

Thông báo một trường hợp viêm màng não do *Angiostrongylus Cantonensis* được chẩn đoán và điều trị tại Khoa Truyền nhiễm, Bệnh viện 103

*Trịnh Thị Xuân Hoà**; *Trần Viết Tiến**

*Đỗ Tuấn Anh**; *Lê Trần Anh***; *Lê Văn Nam**

TÓM TẮT

Bệnh nhân (BN) nam, 54 tuổi, vào viện do đau đầu, tăng cảm 1/2 người trái, rối loạn ý thức, hội chứng màng não (-), xét nghiệm thấy tăng bạch cầu ái toan trong máu ngoại vi và trong dịch não tủy, xét nghiệm ELISA máu (+) với *Angiostrongylus cantonensis*. BN có tiền sử có ăn ốc và rau sống, được chẩn đoán viêm màng não (VMN) do *A.cantonensis*. Điều trị bằng albendazole kết hợp corticoid trong 3 tuần, BN hồi phục hoàn toàn, không để lại di chứng. Đây là bệnh còn ít được phát hiện ở nước ta, tuy nhiên với thói quen ăn ốc hay rau sống của người Việt Nam, cần cảnh giác nhiễm *A.cantonensis* ở những trường hợp có triệu chứng thần kinh và bạch cầu ái toan trong máu và dịch não tủy cao.

* Từ khóa: Viêm màng não tăng bạch cầu ái toan; *Angiostrongylus cantonensis*.

Case report: a patient with eosinophilic meningitis caused by *angiostrongylus cantonensis* diagnosed and treated in the infectious department, 103 Hospital

SUMMARY

*A 54-year-old man with history of eating snail and raw vegetables was admitted to the 103 hospital with headache, paresthesias on the left, consciousness disturbing, the physical signs of meningism absent, eosinophilia in peripheral blood and CSF, ELISA (+) with *Angiostrongylus cantonensis*. He was diagnosed as meningitis due to *A.cantonensis*. After treatment of albendazole and corticoid in three weeks, patient was fully recovery without sequels. Eosinophilic meningitis caused by *A.cantonensis* is rarely diagnosed in Vietnam, but it should be considered in patients with neurological signs and eosinophilia in blood and CSF because of habit of eating snail or raw vegetables of Vietnamese people.*

* Key words: *Eosinophilic meningitis; Angiostrongylus cantonensis.*

* Bệnh viện 103

** Học viện Quân y

Phản biện khoa học: GS. TS. Nguyễn Văn Mùi

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm màng não (VMN) do *A.cantonensis* là một thể bệnh VMN do ký sinh trùng gây nên, đây là một ít gặp ở Việt Nam. Năm 1935, Chen và CS phát hiện *A.cantonensis* trong động mạch phổi chuột ở Guangzhou, Trung Quốc, năm 1945 Nomura và Lin thông báo ca bệnh đầu tiên trên người tại Đài Loan. *A.cantonensis* trưởng thành ký sinh trong động mạch ở phổi chuột, đẻ trứng, trứng nở ra ấu trùng, theo phế quản, khí quản lên hầu, xuống ruột theo phân ra ngoài cảnh. Ấu trùng xâm nhập vào ốc hoặc được ốc nuốt vào, sau hai lần lột xác thành ấu trùng giai đoạn 3 có khả năng lây nhiễm, khi vật chủ chính ăn ốc, ấu trùng theo máu, bạch huyết lên não phát triển thành giun non, giun theo tĩnh mạch về phổi thành giun trưởng thành, đẻ trứng. Một số vật chủ như ếch, tôm, cua ăn phải ốc hoặc rau có ấu trùng, ấu trùng này cư trú trong tổ chức mà không phát triển (gọi là vật chủ chứa - paratenic host), khi vật chủ chính ăn vật chủ chứa các ấu trùng lại tiếp tục phát triển hoàn thành vòng đời. Người nhiễm do ăn phải ấu trùng trong ốc hoặc vật chủ chứa như rau, đôi khi do uống nước nhiễm ấu trùng [4, 5].

Bệnh có ba biểu hiện chính là VMN tăng bạch cầu ái toan (eosinophilic meningitis) chiếm > 90%, viêm não tăng bạch cầu ái toan (eosinophilic encephalitis) chiếm > 10%, tổn thương ở mắt (ocular angiostrongyliasis) khoảng 1% [6]. *A.cantonensis* là nguyên nhân phổ biến nhất của VMN tăng bạch cầu ái toan [3].

Bệnh lưu hành ở Nam Á, các đảo ở Đại Tây Dương, Australia, vùng Caribe... Cho đến nay, có hơn 2.800 ca trên khắp thế giới, trong 10 năm gần đây rất nhiều vụ dịch nhỏ đã được thông báo ở những vùng lưu hành, đặc biệt là Trung Quốc [7]. Tại Việt Nam, từ những năm 1960, các ca lâm sàng đã được xác nhận, năm 1972 Phan Trinh và CS đã phát hiện giun *Angiostrongylus* khi mổ tử thi [3], từ đó đến nay theo báo cáo toàn quốc mỗi năm có khoảng 70 - 100 trường hợp. Tại miền Nam, từ năm 2002 - 2005, Phạm Thị Hải Mến, Nguyễn Trần Chính, Lê Thị Xuân đã thống kê được 36 trường hợp, phần lớn là người trưởng thành, điều trị tại Bệnh viện Nhiệt Đới TP. Hồ Chí Minh [2]. Ở miền Bắc, Nguyễn Văn Đề cũng thông báo gặp phải một số bệnh nhi [1]. Bệnh xuất hiện rải rác, triệu chứng không điển hình, việc chẩn đoán còn gặp nhiều khó khăn. Chúng tôi giới thiệu một trường hợp VMN do *A.cantonensis* được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện 103.

GIỚI THIỆU BỆNH ÁN

BN Trần Văn Đ, nam, 54 tuổi, nghề nghiệp: công nhân đóng tàu, quê quán: phường Trường Thi, thành phố Nam Định, tỉnh Nam Định, vào điều trị tại Bệnh viện 103 ngày 25 - 08 - 2010.

Bệnh sử: BN vào viện ngày thứ 15 của bệnh, bệnh khởi phát từ từ với triệu chứng sốt, đau họng, ho khan, đau đầu, không nôn, sau đó đau nhiều vùng cổ gáy và cảm đau nửa người bên trái ngày càng tăng.

Lúc vào viện: tỉnh táo, tiếp xúc được nhưng chậm, không sốt, hội chứng màng não âm tính, không liệt khu trú, tăng cảm nửa người trái. BN được điều trị theo hướng bệnh lý mạch máu não, nhưng các triệu chứng không giảm.

Ngày thứ 22 của bệnh, xuất hiện rối loạn hoạt động thần kinh cao cấp: mất định hướng không gian, thời gian, giảm trí nhớ, không liệt khu trú, không rối loạn cơ vòng, hội chứng màng não không rõ ràng.

Xét nghiệm:

Bảng 1: Kết quả xét nghiệm bạch cầu máu ngoại vi.

THỜI GIAN	BẠCH CẦU (BC), (triệu/lít)	BC ĐA NHÂN TRUNG TÍNH (N, %)	BC LYMPHO (L, %)	BC ỎI TOÀN (E, %)
26 - 8	11,1	61,2	16,0	15,8
7 - 9	13,7	60,2	5,2	28,2
8 - 9	14,2	62,0	9,8	21,9
17 - 9	11,1	72,6	29,3	1,22

Bảng 2: Kết quả xét nghiệm dịch não tủy.

THỜI GIAN	ĐẠI THỂ	BC (tế bào/mm ³)	N (%)	L (%)	E (%)	GLUCOS E (mmol/l)	PROTEIN (gam/l)
15 - 9	Trong	314	4	67	29	3	1,36
6 - 9	Hơi đục	350	22	78		2,1	2,07
8 - 9	Trong	230	6	61	33	2,9	1,4
Bình thường	Trong					3,9 - 6,4	< 0,2

Các xét nghiệm sinh hóa máu và nước tiểu trong giới hạn bình thường, cấy máu và dịch não tủy không thấy vi khuẩn, nấm, soi AFB đờm (-), PCR dịch não tủy không phát hiện vi khuẩn lao. Chụp MRI sọ não bình thường.

Ngày 14 - 9: xét nghiệm ELISA amíp ly, giun lợn, ấu trùng sán dây lợn, *Toxocara* (-); *A.cantonensis* (+).

15 - 9: xét nghiệm phân có trứng giun tóc.

Tiền sử: trước đó vài tháng, BN có ăn bún ốc (không nhớ rõ thời gian), hay ăn rau sống.

Chẩn đoán: VMN do *Angiostrongylus cantonensis*.

Ngày 18 - 9 bắt đầu điều trị bằng albendazole 0,2 mg x 4 viên/ngày x 3 tuần, solumedrol 40 mg/ngày 2 lọ, sau đó giảm liều dần trong 3 tuần.

Kết quả: sau 4 ngày điều trị, các triệu chứng cải thiện đáng kể, sau 1 tuần các triệu chứng giảm rõ rệt, sau 2 tuần các triệu chứng mất gần hoàn toàn, sau 3 tuần: BN hồi phục hoàn toàn, không để lại di chứng gì và được ra viện.

BÀN LUẬN

Yếu tố lây nhiễm ở BN có thể là do ăn ốc nấu chưa chín kỹ (BN có ăn bún ốc vài tháng trước đó), tuy nhiên, BN cũng thường ăn rau sống, một thói quen phổ biến ở người Việt Nam, nên nguyên nhân nhiễm ở BN chưa xác định chắc chắn. Thông báo của Phạm Thị Hải Mến: chỉ có 64% ăn ốc sống, những trường hợp khác ăn rau sống, uống nước lã, nhưng là thói quen nên không thể xác định được có phải là yếu tố nhiễm hay không [2]. Nếu coi ăn ốc là yếu tố lây nhiễm ở BN thì cũng không xác định được chính xác thời gian ủ bệnh do BN bị rối loạn trí nhớ. Theo một số tác giả, thời kỳ ủ bệnh có thể 1 ngày tới nhiều tháng, phụ thuộc số lượng ký sinh trùng [6]. Trong vụ dịch ở Trung Quốc, 80% trường hợp ủ bệnh từ 7 - 35 ngày [7]. Những trường hợp điều trị tại Bệnh viện Nhiệt Đới, TP. Hồ Chí Minh, thời kỳ ủ bệnh là 1 - 43 ngày (chỉ tính những trường hợp có ăn ốc sống) [2].

BN khởi phát với các dấu hiệu giống cúm như sốt, đau họng, ho khan, đau đầu. Trong VMN do *A.cantonensis*, triệu chứng sốt xuất hiện không thường xuyên. Theo Francis D. Pien: phần lớn không có sốt [3], theo Qiao-Ping Wang: sốt thường gặp ở trẻ em, ít gặp ở người trưởng thành, sốt cũng thường nhẹ, chỉ 10% có sốt cao [7].

Các dấu hiệu màng não ở BN không rõ ràng, phù hợp với nhận xét của một số tác giả, mặc dù VMN nhưng các dấu hiệu màng não xuất hiện không thường xuyên [6], dấu hiệu cứng gáy thường nhẹ và thoáng qua [7]. Trong tổng kết của Phạm Thị Hải Mến, 47% có triệu chứng màng não [2]. BN đau đầu mức độ nhẹ, khác với nhận xét của một số tác giả nước ngoài, triệu chứng nổi bật nhất của VMN do *A.cantonensis* là đau đầu dữ dội [4, 6], có thể kéo dài tới 6 tuần [8]. Nguyên nhân đau đầu do tăng áp lực nội sọ hay tổn thương trực tiếp do ấu trùng gây ra, thường thành cơn, lúc đầu rất dữ dội, sau đó giảm dần, giảm nhiều là khi hút dịch não tủy [7]. Triệu chứng khác liên quan tới tăng áp lực nội sọ là buồn nôn, nôn cũng không xuất hiện ở BN, có thể do mức độ tăng áp lực nội sọ không cao. BN không có biểu hiện tổn thương thần kinh khu trú, một đặc điểm thường gặp ở VMN do *A.cantonensis* [8].

Một triệu chứng khá rõ ở BN là tăng cảm 1/2 người trái với mức độ ngày càng tăng. Theo J. H. Cross, BN VMN do *A.cantonensis* thường có dị cảm [5], xuất hiện ở chi với biểu hiện đau, cảm giác kim châm, ngứa, giun bò dưới da, thời gian tồn tại ngắn (trong 2 tuần) [6], nhưng có thể kéo dài hàng tháng [3].

Triệu chứng nổi bật ở BN và ít được y văn nhắc đến là rối loạn hoạt động thần kinh cấp cao với biểu hiện ý thức kém dần, giảm trí nhớ, vẻ mặt thờ ơ, tiếp xúc chậm, không định hướng được không gian, thời gian. *A.cantonensis* có thể gây viêm não tăng bạch cầu ái toan với các dấu hiệu hôn mê hoặc thay đổi tri giác nhanh, tuy nhiên những trường hợp như vậy tiến triển rất nặng, không phù hợp trên BN này [6].

Triệu chứng cận lâm sàng nổi bật là tăng bạch cầu ái toan, cả ở máu ngoại vi và trong dịch não tủy đã định hướng chẩn đoán tới căn nguyên ký sinh trùng. Trên lâm sàng, VMN tăng bạch cầu ái toan có thể do nhiều nguyên nhân khác nhau, như ký sinh trùng, u lympho Hodgkin và non-Hodgkin, do thuốc hay hội chứng tăng bạch cầu ái toan... Các nguyên nhân ký

sinh trùng ngoài *A.cantonensis* còn do *Gnathostoma spirigerum*, *Baylisascaris procyonis*, ấu trùng sán dây lợn ở não, sán lá phổi *Paragonimus*, giun xoắn *Trichinella spiralis*, giun tròn động vật *Toxocara*, bệnh do ấu trùng *Sparganum*, sán máu *Schistosoma*... nhiễm trùng không phải do ký sinh trùng như lao, *Coxsacki* virut, *Rickettsia*, nấm *Coccidioides immitis*, giang mai... [3, 9]. Trên BN làm xét nghiệm tìm nấm, lao, ký sinh trùng khác (ly amíp, giun lợn, ấu trùng sán dây lợn, *Toxocara*) đều âm tính, xét nghiệm máu thấy kháng thể kháng *A.cantonensis* dương tính. Theo Francis D. Pien, dấu hiệu chủ yếu của VMN do *A.cantonensis* là tăng bạch cầu E, 2/3 số BN có tăng E ở máu ngoại vi, 15 - 95% tăng ở dịch não tủy [3]. Bạch cầu E có thể tăng tới 70% ở máu ngoại vi [8]. Khi ấu trùng xâm nhập não, màng não, yếu tố hoạt hóa plasminogen tổ chức (tissue-type plasminogen activators tPA), urokinase-type PAs (uPA) và matrix metalloproteinase (MMP-9) tăng trong dịch não tủy, những enzym này có vai trò phá vỡ hàng rào máu não và hoạt hóa E trong não. Ngoài ra, ký sinh trùng đóng vai trò như một dị nguyên kích thích T helper 2 sản xuất IL-5, một cytokine gây cảm ứng tăng E [6]. E có vai trò quan trọng trong miễn dịch bẩm sinh chống *A.cantonensis* [7]. Dịch não tủy của BN lúc trong, lúc hơi đục, tăng protein và giảm glucose, phù hợp với nhận xét của một số tác giả (Francis D. Pien, Qiao-Ping Wang) [3, 7]). Theo Kanlayanee Sawanyawisuth, tỷ lệ bạch cầu ái toan > 10% là tiêu chuẩn quan trọng trong chẩn đoán VMN do *A.cantonensis* [6], BN của chúng tôi có tỷ lệ E trong dịch não tủy lúc cao nhất lên tới 33%.

BN được điều trị bằng albendazole kết hợp corticoid. Corticoid được coi là thuốc chính điều trị VMN tăng bạch cầu ái toan do *A.cantonensis*, cơ chế chưa được làm rõ nhưng có lẽ do tác dụng giảm viêm. Trên chuột: dexamethasone không làm giảm số lượng ấu trùng, nhưng làm giảm IL-5 [6]. Theo Francis D. Pien: prednisolone, liều 40 - 60 mg/ngày, giảm dần là liệu trình tốt nhất, trong trường hợp tăng áp lực dịch não tủy cần dùng mannitol hoặc hút dịch tủy sống định kỳ [3]. Việc dùng thuốc điều trị giun trong điều trị còn có nhiều ý kiến khác nhau. Albendazole và mebendazole là những loại thuốc phổ biến nhất đã nghiên cứu trên động vật, mặc dù chúng hấp thu qua đường tiêu hóa rất ít, nhưng vẫn có tác dụng diệt ấu trùng. Thuốc gắn với β -tubulin, ngăn cản khử cực và hấp thu glucose. Albendazole có nồng độ chất chuyển hóa (albendazole sulphoxide và albendazolesul phone) trong dịch não tủy cao, còn có tác dụng giảm viêm nhờ làm giảm nồng độ MMP-9, do đó hay được sử dụng hơn [6]. Phần lớn tác giả cho rằng thuốc diệt giun chỉ là điều trị hỗ trợ, có tác dụng diệt giun nhưng giải phóng ra kháng nguyên, độc tố làm cho bệnh nặng hơn, cần sử dụng thận trọng [3, 5, 8]. Tuy nhiên, có thể làm giảm triệu chứng, giảm thời gian bệnh [7]. Một số tác giả điều trị thường kết hợp corticoid và albendazole [7]. Tại Việt Nam, những BN điều trị tại TP. Hồ Chí Minh đều được uống albendazole với thời gian trung bình 18,86 ngày, 31/36 trường hợp phối hợp corticoid [2]. BN của chúng tôi sử dụng kết hợp albendazole và corticoid cho kết quả tốt, BN tiến triển tốt dần, BN hồi phục hoàn toàn và ra viện. Theo các tác giả, phần lớn trường hợp nhẹ, tự hồi phục trong khoảng 1 tuần, mặc dù vậy vẫn có tử vong [3, 7, 8].

Việc chẩn đoán quyết định *A.cantonensis* dựa vào phát hiện ký sinh trùng, có thể tìm thấy ấu trùng hoặc giun trưởng thành ở hệ thần kinh trung ương hay dịch não tủy, mắt, phổi ở người, nhưng rất hiếm [5]. Nghiên cứu ở Đài Loan [7], tỷ lệ phát hiện *A.cantonensis* cao nhất là 11%. Trên BN của chúng tôi, mặc dù không phát hiện được giun trưởng thành, ấu trùng của

A.cantonensis, nhưng kết hợp các yếu tố lâm sàng, tiền sử ăn uống, xét nghiệm huyết thanh và tiến triển của bệnh, cho phép xác định chẩn đoán là VMN do *A.cantonensis*.

KẾT LUẬN

Chúng tôi thông báo một BN nam, 54 tuổi, được chẩn đoán xác định VMN do *A.cantonensis* là ca bệnh đầu tiên được chẩn đoán và điều trị thành công tại Khoa Truyền nhiễm, Bệnh viện 103.

BN có biểu hiện:

Lâm sàng: sốt, dấu hiệu màng não không rõ ràng, tăng cảm nửa người trái và rối loạn hoạt động thần kinh cấp cao.

Cận lâm sàng: bạch cầu ái toan tăng ở máu ngoại vi và trong dịch não tủy, phản ứng ELISA với *A.cantonensis* dương tính.

Tiền sử dịch tễ: có ăn bún ốc và rau sống.

Điều trị: dùng albendazole kết hợp với corticoid trong 3 tuần, BN hồi phục hoàn toàn.

VMN do *A.cantonensis* là một bệnh còn ít được phát hiện ở nước ta. Tuy nhiên, với thói quen ăn ốc hay rau sống của người Việt Nam thì những BN có triệu chứng về thần kinh và bạch cầu ái toan tăng cao trong máu, dịch não tủy, cần cảnh giác phát hiện nguyên nhân do *A.cantonensis* kịp thời, giúp nâng cao hiệu quả điều trị cho người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Văn Đê. Thông báo bệnh VMN tăng bạch cầu ái toan do *Angiostrongylus*. Thông tin Y Dược 5, tr.14-16.
2. Phạm Thị Hải Mến, Nguyễn Trần Chính, Lê Thị Xuân. VMN do *A.cantonensis* tại Bệnh viện Nhiệt đới từ năm 2002 đến 2005. Y học TP Hồ Chí Minh, tập 11, phụ bản số 1, tr.416-421.
3. Phan Trinh, Hoàng Thúc Thuỳ, Nguyễn Hữu Bình. Một trường hợp VMN - não có bạch cầu ưa axit, viêm phế quản phổi và viêm cơ tim kiểu hạt do *Angiostrongylus cantonensis* Chen 1935 được xác định qua cuộc điều tra tại chỗ (Hải Phòng). Y học thực hành. 1972,180, tr.38-43.
4. Francis D. Pien, Brian C. Pien. *Angiostrongylus cantonensis* eosinophilic meningitis. Int J Infect Dis. 1999, 3, pp.161-163.
5. Internet: <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/angiostrongyliasis.htm>.
6. J. H. Cross. Public health importance of *Angiostrongylus cantonensis* and its relatives. Parasitology Today. 1987, Vol 3, 12, pp.367-369.
7. Kanlayanee Sawanyawisuth, Kittisak Sawanyawisuth. Treatment of angiostrongyliasis. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 2008, 102, pp.990-996.
8. Qiao-Ping Wang, De-Hua Lai, Xing-Quan Zhu, Xiao-Guang Chen, Zhao-Rong Lun. Human angiostrongyliasis, www.thelancet.com/infection. 2008, Vol 8, October, pp.621-630.

9. *S. Gillespie, Richard D. Pearson.* Principles and practice of clinical parasitology, John Wiley & Sons, Ltd, West Sussex PO19 1UD, England. 2001.

10. *T.de Broucker, L. Martinez - Almoyna.* Diagnostic des méningites chroniques, La Revue de médecine interne. 2010.