

BẠCH HẦU NẶNG: BÁO CÁO CHÙM CA BỆNH TẠI BỆNH VIỆN BỆNH NHIỆT ĐỐI TRUNG ƯƠNG

Phan Văn Mạnh¹, Trần Văn Bắc¹, Nguyễn Trung Cấp¹

TÓM TẮT

Bệnh bạch hầu là một bệnh truyền nhiễm cấp tính do vi khuẩn thuộc chi *Corynebacterium* gây ra. Hiện nay, bệnh tái nổi với hai thể bệnh chính là bạch hầu thanh quản và bạch hầu họng. Các chủng vi khuẩn bạch hầu sinh ngoại độc tố có thể gây các biến chứng nặng trên tim, thận và thần kinh với tỷ lệ tử vong cao. Trong quá khứ, bạch hầu từng là căn nguyên gây tử vong phổ biến ở trẻ em. Gần đây, bạch hầu xuất hiện trở lại ở một số khu vực miền núi Việt Nam như Tây Nguyên, Hà Giang. Năm 2023, Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương đã tiếp nhận nhiều ca bệnh bạch hầu nặng được chuyển đến từ các tỉnh phía Bắc và một số ca bệnh đã tử vong. Trong báo cáo này chúng tôi mô tả một số ca bệnh bạch hầu nặng và khảo cứu y văn về các biến chứng và điều trị bệnh bạch hầu.

Từ khóa: Bạch hầu, bạch hầu nặng, *Corynebacterium diphtheriae*.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bạch hầu là một bệnh truyền nhiễm cấp tính do vi khuẩn thuộc chi *Corynebacterium* gây ra, thường gặp nhất là *C. diphtheriae*, hiếm hơn là *C. ulcerans* và *C. pseudotuberculosis*. Đây là các trực khuẩn hình chùy, bắt màu Gram dương, hiếu khí, có thể sản xuất ngoại độc tố bạch hầu (diphtheria toxin - DT). *C. diphtheriae* được chia thành bốn týp sinh học dựa trên mức độ nghiêm trọng khi gây bệnh là *gravis*, *intermedius*, *mitis* và *belfanti*¹. Các chủng vi khuẩn sinh độc tố DT thường gây bạch hầu thanh quản, có thể diễn biến nặng với các biến chứng về tim mạch, thận và thần kinh. Trong khi đó, các chủng vi khuẩn không sinh độc tố thường gây bạch hầu da và chiếm tỷ lệ ngày càng tăng ở các quốc gia phát triển, có tỷ lệ tiêm chủng vắc xin cao².

Bạch hầu họng là thể bệnh hay gặp nhất, chiếm 70% bạch hầu đường hô hấp (Hình 1A). Sau thời kỳ ủ bệnh từ 2 đến 5 ngày, bệnh nhân có biểu hiện

sốt, nuốt đau, giả mạc phát triển ở một hoặc hai bên amydal, có thể lan tới lưỡi gà và màn hầu. Giả mạc màu trắng ngà, sau ngả vàng xám, dính chặt vào niêm mạc, bóc tách gây chảy máu và mọc lại nhanh.

Bạch hầu thanh quản và khí phế quản thường thứ phát do giả mạc lan rộng khi bạch hầu họng không được điều trị thích hợp (Hình 1B). Thanh quản, khí quản bị phù nề, sung huyết, chít hẹp làm bệnh nhân thở rít, khó thở và suy hô hấp.

Trong trường hợp nặng, bạch hầu có thể gây các biến chứng nguy hiểm do ngoại độc tố bạch hầu lan tràn gây tổn thương các cơ quan, còn được gọi là bạch hầu ác tính. Viêm cơ tim là biến chứng thường gặp nhất với tỷ lệ tử vong cao nếu không điều trị kịp thời. Viêm đa dây thần kinh thường xuất hiện muộn hơn, bao gồm cả liệt các dây thần kinh sọ, dây thần kinh ngoại biên và hệ thần kinh tự chủ. Các biến chứng có thể gặp khác như tổn thương thận cấp, giảm tiểu cầu và hoại tử tuyến thượng thận.

Thể bệnh bạch hầu da có thể do cả các chủng vi khuẩn sinh DT và không sinh DT gây ra. Tổn thương điển hình ban đầu có thể là mụn nước, mụn mủ sau đó vỡ ra nhanh chóng thành vết loét ranh giới rõ như hình bản đồ, có thể có giả mạc, dễ xuất huyết.

⁽¹⁾ Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung Ương

Ngày nhận bài: 29/4/2024

Ngày phản biện xong: 19/5/2024

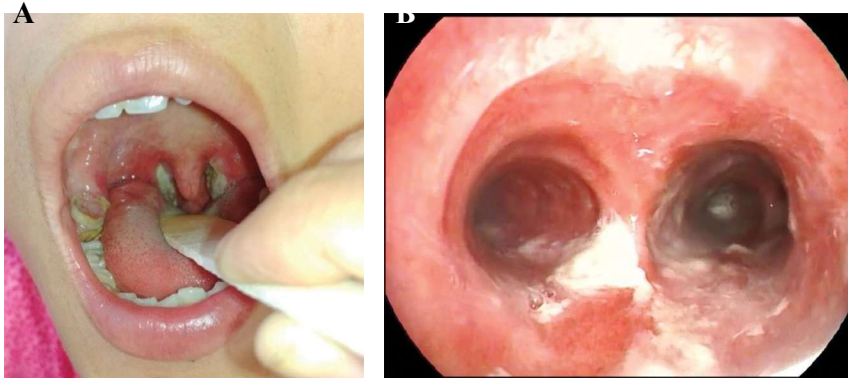
Ngày duyệt đăng: 25/5/2024

Người chịu trách nhiệm nội dung khoa học: Phan Văn Mạnh

Điện thoại: 0366585068

E-mail: phanmanh.hmu@gmail.com

Các vị trí khác bạch hầu có thể gặp như kết mạc mắt, rốn, tai giữa, âm hộ...



Hình 1. Bạch hầu họng (A) và bạch hầu khí phế quản (B)

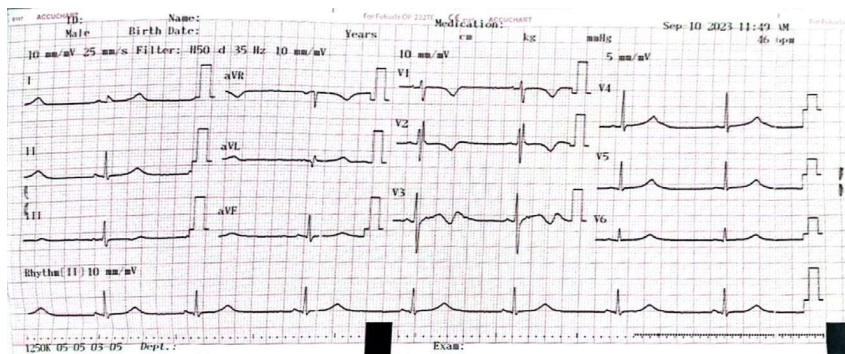
(Nguồn ảnh: 1A. Bệnh viện đa khoa huyện Quản Bạ, 1B. Khoa Cấp cứu - Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương)

Bệnh bạch hầu, mặc dù từng là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở trẻ em trước đây, tỷ lệ nhiễm bệnh bạch hầu đã giảm mạnh nhờ có tiêm chủng vắc xin và dần bị lãng quên. Tuy nhiên, gần đây bệnh bạch hầu đã xuất hiện trở lại ở nhiều nơi trên thế giới³. Tại Việt Nam, các đợt bùng phát bạch hầu xuất hiện lẻ tẻ ở miền Trung và Tây Nguyên từ năm 2013 và gần đây là ở các tỉnh phía Bắc như Hà Giang, Điện Biên, Thái Nguyên^{4,5}. Chúng tôi mô tả một số trường hợp bạch hầu nặng được nhập viện tại Khoa Cấp cứu, Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương trong năm 2023.

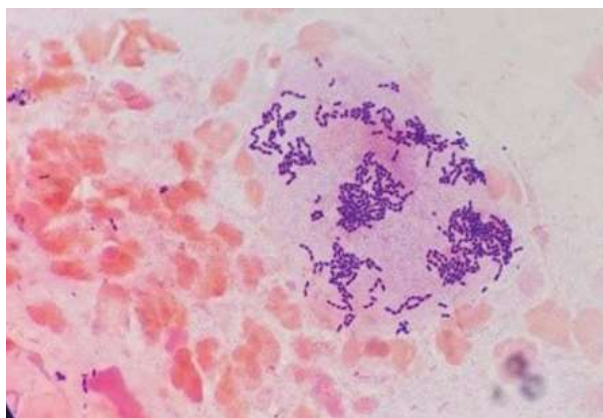
CA BỆNH SỐ 1

Bệnh nhân nam, 15 tuổi, tiền sử tiêm 3 mũi vắc xin bạch hầu - ho gà - uốn ván từ nhỏ sau đây không tiêm nhắc lại, học nội trú tại một trường cao đẳng ở Thái Nguyên, tiếp xúc gần với một bệnh nhân đã được chẩn đoán xác định nhiễm bạch hầu. Bệnh nhân được cách ly tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên ngày 8/9/2023 do có biểu hiện sốt nhẹ 37,5 - 38°C, họng đau rất và có giả mạc trắng 4 ngày trước đó. Bệnh nhân được điều trị azithromycin 500 mg uống trong

3 ngày do chẩn đoán nghi ngờ bạch hầu. Dịch họng được lấy nuôi cấy cho kết quả là *Corynebacterium diphtheriae* và bệnh nhân được chuyển đến Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương ngày 10/9/2023. Lúc này bệnh nhân không sốt, họng không có giả mạc nhưng cảm giác tức ngực trái và huyết áp là 90/55 mmHg, mạch chậm 45 - 55 lần/phút. Kết quả tổng phân tích tế bào máu, đông máu, pro-calcitonin (PCT) trong giới hạn bình thường; protein phản ứng C (CRP) tăng nhẹ 6,3 mg/L, CK-MB tăng 105 U/L nhưng Troponin T chỉ 3,0 ng/L trong giới hạn bình thường. Điện tâm đồ có hình ảnh nhịp chậm xoang và block nhánh phải không hoàn toàn (Hình 2). Kết quả nhuộm soi dịch họng thấy trực khuẩn Gram dương hình chùy bên cạnh các trực khuẩn Gram âm, cầu khuẩn Gram dương (Hình 3). Tuy nhiên, kết quả nuôi cấy bệnh phẩm dịch hầu họng âm tính. Do không có môi trường nuôi cấy chọn lọc bạch hầu, test Elek và kỹ thuật phản ứng chuỗi polymerase (PCR) xác định gen độc tố bạch hầu nên chúng tôi không thể tiến hành các chẩn đoán chuyên sâu hơn.



Hình 2. Điện tâm đồ ca bệnh số 1



Hình 3. Hình ảnh nhuộm soi dịch hầu họng thấy các trực khuẩn Gram dương hình chuỗi

Bệnh nhân được chẩn đoán bạch hầu họng - theo dõi viêm cơ tim, được điều trị bằng huyết thanh ngựa kháng độc tố bạch hầu (SAD) 40.000 UI truyền tĩnh mạch, benzylpenicillin 5.000.000 UI/ngày chia 2 lần tiêm bắp và ibuprofen 600 mg/ngày đường uống. Ngày thứ 3 điều trị, huyết áp của bệnh nhân tăng dần lên 120/60 mmHg và nhịp tim tăng trên 60 lần/phút. Ibuprofen được ngừng sau 7 ngày và benzylpenicillin tiếp tục được duy trì. Sau 12 ngày điều trị, dấu hiệu lâm sàng của bệnh nhân ổn định, hình ảnh điện tâm đồ bình thường, nhuộm soi và nuôi cấy dịch hầu họng hai lần âm tính, bệnh nhân được xuất viện.

CA BỆNH SỐ 2

Bệnh nhân nữ, 38 tuổi, không rõ tiền sử viêm họng, sống tại huyện Mèo Vạc, tỉnh Hà Giang. Bệnh nhân khởi phát triệu chứng sốt không rõ nhiệt độ kèm theo đau rát họng. Sau hai ngày, bệnh nhân xuất hiện sưng vùng dưới hàm và cổ tăng dần, được

đưa đến Bệnh viện đa khoa tỉnh Hà Giang ngày 26/11/2023, soi dịch họng có hình ảnh trực khuẩn Gram dương hình chuỗi, chẩn đoán bạch hầu họng. Bệnh nhân được điều trị một ngày bằng piperacilin tiêm phối hợp azithromycin uống, sau đó chuyển đến Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương ngày 27/11/2023 vào ngày thứ ba của bệnh. Khám vào viện bệnh nhân không thấy giả mạc hầu họng, nhịp tim và huyết áp trong giới hạn bình thường, sốt 37,8°C, có dấu hiệu cổ bạnh (Hình 4A) nhưng không có tiếng thở rít và suy hô hấp. Kết quả nuôi cấy dịch hầu họng âm tính. Xét nghiệm máu có các dấu ấn viêm tăng (số lượng bạch cầu (WBC) là 13,2 G/L, tỷ lệ % bạch cầu trung tính (NEUT là 79,7% và CRP 105,6 mg/L), CK-MB, Troponin T và NT-proBNP đều trong giới hạn bình thường; hình ảnh điện tâm đồ bình thường; chụp phim cắt lớp vi tính vùng mặt cổ thấy các hạch góc hàm hai bên kích thước 10 x 15 mm kèm phù nề phần mềm.



Hình 4. Dấu hiệu cổ bạnh lúc nhập viện (A) và lúc ra viện (B)

Bệnh nhân được điều trị bằng SAD 100.000 UI truyền tĩnh mạch, benzylpenicillin 5.000.000 UI/ngày tiêm bắp và methyl-prednisolon 40mg/ngày tiêm tĩnh mạch do có dấu hiệu cổ bạnh. Do chưa loại trừ chẩn đoán nhiễm trùng cổ sâu kèm theo, bệnh nhân được điều trị phối hợp thêm kháng sinh cefepim 4 g/ngày và metronidazol 1500 mg/ngày. Trong 4 ngày đầu điều trị, bệnh nhân còn các cơn sốt, cao nhất 39°C, được xử trí bằng acetaminophen và chườm mát. Từ ngày thứ 5, bệnh nhân hết sốt, dấu hiệu cổ bạnh cải thiện, xét nghiệm các dấu ấn viêm trở về gần như bình thường (WBC 10,1 G/L, CRP 6,7 mg/L). Ngày thứ 6 điều trị, do bệnh viện không còn benzylpenicillin nên chúng tôi đã thay thế bằng azithromycin 500 mg/ngày truyền tĩnh mạch, đồng thời vẫn duy trì cefepim và metronidazol. Methyl-prednisolon 40 mg/ngày được dùng trong 7 ngày, sau đó chúng tôi giảm liều xuống 8 mg/ngày đường uống và ngừng ở ngày thứ 10. Sau 13 ngày điều trị, các dấu hiệu lâm sàng của bệnh nhân ổn định, không còn dấu hiệu cổ bạnh (Hình 3B), các dấu ấn viêm trở về giới hạn bình thường, siêu âm vùng mặt cổ phần mềm bình thường và không thấy hạch, bệnh nhân được xuất viện.

CA BỆNH SỐ 3

Bệnh nhân nữ, 16 tuổi, không rõ tiền sử tiêm chủng, sống tại Mèo Vạc, Hà Giang. Bệnh nhân khởi phát triệu chứng ho khan, đau rát họng, không rõ sốt; hai ngày sau xuất hiện sưng nề vùng mặt cổ. Bệnh nhân được đưa vào bệnh viện huyện sau đó

chuyển đến Bệnh viện đa khoa tỉnh Hà Giang ngày 4/12/2023, xét nghiệm có dấu ấn viêm tăng (WBC 28 G/L, NEUT 91% và CRP 147 mg/L), soi dịch họng có hình ảnh trực khuẩn Gram dương hình chùy, chẩn đoán bạch hầu họng. Bệnh nhân được điều trị kháng sinh piperacillin tiêm phối hợp azithromycin dạng uống trong 1 ngày; sau đó chuyển đến Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương ngày 5/12/2023 vào ngày thứ 5 của bệnh.

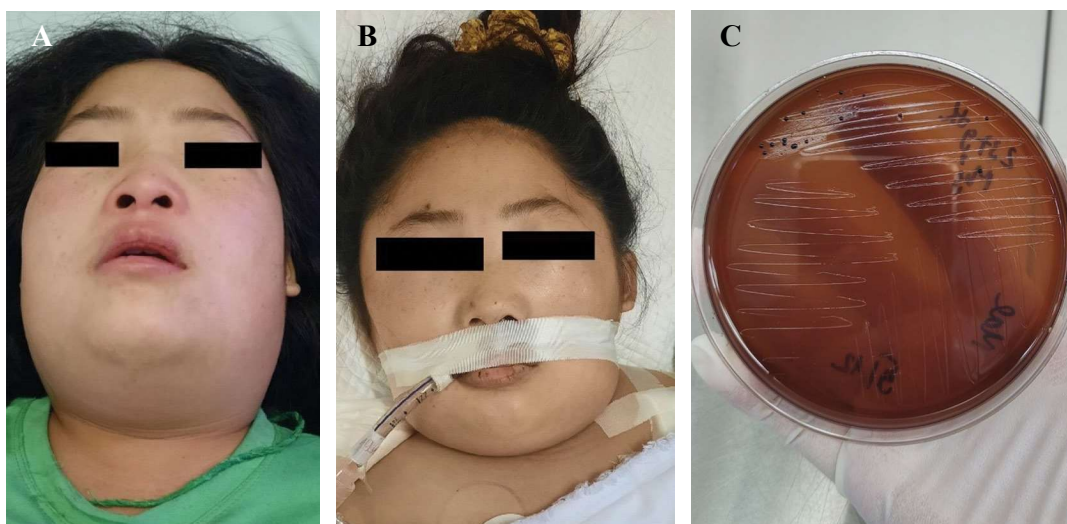
Lúc vào viện bệnh nhân ý thức tỉnh, huyết áp 110/70 mmHg, mạch 95 lần/phút, sốt 38,0°C, có dấu hiệu cổ bạnh (Hình 5A) nhưng không có suy hô hấp. Bệnh nhân vào trong ca đêm và bác sĩ trực cho kháng sinh cefepim và azithromycin truyền tĩnh mạch. 8 giờ sau khi vào viện, dấu hiệu cổ bạnh tiến triển nặng hơn và bệnh nhân xuất hiện suy hô hấp (SpO₂ 84% khí phòng), được chuyển thở oxy kính mũi 5 lít/phút, không có tiếng thở rít. Các xét nghiệm cho thấy dấu ấn viêm tăng (WBC 34,6 G/L, NEUT 89,7% và CRP 129,1 mg/L), số lượng tiểu cầu (PLT) giảm (131 G/L). Bệnh nhân không đau ngực, hình ảnh điện tâm đồ bình thường, xét nghiệm Troponin Ths là 12,0 ng/L và NT-proBNP là 65,16 pg/mL cho thấy bệnh nhân chưa có các biểu hiện tim mạch bất thường. Bệnh nhân được chẩn đoán bạch hầu nặng có suy hô hấp, được chỉ định dùng azithromycin 500 mg/ngày truyền tĩnh mạch (do không có penicillin) và methyl-prednisolon 40 mg/ngày tiêm tĩnh mạch. SAD do không có sẵn nên bệnh nhân chỉ được dùng 18 giờ sau khi vào viện với liều 100.000 UI. Do có sốt và dấu ấn viêm tăng cao, bệnh nhân



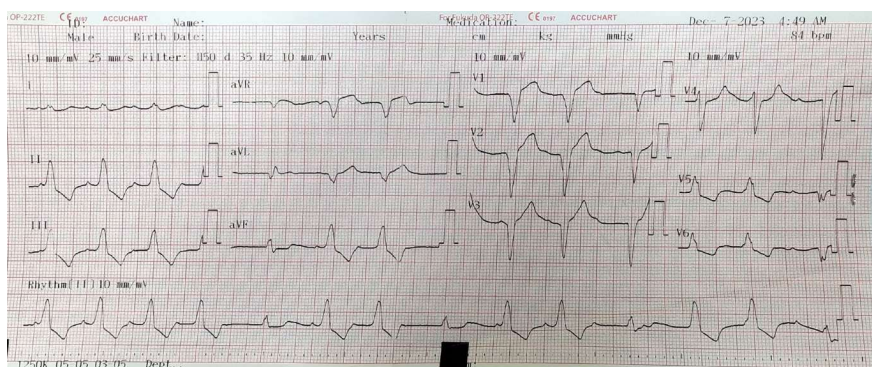
được dùng phối hợp thêm các kháng sinh cefepim 6 g/ngày, vancomycin 2 g/ngày và metronidazol 1500 mg/ngày như điều trị một nhiễm trùng cổ sâu. 16 giờ sau khi vào viện, bệnh nhân suy hô hấp tiến triển, được đặt ống nội khí quản chủ động.

Ngày điều trị thứ ba, mạch và huyết áp của bệnh nhân có dấu hiệu giảm, xét nghiệm Troponin T và NT-proBNP tăng (Bảng 1) kèm theo rối loạn nhịp

phối hợp trên điện tâm đồ (block nhĩ thất, nhịp thất gia tốc, nhịp bộ nối...) (Hình 6). Bệnh nhân được chẩn đoán có biến chứng viêm cơ tim - suy tim và được dùng thêm dobutamin truyền liên tục. Số lượng nước tiểu giảm và creatinin tăng lên 180 $\mu\text{mol/L}$ cho thấy có suy thận. Bệnh nhân bắt đầu chảy máu mũi miệng và số lượng tiểu cầu giảm xuống 42 G/L, do đó đã được truyền chế phẩm khối tiểu cầu.



Hình 5. Dấu hiệu cổ bệnh lúc nhập viện (A) và ngày điều trị thứ năm (B); khuẩn lạc vi khuẩn *Corynebacterium diphtheriae* (C)



Hình 6. Điện tâm đồ ca bệnh số 3

Bảng 1. Kết quả xét nghiệm của ca bệnh số 3

Ngày điều trị	1	2	3*	4	5	6*	7**	8
HGB (g/L)	150	143	131	116	113	100	80	93
WBC (G/L)	34,6	37,4	34,4	43,6	50,6	45,0	39,1	51,0
%NEUT	89,7	92,1	81,8	85,0	89,3	86,1	92,6	94,1
PLT (G/L)	131	86	42	81	48	49	164	135
CRP (mg/L)	129,1	99,8	88,1	71,2	36,5		71,2	124,6
PCT (ng/ml)			0,83		0,66			
Ure (mmol/L)	6,2		15,3	23,2	14,3		21,2	14,9
Creatinin ($\mu\text{mol/L}$)	71		180	371	182		212	142

Ngày điều trị	1	2	3*	4	5	6*	7**	8
CK-MB (U/L)			32,0		140,9			
Troponin Ths (ng/L)	12,0		259,7	713,3	1620		3720	3116
NT-proBNP (pg/mL)	65,16		459,4			3077		15609

*Truyền khối tiểu cầu vào ngày điều trị thứ 3 và thứ 6.

**Truyền khối hồng cầu vào ngày điều trị thứ 7.

HGB: Hemoglobin; WBC: Số lượng bạch cầu; %NEUT: Tỷ lệ phần trăm bạch cầu trung tính; PLT: Số lượng tiểu cầu; CRP: Protein phản ứng C; PCT: Pro-calcitonin.

Ngày điều trị thứ tư, nuôi cấy dịch hầu họng cho kết quả *Corynebacterium diphtheriae* (Hình 5C). Kết quả kháng sinh đồ cho thấy nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của penicillin G là 0,5 (I), azithromycin là 0,25 (I), TMP/SMX là 32 (R), ceftriaxon là 2,0 (I), meropenem 0,032 (S), daptomycin là 0,75 (S) và vancomycin là 0,75 (S). Bệnh nhân còn sốt 38,0C, xét nghiệm khí máu có toan chuyển hóa, suy thận tăng, được đổi kháng sinh meropenem, tigecyclin và daptomycin, chỉ định lọc máu liên tục và phải thêm adrenalin để giữ được huyết áp trung bình 65 mmHg và mạch trên 60 lần/phút. Methyl-prednisolon 40 mg tiêm tĩnh mạch mỗi ngày vẫn được duy trì.

Mặc dù dấu hiệu cổ bạnh của bệnh nhân cải thiện (Hình 5B), cân bằng toan kiềm ổn định hơn. Tuy nhiên, viêm cơ tim và suy tim tiến triển ngày càng nặng thêm, liều dobutamin và adrenalin có xu hướng leo thang. Đặt máy tạo nhịp tim và kỹ thuật tim nhân tạo (VA-ECMO) đã được đặt ra từ ngày điều trị thứ ba. Tuy nhiên, vì không có sẵn nên chúng tôi đã không thể thực hiện được. Tới ngày điều trị thứ 8, mạch của bệnh nhân chậm dần và huyết áp giảm dần không đáp ứng với tăng liều dobutamin và adrenalin, siêu âm tim cho thấy suy tim toàn bộ. Bệnh nhân đã tử vong sau đó.

BÀN LUẬN

Bệnh bạch hầu có thể gây biến chứng ở đường hô hấp và các cơ quan ở xa do ngoại độc tố đi vào tuần hoàn như bệnh cơ tim, suy thận hay viêm thần kinh^{1,6}.

Theo dõi và kiểm soát đường thở là rất quan trọng do giả mạc bạch hầu có thể nhanh chóng phát triển gây tắc nghẽn đường thở với các dấu hiệu dự báo như nuốt khó, khó thở hay tiếng thở rít. Một số ý kiến cho rằng nên tránh đặt nội khí quản mà nên mở khí quản do lo ngại quá trình đặt nội khí quản có

thể đưa vi khuẩn bạch hầu vào đường hô hấp dưới của bệnh nhân⁷. Các biện pháp giãn phế quản như khí dung adrenalin có giá trị hạn chế.

Da xanh tái, cổ bạnh (bull neck) là các dấu hiệu đặc trưng và có ý nghĩa tiên lượng nặng bệnh bạch hầu, do nhiễm độc, các hạch bạch huyết vùng cổ sưng đau và phù nề. Ca bệnh số 2 và số 3 của chúng tôi có dấu hiệu cổ bạnh điển hình của bệnh (Hình 4A, 5A).

Biến chứng tim mạch là biến chứng phổ biến trong bệnh bạch hầu, có thể xảy ra trong giai đoạn sớm nhưng cũng có thể xuất hiện muộn, vài tuần sau đó. Các biểu hiện có thể chỉ trên cận lâm sàng như tăng enzym tim, thay đổi trên điện tâm đồ (rối loạn nhịp tim, block, biến đổi ST-T, QT kéo dài, các rối loạn không đặc hiệu khác), hoặc biểu hiện lâm sàng như đau tức ngực, mạch chậm, hạ huyết áp. Ở ca bệnh số 1, bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng và biến đổi điện tâm đồ, nhưng không thấy sự thay đổi xét nghiệm enzym tim. Ca bệnh số 3 bắt đầu có dấu hiệu viêm cơ tim vào ngày thứ 7 của bệnh (ngày điều trị thứ 3) và sau đó tiến triển nhanh chóng tới suy tim và tử vong. Viêm cơ tim là biến chứng trầm trọng và có tỷ lệ tử vong cao. Điều trị chủ yếu là duy trì huyết động và tưới máu ổn định. Vai trò của thuốc chống viêm non-steroid và corticosteroid còn nhiều tranh cãi; trong khi các nghiên cứu về đặt máy tạo nhịp tạm thời cũng cho kết quả khác nhau, với tỷ lệ thất bại có thể trên 50%⁸.

Biến chứng thần kinh có thể xảy ra ở 3/4 các trường hợp bạch hầu nặng⁶. Bệnh đa dây thần kinh bạch hầu thường phát triển 3 - 5 tuần sau khi khởi phát bệnh nhưng có thể dao động từ 10 ngày tới 3 tháng. Các dạng tổn thương bao gồm liệt dây thần kinh sọ vận động, yếu cơ hô hấp và cơ bụng, liệt tứ chi và rối loạn thần kinh tự chủ. Dịch não tủy có thể tăng áp lực và phân ly đạm - tế bào. Dấu hiệu đầu



tiên thường là liệt khẩu cái mềm và thành sau họng. Rối loạn chức năng hành não thường phát triển trong 2 tuần đầu. Liệt vận nhãn và thể mi thường sau 3 tuần. Viêm dây thần kinh ngoại biên phát triển muộn hơn sau đó với giảm trương lực cơ, mất phản xạ và rối loạn cảm giác. Tháng thứ hai của bệnh có thể thấy hiện tượng các tổn thương thần kinh sọ hồi phục, trong khi tình trạng liệt chi và thân mình tiến triển nặng hơn. Khoảng từ tuần thứ 4 tới tuần thứ 7, bệnh nhân có thể xuất hiện các đợt truy mạch do tổn thương dây thần kinh tự chủ⁹. Các tổn thương thường tự hồi phục trong thời gian kéo dài.

Ngoài ra, bạch hầu có thể gây ra tổn thương viêm mô kẽ ống thận, tiến triển suy thận trong giai đoạn cấp nhưng cũng có thể biểu hiện tới 1 - 3 năm sau đó¹⁰. Giảm tiểu cầu thường gặp trong các trường hợp bạch hầu nặng¹¹. Ca bệnh số 3 của chúng tôi cũng có các biểu hiện suy thận và giảm tiểu cầu.

Về điều trị, huyết thanh kháng độc tố bạch hầu và kháng sinh đóng vai trò quan trọng.

Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) khuyến cáo sử dụng huyết thanh kháng độc tố bạch hầu ngay khi có thể ở các ca bệnh được chẩn đoán có khả năng (nghĩa là có yếu tố dịch tễ và dấu hiệu lâm sàng đặc hiệu)¹². Huyết thanh có tác dụng trung hòa ngoại độc tố bạch hầu đang lưu hành trong máu, giảm nguy cơ tiến triển nặng và phát triển các biến chứng gây tử vong, do đó cần được sử dụng càng sớm càng tốt. Một nghiên cứu cho thấy huyết thanh kháng độc tố bạch hầu giúp giảm 76% tỷ lệ tử vong, việc trì hoãn sử dụng huyết thanh làm tăng tỷ lệ tử vong lên gần gấp đôi sau mỗi ngày từ 4,2% nếu dùng trong vòng 24 - 48 giờ đầu đến 24% nếu dùng vào ngày thứ 5 hoặc muộn hơn³. Với cách tiếp cận điều trị của chúng tôi, huyết thanh kháng độc tố là thuốc được ưu tiên sử dụng đầu tiên. Ở ca bệnh số 1 và số 2, bệnh nhân được sử dụng SAD ngay khi vào viện. Trong ca bệnh số 3, do nguồn huyết thanh không có sẵn, bệnh nhân chỉ được dùng SAD vào ngày thứ 6 của bệnh. Việc sử dụng huyết thanh muộn, khi ngoại độc tố bạch hầu đã gắn vào tổ chức mô và không thể bị trung hòa là nguyên nhân chính gây nên diễn biến nặng và tử vong ở ca bệnh này.

Kháng sinh có vai trò loại bỏ trực khuẩn bạch hầu, ngăn chặn sản xuất ngoại độc tố và giảm khả năng lây nhiễm. WHO khuyến cáo penicillin là lựa chọn đầu tay và nhóm macrolid (như erythromycin, azithromycin) là lựa chọn thay thế¹². Nghiên cứu tại Việt Nam trước đây cho thấy penicillin có hiệu quả tốt hơn erythromycin trong điều trị bạch hầu¹³. Tuy nhiên, tình trạng kháng kháng sinh, nhất là kháng penicillin đã được báo cáo nhiều nơi trên thế giới¹⁴. Một nghiên cứu tại Indonesia cho thấy tỷ lệ trực khuẩn bạch hầu kháng penicillin và erythromycin lần lượt là 10,5% và 5,3%; trong khi nghiên cứu tại Ấn Độ cho thấy 92% kháng penicillin^{15,16}. Tại bệnh viện của chúng tôi, có thể do bệnh nhân đã được điều trị một phần từ tuyến trước, tỷ lệ nuôi cấy dương tính khá thấp do đó gặp nhiều khó khăn lựa chọn kháng sinh khi không có kháng sinh đồ. Ở ca bệnh số 1 và số 2, bệnh nhân vẫn được sử dụng penicillin tiêm bắp như khuyến cáo đầu tay của WHO. Với ca bệnh số 3, do không có penicillin, chúng tôi sử dụng lựa chọn thay thế là azithromycin dạng truyền tĩnh mạch. Kết quả phiên giải kháng sinh đồ sau đó cho thấy chủng vi khuẩn chỉ còn nhạy cảm trung gian với penicillin và azithromycin. Do bệnh nhân trong tình trạng sốc, chúng tôi đã đổi sang sử dụng phối hợp các kháng sinh phổ rộng như tiếp cận một trường hợp sốc nhiễm khuẩn.

Vai trò của corticosteroid trong bạch hầu nặng chưa rõ ràng. Các nghiên cứu trước đây cho thấy corticosteroid có thể làm giảm sốt và hết giả mạc nhanh hơn nhưng không giúp cải thiện các biến chứng về thần kinh và cơ tim^{17,18}. Tuy nhiên, một nghiên cứu thuần tập gần đây trên trẻ em cho thấy sử dụng methyl-prednisolon tiêm tĩnh mạch sớm ở bệnh nhân có biến đổi trên điện tâm đồ và siêu âm tim nhưng chưa có biểu hiện lâm sàng có thể làm giảm tỷ lệ tử vong liên quan đến tiến triển bệnh cơ tim bạch hầu¹⁹. Trong thực hành của chúng tôi, các bệnh nhân có dấu hiệu cổ bạnh hoặc suy hô hấp hoặc có các biểu hiện gợi ý bệnh cơ tim trên lâm sàng và/hoặc cận lâm sàng đều được sử dụng corticosteroid ngay từ đầu, mặc dù chưa thống nhất được về liều lượng và thời gian sử dụng.

KẾT LUẬN

Bạch hầu là một bệnh tái nổi tại Việt Nam và có thể gặp ở cả trẻ em và người lớn. Chẩn đoán bạch hầu luôn phải được đặt ra ở bệnh nhân có các triệu chứng gợi ý như đau họng, giả mạc hầu họng và sưng hạch bạch huyết vùng cổ.

Về điều trị Bệnh bạch hầu, huyết thanh kháng độc tố bạch hầu và kháng sinh đóng vai trò quan trọng.

- SAD, Huyết thanh kháng độc tố bạch hầu phải được sử dụng từ sớm, ngay khi có thể ở các ca bệnh được chẩn đoán có khả năng với các yếu tố dịch tễ và dấu hiệu lâm sàng đặc hiệu của bệnh Bạch hầu.

- Kháng sinh, penicillin là lựa chọn đầu tay, nhóm macrolid (erythromycin, azithromycin) là lựa chọn thay thế.

KHUYẾN NGHỊ

Hiện nay, trên quy mô toàn thế giới, nguồn huyết thanh kháng độc tố bạch hầu đang rất khan hiếm. Do đó, trong điều kiện của Việt Nam, việc dự trữ nguồn huyết thanh này và nhanh chóng phân bổ cho tuyến y tế cơ sở khi bệnh bùng phát là rất quan trọng và quyết định tới thành công của điều trị. Bên cạnh việc tăng cường công tác tiêm chủng vắc xin bạch hầu, chúng tôi cũng nhận thấy cần có các nghiên cứu lớn để trả lời cho câu hỏi về bức tranh phân bố dịch tễ và tình hình kháng kháng sinh của trực khuẩn bạch hầu hiện nay tại Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sharma NC, Efstratiou A, Mokrousov I, et al. Diphtheria. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):81. doi:10.1038/s41572-019-0131-y.
2. Elsinga J, van Meijeren D, Reubsat F. Surveillance of diphtheria in the Netherlands between 2000-2021: cutaneous diphtheria supersedes the respiratory form. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):420. doi:10.1186/s12879-023-08388-5.
3. Truelove SA, Keegan LT, Moss WJ, et al. Clinical and Epidemiological Aspects of Diphtheria: A Systematic Review and Pooled Analysis. *Clin Infect Dis*. 2020;71(1):89-97. doi:10.1093/cid/ciz808.
4. Phan LT, Pham Q, Phan HC, et al. An investigation of an outbreak of diphtheria in adolescents and adults in southern Vietnam. *Int J Infect Dis*. 2018;73:90. doi:10.1016/j.ijid.2018.04.3628.
5. Kitamura N, Le TTT, Le LT, et al. Diphtheria Outbreaks in Schools in Central Highland Districts, Vietnam, 2015-2018. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(3):596-600. doi:10.3201/eid2603.191027.
6. Hadfield TL, McEvoy P, Polotsky Y, et al. The pathology of diphtheria. *J Infect Dis*. 2000;181 Suppl 1:S116-S120. doi:10.1086/315551.
7. Washington CH, Issarangoon na ayuthaya S, Makonkawkeyoon K, et al. A 9-year-old boy with severe diphtherial infection and cardiac complications. *BMJ Case Rep*. 2014;2014:bcr2014206085. doi:10.1136/bcr-2014-206085.
8. Stockins BA, Lanas FT, Saavedra JG, et al. Prognosis in patients with diphtheric myocarditis and bradyarrhythmias: assessment of results of ventricular pacing. *Br Heart J*. 1994;72(2):190-191. doi:10.1136/hrt.72.2.190.
9. Piradov MA, Pirogov VN, Popova LM, et al. Diphtheritic polyneuropathy: clinical analysis of severe forms. *Arch Neurol*. 2001;58(9):1438-1442. doi:10.1001/archneur.58.9.1438.
10. Turovets EV, Zriachkin NI. [Kidney lesions in a diphtheria catamnesis]. *Lik Sprava*. 2010;(7-8):44-53.
11. Karayalcin G, Suluja GS, Aballi AJ. Thrombocytopenia in malignant diphtheria. *N Engl J Med*. 1973;288(17):914. doi:10.1056/nejm197304262881721.
12. World Health Organization. Operational protocol for clinical management of Diphtheria Bangladesh, Cox's Bazar. 2017. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/documents/publications/operational-protocol-for-clinical-management-of-diphtheria.pdf?sfvrsn=70868342_1. Accessed 2 January 2024.



13. Kneen R, Pham NG, Solomon T, et al. Penicillin vs. erythromycin in the treatment of diphtheria. Clin Infect Dis. 1998;27(4):845-850. doi:10.1086/514959.
14. Hennart M, Panunzi LG, Rodrigues C, et al. Population genomics and antimicrobial resistance in *Corynebacterium diphtheriae*. Genome Med. 2020;12(1):107. doi:10.1186/s13073-020-00805-7.
15. Sariadji K, Sunarno S, Puspandari N, et al. Antibiotic susceptibility pattern of *Corynebacterium diphtheriae* isolated from outbreaks in Indonesia 2010-2015. Indones Biomed J. 2018;10:51. doi: 10.18585/inabj.v10i1.331.
16. Mohankumar SK, Paschapur S, Mailare S. Epidemiology of Diphtheria and Antimicrobial Resistance Among Diphtheria Cases, Bijapur District, Karnataka, India, 2012-2015. Open Forum Infect Dis. 2018;5(Suppl 1):S243-S244. doi:10.1093/ofid/ofy210.681.
17. Matsumura T, Tajima S. Favorable effects of corticosteroids in the treatment of diphtheria. J Asthma Res. 1973;11(2):63-75. doi:10.3109/02770907309100280.
18. Thisyakom U, Wongvanich J, Kumpeng V. Failure of corticosteroid therapy to prevent diphtheritic myocarditis or neuritis. Pediatr Infect Dis. 1984;3(2):126-128. doi:10.1097/00006454-198403000-00009.
19. Rashid U, Nawaz R, Sheikh S, et al. Role Of Methylprednisolone In Early Predicted Diphtheric Cardiomyopathy In Children: Is This A Solution?. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2022;34(Suppl 1) (3):S632-S638. doi:10.55519/JAMC-03-S1-9613.

SEVERE DIPHTHERIA: A CASE SERIES ADMITTED THE NATIONAL HOSPITAL FOR TROPICAL DISEASES

Diphtheria is an acute infectious disease caused by bacteria of the genus *Corynebacterium*. Currently, the disease is re-emerging with two main forms: Laryngeal diphtheria and throat diphtheria. Strains of diphtheria bacteria that produce exotoxins can cause severe complications in the heart, kidney, and nerve with high mortality rates. In the past, diphtheria used to be a common cause of death in children. Recently, diphtheria reappeared in some regions of Vietnam such as the Central Highlands and Ha Giang. In 2023, many cases of severe diphtheria from the Northern provinces were admitted to the National Hospital of Tropical Diseases, and some cases died. In this report, we describe some cases of severe diphtheria and review the medical literature on complications and treatment of diphtheria.

Keywords: Diphtheria, severe diphtheria, *Corynebacterium diphtheriae*.