

NHIỄM LEISHMANIA NỘI TẠNG Ở BỆNH NHÂN HIV NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP VÀ TỔNG QUAN Y VĂN

Phan Trung Tiến¹, Lê Vũ Phong¹

TÓM TẮT

Bệnh nhân nữ 32 tuổi nhập viện với sốt kéo dài, suy kiệt, gan lách lớn, giảm 3 dòng tế bào máu, HIV (+). Tủy đồ phát hiện *Leishmania* trong tủy xương, bệnh nhân đáp ứng tốt với điều trị Amphotericine cùng với điều trị hỗ trợ và với điều trị ARV. Kết quả điều trị tốt, xuất viện sau 6 tuần. Thông tin về dịch tễ, lâm sàng điều trị bệnh và tình hình phát hiện bệnh ở Việt Nam cũng đã được cập nhật. Căn bệnh nguy hiểm, hiếm gặp nhưng đang rất đe dọa đối với chúng ta.

Từ khóa: *Leishmania* nội tạng, HIV, Amphotericine B

ABSTRACT

VISCERAL LEISHMANIASIS IN HIV PATIENTS: CASE STUDY AND OVERVIEW

Phan Trung Tien¹, Le Vu Phong¹

A female patient, 32 years old, hospitalized with prolong fever, asthenia, hepatosplenomegalia, pancytopenia, HIV(+). Myelogrammmme showed amastigote form of leishmaniasis. Treatment of Amphotericine B plus supportive treatment, blood transfusion, ARV... Good result and discharge after 6 weeks. By the way, we have a review and update of this disease. Situation of this disease in Vietnam. Some ideas and requests proposed.

Key words: Visceral Leishmaniasis, HIV, Amphotericine B

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Leishmaniasis – Bệnh nhiễm ký sinh trùng *Leishmania*, xuất hiện ở các vùng nhiệt đới, á nhiệt đới và Nam Âu. Hơn 200 quốc gia báo cáo bệnh, 97 quốc gia là vùng dịch tễCăn bệnh đang bị lãng quên (Neglected Tropical Disease) [1], [2]. Bệnh thường gặp ở cơ địa suy giảm miễn dịch qua trung gian tế bào, HIV/AIDS...

Tháng 3 năm 2018, khoa Bệnh nhiệt đới, Bệnh viện Trung ương Huế tiếp nhận điều trị 1 trường

hợp bệnh nhân HIV/AIDS ghi nhận tình trạng sốt kéo dài, suy kiệt, gan lách lớn, giảm 3 dòng tế bào máu... được chẩn đoán Nhiễm *Leishmania* nội tạng

Chúng tôi xin trình bày ca bệnh và tổng quan y văn về căn bệnh này, góp phần nâng cao sự cảnh giác đối với căn bệnh nguy hiểm, hiếm gặp nhưng đang rất đe dọa đối với chúng ta.

II. CA BỆNH LÂM SÀNG

• BN: Tr T T., nữ 32 tuổi. Nghề nghiệp: Thợ uốn

1. Bệnh viện TW Huế

- Ngày nhận bài (Received): 19/9/2019; Ngày phản biện (Revised): 25/9/2019
- Ngày đăng bài (Accepted): 10/10/2019
- Người phản hồi (Corresponding author): Phan Trung Tiến
- Email: tien_phantrung@yahoo.com; ĐT: 0914 006 640

tóc. Địa chỉ: Kiên Giang, Lê Thủy, Quảng Bình. Tình trạng gia đình: 2 chồng, 1 chồng chết không rõ căn nguyên. 2 con (3 tuổi, 7 tuổi). Ngày vào viện: 14 / 3 / 2018

• **Bệnh sử:** Năm 2016 phát hiện HIV (+), không được quản lý điều trị. Năm 2017: nhiều đợt Sốt >1 tháng, sụt cân, đau bụng tiêu chảy và đã được điều trị nhiều đợt tại BV Quảng Bình,

+ Tháng 12/2017 vào BVTW Huế. Chẩn đoán: Viêm phổi PCP, Nấm miệng thực quản, tiêu chảy / suy kiệt/ Thiếu máu nặng /AIDS. Điều trị: truyền máu, ậm, Cotrim, Kháng nấm, kháng sinh. Xuất viện sau 4 tuần. Giới thiệu chuyển tuyến điều trị ARV tại Quảng Bình

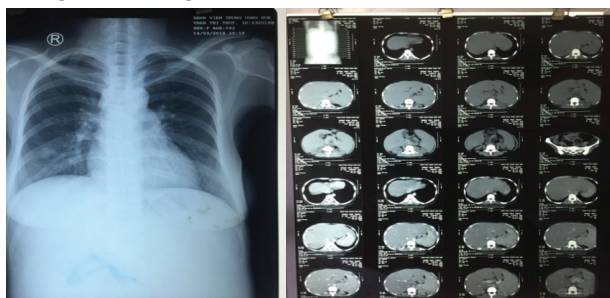
• Tháng 3/2018: Bệnh nhân nhập viện BVTW Huế lần 2 (lúc này đang điều trị ARV tuần thứ 3 với phác đồ TDF/3TC/EFV).

Khám lâm sàng: M:100 l/ph. T⁰: 38^o9 C; HA: 90/60 mmHg. Cân nặng: 46kg. Cao: 160cm. BMI: 17,9. Thở trạng gầy, suy kiệt, da niêm nhợt nhạt. Đau bụng âm ỉ. Bụng chướng căng Gan, lách lớn # 8 cm dưới bờ sườn.

CẬN LÂM SÀNG

• Huyết đồ: giảm 3 dòng tế bào máu ngoại vi: HC: 3×10^{12} /L, Hb: 79g/L, BC: $1,17 \times 10^9$ /L; TC : 39×10^6 /L; CRP: 99.9 mg/L, Cây máu (-), KSTSR (-), AST: 153 U/L, ALT: 45 U/L Glucose: 5.3 mmol/L Ure :5.0 mmol/L, Creatinin: 66 μ mol/L, Na : 129.3 mmol/L, K⁺: 3.89 mmol/L, Cloride: 101.1 mmol/L

XQ Phổi thẳng: Đám mờ vùng dưới phổi (P) Bóng tim không lớn

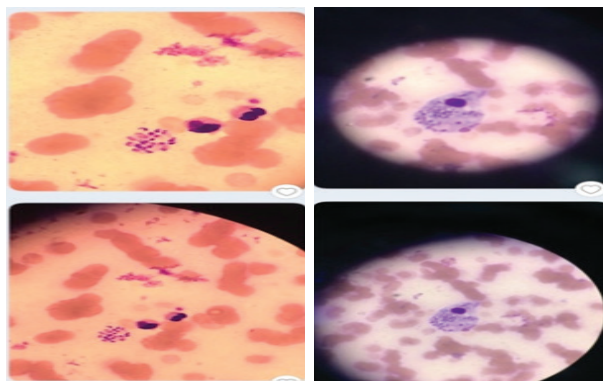


Hình 1. Siêu âm bụng - CT Scan ổ bụng: kết luận: Gan lớn, lách lớn.

• Tóm tắt diễn tiến: Lâm sàng với bệnh cảnh: Sốt kéo dài. Suy kiệt. Gan lách lớn. Giảm 3 dòng tế bào máu. Điều trị: Tích cực truyền máu, ậm, kháng sinh, kháng sốt rét, vitamin, ARV... Không đáp ứng điều trị. Tiên lượng dè dặt...

• **Tủy đồ:** ghi nhận

- Tế bào tủy nghèo.
- Nhiều đại thực bào vỡ màng bào tương.
- Một số đại thực bào đang thực bào *Leishmania*.



Hình 2. Kết luận KALA AZA

Chẩn đoán: Nhiễm *Leishmania* nội tạng/ AIDS

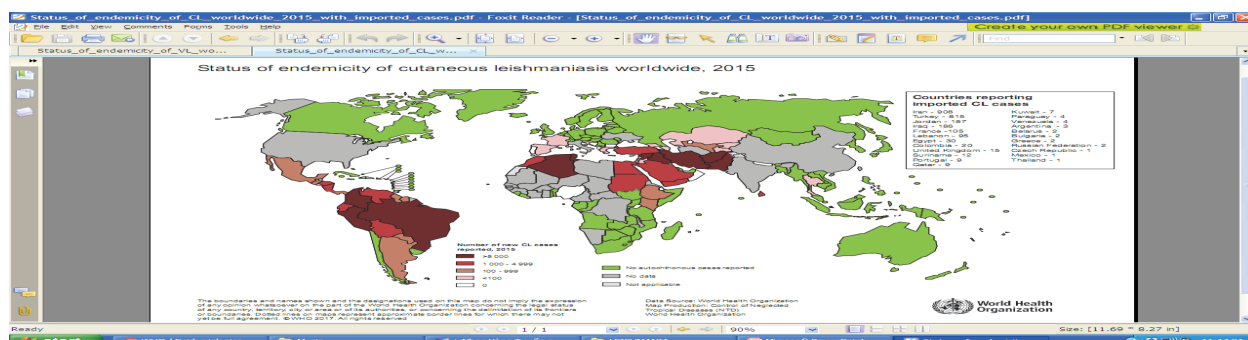
Điều trị và diễn tiến: Amphotericin B (50mg) x 1 lọ/ngày CTM x 21 ngày. Truyền máu, ậm, vitamin... ARV, Cotrim... Bệnh nhân đỡ sốt sau 10 ngày, cắt sốt sau 2 tuần. Bụng đỡ chướng, gan, lách nhỏ lại dưới bờ sườn 5cm. Bệnh nhân khỏe hơn, ăn uống ngon miệng, P: 53kg Xét nghiệm: Huyết đồ trở lại bình thường, Sinh hóa máu ổn định Tủy đồ lần 2 (ngày 26/4/2018): Số lượng tế bào tủy giàu, tăng sinh nhẹ dòng hồng cầu, bạch cầu, đủ các giai đoạn. Không thấy KST. Xuất viện sau 6 tuần điều trị. Tiếp tục theo dõi điều trị tại địa phương.



III. TỔNG QUAN VỀ LEISHMANIASIS

Leishmaniasis - Bệnh nhiễm ký sinh trùng Leishmania. Số ca mới mỗi năm: Thể da (Cutaneous Leishmaniasis): 700.000 - 1.200.000. Thể nội tạng (Visceral Leishmaniasis): 200.000 - 400.000.

Theo WHO (2014): > 90% ca mới ở 6 nước: Brazil, Ethiopia, Ấn Độ, Somalia, South Sudan và Sudan [1], [2].

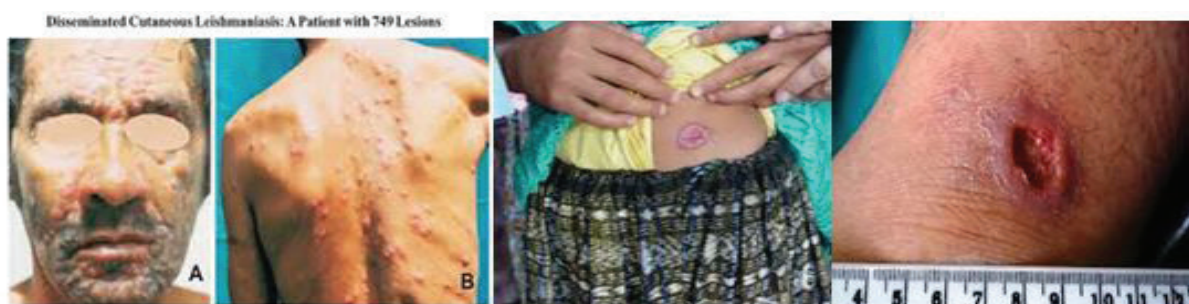


Hình 3. Dịch tễ bệnh Leishmania

Bệnh lây truyền qua (30 loài) muỗi cát (phlebotomine sand flies). Hơn 20 loài Leishmania gây bệnh ở người. - 3 thể lâm sàng chính: da (Cutaneous Leishmaniasis, CL), niêm mạc (Mucocutaneous Leishmaniasis, MCL), nội tạng (Visceral Leishmaniasis, VL).

3.1. Các thể lâm sàng:

3.1.1. Cutaneous Leishmaniasis: Thể DA phổ biến nhất của bệnh. Một số bệnh nhân triệu chứng thầm lặng. Vài tuần hay vài tháng sau khi muỗi cát đốt. Thay đổi kích thước và hình dạng theo thời gian, có thể bắt đầu như là sẩn (papule) hoặc nốt (nodule) và có thể kết thúc như loét (ulcer) (giống như một ngọn núi lửa, có thể được bao phủ bởi một lớp vảy. Các vết loét thường là không đau nhưng một số trường hợp có thể gây đau. Một số có sưng hạch vệ tinh. Các loài thường gặp: ở Đông bán cầu: *Leishmania tropica*, *L.major*, *L.aethiopia*; ở Tây bán cầu: *L.mexicana*, *L.amazonensis*, *L.venezuelensis*. [1],[2].



3.1.2. Mucocutaneous Leishmaniasis: Thể niêm mạc, ít gặp nhất. Đây có thể là một di chứng của Leishmaniasis: một số loại ký sinh trùng có thể lan tỏa từ da và gây loét ở niêm mạc mũi (vị trí phổ biến nhất), miệng hoặc họng. Thường do: *L.braziliensis*, *L.panamensis*, *L.guyanensis*, *L.amazonensis*. [1],[2].

3.1.3. Visceral Leishmaniasis (KALA AZA): Thể nội tạng (lách, gan và tủy xương) và có thể đe dọa tính mạng (nếu không điều trị). Do sự lan tràn mầm bệnh vào hệ liên võng nội mô, tử vong do trực tiếp của bệnh hay gián tiếp do biến chứng nhiễm khuẩn thứ phát hay xuất huyết. Bệnh thường phát triển trong vòng nhiều tháng (đôi khi nhiều năm). Biểu hiện: sốt, sụt cân, gan to, lách to và thiếu máu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu (pancytopenia), có thể có hạch lớn. Bệnh cấp, bán cấp, hay mạn hay không có triệu chứng. Ở

bệnh nhân đồng nhiễm HIV có thể có triệu chứng tiêu hóa hay các cơ quan khác. Thường do: *L. donovani*, *L. infantum* [1], [2].



Post Kala-aza Dermal Leishmaniasis (PKDL): Hội chứng tổn thương da (mảng, dát sần, nốt, cục, đỏ da, giảm sắc tố) xuất hiện ở mặt. Xảy ra sau hay trong quá trình điều trị Kalaaza. Đây là ổ bệnh quan trọng [1], [2].

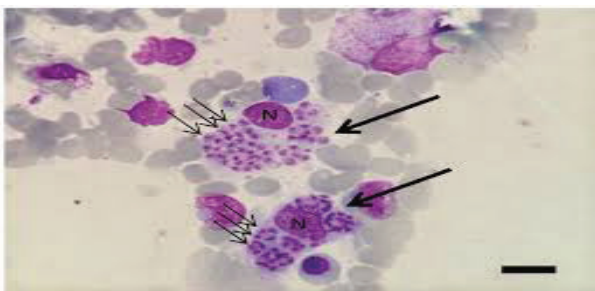


3.2. Chẩn đoán

Chẩn đoán dựa vào dịch tễ, lâm sàng và cận lâm sàng. Mẫu bệnh phẩm: tổn thương da, tủy xương... Bằng các phương pháp:

- **Nhuộm soi:** - Nhuộm Giemsa - Quan sát dưới vật kính dầu.

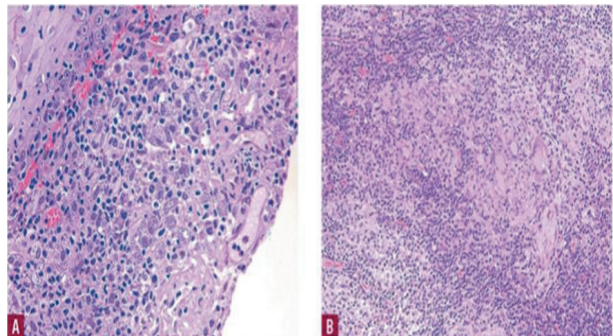
- KST tập trung thành nhóm hình đàn ong



- **Mô bệnh học:**

- A. CL cấp:** xâm nhập dày đặc lympho bào và mô bào và đại thực bào chứa thể amastigote.

- B. CL mạn tính:** phản ứng viêm dạng u hạt với các tế bào đa nhân khổng lồ, mô bào, lympho bào, không có hoại tử bã đậu và KST



- **Nuôi cấy:** môi trường NNN (Novy-MacNeal-Nicolle).

- **Kháng thể đơn dòng:** (kháng thể G2D10) test nhanh chẩn đoán bệnh

- **Phân tích isoenzyme:** điện di miễn dịch cho phép xác định loài

- **Huyết thanh học:** độ nhạy và độ đặc hiệu thấp

- **Test da với *Leishmania*:** xác định sự phơi nhiễm *Leishmania*.

- **Sinh học phân tử:** PCR có độ đặc hiệu và nhạy cao

Chẩn đoán phân biệt: Nhiễm khuẩn; Lao, atypical Mycobacter; Phong; Nấm sâu Sarcoidosis; Lymphoma; Ung thư; Lupus....[1], [2].

3.3. Điều trị

- **Nguyên tắc:**

- Quyết định điều trị là cá thể hóa, tham vấn chuyên khoa.

- Tất cả các thể bệnh nội tạng và niêm mạc phải điều trị.

- Không phải tất cả các ca bệnh thể da cần điều trị [1],[2].

3.3.1. Điều trị thể da (*Cutaneous Leishmaniasis, CL*)

- Chỉ định: + Để giảm lan tràn thể niêm mạc + Thúc đẩy lành tổn thương da + Giảm tái phát + Giảm ổ bệnh

- Thuốc tiêm :

- + Pentavalent antimonial (Sb) therapy, Sodium Stibogluconate (Pentostam): 20mg/kg/IV/IM x 20 ngày

- + Amphotericine B deoxycholate: 0,5-1,0 mg/kg/hàng ngày truyền TM. Tổng liều 15-20mg/kg

- + Liposomal Amphotericine B: 3mg/kg/truyền TM/ngày x 6-10 liều.

- Thuốc uống:

- + Miltefosine 50mg/2-3 viên/ngày x 28 ngày

- + Nhóm “Azole”: - Ketoconazol 600mg/ngày x 28 ngày - Itraconazol 200mg x 2 lần /ngày x 28 ngày- Fluconazol 200mg/ngày x 6 tuần.

- **Điều trị tại chỗ:** Cryotherapy, Thermotherapy... [1],[2].

3.3.2. Điều trị thể nội tạng (*Visceral Leishmaniasis, VL*)

- Cần chú ý: + Dùng thuốc đường toàn thân hiệu quả cao + Tăng cường điều trị hỗ trợ (Dinh dưỡng, thiếu máu, bệnh đồng nhiễm) + Điều trị ARV ở bệnh nhân HIV

- Thuốc :

- + Liposomal Amphotericine B :

- BN miễn dịch bình thường: 3mg/kg/truyền TM/ngày, vào các ngày 1-5,14 và 21. Tổng liều 21mg/kg

- BN suy giảm miễn dịch: 4mg/kg/truyền TM/ngày, vào các ngày 1-5,10, 17,24,31 và 38. Tổng liều 40mg/kg. Nếu CD4< 200, cần liều cao hơn và liều duy trì dự phòng thứ phát

- + Amphotericine B deoxycholate: 0,5-1,0 mg/kg/hàng ngày truyền TM. Tổng liều 15-20mg/kg. Có thể liệu trình dài hơn ở một số bệnh nhân.

- + Pentavalent antimonial (Sb) therapy, Sodium Stibogluconate (Pentostam): 20mg/kg/IV/IM x 28 ngày

- + Paramomycin Sulfate, Pentamidine isethionate: có thể chỉ định

- + Miltefosine 50mg/2-3 viên/ngày x 28 ngày [1],[2],[6].

3.4. Đồng nhiễm *Leishmania* và HIV

Đồng nhiễm *Leishmania*-HIV chiếm 2-9%. Giới Nam - Tuổi TB: 38 tuổi - Thể nội tạng VL - Bệnh nhân AIDS - lâm sàng không điển hình - Lách to thường ít . 42- 68% có các nhiễm trùng cơ hội khác có triệu chứng tương tự, làm phức tạp thêm chẩn đoán lâm sàng. Tử vong cao ở bệnh nhân nhiễm VL- HIV.

Nhiễm HIV: tăng nguy cơ lây nhiễm VL, giảm khả năng đáp ứng điều trị, tăng tái phát VL.

Nhiễm *Leishmania*: tăng tải lượng HIV. Tăng tiến triển HIV đến AIDS + giảm tuổi thọ Bn AIDS.

Do vậy trong điều trị chú ý vai trò rất quan trọng của ARV ở bệnh nhân đồng nhiễm *Leishmania*/HIV/AIDS [1],[2],[5],[7].

IV. TÌNH HÌNH TẠI VIỆT NAM

• Về tình hình bệnh nhân: Năm 1978, lần đầu tiên tại Bệnh viện 103, bệnh nhân quê quán ở Cẩm Giàng, Hải Dương, phát hiện *Leishmania* spp. ở não, gan, lách, tim, phổi trên một người bệnh đã tử vong. Bộ môn Sốt rét-Ký sinh trùng-Côn trùng của Học viện Quân Y đã điều tra, nghiên cứu và bắt được loài muỗi cát truyền bệnh ở đây; Năm 1984, BV Nhi Thụy Điển: bệnh nhân 6 tuổi mắc bệnh do *Leishmania* thể phủ tạng. Sau khi tử vong, đã tìm thấy *Leishmania* spp. ở gan, lách, phổi, hạch. Năm 2001, BV Việt Nam-Thụy Điển tại Uông Bí, Quảng Ninh, đã phát hiện 3 bệnh nhân bị mắc bệnh Kala-azar với triệu chứng điển hình của *Leishmania* spp. phủ tạng như có gan to, lách to, rối loạn tiêu hóa và sốt kéo dài. Xét nghiệm ghi nhận HIV dương tính, tiêu bản máu ngoại vi phát hiện có thể ký sinh trùng amastigote của *Leishmania* spp. và nuôi cấy tủy xương, nhuộm giemsa đã phát hiện được thể proamastigote của *Leishmania* spp. Các tiêu bản chẩn đoán đã được xác định bằng phương pháp sinh học phân tử PCR.

• Về phương diện trung gian truyền bệnh: Raynal và Gaschen (1934-1935) và Quate (1962) đã xác định có 11 loài muỗi cát ở một số địa điểm thuộc các tỉnh như Quảng Ninh, Ninh Bình, Vĩnh Phúc,

Bắc Giang, Khánh Hòa, Quảng Ngãi. Năm 1954 GS Đặng Văn Ngữ khẳng định có muỗi cát *Phlebotomus* tồn tại ở vùng châu thổ sông Hồng, Trong số các loài muỗi cát phát hiện tại nước ta, loài muỗi cát *Phlebotomus sergenti* là loài đã được xác định có vai trò truyền bệnh *Leishmania* spp. ...

• Như vậy ở nước ta mầm bệnh, bệnh nhân đã được ghi nhận, trung gian truyền bệnh cũng đã được ghi nhận. Điều này khẳng định nguy cơ lan tràn bệnh luôn đe dọa [3],[4].

V. KHUYẾN CÁO – KIẾN NGHỊ

• *Leishmania* cần được quan tâm nhiều hơn, đừng quên lãng. Bệnh cảnh lâm sàng phong phú, tiên lượng nặng nề. Đứng trước bệnh nhân có sốt kéo dài, gan lách to, suy kiệt, giảm 3 dòng...Đừng quên *Leishmania* nội tạng ! Bệnh nhân HIV/AIDS cần cảnh giác *Leishmania* ! Điều trị tổng lực: Amphotericine B. Điều trị hỗ trợ, điều trị bệnh đồng nhiễm, điều trị ARV ở bệnh nhân HIV...

• Về phương diện y tế tâm vĩ mô, nhiều câu hỏi lớn về dịch tễ, vi sinh, lâm sàng điều trị chưa có câu trả lời. Điều này đòi hỏi sự vào cuộc của ngành, các viện nghiên cứu, các bệnh viện lớn trước căn bệnh rất nguy hiểm này mà chúng ta đang lãng quên.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. <https://search.cdc.gov/search/?query=leishmaniasis>
2. <http://www.who.int/leishmaniasis/en/>
3. www.impe-qn.org.vn
4. www.impehcm.org.vn
5. L. Puig & R. Pradinaud (2013) *Leishmania and HIV co-infection: dermatological manifestations*, Annals of Tropical Medicine & Parasitology, 97:sup1, 107-114,
6. Naomi Aronson,1 Barbara L. Herwaldt,... (2016). *Diagnosis and Treatment of Leishmaniasis Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH)* : CID 2016:63 (15 December)
7. P. Desjeux & J. Alvar (2013) *Leishmania/HIV co-infections: epidemiology in Europe*, Annals of Tropical Medicine & Parasitology, 97:sup1, 3-15,