

Chương 50. *Rickettsia*, *Orientia*, *Ehrlichia* và *Coxiella*

Mục lục

Chương 50. <i>Rickettsia</i> , <i>Orientia</i> , <i>Ehrlichia</i> và <i>Coxiella</i>	1
50.1. Giới thiệu	3
50.2. Phân loại	4
50.3. Đặc điểm sinh học	5
50.3.1. Hình thái	5
50.3.2. Thành phần thành tế bào và cấu trúc kháng nguyên	5
50.3.3. Nhóm gây sốt phát ban.....	6
50.3.4. Nuôi cấy	6
50.3.5. Đặc điểm khác	7
50.4. <i>Rickettsia prowazekii</i>	7
50.4.1. Đặc điểm của vi khuẩn	7
50.4.2. Đặc điểm gây bệnh.....	8
50.4.3. Dịch tễ học	9
50.4.4. Phát hiện tại phòng thí nghiệm.....	10
50.5. <i>Rickettsia typhi</i>	13
50.5.1. Đặc tính vi khuẩn, phát sinh bệnh và miễn dịch	13
50.5.2. Hội chứng lâm sàng.....	13
50.5.3. Dịch tễ học	13
50.6. Nhóm gây bệnh sốt nổi mụn.....	14
50.7. <i>Rickettsia rickettsiae</i>	15
50.7.1. Đặc điểm của vi khuẩn	15
50.7.2. Đặc điểm gây bệnh.....	15
50.7.3. Dịch tễ học	16
50.7.4. Phát hiện tại phòng thí nghiệm.....	16

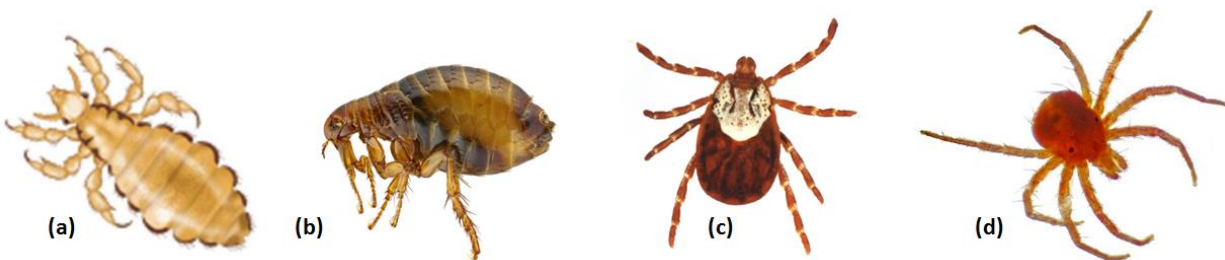
50.7.5. Điều trị.....	17
50.7.6. Phòng ngừa và kiểm soát	18
50.8. Các loài Rickettsia khác thuộc nhóm gây sốt nổi mụn.....	18
50.8.1. Giới thiệu.....	18
50.8.2. <i>Rickettsia akari</i>	18
50.9. Giống <i>Orientia</i>	19
50.9.1. Đặc điểm của vi khuẩn	19
50.9.2. Phân bố, lan truyền.....	19
50.9.3. Đặc điểm gây bệnh.....	19
50.9.4. Điều trị.....	20
50.10. Giống <i>Ehrlichia</i>	20
50.10.1. Đặc điểm của vi khuẩn.....	20
50.10.2. Đặc điểm gây bệnh	21
50.10.3. Dịch tễ học	22
50.10.4. Phát hiện tại phòng thí nghiệm	23
50.10.5. Điều trị	24
50.10.6. Ngăn chặn và kiểm soát.....	25
50.11. Giống <i>Coxiella</i>	25
50.11.1. <i>Coxiella burnetii</i>	26
50.11.2. Đặc điểm của vi khuẩn.....	26
50.11.3. Đặc điểm gây bệnh	27
50.11.4. Dịch tễ học	28
50.11.5. Phát hiện tại phòng thí nghiệm	29
50.11.6. Điều trị	30
50.11.7. Ngăn chặn và kiểm soát.....	30

50.1. Giới thiệu

Rickettsiae là trực cầu khuẩn có kích thước nhỏ trong khoảng 0,3 - 0,5 x 0,8 - 2,0 μm , Gram âm, hiếu khí. Chúng là những ký sinh bắt buộc trong tế bào eukaryote. Rickettsiae có thể sống trong tế bào chất hoặc trong nhân của tế bào mà chúng xâm nhiễm. Vi sinh vật này sinh sản theo đường trực phân, sử dụng glutamate có nguồn gốc từ tế bào chủ để biến dưỡng thông qua con đường hô hấp hiếu khí và chu trình TCA. Rickettsiae có thành tế bào điển hình cho vi khuẩn Gram âm và tế bào không có tiên mao. Chúng thường có quan hệ gần gũi với động vật chủ trung gian là động vật chân khớp, nhờ đó giúp lan truyền vi sinh vật này đến vật chủ là động vật có vú. Bộ gen của Rickettsiae có kích thước nhỏ, khoảng 1,0 - 1,5. 10^6 base.

Do Rickettsiae có kích thước rất nhỏ nên trước đây chúng được xem là virus. Tuy nhiên ngày nay người ta đã xác định sinh vật này là vi khuẩn vì chúng biểu hiện các đặc điểm sau:

- (1). Có thành tế bào Gram âm;
- (2). Có cả DNA và RNA, có các enzyme trong chu trình Krebs và có ribosome để tổng hợp protein;
- (3). Phân chia tế bào theo đường trực phân và
- (d). Nhạy cảm với kháng sinh.



Hình 50.1. Ảnh minh họa về ký chủ trung gian của Rickettsiae, (a). chấy, (b). bét, (c). ve và (d). bọ chét.

Rickettsiae chủ yếu gây bệnh cho động vật chân đốt như chấy, rận, bọ chét, ve, Trong những vật chủ này, vi khuẩn Rickettsiae được phát hiện trong tuyến tiêu hoá. Chúng thường được truyền từ ký chủ trung gian như chấy, rận, bọ chét, ve (Hình 50.1), ... vào người. *Coxiella burnetii* gây sốt Q là một ngoại lệ, vi khuẩn này thường được lan

truyền từ các giọt nước nhỏ qua đường không khí. Rickettsiae cũng nhiễm vào người, khi đó chúng được tìm thấy trong các tế bào lưới nội mô và nội mô mạch.

Bảng 50.1. Bệnh ở người do các loài vi khuẩn *Rickettsia*, *Orientia*, *Ehrlichia* và *Coxiella* gây ra.

Vi khuẩn	Bệnh
<i>Rickettsia prowazekii</i>	Bệnh sốt <i>Rickettsia</i> do ký chủ trung gian (ve, bét, bọ chét) cắn; tái phát bệnh sốt <i>Rickettsia</i> do ký chủ trung gian cắn hay bệnh Brill–Zinsser
<i>Rickettsia typhi</i>	Bệnh sốt phát ban do chuột
<i>Rickettsia rickettsiae</i>	Sốt phát ban miền núi (RMSF)
<i>Rickettsia akari</i>	Bệnh phát ban do rickettsia
<i>Rickettsia conori</i>	Sốt nổi mụn ví dụ sốt do vết cắn của ve, bét, tíc Kenya, sốt do tíc Châu Phi, sốt Địa Trung Hải, sốt Ấn Độ do vật chủ trung gian cắn và sốt Marseilles
<i>Orientia tsutsugamushi</i>	Bệnh sốt do ấu trùng mò
<i>Ehrlichia sennetsu</i>	Sốt do <i>Ehrlichia sennetsu</i>
<i>Ehrlichia chaffeensis</i>	Bệnh monocytic ehrlichiosis ở người
<i>Ehrlichia phagocytophila</i>	Bệnh xâm nhiễm do <i>Ehrlichia</i> ở người
<i>Coxiella burnetii</i>	Sốt Q
<i>Rickettsia australis</i>	Bệnh sốt Queensland do ký chủ trung gian
<i>Rickettsia sibirica</i>	Bệnh sốt Bắc Châu Á do ký chủ trung gian

50.2. Phân loại

Rickettsiae là nhóm vi khuẩn phản ánh vị trí tiến hóa giữa vi khuẩn và virus. Rickettsiae gây bệnh gồm các vi khuẩn thuộc bộ Rickettsiales, tông Rickettsiae và họ Rickettsiaceae. Họ Rickettsiaceae gồm ba giống: (a) *Rickettsia*, (b). *Orientia* và (c). *Ehrlichia*. Trước đây giống *Coxiella* được xếp vào họ Rickettsiaceae nhưng nay đã được đưa ra, do có nhiều đặc tính không giống như các giống khác của họ Rickettsiaceae, *Coxiella* chủ yếu là những vi sinh vật không ký sinh nội bào bắt buộc. Chúng có thể tăng trưởng trong môi trường không có tế bào. Ngược lại Rickettsiae là những ký sinh nội bào

bất buột, nhưng vị trí ký sinh nội bào của chúng thì dao động. *Rickettsia* và *Orientia* sống tự do trong tế bào chất, ngược lại *Coxiella* và *Ehrlichia* được phát hiện trong không bào thuộc tế bào chất. Khuẩn này tổng hợp protein và tạo adenosine diphosphate bằng chu trình tricarboxylic acid. Lý do chính xác tại sao các vi khuẩn này tăng trưởng bên trong nội bào thì chưa được hiểu rõ. Có ý kiến cho rằng các vi khuẩn này ký sinh về năng lượng, do chúng sử dụng ATP trong tế bào chủ. Chúng cũng sử dụng các amino acid, coenzyme A và nicotinamide adenine dinucleotide có sẵn của tế bào chủ. Tất cả bốn giống này là vi khuẩn Gram âm. Thành tế bào của chúng có lipopolysaccharide (LPS) và lớp peptidoglycan. LPS này biểu hiện hoạt tính nội độc tố yếu. Vi khuẩn này không di động do không có tiên mao và thay vào đó chúng được bao quanh bởi một lớp nhớt lỏng. Rickettsiae gây bệnh ở người được tóm tắt tại Bảng 50.1.

50.3. Đặc điểm sinh học

50.3.1. Hình thái

Vi khuẩn họ Rickettsiaceae có kích thước nhỏ, là trực cầu khuẩn Gram âm, kích thước 0,3 - 0,6 x 0,8 - 2 μm , không di động và không tạo capsule. Chúng ăn chất nhuộm Gram kém nhưng lại cho kết quả tốt khi nhuộm với các chất nhuộm sau: ăn màu đỏ với chất nhuộm Machiavello và Gimenez và ăn màu tím xanh với chất nhuộm Giemsa và Castaneda.

50.3.2. Thành phần thành tế bào và cấu trúc kháng nguyên

Rickettsia có ba loại kháng nguyên khác nhau như sau:

- (1). Kháng nguyên chuyên biệt cho nhóm;
- (2). Kháng nguyên chuyên biệt cho chủng hoặc loài và
- (3). Kháng nguyên polysaccharide bền trong môi trường kiềm.

50.3.2.1. Kháng nguyên chuyên biệt cho nhóm:

Đây là kháng nguyên hoà tan hiện diện trên bề mặt vi khuẩn. Kháng nguyên này được chiết xuất từ vi khuẩn rickettsia gây bệnh bằng cách ly tâm và rửa lặp lại.

50.3.2.2. Kháng nguyên chuyên biệt cho chủng hoặc loài

Kháng nguyên chuyên biệt cho chủng vi khuẩn hoặc loài hiện diện trên thành tế bào vi khuẩn, ví dụ chủng gây bệnh sốt mò.

50.3.2.3. Kháng nguyên polysaccharide bền trong môi trường kiềm

Đây là kháng nguyên bề mặt được phát hiện trong một số loài *Rickettsia* và một số chủng *Proteus* species, ví dụ *Proteus* OX19, OX2 và OXK. Việc chia sẽ kháng nguyên giữa *Rickettsia* và *Proteus* giúp phát triển thí nghiệm Weil - Felix, thử nghiệm này được tiến hành để chẩn đoán bệnh do rickettsia bằng cách chứng minh kháng thể sử dụng cho các chủng *Proteus*.

50.3.3. Nhóm gây sốt phát ban

Sốt phát ban là nhóm bệnh xâm nhiễm do các rickettsia khác nhau gây ra. Chúng bao gồm ba kiểu sau:

- (1). Lan truyền bệnh hay sốt phát ban do chấy, rận cắn mà nguyên nhân chính là do *Rickettsia prowazekii* gây ra;
- (2). Tái phát sốt phát ban do chấy, rận cắn hay bệnh Brill - Zinsser mà nguyên nhân chính là do *R. prowazekii* gây ra;
- (3). Bệnh diễn ra cục bộ (khu vực) hay sốt phát ban từ bỏ chết trên chuột cắn mà nguyên nhân chính là do *Rickettsia typhi*.

50.3.4. Nuôi cấy

Rickettsiae không phát triển được trên môi trường không có tế bào. Chúng thường tăng trưởng trong tế bào, hầu hết *Rickettsia* thường tăng trưởng trong tế bào chất hay trong nhân của tế bào như trường hợp của *Rickettsia* gây sốt phát ban. Khuẩn này tăng trưởng ở nhiệt độ tối thích 32 - 35°C. *Rickettsia* tăng trưởng trong nhiều dòng tế bào, trong phôi gà đang phát triển và cũng trong nhiều động vật thí nghiệm.

50.3.2.4. Tăng trưởng trong các dòng tế bào

Rickettsia tăng trưởng trong các dòng tế bào HeLa, Hep2, Detriot-6, nguyên bào sợi ở chuột và trong nhiều dòng tế bào liên tục khác. Nuôi cấy trong các dòng tế bào này chủ yếu được sử dụng để duy trì *Rickettsia* nhưng thường không được sử dụng để phân lập *Rickettsia* từ các mẫu bệnh phẩm.

50.3.2.5. Tăng trưởng trong phôi gà

Rickettsia spp. tăng trưởng tốt trong túi noãn hoàn phôi gà đang phát triển từ 5 - 6 ngày tuổi. Sau khi cấy vào trứng, ủ ở 35°C và ở 33°C cho hầu hết *Rickettsia* spp. gây

bệnh thuộc họ này. Túi noãn hoàn được sử dụng rộng rãi làm nguồn nguyên liệu điều chế kháng nguyên và vaccine rickettsia. *Rickettsia* biểu hiện tăng trưởng kém trên màng đệm túi niệu.

50.3.2.6. Động vật thí nghiệm

Chuột lang và chuột là động vật thí nghiệm thường được sử dụng để phân lập *Rickettsia* từ mẫu bệnh phẩm.

50.3.5. Đặc điểm khác

Ở ngoại bào, *Rickettsia* là vi khuẩn rất mỏng manh. Chúng nhanh chóng bị tiêu diệt ở nhiệt độ 56°C và ở nhiệt độ phòng. *Rickettsia* thường bị các chất khử trùng mạnh như hypochlorite, ethanol 1%, formaldehyde 2%, hydrogen peroxide 5% và ethanol 70% tiêu diệt. Khuẩn này được bảo quản ở -70°C hoặc ở trạng thái đông khô. *Rickettsia* cũng được bảo quản tốt hơn trong môi trường đặc biệt như SPG chẳng hạn, có chứa các thành phần như: sucrose, potassium phosphate và glutamate. Chúng cũng được bảo quản tốt trong môi trường sữa gầy.

50.4. *Rickettsia prowazekii*

Khuẩn *R. prowazekii* được đặt theo tên Prowazek để tôn vinh nhà khoa học Stanilaus Von Prowazek (1875 - 1915), nhà động vật vật học và ký sinh trùng người Czeck, người đã chết vì bệnh sốt phát ban trong khi đang nghiên cứu về bệnh này. *R. prowazekii* là nguyên nhân gây sốt phát ban cục bộ, còn được gọi là sốt phát ban do chấy rận. Đây là bệnh sốt cấp tính được truyền sang người do rận *Pediculus humanus corporis*. Sốt phát ban là bệnh có từ lâu đời và xuất hiện khắp nơi trên thế giới. Bệnh này phổ biến nhiều ở các nước Nga và Đông Âu. Bệnh cũng được cho là nguyên nhân làm thất bại cuộc tấn công của Napoleon ở Nga vào năm 1812. Đây là một trong ba bệnh gây khốn cùng cho người Ai Len trong giai đoạn xảy ra nạn đói 1845 - 1850.

50.4.1. Đặc điểm của vi khuẩn

Giống như các loài rickettsia khác, *R. prowazekii* là vi khuẩn nội bào, Gram âm và có kích thước nhỏ. Khuẩn này ăn chất nhuộm kém khi nhuộm Gram, nhưng lại cho kết quả ăn chất nhuộm tốt nhất khi nhuộm bằng Giemsa hay Gimenez. Tương tự như các rickettsia khác, *R. prowazekii* có thể tăng trưởng trong nhiều tế bào và mô khác nhau như

tế bào HeLa, Hep2, Detroit-6, nguyên bào sợi chuột và các dòng tế bào liên tục khác. Khuẩn này cũng tăng trưởng trong túi noãn hoàn của trứng kết phôi.

50.4.2. Đặc điểm gây bệnh

R. prowazekii là vi khuẩn xâm nhiễm, chúng nhân lên trong các tế bào nội mô của mạch máu gây ra chứng viêm mạch.

50.4.2.1. Yếu tố độc lực

Khả năng nhân lên bên trong tế bào là cơ chế quan trọng của quá trình gây bệnh do *R. prowazekii*. Yếu tố dính cũng là yếu tố gây độc quan trọng nhất của rickettsia. Yếu tố dính là các protein màng ngoài, chúng tạo thuận lợi để rickettsiae xâm nhập vào tế bào chủ. Một khi vào bên trong tế bào chủ, chúng lưu lại, nhân lên và tích lũy một lượng lớn trước khi làm phân giải tế bào chủ.

50.4.2.2. Phát sinh bệnh do rickettsia xâm nhiễm

Sau khi cấy vào từ vị trí bị nhiễm, rickettsiae tiếp cận hệ tuần hoàn, nhân lên và gây ra nhiễm trùng máu do rickettsiae (rickettsemia). Rickettsiae lưu trú trong các tế bào nội mô thuộc mao động mạch nhỏ và tĩnh mạch. Tại các vị trí này, khuẩn rickettsiae nhân lên và làm tăng sản (hyperplasia) tế bào nội mô dẫn đến làm viêm mạch ở nhiều cơ quan. Quá trình này có thể chấm dứt trong huyết khối (thrombosis) và phát triển thành các nốt nhỏ. Huyết khối kết của các mạch máu đang cung cấp có thể gây ra chứng hoại thư (gangrene) tại các chi, dải tai, mũi và bộ phận sinh dục. Quá trình viêm mạch cũng có thể làm gia tăng tính thấm của mạch cùng với đó là chứng phù, mất máu, chứng giảm albumine huyết, giảm áp suất thẩm thấu và chứng giảm huyết áp. Bệnh *Brill - Zinsser* là một ví dụ về trường hợp tái phát của sốt phát ban được quan sát ở một số người. Cơ chế chính của chứng tái phát này thì chưa được hiểu rõ.

50.4.2.3. Hội chứng lâm sàng

R. prowazekii gây sốt phát ban bộc phát và sốt phát ban tái phát (tái diễn).

(1). Sốt phát ban bộc phát: thời gian ủ bệnh dao động thấp từ 2 - 3 ngày đến trung bình là 8 ngày. Sốt phát ban bộc phát có đặc điểm sốt cao, đau đầu nghiêm trọng và ớn lạnh. Xuất hiện chứng nổi mẩn xuất huyết (petechia) hay vết ban nổi lên vào ngày thứ 4 hoặc thứ 5 - đầu tiên bắt đầu từ thân cơ thể và sau đó lan ra các chi nhưng không ảnh

hường đến mặt, lòng bàn tay và lưỡi, đây chính là đặc điểm của bệnh này. Gần 40% bệnh nhân phát hiện có chứng phát ban này.

Nếu bệnh nhân không được điều trị có thể sẽ lâm vào tình trạng sững sờ và hôn mê. Sốt (typhus) biểu thị trạng thái lơ mơ nhận thức của người bệnh trong quá trình bệnh. Viêm cơ tim và loạn chức năng hệ thần kinh trung ương là những biến chứng đáng chú ý của sốt phát ban. Bệnh gây tỷ lệ chết cao khoảng 60% ở người già hay người bị suy yếu miễn dịch.

(2). Sốt tái diễn: bệnh này được phát hiện ở những bệnh nhân được điều trị bằng kháng sinh đã hết bệnh. Trong các bệnh nhân này, *R. prowazekii* có thể tồn tại trong các mô của cơ thể, có thể đến lúc nào đó khuẩn này lại nổi lên và gây ra sốt tái diễn trong nhiều tháng, nhiều năm hoặc thậm chí nhiều thập niên sau khi điều trị bằng kháng sinh. Bệnh này được gọi là sốt tái diễn. Bệnh được Brill mô tả đầu tiên vào năm 1988 và *R. prowazekii* đã được phân lập từ các mô vào năm 1934. Nên bệnh này còn được gọi là bệnh Brill - Zinsser.

Sử dụng liệu pháp kháng sinh không đúng hoặc không đầy đủ, sức khỏe tổng thể kém và suy dinh dưỡng là những yếu tố nguy cơ có thể đưa đến hồi phát bệnh. Tính nghiêm trọng và mức độ gây chết của bệnh này ít nghiêm trọng hơn bệnh sốt phát ban bọ phát.

50.4.3. Dịch tễ học

Sốt phát ban là bệnh đã phát hiện từ thời xa xưa.

50.4.3.1. Phân bố

Sốt phát ban có ở Trung và Nam Mỹ, Châu Phi gồm Ethiopia và Nigeria, Bắc Trung Quốc, Ấn Độ,

50.4.3.2. Môi trường sống

R. prowazekii là ký sinh bắt buộc nội bào trong cơ thể người và động vật chân đốt.

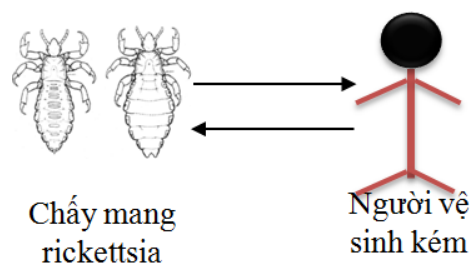
50.4.3.3. Nguồn và sự lan truyền bệnh

Con người là nơi ẩn náu chủ yếu của sốt phát ban và là nguồn cung cấp bệnh. Chấy rận bị nhiễm *R. prowazekii* sau khi cắn phải người bị bệnh sốt phát ban hay bệnh Brill - Zinsser. Loài chấy rận *P. humanus corporis* là vật chủ chân đốt trung gian (vector)

của bệnh sốt phát ban. Đôi khi loài chấy *P. humanus capitis* ở trên đầu người có thể lan truyền bệnh nhưng loài sống ở mu thì không. Sau khi nhiễm vào, *R. prowazekii* sống và nhân lên trong ống tiêu hóa của chấy rận. Vi khuẩn này tiết ra theo đường phân của động vật trong vòng 3 - 5 ngày sau khi nhiễm. Chấy, rận chỉ là ký chủ trung gian cho rickettsia lan truyền bệnh, các động vật này sẽ chết sau khi nhiễm vi khuẩn. Bệnh lan truyền đến người khi chấy rận có rickettsia ấu náu cắn người để hút máu.

Thông thường chấy thải ra phân khi chúng đang hút máu. Khi cắn vào động vật chủ, chấy sẽ ép phân có vi khuẩn của nó vào vết thương. Từ vị trí bị nhiễm này, rickettsiae tiếp cận hệ tuần hoàn, nhân lên và gây nhiễm trùng máu do rickettsiae. Nhiễm trùng rickettsiae hiếm khi qua đường kết mạc hay qua đường hô hấp do hít vào các giọt khí có chứa phân khô của chấy rận.

Bệnh sốt do rickettsia phổ biến ở những cộng đồng sống đông đúc và điều kiện vệ sinh kém, điều này tạo thuận lợi cho chấy rận lan ra từ cơ thể người này sang người khác.



Các điều kiện như vậy thường thấy trong các trường hợp chiến tranh, nạn đói và thảm họa thiên nhiên khi đó điều kiện sống quá chật chội và kém vệ sinh.

Hình 50.2. Minh họa về sự lan truyền vi khuẩn rickettsia vào người qua đường chấy, rận.

50.4.4. Phát hiện tại phòng thí nghiệm

Phát hiện và chẩn đoán bệnh do rickettsia gồm sốt phát ban do *R. prowazekii*, được thực hiện bằng cách phân lập rickettsia trong động vật hoặc bằng thử nghiệm huyết thanh.

50.4.4.1. Nuôi cấy

Rickettsia là vi khuẩn gây bệnh xâm nhiễm cao; vì vậy việc phân lập các đối tượng gây bệnh này từ mẫu bệnh phẩm chỉ nên tiến hành trong phòng thí nghiệm cùng với thiết bị đảm bảo an toàn cao.

Phân lập rickettsiae được tiến hành trong chuột lang đực hay chuột bằng cách cấy mẫu bệnh phẩm vào dưới màng bụng (Bảng 50.2). Sau khi cấy quan sát động vật trong vòng 3 - 4 tuần. Phản ứng của động vật đối với các loài rickettsia khác nhau có thể

thay đổi:

(a). *R. prowazekii* gây ra sốt mà không gây sưng tinh hoàn.

(b). *R. typhi*, *R. conori* và *R. akari* gây ra sốt và phản ứng lớp áo.

(c). Rickettsia gây sốt phát ban miền núi (RMSF) gây ra sốt và hoại tử bùi dái ở chuột lang thử nghiệm. Thậm chí bệnh có thể gây chết chuột lang. Nhuộm kính phết từ phúc mạc (màng bụng), lớp áo (tunica) và lách của động vật bị nhiễm bằng các kỹ thuật nhuộm Giemsa và Gimenez để phát hiện đối tượng gây bệnh.

Bảng 50.2. Thử nghiệm cấy vào động vật.

Rickettsia gây bệnh	Sốt	Viêm tinh hoàn	Hoại tử bùi dái
<i>Rickettsia rickettsiae</i>	+	+	+
<i>Rickettsia typhi</i>	+	+	-
<i>Rickettsia conori</i>	+	+	-
<i>Rickettsia akari</i>	+	+	-
<i>Rickettsia prowazekii</i>	+	-	-

Rickettsiae có thể phân lập được trong nuôi cấy tế bào. Chúng phát triển tốt hơn trên các dòng tế bào Vero trong khoảng thời gian 3,5 ngày. Rickettsiae trong các dòng tế bào bị nhiễm này được xác định bằng kỹ thuật miễn dịch phát huỳnh quang, sử dụng các kháng thể đơn dòng chuyên biệt cho nhóm và chuyên biệt cho loài. Phân lập rickettsia trong trứng hoặc trứng kết phôi thường không được sử dụng để nuôi cấy phân lập rickettsia từ mẫu bệnh phẩm.

50.4.4.2. Thử nghiệm huyết thanh

(1). **Thử nghiệm Weil - Felix:** đây là thử nghiệm ngưng kết các chủng khác nhau hay còn gọi là ngưng kết dị chủng (heterologous agglutination) được sử dụng từ lâu để phát hiện bệnh do rickettsia. Thử nghiệm này phát hiện các kháng thể kháng rickettsia phản ứng chéo với kháng nguyên O của một số chủng *Proteus* không di động. Trong thử nghiệm này, các chủng không di động của *Proteus* là *P. vulgaris* OX19, *P. vulgaris* OX2 và *Proteus mirabilis* OXK được sử dụng làm kháng nguyên. Thử nghiệm Weil - Felix cho kết quả dương trong khoảng thời gian từ 10 - 20 ngày sau khi xâm nhiễm; huyết thanh từ sốt phát ban phản ứng mạnh mẽ với kháng nguyên OX19 và ngưng kết yếu với

kháng nguyên OX2. Chúng không ngưng kết với kháng nguyên OXK. Thử nghiệm Weil - Felix cho kết quả âm hoặc phản ứng yếu trong bệnh Brill - Zinsser. Phản ứng của thử nghiệm Weil - Felix trong bệnh các bệnh xâm nhiễm khác do rickettsia được tóm tắt trong Bảng 50.3.

(2). Thử nghiệm cố định bổ thể, ngưng kết hồng gián tiếp (IHA): miễn dịch phát huỳnh quang bán trực tiếp (IIF), ngưng kết latex và phương pháp miễn dịch enzyme là những thử nghiệm khác được áp dụng cho kháng nguyên rickettsia nhằm chứng minh kháng thể rickettsia trong chẩn đoán bệnh do rickettsia bao gồm cả *R. prowazekii*. Trong các phương pháp này kháng thể phát huỳnh quang gián tiếp (IFA) là thử nghiệm được lựa chọn để phát hiện bệnh sốt phát ban do rickettsia.

Trong phương pháp sinh học phân tử, kỹ thuật PCR thường được sử dụng để phát hiện sớm rickettsia có trong máu hoặc mô.

Bảng 50.3. Thử nghiệm Weil - Felix bệnh do rickettsia.

Bệnh do rickettsia	Ngưng kết		
	OX19	OX2	OXK
Sốt phát ban bộc phát	+++	+	-
Bệnh Brill - Zinsser	+/-	-	-
Sốt phát ban cục bộ	+++	+/-	-
Sốt nổi mụn (Spotted fever)	++	++	-
Sốt phát ban do mò	-	-	+++

50.4.5. Điều trị

Tetracycline và chloramphenicol là những kháng sinh thường được lựa chọn để điều trị bệnh sốt do rickettsia. Liệu pháp kháng sinh kết hợp với xử lý ngăn chặn chảy rặn xâm nhiễm vào người là cách thức điều trị hiệu quả.

50.4.6. Phòng ngừa và kiểm soát

Kiểm soát quần thể chấy và vệ sinh là những biện pháp hiệu quả để kiểm soát bệnh sốt do rickettsia.

Nên sử dụng vaccine chứa chủng “E” của *R. prowazekii* còn sống nhưng đã được làm yếu cho cộng đồng dân cư nơi có nguy cơ nhiễm rickettsia cao.

50.5. *Rickettsia typhi*

R. typhi là nguyên nhân gây sốt phát ban địa phương hay sốt phát ban do chuột.

50.5.1. Đặc tính vi khuẩn, phát sinh bệnh và miễn dịch

Hình thái, đặc điểm nuôi cấy và phát sinh bệnh do *R. typhi* thì tương tự như *R. prowazekii*. Nhiễm trùng *R. typhi* có thể làm miễn dịch cho lần nhiễm sau đó.

50.5.2. Hội chứng lâm sàng

Sốt phát ban do *R. typhi* là bệnh nhẹ hơn so với sốt phát ban bộc phát do rickettsia (epidemic typhus) và có thời gian ủ bệnh ngắn hơn. Thời gian ủ bệnh dao động từ 7 đến 14 ngày. Bệnh có triệu chứng xuất hiện thành linh như sốt, đau đầu, khó chịu và đau cơ. Chứng ban phát triển vào ngày thứ ba đến ngày thứ năm của bệnh, chiếm một nửa trong số bệnh nhân bị nhiễm khuẩn. Chứng ban thường hiện diện trên ngực và bụng nhưng có thể lan ra lòng bàn tay và lòng bàn chân. Trường hợp bệnh không được điều trị có thể kéo dài trên 3 tuần.

Bệnh sốt do rickettsia khác với bệnh bộc phát (epidemic) ở chỗ bệnh nhẹ thời gian ngắn hơn, liên quan đến biến chứng ít hơn và tỷ lệ chết nhỏ hơn 1%.

50.5.3. Dịch tễ học

Sốt do chuột xảy ra ở nhiều nơi trên thế giới nhất là ở những vùng duyên hải có nhiệt độ cận nhiệt đới. Bệnh xảy ra chủ yếu ở dạng rời rạc. Chuột (*Rattus rattus*) và mèo là nguồn chứa tự nhiên của vi khuẩn. Người là vật chủ bị nạn. Bọ chét chuột (*Xenopsylla cheopis*) hay bọ chét mèo (*Ctenocephalides felis*) là những ký chủ chính làm lan truyền bệnh. Bệnh sốt do bọ chét trên chuột cần được lan truyền từ chuột sang chuột, người bị bệnh là do bị cắn phân từ bọ chét nhiễm khuẩn. Bọ chét bị nhiễm là do hút máu từ chuột, mèo hoặc động vật chủ tự nhiên khác bị nhiễm. Sau đó bọ chét bị nhiễm này có thể truyền bệnh cho người do chúng cắn. Trong quá trình cắn chúng truyền bệnh bằng cách cắn trực tiếp hoặc cắn gián tiếp phân bị nhiễm vào vị trí vết cắn. Bọ chét mèo *C. felis* cũng có thể truyền bệnh. Bệnh cũng có thể được truyền bằng cách cắn hoặc hít vào các mẫu vật dạng giọt khí bị nhiễm. Bệnh cũng có thể được truyền bằng cách sử dụng thực phẩm bị nhiễm nước tiểu chuột hay thực phẩm bị nhiễm bọ chét.

50.5.4. Phát hiện tại phòng thí nghiệm

Thử nghiệm Weil - Felix được sử dụng để chẩn đoán sốt do rickettsia. Thử nghiệm IFA sử dụng kháng nguyên chuyên biệt cho *R. typhi* được là thử nghiệm chuyên biệt để chẩn đoán huyết thanh của bệnh sốt do rickettsia. Hàm lượng huyết thanh đơn đạt tỷ lệ 1:128 hoặc gia tăng gấp bốn lần lượng kháng thể huyết thanh đôi được sử dụng để chẩn đoán bệnh. *R. typhi* khác với *R. prowazekii* ở chỗ phản ứng Neil Mooser và DNA tương đồng từng phần.

Phản ứng *Neil Mooser* hay phản ứng lớp áo (*tunica*) được:

- (a). Tiến hành thử nghiệm ở chuột lang được trưởng thành.
- (b). Mẫu bệnh phẩm như máu từ trường hợp bị bệnh sốt do rickettsia hay nuôi cấy *R. typhi* được tiêm vào trong màng bụng.
- (c). Động vật được sử dụng để quan sát sự phát triển của sốt và chứng sung bùi dái đặc trưng.
- (d). Trong thử nghiệm cho kết quả dương, bùi dái trở nên lớn hơn và tinh hoàn không thể đẩy trở lại vào lớp tinh mạc. Phản ứng này được gọi là Neil Mooser hay phản ứng lớp tinh mạc.
- (e). *R. typhi* có phản ứng Neil Mooser dương.
- (f). *R. prowazekii* có phản ứng Neil Mooser âm (Bảng 50.2).

50.5.5. Điều trị

Tetracycline, doxycycline và chloramphenicol là những kháng sinh được chỉ định để điều trị bệnh sốt do rickettsia đạt hiệu quả cao.

50.5.6. Phòng ngừa và kiểm soát

Kiểm soát bệnh sốt do rickettsia thì khó khăn bởi vì bộ chết gây bệnh phân bố khắp nơi. Biện pháp kiểm soát cần thiết là dựa vào kiểm soát quần thể động vật gặm nhấm và quần thể bộ chết ở khu vực xuất hiện dịch bệnh.

50.6. Nhóm gây bệnh sốt nổi mụn

Nhóm gây bệnh sốt nổi mụn (spotted fever) do rickettsia gồm:

- (a). Bệnh sốt phát ban miền núi do *Rickettsia rickettsiae*;
- (b). Bệnh đậu do rickettsia do *R. akari* và
- (c). Sốt nổi mụn (boutonneuse fever) ví dụ sốt do ve cắn ở Kenya, sốt do ve cắn ở

Châu Phi, sốt nổi mụn ở Địa Trung Hải, sốt do ve cắn ở Ấn Độ và sốt Marseilles do *R. conori*.

Rickettsiae gây bệnh thuộc nhóm này sở hữu kháng nguyên hòa tan chung của nhóm. Chúng cũng nhân lên trong nhân cũng như trong nguyên sinh chất tế bào bị nhiễm. Tất cả các loài này ngoại trừ *R. akari* được truyền bởi ve. Có tổng số 12 loài rickettsiae liên quan với người gây ra sốt nổi mụn (spotted fever) và bảy loài đã được phân lập từ các ký chủ chân đốt. *R. rickettsiae* là loài phổ biến nhất thuộc nhóm gây sốt nổi mụn và là nguyên nhân gây sốt phát ban miền núi.

50.7. *Rickettsia rickettsiae*

R. rickettsiae gây sốt phát ban miền núi, là kiểu nghiêm trọng nhất của sốt nổi mụn. Sốt phát ban miền núi (RMSF) là bệnh đầu tiên trong số nhóm sốt nổi mụn được mô tả. Bệnh này trước đây được gọi là bệnh Địa Trung Hải và sau đó là bệnh sốt do Connor mô tả đầu tiên vào năm 1910. Vào năm 1917, Megaw là người đầu tiên mô tả bệnh này ở chân núi Himalaya thuộc Ấn Độ.

50.7.1. Đặc điểm của vi khuẩn

Hình thái, nuôi cấy, phản ứng sinh hóa và các đặc điểm khác của *R. rickettsiae* thì tương tự như những đặc tính của các đối tượng rickettsia gây bệnh khác. Chúng là những vi khuẩn nội bào nhỏ, nhân lên trong nguyên sinh chất của tế bào bị nhiễm. Khuẩn này ăn chất nhuộm Gram kém, nhưng lại nhuộm tốt bằng chất nhuộm Giemsa hay Gimenez.

50.7.2. Đặc điểm gây bệnh

R. rickettsiae giống như rickettsiae khác nhân lên trong tế bào nội mô của những mạch máu nhỏ và xâm lấn vào máu. Tiếp đến chúng gây viêm mạch và làm tổn thương mạch, điều này được phát hiện ở hầu hết các cơ quan nhưng thường được phát hiện ở da và tuyến thượng thận, gan, tim và hệ thần kinh trung ương. Bệnh tiến triển làm giảm albumin huyết (hypoalbuminemia), giảm natri huyết (hyponatremia) và giảm dung lượng máu (hypovolemia) do mất huyết tương trong các mô.

Hội chứng lâm sàng: *R. rickettsiae* gây sốt phát ban miền núi (RMSF).

Sốt phát ban miền núi: thời gian ủ bệnh là 7 ngày. Bệnh này có đặc trưng do sự phát triển sốt, đau đầu nghiêm trọng, ớn lạnh và đau cơ. Chứng ban phát triển sau ba hoặc

nhiều hơn ba ngày và thường bắt đầu trên cổ tay, mắt cá chân, lòng bàn tay và lòng bàn chân và sau đó lan ra thân. Chứng ban (rash) là dạng sẩn sôm của bệnh nhưng có thể sau đó trở nên có dạng đốm xuất huyết và xuất huyết.

Đây là bệnh nghiêm trọng liên quan đến nhiều biến chứng như suy hô hấp, viêm não và suy thận. Bệnh nhân có thể chết trong vòng 5 ngày khi triệu chứng tấn công. Tỷ lệ chết tổng thể gần 4% mặc dù có liệu pháp kháng sinh hiệu quả. Sự khiếm khuyết của enzyme glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) làm cho bệnh xâm nhiễm có tính nghiêm trọng hơn.

50.7.3. Dịch tễ học

50.7.3.1. Phân bố về địa lý

Sốt phát ban miền núi (RMSF) phân bố ở miền Nam Canada, Trung Mỹ, Mexico và nhiều nơi ở Nam Mỹ. *R. rickettsiae* là vi khuẩn gây bệnh phổ biến ở Hoa Kỳ.

50.7.3.2. Môi trường sống

R. rickettsiae là vi khuẩn gây bệnh nội bào trong tế bào nội mô và mạch máu người. Khuẩn này cũng được phát hiện ở ve.

50.7.3.3. Nơi ẩn chứa, nguồn và sự lan truyền

Ve là vật chủ tự nhiên, là nơi ẩn náu là vật chủ truyền *R. rickettsiae*. Các vật chủ của ve khác nhau thì liên quan đến bệnh xâm nhiễm ở các vùng khác nhau trên thế giới. Các vật chủ này gồm ve gỗ (*Dermacentor andersoni*) ở Hoa Kỳ và Tây Canada, ve chó Mỹ (*Dermacentor variabilis*) ở đông Canada và tây Hoa Kỳ và tíc sao Lone (*Amblyomma americana*) ở tây nam Hoa Kỳ. Rickettsia nhân lên trong những con ve này và lan truyền theo đường dọc cho thế hệ kế tiếp.

R. rickettsiae được lây lan vào người thông qua tuyến nước bọt của ve khi chúng cắn. Thường ve mất 6 giờ để bám dính và ăn trước khi truyền rickettsiae vào vật chủ. Đôi khi sự xâm nhiễm cũng có thể được lan truyền do sự cào xước và chà sát làm cho phân của ve xâm nhiễm vào vùng da bị bào mòn này.

50.7.4. Phát hiện tại phòng thí nghiệm

50.7.4.1. Mẫu

Mẫu gồm da sinh thiết để phát hiện kháng nguyên và mẫu huyết thanh cho chẩn

đoán bằng huyết thanh.

50.7.4.2. Nuôi cấy

R. rickettsiae có thể được phân lập trong trứng kết phôi hay nuôi cấy mô, nhưng hiếm khi sử dụng phương pháp nuôi cấy vì nguy cơ lây nhiễm.

50.7.4.3. Phát hiện trực tiếp kháng nguyên rickettsia

Phát hiện trực tiếp *R. rickettsiae* trong mẫu sinh thiết da miễn dịch từ người bệnh bằng thử nghiệm kháng thể phát huỳnh quang trực tiếp bằng cách sử dụng kháng thể chuyên biệt kháng rickettsia, là phương pháp nhanh và chuyên biệt để khẳng định sốt phát ban miền núi (RMSF). Thử nghiệm này được khuyến cáo sử dụng phát hiện trong giai đoạn điều trị hoặc trước 48 giờ sau khi sử dụng liệu pháp kháng sinh.

50.7.4.4. Chẩn đoán bằng huyết thanh

Chẩn đoán xác định sốt phát ban miền núi (RMSF) được tiến hành bằng cách sử dụng các phép thử huyết thanh để phát hiện kháng thể IgG do cơ thể chủ tạo ra khi *R. rickettsiae* xâm nhiễm. Kỹ thuật IFA và ELISA là những thử nghiệm huyết thanh mới được sử dụng để chẩn đoán sớm.

IFA là thử nghiệm phổ biến nhất. Thử nghiệm này sử dụng protein không bền nhiệt chuyên biệt cho nhóm và kháng nguyên LPS của nhóm gây sốt mò (scrub typhus). Vì vậy thử nghiệm này không đặc hiệu cho loài. IFA có độ nhạy từ 95 - 100% và đạt độ đặc hiệu là 100%. Việc chứng minh mức độ tăng gấp bốn lần lượng kháng thể giữa huyết thanh của trường hợp bị bệnh cấp tính và huyết thanh của người bệnh mới vừa hồi phục (convalescent sera) hoặc chứng minh bằng cách chuẩn độ theo tỷ lệ 1:64 hoặc nhiều hơn trong huyết thanh đơn (single serum) để chẩn đoán bệnh này. Các kháng thể được phát hiện trong huyết thanh từ 2 - 3 tuần sau khi xuất hiện bệnh và duy trì trong huyết thanh sau một thời gian dài.

50.7.4.5. Phương pháp phân tử

PCR được sử dụng để phát hiện DNA của *R. rickettsiae* trong mẫu sinh thiết da nghi ngờ có độ nhạy và độ đặc hiệu cao.

50.7.5. Điều trị

Nhóm tetracycline, chloramphenicol và nhóm fluoroquinolone như ciprofloxacin

là những kháng sinh hiệu quả được chỉ định để chống lại *R. rickettsiae*.

50.7.6. Phòng ngừa và kiểm soát

Sử dụng quần áo bảo hộ, các biện pháp xua đuổi côn trùng và tránh những khu vực bị nhiễm ký chủ trung gian là các biện pháp phòng ngừa *R. rickettsiae* xâm nhiễm. Hiện chưa có vaccine chống lại bệnh sốt phát ban miền núi (RMSF).

50.8. Các loài Rickettsia khác thuộc nhóm gây sốt nổi mụn

50.8.1. Giới thiệu

Có 6 loài rickettsia khác thuộc nhóm gây sốt nổi mụn đã được xác định có liên quan đến gây bệnh cho người. Các bệnh này gồm bệnh qua đường ve, bọ chét như sốt nổi mụn (boutonneuse) do *R. conori*, sốt ve Australia do *Rickettsia australis* và sốt ve Siberia do *Rickettsia siberica*. Tất cả các đối tượng gây bệnh rickettsia này có trong động vật hoang dã và nhóm động vật thuộc họ ve. Con người là động vật chủ tình cờ. Bệnh do các rickettsia gây ra này thì tương tự như sốt RMSF nhưng tương đối nhẹ hơn.

50.8.2. Rickettsia akari

Mụn đậu rickettsia do *R. akari* thì phổ biến khắp nơi trên thế giới. Bệnh xuất hiện ở Nga, Nam Phi và Triều Tiên. Chuột nhà (*Mus musculus*) là nguồn lây nhiễm tự nhiên phổ biến. *R. akari* được truyền từ chuột sang chuột do vết cắn của ve, bét (*Liponyssoides sanguineus*, *R. akari* xâm nhiễm vào động vật ve, bét và lan truyền theo đường dọc cho thế hệ con con cái (Hình 50.3).

Thời gian ủ bệnh là 7 ngày. Trường hợp này biểu hiện bằng sự phát triển nốt sần (papule) tại vị trí của vết cắn của ve, bọ chét. Tiếp đến nốt sần này tiến triển thành điểm loét và sau đó hình thành vảy (eschar). Tiếp theo sau là xuất hiện sốt, nhức đầu, khó ở và đau cơ trong vòng 3 - 10 ngày.

Ban dạng túi nốt sần xuất hiện toàn thân xảy ra trong vòng 3 - 4 ngày sau khi sốt nổi lên. Bệnh kéo dài trong vòng 10 - 14 ngày, sau đó phục hồi. Ban sẽ lành hoàn toàn trong vòng 2 - 3 tuần khi không điều trị.

Mụn do rickettsia có triệu chứng lâm sàng nhẹ.

Giống như các bệnh nhiễm trùng do rickettsia khác, việc chẩn đoán lâm sàng trường hợp này cần sự trợ giúp về huyết thanh. Bệnh này khác với các bệnh do rickettsia

ở chỗ: (a). Hiện diện của vảy (*eschar*) tại vị trí vết cắn của bét, ve chuột; (b). Sự có mặt của dạng túi có mũ nhô lên (*vesicular pustular eruption*) và (c). Có phản ứng Weil–Felix âm tính.

Động vật gặm nhấm là vật chủ tự nhiên của ve, bét lan truyền mụn đậu rickettsia ở những vùng khác nhau trên thế giới. Bệnh được điều trị bằng doxycycline hay chloramphenicol cho kết quả cao. Dịch tễ học của các loài rickettsia gây bệnh ở người được tóm tắt ở Bảng 50.4.

50.9. Giống *Orientia*

Giống *Orientia* gồm *Orientia tsutsugamushi* gây bệnh sốt mò (*scrub typhus*).

50.9.1. Đặc điểm của vi khuẩn

Trước đây *O. tsutsugamushi* được gọi là *R. tsutsugamushi*, là nguyên nhân gây bệnh sốt mò. Bệnh này được ve, bét (*Leptotrombidium akamushi*) truyền sang người và cũng có thể do *Leptotrombidium deliense* lan truyền. Có bốn giai đoạn phát triển thường diễn ra trong chu kỳ của ve, bét. Trong các giai đoạn này, chỉ có giai đoạn ấu trùng (*chigger*) thì xâm nhiễm vào người và động vật có vú bởi vì các giai đoạn này đòi hỏi ăn máu để phát triển.

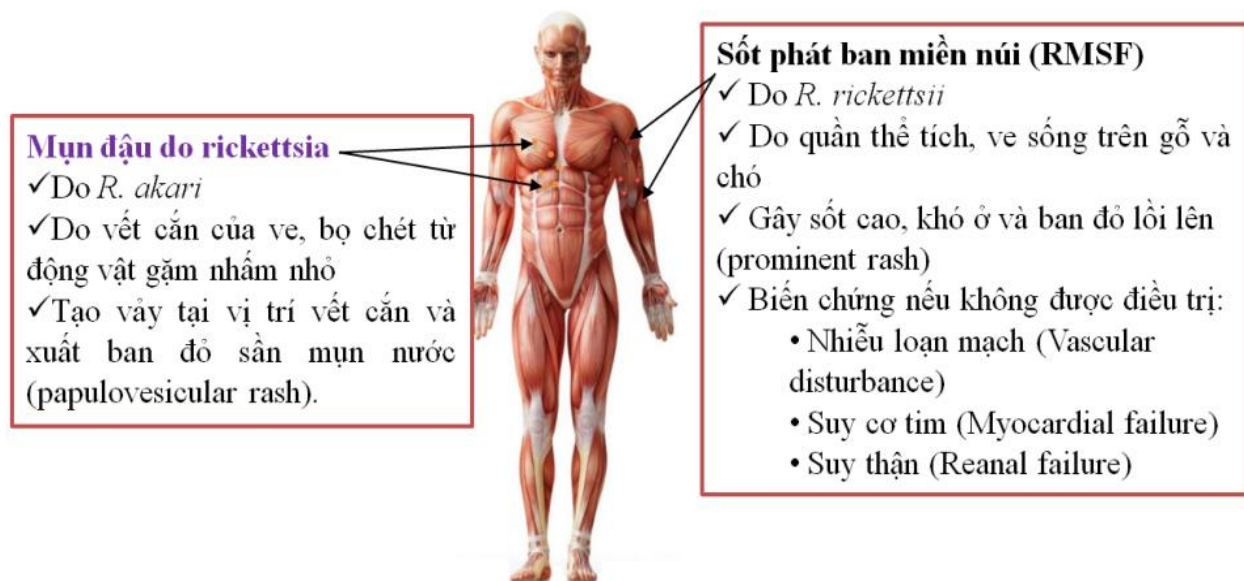
O. tsutsugamushi biểu hiện dị biệt kháng nguyên (*antigenic heterogeneity*) nổi bật. Theo đó có ba kiểu huyết thanh chính được ông nhận đó là kiểu Kart, Gili và Kata. Khuẩn này lan truyền vào người do bọ chét chigger sống và sinh sản trong đất và trong thực vật dạng cây bụi.

50.9.2. Phân bố, lan truyền

Sốt mò bị giới hạn về phân bố địa lý. Bệnh này hiện diện trong vùng tây Thái Bình Dương, Australia và Đông Á. Khi chuột bị nhiễm, chúng là nguồn ứ đọng của *O. tsutsugamushi*. Chuột và động vật có vú lớn khác thường là vật chủ của vi khuẩn này. Vi khuẩn này được lan truyền từ chuột mẹ sang thế hệ con (*transovarial transmission*). Người chỉ là động vật chủ tình cờ.

50.9.3. Đặc điểm gây bệnh

Sốt mò là bệnh nhẹ và tự giới hạn, nhưng nếu không được điều trị bệnh này có tỷ lệ chết là 7%. Thời gian ủ bệnh trung bình dao động trong khoảng từ 10 đến 12 ngày. Bệnh có biểu hiện như đau đầu nghiêm trọng, sốt, đau cơ và xuất hiện ban đỏ. Khởi đầu ban dát - sần (maculopapular rash) phát triển trên thân và sau đó xuất hiện trên các chi và hiện diện trong gần 50% người bệnh. Ở những bệnh nhân không được điều trị, sốt biến mất sau 2 - 3 tuần. Chứng to lách (splenomegaly), biến chứng CNS, bệnh hạch bạch huyết toàn thân (generalized lymphadenopathy) và trụy tim (heart failure) là những biến chứng của bệnh này.



Hình 50.3. So sánh mang tính chất minh họa mụn đậu và sốt phát ban miền núi (RMSF) do rickettsia.

50.9.4. Điều trị

Nhóm tetracycline, doxycycline hoặc chloramphenicol là những kháng sinh hiệu quả được chỉ định để điều trị bệnh sốt mò. Không có vaccine hiệu quả để phòng bệnh này. Sử dụng các chất xua đuổi côn trùng và mang quần áo bảo hộ để tránh phơi nhiễm với ve, bọ chét chigger nhằm ngăn chặn bệnh này.

50.10. Giống *Ehrlichia*

50.10.1. Đặc điểm của vi khuẩn

Giống vi khuẩn này được đặt tên là *Ehrlichia* theo tên của nhà khoa học Paul Ehrlich (1854 – 1915). Trường hợp đầu tiên bệnh nhiễm trùng do *Ehrlichia* ở người được

báo cáo ở Nhật Bản vào năm 1954. Các trường hợp này giống như sốt tuyền (chứng viêm các tuyền bạch cầu) cùng với đó là huyết thanh có kháng thể chống lại yếu tố gây bệnh ehrlichia thuộc giống chó. Yếu tố gây bệnh này được phân lập từ các trường hợp này được đặt tên là *E. sennetsu*. *Sennetsu*, xuất phát từ tiếng Nhật có nghĩa là sốt tuyền.

Ehrlichia là trực khuẩn nhỏ, Gram âm, sống nội bào bắt buột. Chúng ký sinh trong các thực bào dạng bạch cầu đơn nhân và bạch cầu hạt nhưng không có trong hồng cầu. Khuẩn này nhân lên trong tế bào chất của tế bào thực bào bị nhiễm hình thành chùm giống chùm dâu tằm nên được gọi là phôi dâu (*morula*).

Giống *Ehrlichia* gồm ba loài chính gây bệnh cho người đó là (a) *Ehrlichia sennetsu*, gây bệnh sốt tuyền (*sennetsu*), (b) *Ehrlichia chaffeensis*, gây bệnh bạch cầu đơn nhân do ehrlichia (*monocytic ehrlichiosis*) và (c) *Ehrlichia phagocytophila*, gây bệnh bạch cầu hạt ở người do ehrlichia (*human granulocytic ehrlichiosis*).

Bảng 50.4. Dịch tễ học *Rickettsia* species gây bệnh ở người.

Loài	Ký chủ	Nguồn	Bệnh
<i>Rickettsia prowazekii</i>	Chấy, rận	Người	Sốt địa phương do <i>R. prowazekii</i> và bệnh Brill–Zinsser
<i>Rickettsia typhi</i>	Bọ chét chuột	Chuột	Sốt địa phương do <i>R. typhi</i>
<i>Rickettsia rickettsiae</i>	Tíc, gặm nhấm	Đá	Sốt nổi mụn miền núi hoang dã
<i>Rickettsia akari</i>	Bọ chét, ve	Chuột	Mụn đậu do rickettsia Gammasid
<i>Rickettsia conori</i>	Tíc	Gặm nhấm	Sốt nổi mụn
<i>Rickettsia australis</i>	Tíc	Chưa biết	Sốt do tíc Queensland

Ehrlichia là vi khuẩn nội bào có thích thước nhỏ. Khuẩn này ăn chất nhuộm kém khi nhuộm Gram, nhưng cho kết quả tốt khi nhuộm bằng Giemsa hay Gimenez. *Ehrlichia* nhân lên trong thể thực bào (*phagosome*) của các tế bào bị nhiễm. Nuôi cấy và những đặc điểm khác của chúng thì tương tự như đặc điểm đã được mô tả cho rickettsia.

50.10.2. Đặc điểm gây bệnh

Ehrlichia là đối tượng gây bệnh nội bào. Ẩn náu trong nội bào giúp bảo vệ chúng thoát khỏi phản ứng miễn dịch của cơ thể chủ. Bên trong tế bào bạch cầu đơn nhân (monocyte) hay bạch cầu hạt (granulocyte), chúng có thể ngăn chặn sự dung hợp của thể thực bào với lysosome, nhờ đó khuẩn này không bị ly giải do phản ứng kháng thể của cơ thể chủ.

Ehrlichia species gây các hội chứng lâm sàng sau: (a) bệnh sốt tuyến (sennetsu fever), (b) bệnh bạch cầu đơn nhân do ehrlichia ở người và (c) bệnh bạch cầu hạt do ehrlichia ở người.

50.10.2.1. Sốt tuyến

Sốt tuyến (sennetsu fever) do *E. sennetsu* gây ra. Trường hợp này thường có mặt của bệnh sốt cấp tính và giống như sốt viêm tuyến bạch cầu (glandular fever). Bệnh hạch bạch huyết cổ tử cung (Cervical lymphadenopathy), chứng tăng lympho bào không điển hình (atypical lymphocytosis) và tăng số lượng các tế bào bạch cầu đơn nhân ngoại biên là những biểu hiện của bệnh này.

50.10.2.2. Bệnh bạch cầu đơn nhân do ehrlichia gây ra ở người

Trường hợp này do *E. chaffeensis* gây ra, khuẩn chủ yếu xâm nhiễm vào bạch cầu đơn. Các triệu chứng xuất hiện ở người gồm đau đầu, khó ở và đau cơ 1 - 3 tuần sau khi bị tíc, ve hay bét có vi khuẩn cắn. Chứng giảm bạch cầu (leukopenia), chứng giảm lượng tiểu cầu (thrombocytopenia) và tăng enzyme gan là những biểu hiện khác. Chỉ có 20% bệnh nhân phát hiện có chứng ban đỏ. Tỷ lệ chết tùy trường hợp thường nhỏ 5% và phát hiện ở những cá thể bị suy giảm miễn dịch và cũng ở những người lớn tuổi.

50.10.2.3. Bệnh bạch cầu hạt do ehrlichia gây ra ở người

Trường hợp này do *E. phagocytophila* và *Ehrlichia ewingii* gây ra, chúng chủ yếu nhiễm vào bạch cầu hạt (granulocyte). Bệnh có đặc điểm sốt có biểu hiện tương tự như biểu hiện của bệnh bạch cầu đơn nhân do ehrlichia gây ra ở người. Trường hợp này có liên quan đến chứng giảm bạch cầu (leukopenia) và chứng giảm lượng tiểu cầu (thrombocytopenia) tương tự như triệu chứng ở bệnh bạch cầu đơn nhân do ehrlichia gây ra ở người.

50.10.3. Dịch tễ học

50.10.3.1. Phân bố về địa lý

Sốt tuyền (sennetsu) là bệnh được truyền qua đường ve, tích, bét, và thường giới hạn ở Nhật Bản. Bệnh bạch cầu đơn do *Ehrlichia* gây ra ở người (human monocytic ehrlichiosis) phân bố chủ yếu ở Đông Nam Á, Trung Đại tây dương và những vùng thuộc Nam - Trung Hoa Kỳ. Đây là những vùng có nhiều loài tích ngôi sao cô đơn *Amblyomma americanum*. Bệnh bạch cầu hạt do *Ehrlichia* gây ra ở người (Human granulocytic ehrlichiosis) phân bố ở các bang Đông - Bắc và Trung Đại tây dương của Hoa Kỳ và ở Châu Âu

50.10.3.2. Môi trường sống

Giống như các rickettsia khác, *Ehrlichia* là ký sinh bắt buộc trong nội bào ở những cá thể bị nhiễm.

50.10.3.3. Nguồn và sự lan truyền

Bệnh do *Ehrlichia* là bệnh qua đường ve, bét. Các động vật này là vật truyền hay ký chủ trung gian cho tất cả các loài *Ehrlichia* gây bệnh ở người và động vật. Ve, tích trắng ở nai và chó thuần dưỡng là nguồn ẩ náu cho *E. chaffeensis* và khuẩn này được lan truyền qua tích có tên khoa học là *A. americanum* (hay tên thường gọi là tích ngôi sao cô đơn). Chó là ký chủ trung gian cho *E. ewingii*. *A. americanum*, *Ehrlichia canis* cũng lan truyền bệnh. Các động vật nhỏ như chuột chân trắng, sóc chuột (chipmunk), ... là nguồn ẩ náu cho *E. phagocytophila*. Các loài *Ixodes* gồm *Ixodes capillaris*, *Ixodes ricinus* và *Ixodes pacificus* là những ký chủ trung gian cho đối tượng gây bệnh này. Dịch tễ học của loài *Ehrlichia* gây bệnh ở người được tóm tắt tại Bảng 50.5.

50.10.4. Phát hiện tại phòng thí nghiệm

Phát hiện tại phòng thí nghiệm phụ thuộc vào việc chứng minh khuẩn gây bệnh bằng kính hiển vi và phân lập bằng nuôi cấy.

50.10.4.1. Phát hiện dưới kính hiển vi

Ehrlichia gây bệnh ở người có thể được phát hiện bằng kính hiển vi. Khi quan sát nhuộm Giemsa trải màng mỏng mẫu máu biểu hiện dạng phôi dâu, một hình thức nội bào của vi khuẩn và được chẩn đoán là bệnh. Tuy nhiên phương pháp này có độ nhạy thấp. Phôi dâu (morulae) chỉ được phát hiện trong ít hơn 10% bệnh nhân bị bệnh human

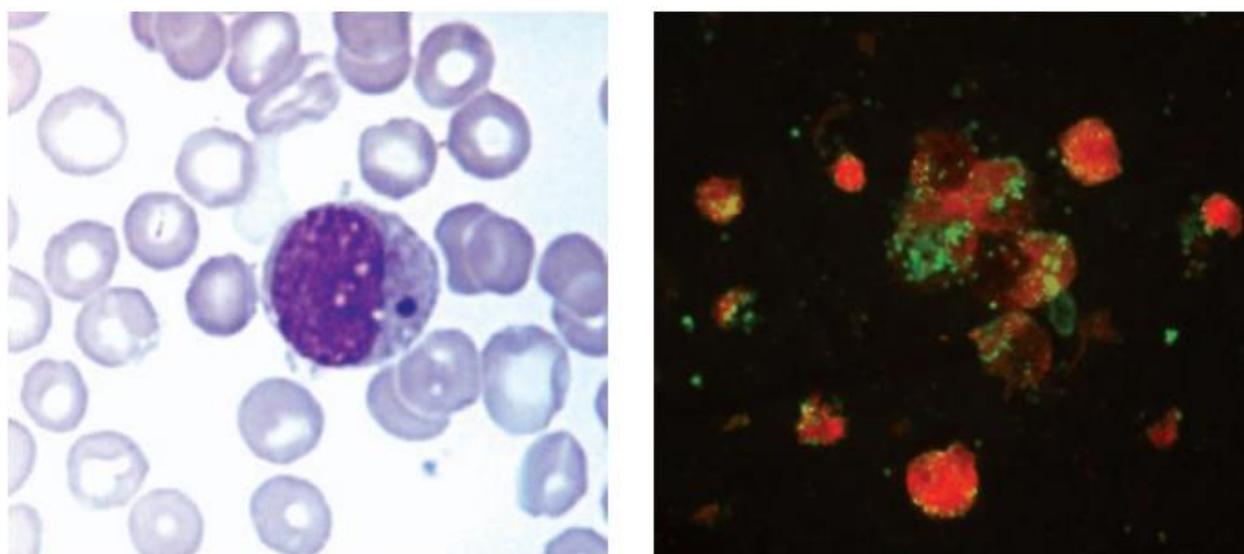
monocytic ehrlichiosis và 20 - 80% bệnh nhân bị bệnh human granulocytic ehrlichiosis.

50.10.4.2. Nuôi cấy

Phân lập *Ehrlichia* thường được sử dụng để chẩn đoán bệnh do *Ehrlichia*.

50.10.4.3. Phát hiện bằng huyết thanh

IFA được sử dụng để chứng kháng thể đặc hiệu trong huyết thanh bằng cách sử dụng kháng nguyên *Ehrlichia* được chuẩn bị từ nuôi cấy tế bào. Giới hạn lớn nhất của thử nghiệm huyết thanh đó là chúng không thể phân biệt được bệnh do *E. ewingii* hay *E. chaffeensis* do hai loài này có kháng nguyên tương đối gần nhau.



Hình 50.4. Ảnh trái 1. Chủng Jaboticabal, *Ehrlichia canis* bên trong đại thực bào dưới kính hiển vi quang học (100×), mẫu lấy từ chó bị nhiễm nhuộm Wright's-Giemsa (nguồn: Dra. Machado, R. Z). Ảnh phải. *Ehrlichia canis* nhuộm kháng thể phát huỳnh quang gián tiếp (IFA) từ trong huyết thanh chó bị nhiễm (400×) (nguồn: Dr. Labruna, M. B).

50.10.4.4. Phương pháp sinh học phân tử

Phương pháp phân tử như mẫu dò DNA và PCR được sử dụng để phát hiện *E. ewingii* và *E. chaffeensis*.

50.10.5. Điều trị

Doxycycline là kháng sinh được lựa chọn để điều trị bệnh do *Ehrlichia* gây ra ở người (human ehrlichiosis). Chloramphenicol và fluoroquinolone là những kháng sinh

không hiệu quả.

50.10.6. Ngăn chặn và kiểm soát

Sử dụng các chất xui đuổi côn trùng, mặc quần áo bảo hộ, ... là những biện pháp ngăn chặn tíc, ve, bét cắn. Chưa có vaccine hiệu quả để chống lại.

50.11. Giống *Coxiella*

Trước đây giống *Coxiella* được phân nhóm cùng với rickettsia là do khuẩn này có các đặc điểm giống với vi khuẩn rickettsia gây bệnh.

Chúng giống với rickettsiae ở chỗ:

- (1). Ăn màu kém khi nhuộm Gram;
- (2). Nhân lên trong tế bào eukaryote và
- (3). Được lan truyền qua động vật chân đốt (arthropod).

Coxiella khác với rickettsiae ở các đặc điểm sau:

- (1). Khuẩn này không được ký chủ trung gian chân đốt lan truyền nhưng được lan truyền theo đường hít vào và nuốt vào;
- (2). Chúng có khả năng kháng được nhiệt khô.

Giống này hiện nay được tách ra khỏi giống rickettsiae và được xếp vào nhóm Protobacteria cùng với các giống khác như *Legionella* và *Francisella*. Điều này là do *Coxiella* có mối quan hệ gần hơn với hai giống này. Giống *Coxiella* gồm loài *C. burnetii* gây sốt Q ở người.

Bảng 50.5. Dịch tễ học của các loài *Ehrlichia* gây bệnh ở người.

Loài	Vật chủ trung gian	Nguồn	Bệnh
<i>Ehrlichia sennetsu</i>	Vật chủ trung gian không phải ve; tiêu thụ cá sống bị nhiễm sán	Chưa biết	Sốt tuyến (Sennetsu)
<i>Ehrlichia chaffeensis</i>	Tíc ngói sao cô đơn	Tíc, ve, bét trắng ở nai và chó thuần dưỡng	Bệnh bạch cầu đơn nhân do <i>Ehrlichia</i> gây ra

<i>Ehrlichia phagocytophila</i>	Tích giống <i>Ixodes</i>	Động vật nhỏ như chuột chân trắng, sóc chuột, ...	Bệnh bạch cầu hạt do <i>Ehrlichia</i> gây ra ở người
<i>Ehrlichia ewingii</i>	Tíc <i>Amblyomma</i>	Chưa biết	Bệnh bạch cầu hạt do <i>Ehrlichia</i> gây ra

50.11.1. *Coxiella burnetii*

C. burnetii là vi khuẩn gây bệnh sốt Q, một bệnh truyền nhiễm từ động vật sang người. Sốt Q được Derrick nghiên cứu đầu tiên vào năm 1935 trong thực nghiệm gây nhiễm trên chuột lang từ máu bệnh nhân bị sốt tương tự như sốt thương hàn (typhus-like fever). Khi đó nguyên nhân gây bệnh thì chưa được biết, nên trường hợp này được xem như chưa biết (query) hay gọi là sốt Q. Tiếp sau đó Burnett đã phân lập được yếu tố gây bệnh là rickettsia, sau đó đối tượng gây bệnh này được đặt tên là *Rickettsia burnetii*. Tại Hoa Kỳ, *Coxiella burnetii* được chứng minh là yếu tố có trong ve, bét và được đặt tên là *Rickettsia diaphorica*. Sau đó cả hai chủng rickettsia này thì hoàn toàn giống nhau. Hiện nay khuẩn này được đặt tên là *C. burnetii* và được phân lại thuộc nhóm Protobacteria.

50.11.2. Đặc điểm của vi khuẩn

50.11.2.1. Hình thái

C. burnetii có những đặc điểm sau:

- (a). Là vi khuẩn nội bào bắt buộc;
- (b). *C. burnetii* là khuẩn đa hình và có kích thước 1 x 0,3 μm ;
- (c). Là vi khuẩn Gram âm, nhưng ăn chất nhuộm kém khi nhuộm Gram.
- (d). Khi được nhuộm bằng Giemsa hay Gimenez, *C. burnetii* ăn chất nhuộm rất tốt, giống như rickettsia khác.

50.11.2.2. Thành phần thành tế bào và cấu trúc kháng nguyên

Coxiella tồn tại hai dạng kháng nguyên đặc trưng: (a) kháng nguyên phase 1 và (b) kháng nguyên phase 2.

(a). Kháng nguyên phase 1: được gọi là kháng nguyên LPS thuộc thành tế bào có cấu trúc là phức hợp carbohydrate. Kháng nguyên này thường ngăn chặn sự tương tác của kháng thể với protein bề mặt. *Coxiella* trong kháng nguyên phase 1 có tính xâm nhiễm

cao. Phase 1 là chất sinh miễn dịch cao và moi ra phản ứng kháng thể cho cả kháng nguyên 1 và kháng nguyên 2.

(b). Kháng nguyên phase 2: trường hợp này xảy ra sau khi cấy chuyển lặp lại vào túi noãn hoàn, theo đó LPS bị biến đổi do phoi nhiễm protein bề mặt với kháng thể. Trong phase này, protein bề mặt phản ứng với kháng thể chủ. *Coxiella* xuất hiện trong phase 2 là dạng ít xâm nhiễm của vi khuẩn.

C. burnetii hoặc phase 1 hoặc phase 2 không biểu hiện bất kỳ sự chia sẻ kháng nguyên nào với rickettsia hoặc kháng nguyên của trực khuẩn *Proteus*.

Vì vậy thử nghiệm Weil - Felix không phải là phương pháp thử hữu dụng để phát hiện *C. burnetii*. Kháng thể này trong huyết thanh của sốt Q thì không phản ứng với kháng nguyên *Proteus* được sử dụng trong thử nghiệm Weil - Felix. Sốt Q ở giai đoạn cấp tính có đặc trưng do sự hiện diện của kháng thể chống lại kháng nguyên phase 2, ngược lại bệnh mạn tính có đặc trưng bởi sự hiện diện của kháng thể chống lại cả hai kháng nguyên phase 1 và phase 2. Lượng kháng thể cao xuất hiện có vai trò cho những thay đổi về bệnh học trong quá trình bệnh. Miễn dịch qua trung gian tế bào liên quan đến sự phục hồi khỏi bệnh.

50.11.2.3. Nuôi cấy

C. burnetii chủ yếu nhiễm vào đại thực bào đơn nhân. Khuẩn này nhân lên trong thể thực bào sinh tan (phagolysosome) của tế bào bị nhiễm. Nó tăng trưởng trong nhiều dòng tế bào và trong túi noãn hoàn (yolk sac).

50.11.2.4. Đặc điểm khác

Coxiella là vi khuẩn gây bệnh kháng được nhiệt và làm khô mạnh nhất. Chúng sẽ không bị tiêu diệt hoàn toàn ở 60°C hoặc trong 1% phenol trong 60 phút. Vì thế thanh trùng Pasteur bằng phương pháp giữ lâu hơn thì không hiệu quả để tiêu diệt khuẩn này, nhưng thanh trùng chớp nhoáng thì hiệu quả để tiêu diệt *C. burnetii*. Khuẩn này sống sót một tháng trong thịt và một năm hoặc nhiều hơn trong phân khô ở 4 °C.

50.11.3. Đặc điểm gây bệnh

C. burnetii gây ra sự xâm nhiễm bằng cách xâm nhập thông qua da bị ăn mòn, niêm mạc, phổi hay tuyến tiêu hóa. Chúng thường tăng trưởng và nhân lên trong môi

trường acid của thể thực bào (phagosome) và tiêu thể (lysosome). Dạng phase 1 của *C. burnetii* được bảo vệ tránh khỏi sự tấn công của kháng thể.

Coxiella tác động lên phổi và valve tim cũng được phát hiện trong đại thực bào trong phổi và trong sùi (vegetation) valve tim. Khuẩn này cũng gây ra những thay đổi u hạt (granulomatous change) trong các cơ quan lưới nội mô (reticuloendothelial organ) như gan, lách, Cơ chế gây bệnh qua trung gian cơ thể chủ được cho là có vai trò quan trọng trong sự phát sinh bệnh của sốt Q.

Hội chứng lâm sàng: *C. burnetii* gây ra sốt Q, sốt này có thể xuất hiện ở dạng cấp tính hoặc mạn tính.

Sốt Q: có thời gian ủ bệnh là 20 ngày. Giai đoạn cấp tính của sốt Q biểu hiện các triệu chứng thành linh như đau đầu nghiêm trọng, sốt cao, ớn lạnh, đau cơ, buồn nôn và nôn mửa. Khuẩn này gây ra nhiễm trùng hô hấp giống hệt như viêm phổi không điển hình. Khuẩn này cũng gây ra chứng to gan lách (hepatosplenomegaly), chứng này phát hiện ở khoảng một nửa bệnh nhân bị sốt Q.

Dạng mạn tính của sốt Q có thời gian ủ bệnh kéo dài dao động từ nhiều tháng đến nhiều năm. Bệnh thường âm ỉ. Chứng viêm nội mạc tâm bán cấp tính làm tổn thương valve tim hoặc valve tim giả là biểu hiện phổ biến nhất của bệnh này. Viêm gan và viêm não và màng não (meningoencephalitis) là những bệnh hiện khác của bệnh này.

Bệnh cấp tính thường không quá phức tạp và bệnh tự giới thời gian kéo dài từ 1 - 2 năm. Các biến chứng của bệnh mạn tính có thể làm tăng tỷ lệ chết lên đến 30 - 60%.

50.11.4. Dịch tễ học

Sốt Q giống như bệnh do rickettsia xâm nhiễm ở người là một bệnh lan truyền từ phân động vật vào người.

50.11.4.1. Phân bố

Bệnh do *C. burnetii* thì phổ biến ở động vật thuần dưỡng nhiều nơi trên thế giới. Theo nghiên cứu về dịch tễ học, *C. burnetii* cũng có trong chim và động vật. Một số trường hợp bệnh ở người do khuẩn này gây ra cũng được báo cáo.

50.11.4.2. Môi trường sống

C. burnetii là vi khuẩn gây bệnh nội bào ở những động vật và người bị nhiễm.

50.11.4.3. Nguồn và sự lan truyền bệnh

Sốt Q là bệnh động vật phân bố khắp nơi trên thế giới. Động vật nuôi như cừu, gia súc, dê, mèo, chó và thỏ là nguồn ấu náu của vi khuẩn gây bệnh. Giống ve *Ixodes* đóng vai trò trong sự lan truyền bệnh này sang động vật gặm nhấm và động vật thuần dưỡng nhằm duy trì bệnh này trong các động vật này. *C. burnetii* được lan truyền theo đường dọc cho thế hệ con theo đường nhiễm của trứng (transovaria). *Coxiella* được tiết ra từ phân và sống sót trong phân khô trong một thời gian dài. Ở động vật bị nhiễm, *Coxiella* được tiết ra từ sữa và được lưu giữ trong các sản phẩm từ sữa. Vi khuẩn này làm ô nhiễm môi trường xung quanh mà động vật sống, nơi vẫn là nguồn tiềm ẩn để lây nhiễm vào người trong nhiều tháng.

Điều đáng lưu ý là: (a). Ve, bét, tíc không đóng vai trò nào trong việc lan truyền sốt Q từ động vật bị nhiễm sang người. (b). Người mắc phải bệnh là do hít vào các giọt sol khí có chứa khuẩn. (c). Người cũng có thể mắc phải bệnh từ sữa bị nhiễm *C. burnetii*. (d). Lan truyền từ người sang người thì không xảy ra.

50.11.5. Phát hiện tại phòng thí nghiệm

C. burnetii có thể được phát hiện bằng cách phân lập vi khuẩn có trong mẫu bệnh phẩm ở chuột lang, chuột thử nghiệm và phôi gà đang phát triển. Tuy nhiên phân lập *C. burnetii* theo những phương pháp này thì không nên nỗ lực vì các quy trình này có nguy cơ về sinh học và cũng không có yêu cầu.

50.11.5.1. Phát hiện bằng huyết thanh

Huyết thanh công cụ chính để phát hiện chẩn đoán sốt Q. Thử nghiệm huyết thanh gồm thử nghiệm miễn dịch huỳnh quang, thử nghiệm cố định bổ thể và ELISA. Tất cả các thử nghiệm này để phát hiện kháng thể IgM hoặc là kháng thể IgG bằng cách sử dụng kháng nguyên phase 1 và 2. Chẩn đoán bằng huyết thanh bệnh Q cấp tính được thực hiện bằng cách (a) chuẩn độ IgG tỷ lệ 1:200 hoặc lớn hơn, hoặc bằng cách chuẩn độ IgM tỷ lệ 1:50 hoặc lớn hơn trong mẫu huyết thanh đơn hoặc (b) tăng gấp 4 lần lượng kháng thể chuẩn độ giữa huyết thanh của người bệnh cấp tính và người phục hồi. Kháng thể IgG hiện diện trong huyết thanh hơn 1 năm ở 90% bệnh nhân, ngược lại kháng thể IgM chỉ hiện diện trong 2 tuần và thử nghiệm sẽ cho kết quả âm tính sau 2 tuần.

Chẩn đoán bằng huyết thanh sốt Q mạn tính được tiến hành là để chứng minh hàm lượng kháng thể cao chống lại kháng nguyên phase 1 và 2. Kháng thể chống lại kháng nguyên phase 1 luôn luôn cao hơn. Không nên sử dụng thử nghiệm Weil - Felix để chẩn đoán sốt Q.

Phát hiện bằng phương pháp sinh học phân tử: sử dụng PCR để phát hiện *C. burnetii* trong các mẫu bệnh phẩm. Tuy nhiên phương pháp này vẫn còn là công cụ nghiên cứu chưa được sử dụng rộng rãi trong ứng dụng phát hiện rickettsia.

50.11.6. Điều trị

Điều trị bằng kháng sinh nhóm tetracycline như doxycycline thì mang lại hiệu quả đối với sốt Q cấp tính. Sử dụng kết hợp giữa tetracycline và cotrimoxazole hay rifampicin trong giai đoạn dài để điều trị viêm màng trong tim bán cấp tính và các bệnh mạn tính khác do *C. burnetii*.

50.11.7. Ngăn chặn và kiểm soát

Biện pháp phòng ngừa sốt Q gồm: (a). Mặc đồ bảo hộ (đeo mặt nạ, găng tay) khi xử lý động vật, (b). Thanh trùng sữa bằng phương pháp Pasteur thay vì thanh trùng chớp nhoáng.