

CA LÂM SÀNG: BỆNH MELIOIDOSIS (WHITMORE)

Hoàng Thị Lan Hương¹, Trần Duy Vinh¹, Phan Thị Thanh Loan¹,
Hoàng Thị Ánh Nguyệt¹, Phan Thị Thùy Trinh¹

TÓM TẮT

Melioidosis, hay bệnh Whitmore, là một bệnh lây nhiễm gây ra bởi vi khuẩn Gram âm Burkholderia Pseudomallei (còn có tên gọi là Pseudomonas Pseudomallei). Trung tâm phòng ngừa và kiểm soát bệnh tật Hoa Kỳ (CDC) xếp trực khuẩn này vào nhóm vũ khí sinh học tiềm năng. Bệnh nhân thường có các triệu chứng như sốt, viêm phổi, nhiễm trùng mô mềm, áp-xe sâu, viêm khớp, nhiễm trùng huyết. Bệnh thường gặp trên bệnh nhân suy giảm miễn dịch hoặc mắc các bệnh mạn tính, bệnh cảnh lâm sàng phức tạp, tổn thương đa cơ quan, dễ chẩn đoán nhầm với bệnh khác và điều trị kéo dài, tỷ lệ tử vong cao nếu không chẩn đoán và điều trị đúng. Việt Nam nằm trong vùng dịch tễ của bệnh, tuy nhiên các ca lâm sàng ít được báo cáo. Dưới đây chúng tôi mô tả ba trường hợp Melioidosis có cấy máu dương tính với Burkholderia Pseudomallei với mong muốn giúp các bác sĩ lâm sàng có cái nhìn đúng đắn, chính xác, cảnh giác với bệnh Whitmore từ đó biết cách phát hiện, chẩn đoán, điều trị cũng như dự phòng căn bệnh nguy hiểm này.

Từ khóa: bệnh Whitmore, Burkholderia Pseudomallei

ABSTRACT

CASE STUDY: MELIOIDOSIS (WHITMORE'S DISEASE)

Hoang Thi Lan Huong¹, Tran Duy Vinh¹, Phan Thi Thanh Loan¹,
Hoang Thi Anh Nguyet¹, Phan Thi Thuy Trinh¹

Melioidosis, or Whitmore's disease, is an infectious disease caused by a gram negative bacterium called Burkholderia Pseudomallei (also known as Pseudomonas Pseudomallei). Melioidosis is a infectious disease that is rarely reported in Viet nam. Patients often have fever, pneumonia, soft tissue infection, deep seated absces, arthritis, septicaemia. The disease is usually seen in patients with immune deficiency or chronic diseases. Clinical picture is complex, multi-organ damaged, easily misdiagnosed with other diseases. Treatment may be prolonged with high mortality rate if the disease is not diagnosed and treated properly. We describe three cases of melioidosis that blood culture revealed growth of Burkholderia Pseudomallei with the desire to help the clinicians have a correct, vigilant look to Whitmore disease and know how to diagnose, treat and prevent this serious disease.

Key words: Melioidosis (Whitmore's disease), Burkholderia Pseudomallei.

1. Bệnh viện TW Huế;

- Ngày nhận bài (received): 16/11/2016; Ngày phản biện (revised): 25/11/2016;
- Ngày đăng bài (Accepted): 5/12/2016
- Người phản biện: Trần Thừa Nguyên
- Người phản hồi (Corresponding author): Hoàng Thị Lan Hương
- Email: hglanhuong@yahoo.com; ĐT: 0914046058

I. TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG

1.1. Trường hợp lâm sàng 1:

Họ và tên: Phan Thanh U.

Tuổi : 68

Nghề nghiệp: Nông dân

Địa chỉ: Phú Trạch - Bồ Trạch – Quảng Bình

Ngày vào viện: 20/12/2014

Lý do vào viện: sốt, ho, khó thở

Tiền sử: Không hút thuốc lá, không dùng bia rượu; được chẩn đoán đái tháo đường 4 tháng trước nhưng chưa điều trị gì .

Quá trình bệnh lý: 4 ngày trước khi nhập viện, bệnh nhân xuất hiện triệu chứng ho, sốt, khó thở. Bệnh nhân được nhập viện và điều trị tại bệnh viện Hà lan nhưng triệu chứng vẫn không cải thiện, vẫn sốt cao liên tục, cơ thể suy kiệt vì vậy bệnh nhân được chuyển vào bệnh viện Trung Ương Huế và điều trị tại khoa Hồi sức cấp cứu. Tại đây ghi nhận: Bệnh nhân sốt cao, vẻ mặt nhiễm trùng, môi khô lưỡi bẩn, gầy, suy kiệt. Mạch : 100 l/p, huyết áp: 95/60mmHg, nhịp thở : 28 l/ph. Ho đàm nhầy, khó thở nhanh, phổi nghe ral ẩm nổ cả hai phế trường và kết quả các xét nghiệm:

Bảng 1.1. Công thức máu:

Các chỉ số	20/12	21/12	21/12	22/12
Bạch cầu	$3,47 \times 10^9/l$	$3,81 \times 10^9/l$	$4,0 \times 10^9/l$	$4,2 \times 10^9/l$
Hồng cầu	$2,83 \times 10^{12}/l$	$3,48 \times 10^{12}/l$	$3,49 \times 10^{12}/l$	$3,55 \times 10^{12}/l$
Hb	6,9 g/l	8,9 g/l	9,3 g/l	9,4 g/l
Hct	19,3%	25,5 %	29,1%	30 %
Tiểu cầu	$38 \times 10^9/l$	$16 \times 10^9/l$	$18 \times 10^9/l$	$20 \times 10^9/l$

Procalcitonin: 8,23 ng/ml

HbA1C: 9,7 %

Siêu âm bụng: bệnh lý chủ mô gan, nhiều tổn thương khu trú ở lách, dịch màng phổi hai bên lượng vừa.

Xq phổi: hình ảnh thâm nhiễm lan tỏa hai phổi

Bệnh nhân được chẩn đoán : Phế quản phế viêm - Đái tháo đường typ 2 và được điều trị tại Khoa Hồi sức cấp cứu với Folinoral 1g (Fosfomycin) 4g/ngày, Getzlox 0,75g/ngày, Vancomycin 1g (2g/ngày), Dio-imicil 0,5g (2g/ngày), 3 đơn vị máu, 4 đơn vị plasma.

Sau 3 ngày điều trị, triệu chứng ho, khó thở có giảm, nhưng bệnh nhân vẫn còn sốt 38-38,5 C. Bệnh nhân được chuyển khoa Nội Nội tiết- Thần kinh- Hô hấp điều trị tiếp. Tại đây bệnh nhân vẫn còn tình trạng nhiễm trùng sốt liên tục, ho đàm xanh, khó thở, ran ẩm, nổ cả hai phổi.

Xét nghiệm: Công thức máu : bạch cầu $6,2 \times 10^9/l$, hồng cầu $3,06 \times 10^{12}/l$, Hb 8,1g/l, Hct: 21,6%, Tiểu cầu $23 \times 10^9/l$

Tỷ Prothrombin: 60%, Albumin máu: 22g/l, Bilirubin máu toàn phần: 28.3μmol/L

CRP: 43,1mg/dl, procalcitonin: 0,396ng/ml

Bệnh nhân được chẩn đoán: Phế quản phế viêm- Xơ gan- Đái tháo đường typ 2 và được điều trị với Meropenem 2g/ngày and Vancomycin 2g/ngày, Insulin... trong khoảng thời gian 14 ngày (từ 24/12 đến 7/1). Trong quá trình điều trị, bệnh nhân vẫn sốt cao liên tục 39-40°C.

Xét nghiệm kiểm tra: Bạch cầu $12,8 \times 10^9/l$, Prothrombin 100%, CRP: 153mg/dl.

CT scan phổi kiểm tra: Tổn thương dạng u lao hoại tử đáy phổi trái, nhiều thâm nhiễm hai bên trường phổi, hạch rốn phổi phải với hoại tử trung tâm. Lách có nhiều cấu trúc giảm tỷ trọng không đồng nhất → Theo dõi: Lao lách, Lao phổi, lao xơ đông đặc và u lao hoại tử

Sau điều trị với kháng sinh tĩnh mạch phổi hợp hơn 2 tuần, tổn thương phổi vẫn không cải thiện, bệnh nhân vẫn còn sốt, suy kiệt. Bệnh nhân được hội chẩn với bác sĩ lao và đồng ý nhận về điều trị

Bệnh viện Trung ương Huế

theo hướng lao phổi. Ngay lúc đó có kết quả cấy máu về: 3 kết quả máu cấy lúc sốt đều mọc với vi khuẩn *Burkholderia Pseudomallei*, nhạy cảm với Ceftazidim và Meropenem. Bệnh nhân tiếp tục được điều trị theo kết quả kháng sinh đồ với Ceftazidime 2g mỗi 8 giờ. Sau 3 ngày điều trị, bệnh nhân hết sốt, cảm giác khỏe hơn, hết ho, đỡ khó thở. Sau 2 tuần điều trị, bệnh nhân không ho, hết sốt, không khó thở, tăng được 3kg, ăn uống ngon miệng. CT Scan kiểm tra: tổn thương phổi cải thiện nhiều.

Chẩn đoán cuối cùng: Bệnh Melioidosis/Đái tháo đường type 2.

Bệnh nhân được cho ra viện và điều trị dự phòng với Augmentin 625mg liều 20 mg Amoxicillin và 5 mg Clavunate/kg cân nặng uống, 3 lần/ngày phối hợp với Doxycyclin 4mg/kg/ ngày trong 3 tháng. Nhưng bệnh nhân sau một tháng dùng thuốc cảm thấy khỏe, hồi phục tốt nên tự ý ngưng thuốc. Khoảng sau 1 tuần ngưng thuốc, bệnh nhân ho, sốt cao trở lại, điều trị tại bệnh viện Hà lan không giảm, nên bệnh nhân xin chuyển ra bệnh viện Bạch Mai điều trị, tại đây bệnh nhân được cấy máu và kết quả là trực khuẩn Whitmore (*Burkholderia Pseudomallei*). Bệnh nhân được chuyển xuống Bệnh viện nhiệt đới Hà nội điều trị theo kháng sinh đồ, bệnh có đỡ nhưng ra viện không điều trị duy trì; bệnh tái phát lần 3, bệnh nhân không đồng ý vào viện điều trị, bệnh diễn tiến nặng dần và tử vong vào 10-2015.

1.2. Trường hợp lâm sàng 2

Họ và tên: Hà Thị L.

Tuổi: 27 tuổi

Nghề nghiệp: Nhân viên văn phòng

Địa chỉ: Hàm Ninh- Quảng Ninh – Quảng Bình.

Nhà ở gần chợ, nước và rác thải nhiều.

Ngày vào viện: 25/10/2015

Lý do vào viện: ho, sốt, đau ngực trái

Bệnh khởi phát 10 ngày trước nhập viện, bệnh sau sinh 15 ngày, có cắt may tầng sinh môn, sau đó ra dịch âm đạo, hôi, nhiễm trùng vết cắt. Kèm theo đó là ho, sốt cao liên tục. Bệnh nhân được điều trị 7 ngày tại bệnh viện Hà Lan nhưng vẫn sốt cao

liên tục 39-40 độ, kèm ho, đau ngực trái nhiều, nên chuyển vào bệnh viện trung ương Huế điều trị. Ghi nhận lúc vào viện: Bệnh tình táo, vẻ mặt nhiễm trùng, sốt 39 độ. Ho nhiều đàm vàng, đau ngực trái, tăng khi hít thở sâu. Phổi ral ẩm nổ nửa trên phổi trái. Vùng âm đạo ra ít sản dịch đỏ bầm, không hôi, vết cắt tầng sinh môn khô, chưa cắt chỉ. Mô dưới da vùng tay và chân nhiều khối gỗ, cứng chắc, đau, không sưng, nóng, đỏ. Vùng trước trong đùi phải, sát bẹn có khối cứng chắc lớn, đau.

Xét nghiệm:

Công thức máu: bạch cầu 12,7; bạch cầu trung tính: 88,1%

CRP: 200,05 mg/dl

Procalcitonin 2,04

Siêu âm: Khối áp xe đùi lớn, kích thước 50,6 x 97,9 x 40 mm

Bệnh nhân được điều trị bằng Verapim (Cefepim) 2g x 2 lọ/ ngày, Levocil (Levofloxacin) 0,75 x 1 chai/ ngày trong 5 ngày nhưng vẫn sốt cao liên tục 39-41 độ, ho nhiều, đau ngực trái nhiều.

Kết quả cấy máu khi sốt mọc vi khuẩn *Burkholderia Pseudomallei*, nhạy cảm với Ceftazidim và Meropenem.

Được chẩn đoán: Bệnh Melioidosis gây viêm phổi, áp-xe cơ đùi phải/ Hậu sản ngày thứ 30.

Bệnh nhân được điều trị theo kết quả kháng sinh đồ với Ceftazidime 2g mỗi 8 giờ. Sau 2 ngày bệnh nhân hết sốt, vẫn còn ho và đau ngực trái. Sau 1 tuần bệnh nhân hết ho, còn đau ngực trái ít, khối áp xe đùi trái vẫn còn kích thước lớn, không sưng, đau. XQ phổi cải thiện nhiều.

Bệnh nhân được chuyển khoa ngoại chấn thương để xẻ và dẫn lưu ổ áp xe vùng đùi, lấy ra mủ vàng đặc. Sau một tuần, vết thương khô, hết chảy mủ, siêu âm kiểm tra khối áp xe đùi không còn. XQ phổi và CT Scan kiểm tra tổn thương cải thiện. Sau đó cho ra viện điều trị ngoại trú với Augmentin và Doxycyclin trong 3 tháng, bệnh nhân tái khám hàng tháng kiểm tra XQ phổi cải thiện hoàn toàn, thể trạng hồi phục tốt.

1.3.Trường hợp lâm sàng 3

Họ và tên: Lê Khánh X.

Tuổi: 56 tuổi

Nghề nghiệp: Nông dân

Địa chỉ: Tuyên Hóa – Quảng Bình

Ngày vào viện: 27/11/2015

Lý do vào viện: ho, sốt, đau ngực trái

Bệnh khởi phát 15 ngày trước nhập viện, với ho, sốt cao kèm đau ngực. Bệnh nhân tự mua thuốc uống không đỡ, nên vào nhập viện điều trị tại bệnh viện huyện 7 ngày nhưng vẫn sốt cao liên tục, ho tăng, kèm đau ngực nhiều, khó thở nên chuyển bệnh viện Cuba điều trị thêm 5 ngày nhưng triệu chứng vẫn không cải thiện, vẫn sốt cao liên tục, bệnh nhân ngày càng suy kiệt, nên chuyển bệnh viện Trung Ương Huế điều trị tại khoa Hồi sức cấp cứu. Ghi nhận lúc vào viện: Bệnh tình táo, phù hai chân, vè mặt nhiễm trùng, sốt 39 độ, mạch 100l/p, Huyết áp 120/70 mmHg. Ho nhiều đàm vàng, đau ngực trái, tăng khi hít thở sâu, khó thở nhanh nông. Phổi nghe ral ẩm, nỗ 2 phế trường. Xét nghiệm:

Công thức máu: bạch cầu $15,7 \times 10^9$ (trung tính 80%)

CRP: 158,88 mg/dl

Procalcitonin 5,15 ng/ml

Đường máu bất kỳ: 19,6 mmol/l

Đường máu đói 9,6 mmol/l

HbA1C : 10,9%

Albumin 22g/l

XQ phổi: Tổn thương thâm nhiễm thùy giữa phổi trái

Được chẩn đoán : Viêm phổi/ Đái tháo đường typ 2

Bệnh nhân được điều trị với Cefixime 2g/ ngày; Levocil 750mg / ngày, Vancomycin 2g/ngày, trong vòng 5 ngày vẫn không khống chế được sốt, vẫn ho khạc-dàm vàng, đau ngực trái nhiều.

Kết quả cấy máu khi sốt mọc vi khuẩn Burkholderia Pseudomallei, nhạy cảm với Cefazidim và Meropenem. Bệnh nhân tiếp tục được điều trị theo kết quả kháng sinh đồ với Meropenem

2g/ ngày và Levocil 750mg/ ngày. Sau 2 ngày bệnh nhân giảm sốt, vẫn còn dao động 38° - $38,5^{\circ}$, vẫn còn ho và đau ngực trái.

Và bệnh nhân được chuyển khoa Nội tiết -Thần kinh- Hô hấp điều trị tiếp vào 7/12/2015. Tại đây bệnh nhân vẫn còn sốt, đau ngực có giảm. Xét nghiệm CRP 96,8 mg/dl; Procalcitonin 2,3ng/ml.

Được chẩn đoán : Bệnh Whitmore/Đái tháo đường typ 2

Bệnh nhân được đổi qua kháng sinh Cefazidim 2gam mỗi 8 giờ (6 gam / ngày), điều chỉnh đường máu bằng Insulin. Sau 2 ngày bệnh nhân hết hẳn sốt, ho đau ngực cải thiện nhiều. Sau 1 tuần bệnh nhân hết ho, không đau ngực, ăn uống ngon miệng, thể trạng cải thiện. XQ phổi kiểm tra: tổn thương cải thiện. Bệnh nhân được điều trị Cefazidim trong 2 tuần, sau đó được cho ra viện điều trị ngoại trú bằng Trimethoprim-Sulphamethoxazole 8/40 mg/kg mỗi 12 giờ và Doxycycline 4mg/kg/ngày trong 3 tháng, tái khám hàng tháng kiểm tra XQ phổi và đường máu ổn định.

II. BÀN LUẬN

Bệnh Melioidosis còn gọi là bệnh Whitmore, do trực khuẩn gram âm Burkholderia Pseudomallei gây ra.

Vi khuẩn được tìm thấy trong đất, nước bẩn, trong các cánh đồng lúa gạo, và các vùng nước tù đọng trong khu vực, lây lan sang người và động vật qua tiếp xúc trực tiếp với các nguồn ô nhiễm. Vi khuẩn này còn được quan tâm đến như là một tác nhân tiềm năng trong chiến tranh sinh học và khủng bố sinh học. Melioidosis có nhiều điểm tương đồng với một bệnh ở loài ngựa, lây qua người từ gia súc bị nhiễm bệnh.

Về dịch tễ học

Ca bệnh đầu tiên được Alfred Whitmore phát hiện vào năm 1911 tại Myanmar. Melioidosis thường gặp nhiều ở Đông Nam Á và Bắc Úc. Bệnh cũng thấy ở Nam Thái Bình Dương, Châu Phi, Ấn

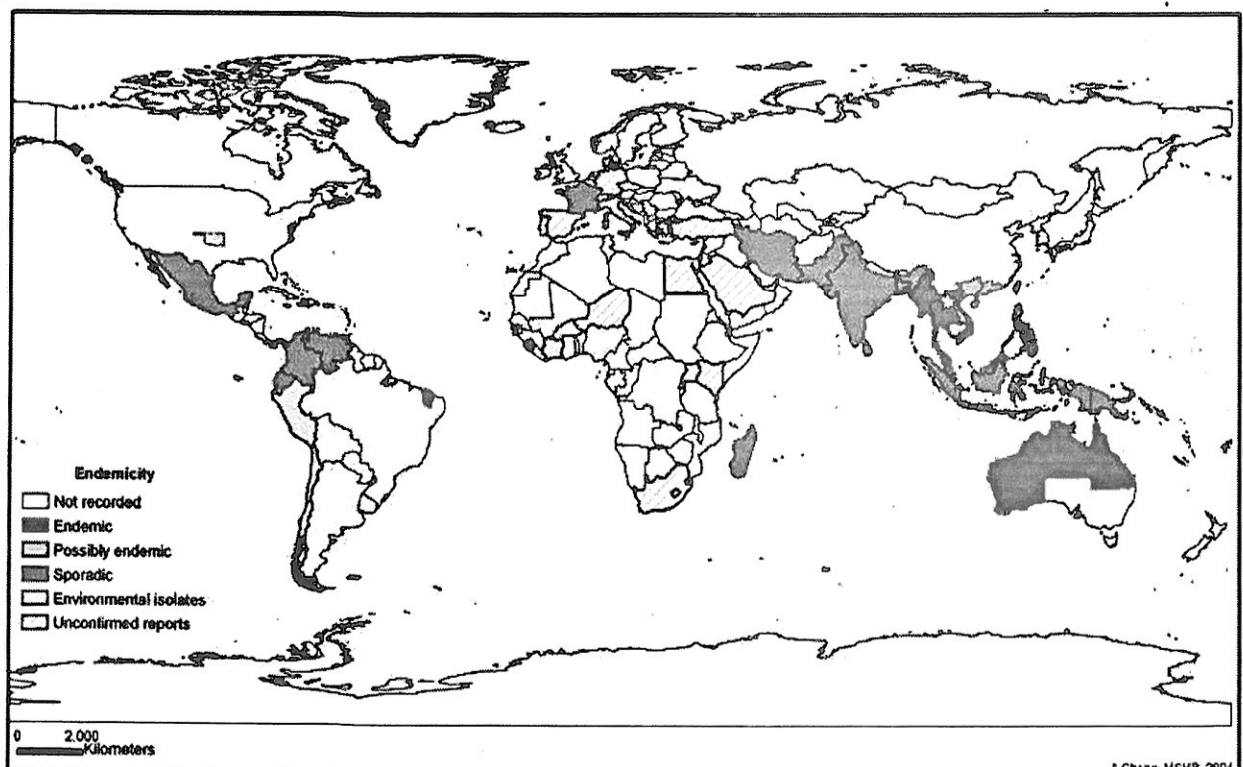
Bệnh viện Trung ương Huế

Độ, và Trung Đông. Trong đó Bắc Australia và Đông bắc Thái Lan là các điểm nóng về bệnh này.

Ở Đông Nam Á, bệnh Melioidosis gặp nhiều nhất ở Thái Lan. Tại Đông Bắc Thái Lan, Melioidosis có tỉ lệ tử vong thứ 3 sau HIV, lao phổi. Malaysia, Singapore, Việt Nam, Cambodia, và Lào cũng là vùng bệnh lưu hành. Các báo cáo gần đây cho thấy bệnh lưu hành cả ở Ấn Độ, nam Trung Quốc, Hồng Kông, Đài Loan [4].

Ở Việt Nam: Bệnh Melioidosis được Pons và Advier mô tả lần đầu tiên tại Việt Nam vào năm 1925 ở một phụ nữ trẻ tuổi sống ở ngoại thành Sài Gòn (nay là Thành phố Hồ Chí Minh). Bệnh nhân tử vong trong bệnh cảnh nhiễm khuẩn huyết và đã phân lập được trực khuẩn Whitmore trong máu. Các chủng vi khuẩn *B. pseudomallei* được mô tả lần đầu tiên bởi tác giả Vaucel tại Hà Nội và được Chambon (Viện Paster Saigon xác nhận). Trong thời gian chiến tranh, có khoảng 500 lính Pháp và lính Mỹ đã bị nhiễm bệnh. Đa số các ca bệnh đã

được ghi nhận từ thập kỷ 40 đến thập kỷ 70, có tỉ lệ tử vong cao, bệnh đã được coi là “Vietnamese time- bomb”. Có ít nhất 100 trường hợp đã được ghi nhận là Melioidosis trong số lính Pháp đóng quân tại Việt Nam trong khoảng thời gian từ 1948 đến 1954; cho đến năm 1973, có 343 trường hợp đã được ghi nhận bởi Moore. Các trường hợp bệnh cũng được ghi nhận từ những người lính đã từng phục vụ tại Việt Nam, những người Việt Nam di cư hoặc khách du lịch từ Việt Nam. Nghiên cứu của Christopher M. Parry và cộng sự cho thấy tỷ lệ phân lập được *B. pseudomallei* trong các mẫu cấy máu từ 1992-1998 là 0,25% (9/3653 mẫu máu), và không phân lập được các chủng *B. pseudomallei* gây bệnh trong môi trường đất và nước quanh Thành phố Hồ Chí Minh [4]. Một báo cáo ở miền Bắc Việt Nam cho thấy, trong khoảng thời gian từ 1997- 2005 có 54 bệnh nhân được chẩn đoán xác định là Melioidosis với kết quả cấy máu hoặc các dịch cơ thể dương tính với *B. Pseudomallei*, các bệnh nhân đến 18 tỉnh thành quanh Hà Nội [2].



Hình 2.1. Bản đồ phân bố của bệnh Whitmore trên thế giới [1].

Tại Hội nghị Whitmore lần thứ 8 tại Cebu, Philipin vừa qua, TS. Direk Limmathurotsakul cho biết, bằng việc sử dụng các thuật toán khoa học để dự báo về sự phân bố của vi khuẩn Whitmore ở các lục địa và dự đoán số lượng người nhiễm khuẩn trên toàn thế giới, ông cảnh báo “bệnh Whitmore đã có mặt ở 80 quốc gia. Hàng năm có khoảng 165.000 người nhiễm bệnh và bệnh cướp đi sinh mạng sống của 89.000 người. Dự báo, mỗi năm ở Việt Nam sẽ có khoảng 10.430 ca nhiễm bệnh Whitmore và khoảng 4.703 ca tử vong” [2].

Báo cáo khoa học tại hội thảo bệnh Whitmore toàn cầu tháng 8 năm 2016 cho thấy từ tháng 6-12/2015 đã phát hiện 70 ca bệnh Whitmore tại 5 tỉnh Bắc Trung Bộ gồm Nghệ An, Hà Tĩnh, Quảng Bình, Quảng Trị và Huế trong đó có 18 ca tử vong, 11 ca ghi không rõ, 11 ca khác phải chuyển tuyến. Tỷ lệ tử vong trung bình của Whitmore là 40 - 60%. Khoảng 70% số lượng ca Whitmore nhập viện trong khoảng thời gian từ tháng 9 đến tháng 11.

Tại Việt Nam vài trăm ca bệnh Whitmore đã được phát hiện chỉ sau một thời gian ngắn triển khai quy trình xét nghiệm bệnh tại các bệnh viện trong mạng lưới. Đa số bệnh nhân là nông dân, có độ tuổi từ 50 đến 70, có bệnh nền đái tháo đường hoặc bệnh mãn tính liên quan đến phổi và thận, có biểu hiện nhiễm khuẩn huyết và viêm phổi khi nhập viện.

Tại bệnh viện TW Huế từ 2013- 2016 có khoảng 30 trường hợp được chẩn đoán Whitmore (cấy máu dương tính với *Burkholderia Pseudomallei*).

Sự tăng đột biến số lượng ca bệnh trong thời gian tháng 9, 10 và 11 tại Việt Nam là hoàn toàn giống với các nghiên cứu ở các vùng dịch bệnh khác trên thế giới vì số lượng ca bệnh Whitmore có liên quan chặt chẽ và tỷ lệ thuận với lượng mưa hàng năm.

Ba trường hợp lâm sàng của chúng tôi ghi nhận bệnh nhân đều sống trong vùng dịch tễ bệnh lưu hành (Quảng Bình) và bệnh xảy ra vào các tháng mùa mưa (tháng 10-12) phù hợp với y văn.

Về đường lây truyền: Vi khuẩn Whitmore từ môi trường bên ngoài xâm nhập cơ thể chủ yếu qua

những vị trí da bị xây xước hoặc qua các vết thương do tai nạn (tai nạn lao động, tai nạn giao thông, chơi thể thao...). Hoặc hít phải bụi, hơi nước có nhiễm khuẩn hoặc uống nước có nhiễm khuẩn Whitmore. Tại chỗ xâm nhập chúng gây thành các mụn mủ to hoặc nhỏ tùy theo mức độ, đôi khi là một ổ áp-xe lớn. Ở người có sức đề kháng kém như người đang mắc bệnh nhiễm trùng mạn tính, sử dụng thuốc corticoid kéo dài, bệnh đái tháo đường, bệnh thận hoặc người nghiện rượu, nghiện ma túy... khi vi khuẩn xâm nhập máu sẽ gây nhiễm khuẩn huyết nặng. Vi khuẩn theo dòng máu đi đến khắp các cơ quan trong cơ thể nhất là gan, lách, phổi gây nên các ổ áp-xe từ nhỏ đến lớn hoặc có thể liên kết với nhau. Nếu không phát hiện sớm và điều trị kịp thời, đúng, bệnh sẽ diễn tiến trầm trọng có thể sốc nhiễm khuẩn gây suy nhiều cơ quan, nhiều tạng, bệnh có tiên lượng xấu, dễ tử vong.

Ba trường hợp của chúng tôi ghi nhận thì có hai bệnh nhân là nông dân, thường xuyên tiếp xúc với bùn đất, nước tù đọng; một bệnh nhân là nhân viên văn phòng, nhưng ở tại nơi gần chợ, nước và rác thải nhiều, dễ hít phải bụi đất bị nhiễm khuẩn, như vậy cũng phù hợp với y văn.

Yếu tố nguy cơ thường gặp của bệnh Melioidosis gồm: đái tháo đường, người nghiện rượu, bệnh phổi mạn, bệnh thận mạn, người sử dụng corticoid hoặc ung thư...Khoảng 37-60% bệnh Melioidosis gặp ở bệnh nhân đái tháo đường.

Hai trường hợp chúng tôi ghi nhận bệnh Melioidosis xảy ra trên bệnh nhân đái tháo đường, phù hợp với y văn; trường hợp còn lại xuất hiện trên bệnh nhân hậu sản ngày thứ 15, không thấy các báo cáo khác ghi nhận, có thể liên quan đến tình trạng suy giảm miễn dịch, sức đề kháng kém sau sinh.

Thời gian ủ bệnh từ 1-21 ngày, trung bình 9 ngày. Thời kỳ ủ bệnh ngắn nhất được ghi nhận là 1 ngày, thời gian ủ bệnh dài nhất là 62 năm.

Triệu chứng lâm sàng tùy theo thể bệnh: thể tối cấp, cấp tính hoặc mạn tính. Với thể tối cấp, bệnh

Bệnh viện Trung ương Huế

nhân có thể tử vong nhanh (sau khoảng 48 giờ), tuy nhiên thể bệnh tối cấp gặp không nhiều.

Hầu hết bệnh Whitmore có biểu hiện lâm sàng rất đa dạng, không rõ ràng, tổn thương đa cơ quan: viêm phổi, nhiễm khuẩn huyết, nhiễm khuẩn tủy xương, nhiễm khuẩn khu trú như áp-xe cơ, áp-xe phần mềm, áp-xe gan, viêm hạch, viêm xương... Chẩn đoán dễ bỏ sót và dễ nhầm với bệnh khác, đặc biệt là lao do tính chất tổn thương giống lao.

Thể cấp tính gồm sốt cao, mạch nhanh, khó thở nhanh, đau cơ, gan lách lớn, sốc nhiễm trùng... Tỷ lệ tử vong giai đoạn này lên 90% nếu không được điều trị và 50% khi được điều trị.

Triệu chứng phổ biến nhất của Melioidosis xuất phát từ nhiễm trùng ở phổi. Tình trạng bệnh có thể diễn tiến nhẹ từ viêm phế quản đến viêm phổi nặng, có thể hình thành một khoang chứa mủ (áp-xe phổi). Bệnh còn có thể biểu hiện khu trú bằng các ổ nhiễm trùng trên da (viêm mô tế bào) kèm với sốt và đau cơ.

Vi khuẩn xâm nhập vào cơ thể qua da hoặc được hít vào qua đường hô hấp gây viêm nhiễm ở thần kinh trung ương, tuyến mang tai, xương khớp, gây áp-xe ở gan và lách, viêm nhiễm đường sinh dục, nhiễm trùng da, cơ vân.

Bệnh có thể lan toả từ da vào máu gây nhiễm khuẩn huyết, hoặc diễn tiến thành một hình thái Melioidosis mạn gây thương tổn đến tim, động mạch chủ bụng, não, gan, thận, khớp, và mắt. Melioidosis cũng có thể lây lan từ người sang người.

Đặc biệt là bệnh mạn tính, rất dễ tái phát nếu điều trị không đúng phác đồ. Ngoài ra, việc điều trị bệnh mạn tính phải mất nhiều thời gian và tốn kém cho nên gây khó khăn trong tuân thủ điều trị.

Ba trường hợp của chúng tôi ghi nhận, triệu chứng lâm sàng cũng rất đa dạng, chủ yếu có biểu hiện tại phổi (viêm phổi, áp-xe phổi) và cơ (áp-xe cơ)... có trường hợp chẩn đoán nhầm lao phổi (trước khi có kết quả cấy máu).

Về chẩn đoán melioidosis: Cần dựa vào lâm sàng, nhất là thể bệnh cấp tính, bên cạnh cần hỏi kỹ

tiền sử của bệnh (tiếp xúc với đất, nước tù đọng, có xây xước da, chấn thương ...).

- Việc chẩn đoán xác định Melioidosis được thực hiện dựa trên các xét nghiệm vi sinh học trong máu, nước tiểu, đờm, hoặc tại phần da bị tổn thương; Cấy vi khuẩn *Burkholderia pseudomallei*, làm kháng sinh đồ

- Xét nghiệm máu rất hữu ích để phát hiện sớm các trường hợp cấp tính của melioidosis, nhưng khi kết quả âm tính thì vẫn chưa thể hoàn toàn loại trừ.

- Các xét nghiệm thường dùng là: xét nghiệm kết dính hồng cầu gián tiếp (indirect hemagglutination=IHA), xét nghiệm cố định bổ thể (complement fixation=CF) và xét nghiệm phản ứng chuỗi polymerase (Polymerase chain reaction=PCR)

Khi nghi có áp-xe gan, phổi, cần siêu âm, chụp cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ.

Về điều trị bệnh melioidosis: Điều trị Melioidosis rất khó khăn do vi khuẩn *B. pseudomallei* kháng với hầu hết các kháng sinh thông thường như Penicillin, Ampicillin, kháng sinh Cephalosporin thế hệ 1 và 2, Gentamicin, Tobramycin, Streptomycin, Polymyxin, Penicillin, Aminopenicillin, nhiều Cephalosporin, Macrolide, Rifamycin, hầu hết Aminoglycosid. Các kháng sinh mới hơn như Ertapenem, Tigecycline và Moxifloxacin tác dụng hạn chế trên invitro với các chủng *B. pseudomallei*, và nồng độ ức chế tối thiểu của Doripenem là tương tự Meropenem. Vi khuẩn thường nhạy cảm với một số nhóm Cephalosporin thế hệ 3, đặc biệt là Cefazidim, Carbapenem, Chloramphenicol, Trimethoprim-Sulfamethoxazol. Điều trị Melioidosis gồm 2 giai đoạn: giai đoạn tấn công (điều trị kháng sinh đường tĩnh mạch) với mục đích ngăn tình trạng nhiễm khuẩn nặng để cứu sống bệnh nhân và giai đoạn duy trì (kháng sinh uống) với mục đích tiêu diệt các vi khuẩn còn sót lại, làm giảm thấp nhất nguy cơ tái phát bệnh.

Kháng sinh dùng trong giai đoạn tấn công là Cefazidime 50mg/kg (tối đa 2g) truyền tĩnh mạch mỗi 6-8 giờ hoặc Meronem 25mg/kg (tối

đa 1g) truyền tĩnh mạch mỗi 8 giờ trong 2-4 tuần. Và giai đoạn duy trì bằng đường uống được yêu cầu trong thời gian 3 - 6 tháng. Ưu tiên đầu là Trimethoprim - Sulphamethoxazole 8/40 mg/kg mỗi 12 giờ và Doxycycline 4mg/kg/ngày trong 12-20 tuần. Nếu vi khuẩn đề kháng với Trimethoprim - Sulphamethoxazole hoặc bệnh nhân không thể chịu

được các tác dụng ngoại ý trong việc đáp ứng với thuốc, chọn lựa thuốc thứ 2 là Amoxicillin-Clavunate và Doxycycline. Liều Amoxicilline-Clavunate được khuyến cáo 20 mg Amoxicillin và 5 mg Clavunate mỗi kg cân nặng được dùng bằng đường uống, 3 lần/ngày. Thời gian điều trị trong mỗi pha phụ thuộc vào bệnh cảnh lâm sàng.

Bảng 2.1. Thời gian các pha điều trị bệnh Melioidosis

Thể bệnh lâm sàng	Thời gian điều trị tối thiểu pha cấp tính (tuần)	Thời gian điều trị pha duy trì (ngày)
Áp-xe da và mô mềm	2	90
Nhiễm khuẩn huyết không có ổ di căn	2	90
Viêm phổi không có viêm hạch hoặc điều trị hồi sức	4	90
Các áp-xe sâu	4	90
Viêm tủy xương	6	180
Nhiễm trùng hệ thống thần kinh trung ương	8	180
Nhiễm trùng mạch máu	8	180

Trong ba bệnh nhân của chúng tôi, có hai bệnh nhân tuân thủ điều trị tốt, bao gồm điều trị tấn công trong 1 tháng và điều trị duy trì trong 3 tháng theo phác đồ chuẩn nên đã lành bệnh; bệnh nhân còn lại điều trị duy trì chỉ 1 tháng sau đó bỏ trị nên bệnh đã tái phát trở lại và cuối cùng thất bại điều trị, bệnh nhân tử vong.

Về phòng ngừa bệnh Melioidosis: Hiện tại chưa có vaccin phòng bệnh. Những vùng có bệnh Melioidosis lưu hành, những người mắc các bệnh mạn tính: đái tháo đường, người nghiện rượu, bệnh phổi mạn, bệnh thận mạn hoặc bị suy giảm hệ thống miễn dịch (như AIDS, ung thư, những bệnh nhân hóa trị, người sử dụng corticoid...) nên tránh tiếp xúc với đất và nước bị ô nhiễm, đặc biệt là ở các khu vực trang trại.

Về tiên lượng của bệnh Melioidosis: Nếu không điều trị, bệnh Melioidosis sẽ dẫn đến tử vong. Khi điều trị bằng kháng sinh, các tình trạng nghiêm trọng của bệnh có cơ hội hồi phục 50%, nhưng tỷ lệ tử vong chung vẫn còn cao, khoảng 40%.

Một số lưu ý khi nghĩ đến bệnh Melioidosis:

- Bệnh nhân nhập viện trong khoảng thời gian từ tháng 6 đến tháng 11
- Có độ tuổi từ 35 trở lên
- Nhập viện với tình trạng viêm phổi, sốt, đa áp xe
- Có tiền sử đái tháo đường hoặc các bệnh liên quan đến thận...
- Làm việc trực tiếp với đất hoặc nước thải.

III. KẾT LUẬN

Melioidosis hay bệnh Whitmore là một bệnh nặng hiện đang có xu hướng gia tăng trên thế giới cũng như ở Việt Nam. Bệnh cảnh lâm sàng thường phức tạp, tổn thương đa cơ quan, điều trị còn khó khăn do vi khuẩn *B. Pseudomallei* kháng với hầu hết các kháng sinh thông thường. Tỷ lệ tử vong của bệnh còn cao và hiện chưa có vaccin phòng bệnh. Cần cảnh giác nghĩ đến bệnh, nhất là với các đối tượng có yếu tố nguy cơ, để tránh bỏ sót và có hướng điều trị sớm, thích hợp, đúng liệu trình nhằm giảm tỷ lệ biến chứng, tử vong.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cheng, A.C. and B.J. Currie (2005), Melioidosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *Clin Microbiol Rev*, 18(2), pp. 383- 416.
2. P.Doan, T. T. Trinh, K. Breitbach, Q. T. Nguyen, U. Nubel, G. Flunker, D. K. Dinh, X. Q. Nguyen, and I. Steinmetz (2008), Clinical and microbiological features of melioidosis in Northern Vietnam, *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 102(1), tr. S306.
3. Trinh-Thanh-Trung (2016), Whitmore--Benh-khong-hiem-gap-nhu-lam-tuong.htm, [https://www.vnu.edu.vn/ttsk/?C1654/N19678/\(truy cập 13-11-2016\)](https://www.vnu.edu.vn/ttsk/?C1654/N19678/(truy cập 13-11-2016)).
4. Wiersinga, W.J., B.J. Currie, and S.J. Peacock (2012), Melioidosis, *New England Journal of Medicine*, 367(11), pp. 1035-1044.