

CẬP NHẬT VIÊM PHỔI DO BURKHOLDERIA PSEUDOMALLEI

TS.BS. Nguyễn Quang Đợi

Trưởng khoa Nội Hô Hấp – Bệnh viện Đa khoa tỉnh Hải Dương

1. Đại cương

Năm 1911, Alfred Whitmore và Krishnaswami CS báo cáo ca bệnh đầu tiên tại Rangoon – Myanma. Kể từ lần đầu tiên vi khuẩn được phát hiện, tên vi khuẩn đã được thay đổi nhiều lần: *Bacterium* (hoặc *Bacillus*) *Whitmori*, *Malleomyces pseudomallei*, *Loefflerella pseudomallei*, *Pfeifferella whitmori*, *Pseudomonas pseudomallei*. Năm 1992, tên chính thức cuối cùng là *Burkholderia pseudomallei*. Năm 1921, tên bệnh được đặt là Melioidosis. Năm 1927, ca bệnh trên người đầu tiên được báo cáo tại Sri Lanka. Năm 1937, đất và nước được xác định là môi trường sống của *Burkholderia pseudomallei*. Giai đoạn 1967-1973, 343 trường hợp lính Mỹ mắc bệnh trong thời kỳ chiến tranh Việt Nam, trong số đó, khoảng 50 trường hợp được cho là lây truyền qua đường hô hấp [1], [2], [3].

2. Đường lây truyền

B. pseudomallei sống trong đất và nước bề mặt ở các quốc gia khu vực Đông Nam Á và Bắc Australia. Tuy nhiên, các báo cáo ca bệnh Melioidosis và kết quả nghiên cứu mô hình dự đoán cho thấy bệnh có thể xuất hiện phổ biến ở nhiều quốc gia nhiệt đới. *B. pseudomallei* có nhiều nhất trong đất ở độ sâu ≥ 10 cm so với bề mặt; tuy nhiên, trong mùa mưa, nó có thể di chuyển từ các lớp đất sâu hơn lên bề mặt và phát triển mạnh. *B. pseudomallei* có thể tồn tại trong điều kiện khắc nghiệt, thiếu chất dinh dưỡng (ví dụ: có thể tồn tại trong môi trường nước cất ≥ 16 năm hoặc môi trường sa mạc) [1], [4].

Melioidosis có thể lây truyền qua da, đường hô hấp, đôi khi qua đường tiêu hóa. Ban đầu người ta cho rằng đường hít là con đường chính lây truyền *B. pseudomallei* dựa trên bằng chứng một số lính Mỹ bị Melioidosis do hít phải bụi từ các máy bay trực thăng trong thời kỳ chiến tranh Việt Nam [5]. Hiện nay đã xác định rõ phương thức lây truyền chủ yếu qua da khi tiếp xúc với đất hoặc nước bị nhiễm *B. pseudomallei* ở các vùng nhiệt đới [2], [6]. Lây truyền từ người sang người hiếm gặp, mặc dù tải lượng vi khuẩn khá cao ở những bệnh nhân bị viêm phổi nặng do *B. pseudomallei* [7]. Lây truyền từ mẹ sang con qua đường sữa mẹ đã được mô tả ở những trường hợp viêm vú do *B. pseudomallei*. Nhiễm *B. pseudomallei* tại phòng xét nghiệm và nhiễm *B. pseudomallei* do nhiễm khuẩn bệnh viện qua các thiết bị phẫu thuật cũng đã được ghi nhận. Lây truyền qua đường uống có thể cũng

thường gặp, có bằng chứng cho thấy tỷ lệ áp xe tuyến nước bọt và áp xe gan phổ biến hơn ở những vùng nguồn nước không được clo hóa [8], [9]. Bệnh thường gặp vào mùa mưa [3], [4]. Tại Việt Nam, bệnh gặp tỷ lệ cao từ tháng 9 đến tháng 11 [2].

3. Yếu tố nguy cơ

Melioidosis có thể gặp ở những người khỏe mạnh, mặc dù bệnh diễn biến nặng và tử vong không phổ biến ở những người không xác định được yếu tố nguy cơ. Các yếu tố nguy cơ quan trọng nhất của melioidosis là đái tháo đường, nghiện rượu, bệnh thận mạn tính và bệnh phổi mạn tính [5], [10]. Một số bệnh lý khác như: bệnh ác tính, sử dụng steroid kéo dài và các liệu pháp ức chế miễn dịch, bệnh tim do thấp và/hoặc suy tim sung huyết, bệnh hemosiderosis phổi, u hạt mạn tính, lao có thể là những yếu tố thuận lợi nhưng chưa được xác nhận là yếu tố nguy cơ độc lập [11]. Ở trẻ em khó xác định các yếu tố nguy cơ như người lớn, có báo cáo ghi nhận tỷ lệ nhiễm Melioidosis cao ở những trẻ bị Thalassemia [10], [12]. *B. pseudomallei* có thể gây nhiễm khuẩn quần cư (colonization) và nhiễm trùng phổi ở bệnh nhân bị xơ nang phổi (cystic fibrosis). Những bệnh nhân bị xơ nang phổi di chuyển đến các khu vực lưu hành bệnh melioidosis nên được cảnh báo về khả năng nhiễm *B. pseudomallei* [9].

4. Đặc điểm lâm sàng viêm phổi do *B. pseudomallei*

Phần lớn các trường hợp Melioidosis gặp trong mùa mưa, với thời gian ủ bệnh 1-21 ngày (trung bình 9 ngày) ở những trường hợp biểu hiện cấp tính (85% trường hợp). Trường hợp nhiễm Melioidosis mạn tính (thời gian ủ bệnh trên 2 tháng) xảy ra ở 11% trường hợp. Nhiễm *B. pseudomallei* tiềm ẩn cũng đã được ghi nhận, thời gian ủ bệnh có thể lên đến 62 năm (gặp 4% trường hợp) [1], [6]. Viêm phổi là biểu hiện lâm sàng phổ biến nhất của Melioidosis ở tất cả các nghiên cứu, báo cáo tại Australia cho thấy viêm phổi chiếm 50% trong số chẩn đoán Melioidosis và 8% sau nhiễm trùng do *B. pseudomallei* tại các cơ quan khác [10], [9]. Biểu hiện lâm sàng bao gồm các thể cấp tính, bán cấp và mạn tính [13]. Biểu hiện cấp tính bao gồm sốt cao, ho, khạc đờm mủ, đau ngực kiểu màng phổi, ớn lạnh, sốt rét, suy hô hấp tiến triển nhanh, có thể kèm theo nhiễm khuẩn huyết, ở các trường hợp nặng có thể xuất hiện sốc nhiễm khuẩn, suy đa tạng và tử vong. Một nghiên cứu tại Thái Lan ghi nhận Melioidosis liên quan đến 40% các trường hợp tử vong do viêm phổi mắc phải cộng đồng [14]. Thể diễn biến bán cấp hoặc mạn tính thường gặp ở những bệnh nhân không nằm trong vùng dịch tễ, Melioidosis xuất hiện sau khi bệnh nhân đã rời khỏi khu vực bệnh lưu hành, các triệu chứng có thể gặp như ho, khạc đờm mủ, ho máu, sút cân và

ra mồ hôi ban đêm, những đặc điểm này dễ nhầm với lao phổi [5] [13]. Melioidosis mạn tính tiến triển thường chậm, các triệu chứng có thể kéo dài từ 1 đến nhiều tháng. Viêm phổi có thể là biểu hiện đầu tiên sau nhiễm *B.pseudomallei* nhưng có thể thứ phát sau nhiễm khuẩn ở một cơ quan khác (nhiễm khuẩn da) hoặc là hậu quả của nhiễm khuẩn huyết [5], [6], [15].

5. Đặc điểm cận lâm sàng

5.1. X quang phổi: tổn thương phổi trên x quang rất đa dạng, tổn thương phổi cấp tính có thể gặp: đông đặc một hoặc nhiều thùy, thâm nhiễm rải rác, kính mờ, áp xe phổi, tràn dịch màng phổi, hạch trung thất, tổn thương hoại tử dạng hang, các tổn thương có thể tiến triển rất nhanh. Trường hợp Melioidosis mạn tính có thể gặp các tổn thương dạng hang, đông đặc hoặc thâm nhiễm thùy trên, các dải xơ, các nốt thâm nhiễm nhỏ giống tổn thương do lao, có hạch trung thất nhưng hiếm khi canxi hóa, tràn dịch màng phổi đơn thuần [5], [13].

5.2. Vi sinh: tất cả bệnh nhân nghi ngờ viêm phổi do *B.pseudomallei* nên được lấy bệnh phẩm làm xét nghiệm vi sinh để định danh vi khuẩn và kháng sinh đồ, bệnh phẩm bao gồm: máu, dịch hầu họng, đờm, dịch rửa phế quản phế nang, mủ màng phổi, dịch ổ áp xe. Cây vi khuẩn vẫn là phương pháp chẩn đoán nền tảng, nhuộm Gram cũng có thể phát hiện *B.pseudomallei*, vi khuẩn bắt màu lưỡng cực và có hình dạng kim băng (safety pin). Xét nghiệm huyết thanh đơn thuần không đáng tin cậy trong chẩn đoán Melioidosis [16], [17].

6. Điều trị

Burkholderia pseudomallei là một vi khuẩn gram âm nội bào. Tất cả các trường hợp Melioidosis, kể cả các trường hợp nhẹ, nên được điều trị gồm hai giai đoạn tấn công và thải sạch vi khuẩn để ngăn ngừa tái phát và thất bại điều trị. Chú ý, *B.pseudomallei* kháng tự nhiên với penicillin, ampicillin, các cephalosporin thế hệ thứ nhất và thứ hai, gentamicin, tobramycin, polymyxine và streptomycin. Nhạy cảm với nhiều β -lactams thế hệ mới: amoxicillin/clavulanate, piperacillin, ceftriaxone, cefotaxim, ceftazidime, imipenem và meropenem. Tuy nhiên, tỷ lệ tử vong khi điều trị bằng ceftriaxone hoặc cefotaxime được quan sát thấy cao hơn so với ceftazidime [5], [18], [19], [20], [21].

6.1. Giai đoạn tấn công: kéo dài ít nhất hai tuần, sử dụng các thuốc đường tĩnh mạch, trường hợp viêm phổi nặng hoặc viêm phổi phải nằm điều trị tại ICU, hạch trung thất, viêm phổi có kèm theo áp xe các cơ quan, viêm khớp nhiễm khuẩn, viêm tủy xương, Melioidosis thần kinh, thời gian có thể kéo dài 4-8 tuần hoặc dài hơn. Sử dụng một trong các phác đồ sau:

Ceftazidime (50 mg/kg đến 2 g tĩnh mạch mỗi 6h)

Meropenem (25 mg/kg đến 1 g tĩnh mạch mỗi 8h)

Imipenem (25 mg/kg đến 1 g tĩnh mạch mỗi 6h)

6.2. Pha thải sạch: thực hiện ngay sau pha tấn công, thời gian kéo dài 3 tháng, trường hợp viêm phổi có kèm theo viêm tủy xương, Melioidosis thần kinh, thời gian kéo dài 6 tháng, sử dụng các thuốc kháng sinh đường uống, một trong các phác đồ sau:

Biseptol (trimethoprim-sulfamethoxazole): hiệu chỉnh liều theo tuổi và cân nặng. Trẻ em: 6mg/kg tính theo trimethoprim hoặc đến tối đa 240mg/liều x 2 lần/ngày. Người lớn: (1) cân nặng 40-60 kg, liều 240mg x 2 lần/ngày tính theo trimethoprim; (2) cân nặng > 60kg, liều 320mg x 2 lần/ngày tính theo trimethoprim. Nên bổ sung thêm acid folic đường uống 0,1mg/kg đến tối đa 5mg/ ngày.

Doxycycline: 100mg x 2 lần/ ngày

Amoxicillin-clavulanate: (20mg amoxicillin + 5mg clavulanate) /kg x 3 lần/ngày.

Nhiều hướng dẫn ưu tiên sử dụng phác đồ trimethoprim-sulfamethoxazole. Một số tác giả đề xuất phối hợp biseptol và doxycycline nhưng hiệu quả không vượt trội rõ ràng so với biseptol đơn thuần. Phác đồ amoxicillin-clavulanate ưu tiên cho phụ nữ mang thai và trẻ em < 8 tuổi hoặc trong trường hợp không dung nạp với trimethoprim-sulfamethoxazole có thể thay bằng doxycycline.

Tài liệu tham khảo

1. Wiersinga WJ, Virk HS, Torres AG, et al (2018). “Melioidosis”. *Nat Rev Dis Primers*; 4(17107):1-22.
2. Trinh TT, Nguyen LDN, Nguyen TV, et al (2018). “Melioidosis in Vietnam: Recently Improved Recognition but still an Uncertain Disease Burden after Almost a Century of Reporting”. *Trop Med Infect Dis*; 3(2).
3. Birnie E, Virk HS, Savelkoel J, et al (2019). “Global burden of melioidosis in 2015: a systematic review and data synthesis”. *Lancet Infect Dis*; 19(8):892-902.
4. Currie BJ, Dance DA, Cheng AC (2008). “The global distribution of *Burkholderia pseudomallei* and melioidosis: an update”. *Trans R Soc Trop Med Hyg*; 102(Suppl 1):S1-S4.
5. Currie BJ (2003). “Melioidosis: an important cause of pneumonia in residents of and travellers returned from endemic regions”. *Eur Respir J*; 22(3):542-550.
6. Meumann EM, Cheng AC, Ward L, et al (2012). “Clinical features and epidemiology of melioidosis pneumonia: results from a 21-year study and review of the literature”. *Clin*

Infect Dis; 54(3):362-369.

7. Cheng AC, Currie B (2005). "Melioidosis: epidemiology, pathophysiology, and management". *Clin Microbiol Rev*; 18(2):383-416.
8. Smith S, Hanson J, Currie BJ (2018). "Melioidosis: An Australian Perspective". *Trop Med Infect Dis*; 3(1).
9. Currie BJ, Ward L, Cheng AC (2010). "The epidemiology and clinical spectrum of melioidosis: 540 cases from the 20 year Darwin prospective study". *PLoS Negl Trop Dis*; 4(11):e900.
10. Wiersinga WJ, Currie BJ, Peacock SJ (2012). "Melioidosis". *N Engl J Med*; 367(11):1035-1044.
11. Suputtamongkol Y, Chaowagul W CP, Lertpatanasuwun N, (1999). "Risk factors for melioidosis and bacteremic melioidosis". *Clin Infect Dis*; 29(2):408-413.
12. Fong SM, Wong KJ, Fukushima M, et al (2015). "Thalassemia major is a major risk factor for pediatric melioidosis in Kota Kinabalu, Sabah, Malaysia". *Clin Infect Dis*; 60(12):1802-1807.
13. Ip M, Osterberg LG, Chau PY, et al (1995). "Pulmonary melioidosis". *Chest*; 108(5):1420-1424.
14. Chaowagul W, White NJ, Dance DA, et al (1989). "Melioidosis: a major cause of community-acquired septicemia in northeastern Thailand". *J Infect Dis*; 159(5):890-899.
15. Zainal Abidin H, Muhd Besari A, Nadarajan C, et al (2017). "Acute bacteremic pneumonia due to melioidosis developing in the intensive care setting". *IDCases*; 8:63-65.
16. Nhung PH, Van VH, Anh NQ, et al (2019). "Antimicrobial susceptibility of Burkholderia pseudomallei isolates in Northern Vietnam". *J Glob Antimicrob Resist*; 18:34-36.
17. Trinh TT, Hoang TS, Tran DA, et al (2018). "A simple laboratory algorithm for diagnosis of melioidosis in resource-constrained areas: a study from north-central Vietnam". *Clin Microbiol Infect*; 24(1):e81-84.
18. Dance D (2014). "Treatment and prophylaxis of melioidosis". *Int J Antimicrob Agents*; 43(4):310-318.
19. Currie B (2014). "Melioidosis: The 2014 Revised RDH Guideline". *The Northern Territory Disease Control Bulletin*; 21(2).
20. Chakravorty A, Heath C (2019). "Melioidosis: An updated review". *Aust J Gen Pract*; 48(5):327-332.
21. Chou CC, Shen CF, Chen SJ, et al (2019). "Recommendations and guidelines for the treatment of pneumonia in Taiwan". *J Microbiol Immunol Infect*; 52(1):172-199.