

TỔNG QUAN BỆNH NHIỄM *RICKETTSIA* Ở VIỆT NAM

Lê Viết Nhiệm¹

Bệnh nhiễm *Rickettsia* là bệnh lây truyền ở người qua động vật chân đốt, là một trong những nguyên nhân gây sốt cấp tính quan trọng ở Việt Nam và các quốc gia vùng nhiệt đới khác. Bệnh có biểu hiện lâm sàng đa dạng từ nhẹ đến tổn thương đa tạng, đe dọa tử vong. Tại Việt Nam, sốt mò và sốt phát ban bọ chấu được phát hiện từ đầu và giữa thế kỷ XX và là nguyên nhân gây sốt cấp tính thường gặp. Trong đó, sốt mò chiếm khoảng 5,5% - 33,1% và sốt phát ban bọ chấu chiếm khoảng 2,8% - 4,8% các trường hợp sốt cấp tính chưa rõ nguyên nhân ở nước ta. Bên cạnh đó, sốt đốm mới dần được phát hiện ở một vài ca bệnh trong vài năm gần đây. Tuy nhiên, trên thực tế, bệnh nhiễm *Rickettsia* còn chưa được quan tâm đúng mức.

Trong chuyên đề này, chúng tôi giới thiệu khái quát về tình hình bệnh nhiễm *Rickettsia* tại Việt Nam qua tổng quan, cập nhật từ kết quả một số nghiên cứu được công bố trong và ngoài nước.

Từ khóa: Bệnh nhiễm *Rickettsia*, sốt mò, sốt phát ban bọ chấu, sốt đốm, *Orientia tsutsugamushi*, *Rickettsia typhi*, *Rickettsia felis*.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh nhiễm *Rickettsia* là bệnh lý do mầm bệnh *Rickettsia* thuộc họ *Rickettsiaceae* gây ra, truyền ngẫu nhiên sang người do các động vật chân đốt (tiết túc)¹. Bệnh phân bố ở vùng nhiệt đới khắp thế giới và ngày càng trở nên quan trọng đối với cư dân vùng nhiệt đới và người đến vùng dịch tễ do quá trình toàn cầu hóa và phát triển du lịch².

Vi khuẩn gây bệnh là các trực khuẩn gram âm ngắn, sống nội bào bắt buộc. Hiện nay, có ít nhất 35 loài vi khuẩn *Rickettsia* thuộc 6 chi của bộ *Rickettsiales* bao gồm *Rickettsia*, *Orientia*, *Ehrlichia*, *Neorickettsia*, *Neoehrlichia* và *Anaplasma* gây ra bệnh nhiễm *Rickettsia* ở người. Dựa trên tác nhân gây bệnh, bệnh nhiễm *Rickettsia* được chia thành 3 nhóm chính bao gồm sốt mò (*scrub typhus group*), sốt đốm (*spotted fever group*) và sốt phát ban (*typhus group*)¹.

Biểu hiện lâm sàng của bệnh rất đa dạng tùy thuộc vào loại *Rickettsia* và thể trạng bệnh nhân. Trong đó, có những thể bệnh nặng, có thể dẫn đến suy đa tạng, nguy cơ tử vong, đặc biệt, khi bệnh không được điều trị kịp thời¹.

Đây là một trong những nguyên nhân gây sốt thường gặp ở các nước nhiệt đới, trong đó có Việt Nam³. Mặc dù vậy, vấn đề chẩn đoán phát hiện bệnh còn nhiều khó khăn do thiếu phương tiện xét nghiệm và chưa được các bác sĩ lâm sàng chú ý đúng mức.

CÁC BỆNH NHIỄM *RICKETTSIA* TẠI VIỆT NAM

Tại Việt Nam, hiện nay đã phát hiện được ít nhất 3 loài vi khuẩn *Rickettsia* gây các bệnh thuộc cả 3 nhóm trên.

⁽¹⁾ Bộ môn Nhiễm - Vi sinh - Ký sinh trùng, Khoa Y - Dược, Trường Đại học Đà Nẵng

Ngày nhận bài: 03/6/2023

Ngày phân biệt xong: 12/6/2023

Ngày duyệt đăng: 20/6/2023

Người chịu trách nhiệm nội dung khoa học: Lê Viết Nhiệm, Bộ môn Nhiễm - Vi sinh - Ký sinh trùng, Khoa Y - Dược, Trường Đại học Đà Nẵng

E-mail: lvnhiem@smp.udn.vn

Sốt mò (scrub typhus)

Sốt mò hay (còn gọi là sốt phát ban bụi rậm) do ấu trùng mò truyền, tác nhân gây bệnh được biết từ lâu là vi khuẩn *Orientia tsutsugamushi* ở khu vực châu Á - Thái Bình Dương và hai loài mới được phát hiện trong vài năm gần đây là *Orientia chuto* ở vùng Trung Đông và *Orientia chiloensis* ở Nam Mỹ^{1,4}. Việt Nam là quốc gia nằm trong vùng dịch tễ lưu hành “tam giác *tsutsugamushi*” kéo dài trên một khu vực có giới hạn phía bắc là bắc Nhật Bản và vùng Viễn Đông nước Nga, phía nam là bắc nước Úc và phía tây là Pakistan và Afghanistan⁵.

Trường hợp sốt mò đầu tiên được báo cáo ở Việt Nam từ năm 1915 bởi Nọc F. và Gautron P. với 2 bệnh nhân ở Sài Gòn (TP. Hồ Chí Minh), sau đó sốt mò dần được xác định là nguyên nhân gây sốt không rõ nguyên nhân quan trọng ở lính Pháp, Mỹ tham chiến tại Việt Nam và người dân bản xứ⁶.

Các nghiên cứu gần đây cho thấy sốt mò chiếm khoảng 5,5% - 33,1% các trường hợp sốt cấp tính và là bệnh nhiễm *Rickettsia* thường gặp nhất ở Việt Nam^{7,9}.

Vi khuẩn *Orientia tsutsugamushi* cho đến hiện nay vẫn là loài *Orientia* duy nhất gây bệnh sốt mò ở Việt Nam. Các nghiên cứu gần đây đã xác định được 6 kiểu gen (genotype) của *O. tsutsugamushi* lưu hành ở nước ta là Karp, Kato, Kawasaki, Gilliam, TA716 và TA763, trong đó Karp là kiểu gen ưu thế^{7,10,11}. Bệnh nhân nhiễm *O. tsutsugamushi* kiểu gen Karp có xu hướng biểu hiện vết loét (eschar), sưng hạch, phát ban trên da (rash) ít hơn so với các kiểu gen khác¹⁰, nhưng tình trạng giảm tiêu cầu nhiều hơn so với các kiểu gen còn lại mặc dù mức độ nặng của bệnh nhân nhiễm các kiểu gen vi khuẩn này không khác biệt rõ¹¹.

Lâm sàng sốt mò rất đa dạng, từ nhiễm trùng không triệu chứng đến bệnh cảnh nặng, có khả năng tử vong. Tỷ lệ tử vong do sốt mò dao động khoảng 1 - 6% tương tự như ở Thái Lan và các nước châu Á^{7,9,12}. Trong khi sốt biểu hiện gần như ở tất cả bệnh nhân, vết loét (eschar) là dấu hiệu có giá trị gợi ý chẩn đoán tốt chỉ gặp khoảng một nửa đến ba phần tư số bệnh nhân (dao động từ 47,4 - 76%), sưng hạch gặp ở khoảng 1/4 đến 2/3 số bệnh nhân (dao động từ 23,4 - 64,1), còn



phát ban trên da (rash) chỉ phát hiện ở khoảng 1/3 (dao động từ 5,3 - 37,7%)^{7-10, 12}. Vị trí vết loét có thể ở bất kỳ bộ phận nào trên cơ thể, nhưng xu thế ở các vùng da mỏng, nếp gấp, kín đáo nên có thể ít được chú ý, tương tự dấu hiệu phát ban trên da ở những bệnh nhân có màu da sẫm cũng dễ bị bỏ qua. Do vậy, người thầy thuốc cần nghĩ đến và chú ý thăm khám kỹ lưỡng để phát hiện vết loét đặc trưng, dấu hiệu phát ban giúp định hướng chẩn đoán tốt hơn.

Các biểu hiện toàn thân không đặc hiệu như đau đầu (70,5 - 94,8%), đau cơ khớp (51,7 - 67,9%), da sung huyết (81,2%) thường gặp ở bệnh nhân sốt mò. Các biểu hiện tiêu hóa ít gặp như đau bụng (4,3 - 26,3%), buồn nôn (5,3 - 30,4%), nôn ói (5,3 - 14,9%), tiêu chảy (12,2 - 15,6%)^{7-10, 12}.

Ngoài ra, xét nghiệm cơ bản cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có trị số bạch cầu máu tăng > 10 k/ μ L, tiểu cầu giảm < 100 k/ μ L được ghi nhận ở khoảng một nửa số bệnh nhân sốt mò. Trong khi đó, đa số bệnh nhân có men gan AST, ALT tăng (> 40 UI/L)^{7-10, 12}.

Sốt phát ban bọ chuột

Sốt phát ban bọ chuột (*murine typhus*) do bọ chét truyền, được Monte B. Miller báo cáo lần đầu ở Việt Nam vào năm 1974 với 58 bệnh nhân tại Khánh Hòa và được xác định là một trong những nguyên nhân gây sốt không rõ nguyên nhân quan trọng từ những năm 1960 - 1970 ở nước ta. Một số nghiên cứu gần đây cho thấy, sốt phát ban bọ chuột chiếm khoảng 2,8% - 4,8% các trường hợp sốt cấp tính chưa rõ nguyên nhân ở Việt Nam^{7,8}.

Lâm sàng bệnh sốt phát ban bọ chuột thường có biểu hiện sốt ở mức độ vừa phải và không đặc hiệu. Nhìn chung, bệnh ít nghiêm trọng so với sốt mò, tuy nhiên, bệnh nhân sốt phát ban ở chuột có thể diễn tiến nặng, tổn thương đa tạng và nguy cơ tử vong¹. Tỷ lệ tử vong trong các nghiên cứu ở Việt Nam dao động khoảng dưới 1,5%⁹.

Biểu hiện sốt ghi nhận ở tất cả bệnh nhân sốt phát ban bọ chuột cùng các biểu hiện toàn thân không đặc hiệu thường gặp như đau đầu (72 - 94,4%), đau cơ khớp (65,7 - 79,3%), da sung huyết (69,2%), sung huyết kết mạc (53,7 - 61,5%). Trong khi đó, ít hơn một nửa số bệnh nhân có phát ban trên da (16,7 - 44,6%). Vết loét (eschar) chỉ gặp ở rất ít bệnh nhân (\leq 6%) nhưng các trường hợp này cũng có thể là nhận định nhầm vết loét liên quan đến sốt phát ban bọ chuột bởi không phù hợp với đặc tính của động vật truyền bệnh là bọ chét⁹. Các biểu hiện tiêu hóa như đau bụng, buồn nôn, nôn ói, tiêu chảy cũng ít gặp, tương tự như biểu hiện của sốt mò.

Xét nghiệm cơ bản ghi nhận khoảng gần một nửa số bệnh nhân có tình trạng tiểu cầu giảm < 100 k/ μ L, đồng thời đa số bệnh nhân có biểu hiện tăng men gan AST, ALT > 40 UI/L tương tự như sốt mò; tuy nhiên, số lượng bạch cầu máu tăng > 10 k/ μ L chỉ gặp ở khoảng 1/4 số bệnh nhân, thấp hơn so với sốt mò^{7,9}.

Sốt đốm

Sốt đốm (*spotted fever*) do nhiều loài vi khuẩn thuộc nhóm SFG (*spotted fever group*) *Rickettsiae* gây

ra, đây là bệnh nhiễm *Rickettsia* thường gặp nhất gây ra sốt cấp tính không rõ nguyên nhân ở châu Phi và dần được phát hiện ở châu Á gần đây¹.

Trường hợp sốt đốm do nhiễm *Rickettsia felis* phát hiện lần đầu tiên ở Việt Nam được Lê Việt Nhiệm báo cáo năm 2019 với 2 bệnh nhân ở Quảng Nam⁸.

Nhiễm *R. felis* được xác định là bệnh nhiễm *Rickettsia* mới nổi trên thế giới và là nguyên nhân gây sốt cấp tính chưa rõ nguyên nhân quan trọng ở châu Phi hạ Sahara. Trung gian truyền bệnh của *R. felis* là bọ chét, nhưng các loại muỗi như *Ae. albopictus*, *Cx. pipiens pallens*, *An. sinensis*, *Anopheles gambiae* cũng có khả năng truyền vi khuẩn này.

Lâm sàng 2 bệnh nhân đề cập ở trên có sốt nhẹ liên tục 38°C - 38,5°C, đau đầu, các trị số bạch cầu máu, tiểu cầu, men gan AST và ALT trong giới hạn bình thường. Một bệnh nhân có vết loét (eschar) trên da ở mặt với kích thước 5 x 8 mm, không đau, có màu đen ở trung tâm và bao quanh bởi một quầng đỏ trên da xung quanh; kèm hồng ban (rash) trên mặt và phi đại hạch cổ cùng bên vết loét. Trường hợp còn lại không có vết loét, không hồng ban và không sung hạch⁸.

Gần đây nhất, Nguyễn Vũ Trung công bố năm 2022 trong một nghiên cứu phát hiện 10 trường hợp có PCR dương tính với *Rickettsia* (sử dụng Rck17b), âm tính với *R. typhi* và *R. prowazekii*, dù không giải trình tự để xác định chính xác loài *Rickettsia* nhưng khả năng phù hợp là tác nhân thuộc nhóm SFG⁹. Trong các trường hợp có khả năng là sốt đốm này, chỉ có 1 bệnh nhân (10%) có vết loét (eschar). Nhiều biểu hiện lâm sàng thường gặp ở bệnh nhân sốt mò hay sốt phát ban bọ chuột không ghi nhận ở bệnh nhân sốt đốm bao gồm nôn ói, đau bụng, tiêu chảy, ran phổi. Tuy nhiên, men gan tăng (> 40 UI/L) và tiểu cầu giảm (< 100 k/ μ L) thường gặp, tương tự như sốt mò và sốt phát ban bọ chuột.

Ngoài ra, một khảo sát huyết thanh học ở miền Bắc gần đây cho thấy 1,7% người khỏe mạnh có kháng thể đối với nhóm SFG *Rickettsiae* (không xác định loài *Rickettsia* cụ thể). Vì khả năng nhiều trường hợp sốt đốm chưa được chẩn đoán đầy đủ và tác nhân cụ thể chưa được xác định, bệnh cảnh lâm sàng của bệnh chưa có nhiều dữ liệu, nên sốt đốm do *R. felis* và các vi khuẩn thuộc nhóm SFG *Rickettsiae* ở Việt Nam cần tiếp tục được chú ý trên lâm sàng và chú trọng nghiên cứu làm rõ.

CHẨN ĐOÁN CĂN NGUYÊN

Huyết thanh chẩn đoán

Weil - Felix là phương pháp chẩn đoán gián tiếp được phát triển rất sớm để chẩn đoán sốt mò và bệnh nhiễm *Rickettsia* khác. Tuy nhiên, độ nhạy và độ đặc hiệu không cao nên hiện nay ít được sử dụng.

Các kỹ thuật IFA (immunofluorescence assay), ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) phát hiện kháng thể IgM, IgG của *O. tsutsugamushi* và một số tác nhân *Rickettsia* có độ nhạy và độ đặc hiệu tương đối cao, có thể sử dụng để chẩn đoán bệnh nhiễm *Rickettsia* ở các cơ sở y tế. Tuy nhiên, hạn chế của các

xét nghiệm huyết thanh học này là giá trị ngưỡng (cut-off) chẩn đoán thay đổi theo tác nhân và vùng dịch tễ, đồng thời việc yêu cầu đánh giá sự thay đổi hiệu giá kháng thể giữa 2 lần lấy mẫu huyết thanh để chẩn đoán xác định khó đáp ứng được yêu cầu chẩn đoán và điều trị bệnh nhân trong giai đoạn cấp.

Xét nghiệm nhanh (test nhanh)

Hiện nay trên thị trường có một số kit test nhanh dựa trên nguyên lý sắc ký miễn dịch phát hiện kháng thể IgM, IgG của vi khuẩn *O. tsutsugamushi* để chẩn đoán sốt mò với độ nhạy và độ đặc hiệu trên 95%. Mẫu bệnh phẩm sử dụng là máu toàn phần, huyết thanh hoặc huyết tương. Đối với *Rickettsia* thuộc nhóm sốt phát ban bọ chui và sốt đốm đang được phát triển và ứng dụng.

Các cơ sở y tế không có điều kiện thực hiện các xét nghiệm miễn dịch hoặc sinh học phân tử, có thể trang bị kit test nhanh để chẩn đoán sốt mò.

PCR (polymerase chain reaction) và giải trình tự gen

PCR có thể sử dụng bệnh phẩm máu toàn phần, huyết thanh hoặc huyết tương người bệnh hoặc phết vết loét để xác định DNA của vi khuẩn, có độ nhạy và độ đặc hiệu cao, cho kết quả nhanh, có thể chẩn đoán sớm trong giai đoạn cấp tính. Tuy nhiên, điểm hạn chế là cần trang thiết bị kỹ thuật cao và nhân lực được đào tạo chuyên sâu. Do đó, hiện nay chỉ một số ít bệnh viện tuyến tỉnh, tuyến trung ương có khả năng thực hiện phương pháp xét nghiệm này.

ĐIỀU TRỊ

- Doxycyclin vẫn là kháng sinh được sử dụng nhiều nhất để điều trị bệnh nhân sốt mò và bệnh nhiễm *Rickettsia* khác theo các báo cáo ở Việt Nam. Một số kháng sinh khác cũng thường được sử dụng như chloramphenicol, azithromycin (azithromycin ưu tiên cho trẻ em và phụ nữ có thai). Theo kết quả các báo cáo, doxycyclin vẫn đáp ứng tốt ở đa số bệnh nhân với

thời gian cắt sốt nhanh hơn (gần 90% bệnh nhân có thời gian cắt sốt < 3 ngày) và tỷ lệ tái phát thấp hơn so với việc sử dụng chloramphenicol hoặc azithromycin^{7,9}.

- Việc phối hợp doxycyclin và chloramphenicol không cho thấy hiệu quả hơn so với việc sử dụng một loại kháng sinh⁷.

KẾT LUẬN

Bệnh nhiễm *Rickettsia* ở Việt Nam có cả 3 nhóm bệnh chính, trong đó, sốt mò và sốt phát ban bọ chui vẫn là những nguyên nhân gây sốt cấp tính quan trọng. Sốt đốm mới được phát hiện gần đây với một số ít ca bệnh, cần được chú ý nghiên cứu thêm.

Lâm sàng cần được khám và đánh giá cẩn thận để phát hiện những triệu chứng, dấu hiệu như vết loét (eschar), phát ban,... góp phần định hướng chẩn đoán sớm. Các xét nghiệm nhanh nên được xem xét sử dụng ở những cơ sở y tế chưa có điều kiện trang bị hệ thống xét nghiệm miễn dịch và sinh học phân tử; các cơ sở y tế có điều kiện nên triển khai các xét nghiệm hiện đại góp phần chẩn đoán sớm và đúng bệnh nhiễm *Rickettsia*.

Việc chưa có bằng chứng *O. tsutsugamushi* và các *Rickettsia* khác đề kháng doxycyclin ở Việt Nam, đồng thời hiệu quả trên lâm sàng tốt qua các kết quả báo cáo, kháng sinh này nên được ưu tiên sử dụng khi bệnh nhân được chẩn đoán bệnh nhiễm *Rickettsia*. Một số trường hợp không dùng được doxycyclin, có thể sử dụng chloramphenicol hoặc azithromycin.

Các nghiên cứu trong tương lai ở Việt Nam cần chú ý đánh giá vai trò của kiểu gen *O. tsutsugamushi* trong độ nặng của bệnh sốt mò, tìm hiểu bệnh cảnh lâm sàng đầy đủ của các trường hợp sốt phát ban bọ chui, xác định loài *Rickettsia* gây bệnh sốt đốm và vai trò lâm sàng của chúng, đồng thời chú ý vấn đề đề kháng kháng sinh doxycyclin và các kháng sinh đang được khuyến cáo điều trị bệnh nhiễm *Rickettsia*.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. CDC, Rickettsial Diseases. CDC Yellow Book 2024, 2023.
2. Parola, P. and D. Raoult, Bacteriology, Taxonomy, and Phylogeny of Rickettsia. Rickettsial Diseases, 2007: p. 1-13.
3. Phongmany, S., et al., Rickettsial infections and fever, Vientiane, Laos. Emerg Infect Dis, 2006. 12(2): p. 256-62.
4. Jiang, J., et al., Development of a New Genus-Specific Quantitative Real-Time PCR Assay for the Diagnosis of Scrub Typhus in South America. Front Med (Lausanne), 2022. 9: p. 831045.
5. Seong, S.Y., M.S. Choi, and I.S. Kim, Orientia tsutsugamushi infection: overview and immune responses. Microbes Infect, 2001. 3(1): p. 11-21.
6. Noc F., G.P., Deux cas de fièvre indéterminée rappelant le pseudo-typhus de Delhi observés à Saigon. Bull. Soc. Med. Chir d' Indoch, 1915. 6: p. 108.
7. Điền, V.M., Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị bệnh do Rickettsiaceae tại Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương (3/2015 - 3/2018). Trường Đại học Y Hà Nội, 2019.



8. Le-Viet, N., et al., Prospective case-control analysis of the aetiologies of acute undifferentiated fever in Vietnam. *Emerg Microbes Infect*, 2019. 8(1): p. 339-352.
9. Trung, N.V., et al., Systematic Surveillance of Rickettsial Diseases in 27 Hospitals from 26 Provinces throughout Vietnam. *Trop Med Infect Dis*, 2022. 7(6).
10. Le Viet, N., et al., Use of eschar swabbing for the molecular diagnosis and genotyping of *Orientia tsutsugamushi* causing scrub typhus in Quang Nam province, Vietnam. *PLoS Negl Trop Dis*, 2017. 11(2): p. e0005397.
11. Trung, N.V., et al., Analysis of the 56-kDa type specific antigen gene of *Orientia tsutsugamushi* from northern Vietnam. *PLoS One*, 2019. 14(8): p. e0221588.
12. Le Van, N., et al., Clinical Features, Laboratory Characteristics and Prognostic Factors of Severity in Patients with Rickettsiaceae at Two Military Hospitals, Northern Vietnam. *Infect Drug Resist*, 2020. 13: p. 2129-2138.

OVERVIEW OF *RICKETTSIA* INFECTIONS IN VIETNAM

Rickettsia infections are arthropod-borne diseases that are important causes of acute undifferentiated fever in Vietnam and other tropical countries. The disease has clinical manifestations ranging from mild to multi-organ failure, threatening death. In Vietnam, scrub typhus and murine typhus were discovered in the early and mid-twentieth century and are still common causes of acute fever, in which scrub typhus accounts for about 5.5% - 33.1% and murine typhus accounts for about 2.8% - 4.8% of acute undifferentiated fever cases in the country. In addition, spotted fever has gradually been detected in a few cases in most recent years. However, in fact, *Rickettsia* infections have not been paid attention sufficient.

In this topic, we briefly introduce the situation of Rickettsial infections in Vietnam through an overview and updates from the results of a number of studies published at domestic and international journals.

Key words: *Rickettsia* infections, scrub typhus, murine typhus, spotted fever, *Orientia tsutsugamushi*, *R. typhi*, *R. felis*.