

OVERVIEW OF EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF PRIMARY AMEBIC MENINGOENCEPHALITIS CAUSED BY *NAEGLERIA FOWLERI*

Le Dinh Vinh Phuc^{1*}, Nguyen Xuan Hoang², Nguyen Hong Ha²

¹MEDIC Medical Center - 254 Hoa Hao, Dist 10, Ho Chi Minh City, Vietnam

²Hai Duong Obstetrics and Gynecology Hospital - Nguyen Luong Bang Street, Thanh Trung Ward, Hai Duong City, Vietnam

Received: 07/02/2025

Revised: 23/02/2025; Accepted: 14/03/2025

ABSTRACT

Objective: To analyze the relationship between certain biochemical markers and the Albumin-Globulin Score (AGS).

Subject and method: This descriptive analytical study was conducted on 98 newly diagnosed multiple myeloma (MM) patients from 2022 to 2024 at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion.

Results: The study population had a mean age of 64.7 years, with 44.9% being male. There were no statistically significant differences in age or gender across the different AGS groups. Albumin levels showed a decreasing trend as AGS increased (from 41.5 to 27.8), while globulin levels increased significantly from 29.2 to 90.5 with higher AGS scores ($p < 0.05$). Levels of β 2-microglobulin (β 2M), creatinine, calcium, and lactate dehydrogenase (LDH) did not differ significantly across AGS groups. The multivariate regression model for biochemical markers did not achieve statistical significance.

Conclusion: There was no significant association between age, gender and AGS. Albumin was inversely correlated, while globulin was directly correlated with AGS. Levels of β 2M, creatinine, calcium, and LDH were consistent across AGS groups.

Keywords: Multiple myeloma, albumin-globulin score, prognostic factor.

*Corresponding author

Email: bsledinhvinhphuc@gmail.com Phone: (+84) 982102262 <https://doi.org/10.52163/ych.v66iCĐ3.2145>

TỔNG QUAN ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC VÀ LÂM SÀNG BỆNH VIÊM NÃO MÀNG NÃO NGUYÊN PHÁT DO AMÍP *NAEGLERIA FOWLERI*

Lê Đình Vĩnh Phúc^{1*}, Nguyễn Xuân Hoàng², Nguyễn Hồng Hà²

¹Trung tâm Y khoa MEDIC, TPHCM - 254 Hòa Hảo, Q. 10, Tp. Hồ Chí Minh, Việt Nam

²Bệnh viện Phụ sản Hải Dương - Đường Nguyễn Lương Bằng, P. Thanh Trung, Tp. Hải Dương, Việt Nam

Ngày nhận bài: 07/02/2025

Chỉnh sửa ngày: 23/02/2025; Ngày duyệt đăng: 14/03/2025

TÓM TẮT

Naegleria fowleri (*N. fowleri*) được biết là amíp ăn não người gây ra bệnh cảnh viêm não màng não do amíp nguyên phát (primary amebic meningoencephalitis: PAM). *N. fowleri* tìm thấy trong nước ngọt, xâm nhập vào cơ thể người qua mũi di chuyển vào não, gây viêm não nghiêm trọng rồi hoại tử mô não. Từ năm 1937 - 2018, có 381 trường hợp PAM đã được báo cáo trên toàn cầu, trong đó Mỹ có số mắc đứng đầu [1]. Tại Việt Nam, y văn ghi nhận vào năm 2012 xảy ra 1 trường hợp PAM đầu tiên ở nam thanh niên 25 tuổi có tiền sử tiếp xúc với nước ngọt qua hoạt động ngụp lặn bắt ngọc trai ở hồ tự nhiên miền Trung, nhập Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Thành phố Hồ Chí Minh với triệu chứng sốt, đau đầu, giảm ý thức và cứng gáy. Chọc dò dịch não tủy xét nghiệm có hiện diện bạch cầu với thành phần đa nhân trung tính chiếm ưu thế, đạm tăng, đường giảm, trên kính hiển vi soi ướt thấy xuất hiện nhiều amíp, xét nghiệm PCR đoạn gen đích RNA 18s xác định tác nhân gây bệnh là *N. fowleri* [2]. Khoảng hơn một tháng sau đó, tại Thành phố Hồ Chí Minh tiếp tục xuất hiện ca bệnh thứ 2 trên bé trai 6 tuổi chậm phát triển tâm thần và vận động có khối áp-xe ở não, mẫu bệnh phẩm mô não được cơ quan pháp y gửi làm xét nghiệm PCR (polymerase chain reaction) xác định từ vong do tác nhân *N. fowleri* gây áp-xe não. Trong năm 2024, Bệnh viện Nhi đồng 1 Thành phố Hồ Chí Minh ghi nhận một trường hợp amíp ăn não người ở trẻ 10 tháng tuổi vào viện ngày thứ 3 với sốt cao, nôn ói, lừ đừ, xét nghiệm PCR dịch não tủy tìm thấy tác nhân *N. fowleri* với số lượng 3,3x10⁷ copies/mL [3]. PAM biểu hiện các triệu chứng giống như viêm màng não do vi khuẩn, gây khó khăn trong chẩn đoán ban đầu. Điều trị kết hợp liệu pháp dùng thuốc và chăm sóc hỗ trợ. Tại Việt Nam, PAM do *N. fowleri* là bệnh hiếm và chưa có nhiều thông tin. Bài tổng quan này nêu lên sự đa dạng về gen, tiến bộ trong chẩn đoán và các phương pháp điều trị hiệu quả bệnh do *N. fowleri* gây ra.

Từ khóa: *Naegleria fowleri*, viêm não màng não do amíp nguyên phát, dịch não tủy.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

N. fowleri thuộc giới Protista, ngành Amoebozoa, lớp Tubulinea, họ Vahlkampfiidae. Vòng đời của *N. fowleri* có ba giai đoạn: dạng nang, dạng roi và dạng tư dưỡng; trong đó dạng amíp gây ra bệnh cảnh PAM. Các loài của *N. fowleri* tìm thấy trong đất và chủ yếu trong các nguồn nước, đặc biệt nguồn nước ngầm là nơi chứa mầm bệnh tự nhiên lớn nhất. Cho đến nay, xác định có 47 loài *Naegleria* spp. trong đó loài *N. australiensis*, *N. italica* và *N. fowleri* có khả năng gây bệnh trên người. Về phân bố kiểu gen của *N. fowleri*, kiểu gen 1, 2 và 3 có ở châu Mỹ, kiểu gen 2, 3, 4, 5, 6, 7 và 8 có ở châu Âu, kiểu gen 2 và 3 có ở châu Á. Chỉ có kiểu gen 1, 2, 3 và 5 là gây bệnh [4]. Trường hợp viêm não màng não nguyên phát do amíp đầu tiên được Fowler và Carter báo cáo

vào năm 1965 trên tạp chí y khoa nước Anh xảy ra ở một bé trai 9 tuổi ở Nam Úc tử vong. Điểm đặc biệt là người ta phát hiện trong não và màng não bệnh nhân tử vong có sự hiện diện của amíp với số lượng lớn và khác biệt về mặt hình thái với *Entamoeba histolytica* đã biết trước đó và sau này được đặt tên là loài *N. fowleri* [5].

2. DỊCH TỄ HỌC CỦA VIÊM NÃO MÀNG NÃO NGUYÊN PHÁT DO AMÍP

Thống kê giai đoạn từ năm 1937 - 2018, trên thế giới báo cáo 381 trường hợp PAM ở 33 quốc gia, trong đó có 182 trường hợp xác định PAM do tác nhân *N. fowleri* và 199 trường hợp nghi ngờ do *N. fowleri* (Hình 1) [1].

*Tác giả liên hệ

Email: bsledinhvinhphuc@gmail.com Điện thoại: (+84) 982102262 <https://doi.org/10.52163/ylc.v66iCĐ3.2145>



Hình 1. Số ca PAM được báo cáo trên thế giới từ năm 1937 - 2018 (n = 381) [1]

Số lượng PAM được báo cáo nhiều nhất là Mỹ (41%), sau đó là Pakistan (11%) và Mexico (9%) [1]. Việt Nam báo cáo 1 trường hợp PAM xác định do *N. fowleri* bằng xét nghiệm PCR dịch não tủy được công bố trên tạp chí Lancet [2].

Tuy nhiên, đây có thể là con số ước tính thấp hơn thực tế về tỉ lệ mắc PAM trên toàn thế giới. Người ta ước tính có khoảng 16 trường hợp PAM xảy ra tại Mỹ mỗi năm, mặc dù con số báo cáo hàng năm thấp hơn [6]. Số lượng các trường hợp chưa được chẩn đoán có thể còn cao hơn ở các quốc gia không có hệ thống giám sát PAM hoặc thiếu xét nghiệm chẩn đoán xác định.

3. VÒNG ĐỜI, SINH BỆNH HỌC CỦA *N. FOWLERI*

3.1. Vòng đời của *N. fowleri*

N. fowleri trải qua ba giai đoạn riêng biệt trong vòng đời của mình:

- **Giai đoạn nang:** Trong trường hợp môi trường trở nên hoàn toàn bất lợi, giai đoạn tự dưỡng sẽ chuyển thành giai đoạn nang, có khả năng sống sót trong phạm vi nhiệt độ rộng đến 65°C.

- **Giai đoạn tự dưỡng (giai đoạn sinh sản và lây nhiễm):** Trong môi trường sống tự do bên ngoài cơ thể người, thể tự dưỡng bắt vi khuẩn và nấm men bằng cấu trúc “food - cup” trên bề mặt. Trong khi đó, khi vào cơ thể người chúng dùng cấu trúc này để ăn hồng cầu, bạch cầu và mô. Giai đoạn tự dưỡng xâm nhập gây nhiễm cho người bằng cách xuyên vào khoang mũi và di chuyển đến não qua dây thần kinh khứu giác gây bệnh cảnh viêm não màng não nguyên phát. Trong mô não và dịch não tủy người bệnh, thường chỉ tìm thấy giai đoạn tự dưỡng, đôi khi tìm thấy *N. fowleri* ở giai đoạn trùng roi. Điều quan trọng trong vòng đời của *N. fowleri* là giai đoạn tự dưỡng là giai đoạn có khả năng lây nhiễm cho người qua các hoạt động giải trí dưới nước. *N. fowleri* cư trú trong nước ngọt ấm và có thể lây nhiễm qua các hoạt động liên quan đến việc tiếp xúc nước với đường mũi. Do đó, giai đoạn tự dưỡng thường được quan sát thấy trong phân tích dịch não tủy và mô não.

- **Giai đoạn trùng roi:** Khi môi trường cung cấp các điều kiện thuận lợi, *N. fowleri* phát triển mạnh ở giai đoạn tự dưỡng và phân chia bằng cách sinh sản hữu tính. Tuy nhiên, khi nguồn thức ăn không đủ, mầm bệnh chuyển từ giai đoạn tự dưỡng sang giai đoạn có roi.

3.2. Sinh bệnh học

Sự hiện diện của amíp *N. fowleri* trong đám rối niêm mạc, dưới niêm mạc mũi và trong não đã được chứng minh bằng kính hiển vi quang học và kính hiển vi điện tử. Con đường *N. fowleri* gây bệnh đi qua bắt đầu từ niêm mạc mũi và các tế bào thần kinh khứu giác, từ đó xâm nhập vào hành khứu (olfactory bulb) qua các bó dây thần kinh, đi qua các lỗ trên mảnh sàng (cribriform plate) của xương sàng, cuối cùng dẫn *N. fowleri* đến thùy thái dương, còn được gọi là vùng khứu giác của não. Hậu quả xấu nhất của viêm màng não là sự phá hủy các tế bào thần kinh bởi các enzyme có chức năng phân hủy của amíp như hydrolase, phospholipase và neuraminidase kết hợp sự phản ứng miễn dịch mạnh mẽ của cơ thể. Việc giải phóng các chất và thành phần của tế bào sẽ thu hút các đại thực bào và bạch cầu đa nhân trung tính để kích hoạt thêm chuỗi phản ứng viêm. Các mảnh vụn tế bào được *N. fowleri* ăn vào.

3.3. Genotype của *N. fowleri*

Cấu tạo di truyền của *N. fowleri* khác nhau ở trình tự đoạn giao gen ITS (internal transcribed spacer) và axit deoxyribonucleic tái tổ hợp 5, 8 (rDNA) giữa tiểu đơn vị nhỏ và tiểu đơn vị lớn của ribosome. Các *N. fowleri* genotype 1 và genotype 2 có trình tự ITS 1 tương tự nhau gồm 46 cặp bazơ. Yếu tố phân biệt duy nhất giữa chúng là sự chuyển đổi cytosine (C) thành thymine (T) ở vị trí 31 trong rDNA. *N. fowleri* genotype 3 và genotype 4 có trình tự ITS 1 giống nhau là 142 cặp bazơ. Sự khác biệt chính nằm ở sự chuyển đổi C thành T ở vị trí 31 trong rDNA. *N. fowleri* genotype 5 khác biệt ở ITS 1 so với các genotype khác với T có ở vị trí 31 của trình tự rDNA. *N. fowleri* genotype 6, 7 và 8 có trình tự ITS 1 khác nhau và không có C ở vị trí 31 của rDNA. Trong số các genotype đề cập ở trên, genotype 1, 2, 3 và 5 được phát hiện gây bệnh trên lâm sàng.

Chưa có nhiều nghiên cứu về sự khác biệt trong biểu hiện lâm sàng của *N. fowleri* ở các genotype khác nhau. Tổng quan tài liệu trên phạm vi toàn cầu về nhiễm *N. fowleri* cho thấy sốt là triệu chứng gặp nhiều nhất, tiếp theo là nhức đầu, buồn nôn/ nôn, thay đổi tinh thần và cứng gáy. Độ tuổi trung bình là 14 tuổi, hầu hết có tiền sử tham gia các hoạt động giải trí dưới nước trước khi bệnh khởi phát. Tỉ lệ tử vong trong bệnh cảnh PAM do *N. fowleri* trên phạm vi toàn cầu là 92% [7].

3.4. Chẩn đoán

Tỉ lệ tử vong do nhiễm *N. fowleri* cao có liên quan đến bệnh cảnh PAM. Sự giống nhau về biểu hiện lâm sàng của PAM và viêm màng não do vi khuẩn làm cho việc chẩn đoán dựa vào lâm sàng lúc đầu gặp khó khăn. Trường hợp PAM đầu tiên do *N. fowleri* phát hiện ở Việt

Nam lúc vào viện được điều trị theo hướng viêm màng não do vi khuẩn với ceftriaxone và dexamethasone, sau đó xét nghiệm dịch não tủy thấy nhiều amíp dưới kính hiển vi soi ướt và điều trị với amphotericin B kết hợp rifampicin, tuy nhiên bệnh nhân tử vong sau đó [2].

Do đó, cần xem PAM là một chẩn đoán phân biệt, trong khi thực hiện các đánh giá ban đầu như công thức máu toàn phần, xét nghiệm sinh hóa, chụp cắt lớp vi tính (CT scan) hoặc chụp cộng hưởng từ (MRI), chọc dò dịch não tủy, xét nghiệm huyết thanh học và phản ứng chuỗi polymerase (PCR).

Trong giai đoạn đầu, hình ảnh chụp CT scan có cản quang và MRI thường cho thấy dấu hiệu chèn ép các nếp gấp bề mặt não (xóa rãnh vỏ não), phù nề não và các khoảng trống xung quanh vùng dưới nhện và não giữa. Khi nhiễm trùng tiến triển, các dấu hiệu này xấu đi, dẫn đến sự xuất hiện vùng hoại tử, hình thành phình động mạch và hẹp các mạch máu. Xét nghiệm PCR dịch não tủy được chỉ định để chẩn đoán xác định và định loài amíp. Dịch não tủy được kiểm tra bằng các phương pháp tìm kháng nguyên amíp, nuôi cấy dịch não tủy. Dịch não tủy thường có nhiều bạch cầu đa nhân và thể tư dưỡng của *N. fowleri*. Mẫu dịch não tủy được nhuộm Giemsa - Wright hoặc trichrome để phát hiện amíp. Ngoài ra, xét nghiệm miễn dịch huỳnh quang, xét nghiệm miễn dịch hấp thụ liên kết men (ELISA) và soi kính hiển vi có thể xác minh sự hiện diện của amíp. Ở hầu hết bệnh nhân, áp lực nội sọ và dịch não tủy tăng cao, có thể trên 600 mmH₂O. Áp lực tăng cao này liên quan đến tăng áp lực nội sọ dẫn đến thoát vị não, cuối cùng dẫn đến ngừng tim phổi, phù phổi và tử vong. Dịch não tủy có thể có màu xám đến trắng vàng trong giai đoạn đầu của bệnh nhưng khi tình trạng bệnh tiến triển có thể chuyển sang màu đỏ do hiện diện số lượng lớn tế bào hồng cầu [8].

3.5. Điều trị

Các thử nghiệm lâm sàng được tiến hành trong quá khứ cho thấy một số loại thuốc có hiệu quả. Nhóm thuốc được chấp thuận bao gồm amphotericin B, fluconazole, azithromycin, rifampicin, miltefosine và dexamethasone, trong đó miltefosine là loại thuốc mới nhất [9]. Chiến lược điều trị để tránh các biến chứng thần kinh nghiêm trọng gồm điều trị kết hợp bắt đầu sớm nhất có thể, duy trì lưu lượng máu não, áp lực nội sọ và nhịp thở. Amphotericin B là loại thuốc được sử dụng nhiều nhất, có thể dùng theo đường tĩnh mạch hoặc tiêm dưới màng cứng (liều tiêm tĩnh mạch tối đa là 1,5 mg/kg/ngày; liều tiêm dưới màng cứng tối đa là 1,0 mg/ngày), đơn trị hoặc kết hợp với các loại thuốc được chấp thuận khác như rifampicin, azithromycin. Tác dụng của amphotericin B chủ yếu là tạo các lỗ trên màng tế bào của amíp, do đó thúc đẩy quá trình chết tế bào theo chương trình (apoptosis). Miltefosine đã mở ra hy vọng để giải quyết tác nhân gây bệnh chết người này khi bé gái 12 tuổi được báo cáo sống sót sau PAM mà không bị khiếm khuyết thần kinh khi điều trị với liệu pháp miltefosine. Khuyến cáo của Trung tâm phòng ngừa và kiểm soát

dịch bệnh Mỹ (CDC) bao gồm fluconazole tiêm tĩnh mạch với liều 10 mg/kg/ngày một lần mỗi ngày (liều tối đa 600 mg/ngày) trong 28 ngày và azithromycin tiêm tĩnh mạch với liều 10 mg/kg/ngày một lần mỗi ngày (liều tối đa 500 mg mỗi ngày) trong 28 ngày [10]. Tuy nhiên, vẫn cần có thêm các thử nghiệm lâm sàng để xác định hiệu quả và độ an toàn của các loại thuốc đã đề cập, cũng như để thiết lập phương pháp điều trị hiệu quả và an toàn với liều thích hợp.

3.6. Phòng ngừa

Tránh tiếp xúc với các vùng nước ngọt như hồ, sông và ao, đặc biệt là trong những tháng mùa hè khi nhiệt độ nước gia tăng. Cả clo và muối đều làm giảm đáng kể nguy cơ nhiễm *N. fowleri* do chúng không có khả năng sống sót trong những môi trường này. Nếu bắt buộc phải hoạt động trong môi trường nước ngọt, nên tránh nhảy vào trong nước làm bắn tung tóe nước hoặc ngụp lặn dưới nước để tránh *N. fowleri* xâm nhập vào đường mũi. Nếu cần thiết, nên sử dụng kẹp mũi để giảm nguy cơ nước bị nhiễm *N. fowleri* xâm nhập. Một số ý kiến ủng hộ rửa mũi và đường mũi bằng nước sạch sau khi bơi; tuy nhiên, hiệu quả của phương pháp này là giả thuyết. Nếu dùng nước để rửa xoang, CDC Mỹ khuyến nghị nước cất đóng chai hoặc nước tinh khiết có bán trên thị trường. Trong trường hợp không có các lựa chọn nêu trên nên xử lý nước để rửa xoang bằng cách đun sôi để nguội hoặc lọc nước bằng bộ lọc có lỗ lọc nhỏ [9]. Khi phát hiện đau đầu, sốt, buồn nôn, nôn cần đến ngay các cơ sở y tế để được chẩn đoán và điều trị kịp thời bệnh cảnh PAM do *N. fowleri* gây ra.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Gharpure, R., Bliton, J., Goodman, A., Ali, I. K. M., Yoder, J. and et al (2021). Epidemiology and clinical characteristics of primary amebic meningoencephalitis caused by *Naegleria fowleri*: A global review. *Clinical Infectious Diseases*, 73(1):e19-e27.
- [2] Nguyen Hoan Phu, Nguyen Thi Hoang Mai, Ho Dang Trung Nghia, et al. (2013). Fatal consequences of freshwater pearl diving. *Lancet*, 381(9861):176. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61730-9.
- [3] Bệnh A mip ăn não ở trẻ em- <https://nhidong.org.vn/tin-tuc-su-kien/mot-truong-hop-benh-a-mip-an-nao-o-tre-em-c3-3272.aspx>.
- [4] Aurongzeb, M., Rashid, Y., Ahmed Naqvi, S. H., Khatoon, A., Abdul Haq, S., Azim, M. K., et al. (2022). *Naegleria fowleri* from Pakistan has type-2 genotype. *Iranian Journal of Parasitology*, 17(1):43-52.
- [5] M Fowler, R F Carter (1965). Acute pyogenic meningitis probably due to *Acanthamoeba* sp.: a preliminary report. *Br Med J*, 2(5464):740-2. doi: 10.1136/bmj.2.5464.734-a.
- [6] Matanock A, Mehal JM, Liu L, Blau DM, Cope JR. (2018). Estimation of undiagnosed *Naegle-*

- ria fowleri primary amebic meningoencephalitis, United States. *Emerg Infect Dis.*, 24:162-4.
- [7] Archives of Pharmacy Practice. (n.d.). Epidemiology of primary amoebic meningoencephalitis-related deaths due to *Naegleria fowleri* infections from freshwater in Pakistan: An analysis of 8-year dataset. Retrieved from <https://archivepp.com/article/epidemiology-of-primary-amoebic-meningoencephalitis-related-deaths-due-to-naegleria-fowleri-infections-from-freshwater-in-pakistan-an-analysis-of-8-year-dataset>.
- [8] Grace, E., Asbill, S., Virga, K. (2015). *Naegleria fowleri*: Pathogenesis, diagnosis, and treatment options. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(11):6677-81.
- [9] Centers for Disease Control and Prevention. (2023). Treatment | *Naegleria fowleri*. Retrieved from <https://www.cdc.gov/parasites/naegleria/treatment.html>.
- [10] Alli, A., Ortiz, J. F., Morillo Cox, Á., Armas, M., Orellana, V. A. (2021). Miltefosine: A miracle drug for meningoencephalitis caused by free-living amoebas. *Cureus*, 13(3): e13698.