ca IE do nhiễm khuẩn huyết trong các thủ thuật răng miệng quá ít. Ước tính tần suất nhiễm khuẩn huyết trong các hoạt động hàng ngày (vd, chải răng hoặc các hoạt động khác) vượt quá mức so trong quá trình thực hiện thủ thuật răng

miệng. Nguy cơ tích lũy theo thời gian gây nhiễm khuẩn huyết từ các hoạt động hàng ngày ước tính cao hơn 100,000 lần so với từ thủ thuật răng miệng.

2. Bên cạnh đó, khả năng điều trị kháng sinh dự phòng hoặc giảm tỉ lệ nhiễm khuẩn huyết vẫn còn là vấn đề tranh cãi, và nhiều tác dụng phụ (vd, phát ban, tiêu chảy, các triệu chứng tiêu hóa) cũng thường gặp.

Khuyến cáo được cập nhật năm 2017, bệnh lý tim cần dùng kháng sinh dự phòng IE được liệt kê trong bảng. Thủ thuật cần dùng kháng sinh dự phòng được khuyến cáo cũng được ghi cụ thể trong bảng. Kháng sinh dự phòng không còn được khuyến cáo thường quy trong nội soi phế quản; nó chỉ được khuyến cáo trong tonsillectomy và adenoidectomy ở bệnh nhân nguy cơ cao. Kháng sinh dự phòng không còn được khuyến cáo trong các thủ thuật GI hoặc GU, như trong nội soi dạ dày tá tràng hoặc nội soi đại tràng.

NT HN