GIANG MAI THẦN KINH, GIANG MAI MẮT VÀ VIÊM GAN GIANG MAI Ở BỆNH NHÂN NHIỄM HIV ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN BỆNH NHIỆT ĐỚI

Du Trọng Đức[1], Nguyễn Thành Tâm[2], Võ Triều Lý[3], Nguyễn Quốc Hưng[2], Nguyễn Thị Như Quỳnh[1], Nguyễn Thành Dũng[2], Nguyễn Lê Như Tùng[2], Hồ Đặng Trung Nghĩa[1]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Báo cáo các trường hợp giang mai thần kinh, giang mai mắt và viêm gan do giang mai ở bệnh nhân nhiễm HIV nhằm giúp các bác sĩ cảnh giác hơn đối với các thể bệnh này trong thực hành lâm sàng.

Đối tượng và phương pháp: 14 bệnh nhân điều trị tại Khoa Nhiễm E, Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới TP. Hồ Chí Minh, được chẩn đoán nhiễm HIV kèm xét nghiệm chẩn đoán giang mai dương tính trong máu. Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca được tiến hành tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới.

Kết quả: Có 14 trường hợp nhiễm HIV được nhận vào nghiên cứu, 14/14 là đồng giới nam (2/14 bệnh nhân có quan hệ tình dục với nam lẫn nữ) với tuổi trung vị là 31. Trong số này, 10/14 trường hợp ở giai đoạn AIDS. Chỉ có 1 trường hợp có tiền sử từng điều trị giang mai trước đây. Về chẩn đoán giang mai: có 4 trường hợp giang mai thần kinh, 1 trường hợp giang mai mắt, 5 trường hợp viêm gan do giang mai, 2 trường hợp mắc đồng thời giang mai thần kinh và giang mai mắt, 2 trường hợp giang mai thần kinh và viêm gan do giang mai. Tất cả 7 trường hợp viêm gan giang mai đều có enzym AST và ALT tăng mức độ vừa với trung vị AST là 152 U/L, trung vị ALT là 85 U/L; trong khi GGT và ALP đều tăng cao, với trung vị GGT là 690 U/L, trung vị ALP là 607 U/L. Vàng da trên lâm sàng (bilirubin toàn phần ≥ 50 µmol/l) hiện diện ở 4/7 trường hợp viêm gan do giang mai và không có trường hợp nào suy tế bào gan. Biến đổi dịch não tủy ở 8 trường hợp giang mai thần kinh: tất cả đều có đạm tăng > 0,4 g/l, cả 8 trường hợp đều có TPHA dịch não tủy dương tính nhưng RPR dịch não tủy chỉ dương tính ở 3/8 trường hợp. Sau điều trị kháng sinh penicillin truyền tĩnh mạch, 6/7 trường hợp viêm gan giang mai đều cải thiện về men gan và bilirubin (ngoại trừ 1 trường hợp bỏ viện). Ngoại trừ 1 trường hợp tử vong ở bệnh nhân mắc đồng thời giang mai thần kinh và lao màng não và 1 trường hợp bỏ viện, 12 trường hợp còn lại đều hồi phục tốt sau điều trị.

Kết luận: Đối với các trường hợp nhiễm HIV có biểu hiện vàng da và/hoặc men gan tăng cao kiểu ứ mật (tăng GGT và ALP) thì giang mai là tác nhân cần được nghĩ đến trong các chẩn đoán phân biệt. Các bệnh nhân nhiễm HIV có nghi ngờ giang mai thần kinh cần được chọc dò tủy sống để thực hiện xét nghiệm VDRL (hoặc RPR) và TPHA trong dịch não tủy nhằm xác định chẩn đoán. Penicillin G truyền tĩnh mạch hiện tại vẫn là kháng sinh hiệu quả trong điều trị giang mai thần kinh, giang mai mắt và viêm gan do giang mai.

Từ khóa: *Giang mai thần kinh, giang mai mắt, viêm gan giang mai, HIV.*

1. Bộ môn Nhiễm, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch
2. Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới TP. Hồ Chí Minh
3. Bộ môn Nhiễm, Trường Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

Ngày nhận bài: *20/7/2022*
Ngày phản biện xong: *15/8/2022*
Ngày duyệt đăng: *15/9/2022*

Người chịu trách nhiệm nội dung khoa học: *Du Trọng Đức, Bộ môn Nhiễm, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch*

Điện thoại: 0868.69.21.75. E-mail: ducdt@pnt.edu.vn

ĐẶT VẤN ĐỀ

Giang mai là bệnh nhiễm khuẩn lây truyền qua đường tình dục, do xoắn khuẩn *Treponema pallidum* gây ra. Tuy là bệnh lý cổ điển nhưng căn bệnh này từng là nỗi khiếp sợ của nhân loại suốt gần 5 thế kỷ. Các tiến bộ của kháng sinh liệu pháp và sự gia tăng các hành vi tình dục an toàn (do sự xuất hiện của đại dịch HIV) trong thập niên 90 của thế kỷ trước đã dẫn đến

giảm đáng kể số ca mắc giang mai ở các nước phương Tây[1]. Tuy vậy, bước sang đầu thế kỷ 21, tỷ lệ mới mắc của bệnh giang mai đã gia tăng trở lại tại nhiều quốc gia phát triển lẫn đang phát triển[2,3,4]. Đáng chú ý là xu hướng gia tăng này tập trung đáng kể ở cộng đồng những người quan hệ tình dục đồng giới nam, có hoặc không kèm theo tình trạng nhiễm HIV[3,4].

Sự tương tác giữa HIV và xoắn khuẩn giang mai cũng góp phần làm phức tạp thêm diễn tiến bệnh, gây khó khăn trong chẩn đoán, đồng thời dẫn đến các biểu hiện lâm sàng không thường gặp so với cộng đồng không nhiễm HIV[5,6]. Trong số này, giang mai thần kinh, giang mai mắt và viêm gan do giang mai là những thể lâm sàng được ghi nhận ngày càng nhiều ở bệnh nhân nhiễm HIV đồng mắc giang mai[5,7]. Do đó, chúng tôi báo cáo các trường hợp giang mai thần kinh, giang mai mắt và viêm gan do giang mai ở bệnh nhân nhiễm HIV nhằm giúp các bác sĩ cảnh giác hơn đối với các thể bệnh này trong thực hành lâm sàng.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhân (BN) điều trị tại Khoa Nhiễm E, Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới TP. Hồ Chí Minh, được chẩn đoán nhiễm HIV kèm xét nghiệm chẩn đoán giang mai dương tính trong máu.

Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới Thành phố Hồ Chí Minh.

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca (case-series study).

Phương pháp tiến hành: Chúng tôi thu nhận toàn bộ các bệnh nhân nhiễm HIV thỏa mãn tiêu chuẩn chẩn đoán giang mai thần kinh và/hoặc giang mai mắt và/hoặc viêm gan giang mai. Các xét nghiệm dịch não tủy (tế bào, sinh hóa, vi sinh), enzym gan, bilirubin, TQ%, xét nghiệm chẩn đoán HIV, số lượng CD4 và ELISA tìm kháng thể kháng giang mai (Syphilis TP) được thực hiện tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới. Xét nghiệm TPHA và RPR trong máu và trong dịch não tủy được thực hiện tại Bệnh viện Da liễu TP. Hồ Chí Minh.

Tiêu chuẩn chẩn đoán

Chẩn đoán giang mai[8]

BN được chẩn đoán xác định khi thỏa mãn 1 trong 2 tiêu chuẩn:

- Tiêu chuẩn 1: RPR máu dương tính và TPHA máu dương tính.

- Tiêu chuẩn 2: Nếu RPR máu âm tính, TPHA máu dương tính và ELISA tìm kháng thể kháng giang mai trong máu dương tính và BN chưa từng điều trị giang mai.

Giang mai thần kinh (neurosyphilis)[9]

BN được chẩn đoán và phân loại là giang mai thần kinh không triệu chứng *(Asymptomatic neurosyphilis)* hoặc giang mai thần kinh có triệu chứng *(Symptomatic Neurosyphilis)* theo tiêu chuẩn như sau:

	Giang mai thần kinh không triệu chứng	Giang mai thần kinh có triệu chứng
Xét nghiệm đặc hiệu giang mai/ máu (TPHA, ELISA)	Dương tính	Dương tính
VDRL hoặc RPR/DNT	Dương tính	Dương tính
Triệu chứng lâm sàng của giang mai thần kinh	Không có	Có
Nếu RPR (VDRL)/DNT âm tính	BN cần có TPHA/DNT dương tính kèm theo: * BN HIV(-): BC/DNT > 5/mm3 hoặc đạm DNT > 0,45 g/l * BN HIV(+) đang dùng ARV, có CD4 < 200 mm3 và HIVRNA dưới ngưỡng: BC/DNT > 5/mm3 * BN HIV(+) chưa dùng ARV hoặc CD4 > 200/mm3 hoặc HIV RNA(+)/máu: BC/DNT > 20/mm3 và CSF-FTA-ABS(+)	BC/DNT > 5/mm3 hoặc đạm DNT > 0,45 g/l

Giang mai mắt (ocular syphilis)[10]

BN có giảm thị lực với kết quả khám chuyên khoa mắt nghi ngờ tình trạng nhiễm trùng ở mắt có liên quan đến giang mai, kèm theo thỏa mãn tiêu chuẩn chẩn đoán giang mai và có cải thiện thị lực sau khi

điều trị kháng sinh đặc hiệu đối với giang mai. Tất cả bệnh nhân giang mai mắt trong nghiên cứu đều được chọc dò tủy sống theo như khuyến cáo của CDC.

Viêm gan giang mai (syphilitic hepatitis)[11]

Chẩn đoán khi thỏa mãn tất cả các tiêu chuẩn sau:

1. Chẩn đoán xác định đang mắc giang mai.

2. Tăng ALP hoặc GGT ít nhất 30% hoặc > 2 lần giới hạn trên của PXN ở thời điểm trước khi dùng kháng sinh.

3. Loại trừ các nguyên nhân viêm gan khác (viêm gan siêu vi, thuốc, rượu, tự miễn và tắc mật cơ học).

4. Cải thiện men gan (giảm > 30% so với trước điều trị) sau khi điều trị kháng sinh như giang mai.

Phương pháp phân tích số liệu

Phân tích số liệu bằng phầm mềm STATA. Các biến số định lượng được mô tả số trung vị và khoảng tứ phân vị (IQR). Các biến số định tính được mô tả bằng tỷ lệ và giá trị phần trăm. So sánh các biến định lượng có phân phối chuẩn bằng phép kiểm *t* và so sánh các biến định lượng có phân phối không chuẩn bằng phép kiểm sắp thứ hạng Wilcoxson (Wilcoxson rank-sum test). Ngưỡng ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

KẾT QUẢ

Chúng tôi nhận vào nghiên cứu tất cả 14 bệnh nhân. Toàn bộ các bệnh nhân này đều có giới tính sinh học là nam. Đặc điểm chung của dân số nghiên cứu như sau:

Bảng 1. Đặc điểm chung của dân số nghiên cứu

Đặc điểm	Tỷ lệ/Số trung vị	Giá trị %/Tứ phân vị
Tuổi (năm)	31	30 - 33
Cơ địa		
MSM	12/14	86%
Bisexual	2/14	14%
Chẩn đoán nhiễm HIV		
Tại lần nhập viện này	8/14	58%
Mới chẩn đoán ≤ 2 tháng	3/14	21%
Chẩn đoán ≥ 3 tháng	3/14	21%
Giai đoạn lâm sàng 4 (AIDS)	10/14	71%
Chưa điều trị thuốc ARV	8/14	58%
Tiền căn từng điều trị giang mai	1/14	7%
Độ dài bệnh sử (ngày)	14	7 - 15
Lympho máu (tế bào/mm3)	760	420 - 1550
Số lượng CD4 (tế bào/mm3)	62	6 - 203
Tử vong	1/14	7%

Nhìn chung, các bệnh nhân trong nghiên cứu có tuổi khá trẻ, với 75% số bệnh nhân dưới 33 tuổi. Phần lớn các bệnh nhân (71%) được chẩn đoán HIV và khởi động điều trị ARV ở giai đoạn muộn của bệnh.

Bảng 2. Kết quả các xét nghiệm chẩn đoán giang mai và tương quan với triệu chứng lâm sàng

Ca lâm sàng	RPR máu	TPHA máu	Syphilis TP (ELISA)	Triệu chứng lâm sàng bệnh giang mai
1	Dương	Dương	ND	Nghi giang mai thần kinh
2	Âm	2+	Dương	Không
3	Dương	Dương	ND	Không
4	1/64	3+	ND	Không
5	1/4	2+	ND	Sẩn giang mai lòng bàn tay, bàn chân
6	1/4	2+	ND	Đào ban
7	Âm	2+	Dương	Không
8	1/8	3+	ND	Không
9	Âm	3+	Dương	Không
10	1+	3+	26,12	Không
11	1/512	3+	21,09	Không
12	1/8	3+	17,92	Không
13	Dương	Dương	ND	Không
14	1/8	3+	16,20	Loét sinh dục

Ghi chú: ND = không thực hiện.

Nhận xét: Số trường hợp có RPR máu âm tính là 3/14 (21%).

Cả ba trường hợp có RPR máu âm tính và TPHA máu dương tính đều chưa từng được chẩn đoán hoặc điều trị giang mai trước đây. Kết quả TPHA máu dương tính của 3 trường hợp này đều được khẳng định lại bằng xét nghiệm ELISA tìm kháng thể kháng giang mai trong máu.

Sau khi thực hiện thêm các xét nghiệm cần thiết, các bệnh nhân được chẩn đoán thể bệnh giang mai như sau:

Bảng 3. Chẩn đoán các thể giang mai

Chẩn đoán	Số ca	Tỷ lệ (%)
Giang mai thần kinh	4/14	29%
Giang mai mắt	1/14	7%
Viêm gan giang mai	5/14	36%
Giang mai thần kinh kèm giang mai mắt	2/14	14%
Giang mai thần kinh kèm viêm gan do giang mai	2/14	14%

Bảng 4. Kết quả dịch não tủy ở các trường hợp giang mai thần kinh và giang mai mắt

Ca lâm sàng	Tế bào	Đạm	Tỷ lệ đường DNT/máu	Lactate DNT	RPR dịch não tủy	TPHA dịch não tủy	Lâm sàng	Chẩn đoán
1	121	0,76	0,37	2,3	WR	3+	Ù tai, chóng mặt	TK
3	83	1,89	0,17	4,7	R1	3+	Sốt, lơ mơ, PCR lao/ DNT(+)	TK kèm lao màng não
4	6	0,88	0,69	2,13	Âm	2+	Đau đầu	TK
6	2	0,5	0,52	1,8	Âm	3+	Đau đầu	TK
9	23	1,86	0,2	2,9	Âm	2+	Đau đầu kéo dài, nôn, cổ gượng	TK
10	5	1,146	0,66	2,19	Âm	3+	Đau đầu, mờ mắt	TK + M
11	1	0,293	0,54	1,7	Âm	2+	Mờ mắt	M
13	63	0,907	0,62	1,77	Âm	2+	Mờ mắt	TK + M
14	1	0,498	0,55	1,38	WR	2+	Không triệu chứng thần kinh	TK

Ghi chú: TK = Giang mai thần kinh, M= Giang mai mắt.

Nhận xét: Ngoại trừ 1 trường hợp giang mai mắt đơn thuần, tất cả các trường hợp giang mai thần kinh (có hoặc không kèm theo giang mai mắt) đều có đạm DNT tăng > 0,4 g/l. Các trường hợp giang mai thần kinh có hoặc không kèm theo giang mai mắt có BC/DNT tăng nhẹ > 5 tế bào/mm^3 và thường < 100 tế bào/mm^3.

Trong số các trường hợp giang mai thần kinh, có 3 trường hợp (ca lâm sàng số 1, 3 và 9) biến đổi DNT khá giống với DNT của lao màng não hoặc viêm màng não nấm (bạch cầu DNT tăng với bạch cầu đơn nhân ưu thế, đường DNT < ½ đường máu cùng lúc chọc dò tủy sống). Trong 3 trường hợp này có 1 trường hợp đồng mắc với lao màng não (PCR lao/DNT dương tính), sau đó bệnh diễn tiến nặng dần, mê sâu nên thân nhân xin xuất viện.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận được 7/14 bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn viêm gan do giang mai (gồm 5 ca viêm gan do giang mai và 2 ca viêm gan do giang mai kèm giang mai thần kinh). Tất cả 7 trường hợp viêm gan do giang mai đều có men gan tăng kiểu ứ mật (tăng ưu thế GGT và ALP hơn so với AST, ALT), có 4/7 trường hợp vàng da trên lâm sàng (bilirubin toàn phần > 50 umol/l) và không có trường hợp nào suy tế bào gan. Ngoại trừ một trường hợp không được điều trị theo phác đồ điều trị giang mai do bệnh nhân xuất viện theo yêu cầu, 6 trường hợp viêm gan giang mai còn lại đều được điều trị với kháng sinh penicillin G truyền tĩnh mạch trong 14 ngày.

Bảng 5. Kết quả men gan và xét nghiệm chức năng gan trước và sau điều trị đặc hiệu ở các trường hợp viêm gan do giang mai

	Trước điều trị	Sau điều trị	Giá trị p*
AST (U/L)	152 (55 - 167)	34 (32 - 42)	0,04
ALT (U/L)	85 (80 - 112)	32 (29 - 33)	0,05
GGT (U/L)	690 (309 - 849)	312 (195 - 385)	0,04
ALP (U/L)	607 (356 - 1636)	321 (180 - 474)	0,04
Bilirubin toàn phần (umol/l)	76,7 (27,7-105,9)	21,1 (21 - 34,4)	0,07
TQ (%)	83 (75-86,5)	95 (90 - 100)	0,06

(*) test Wilcoxon bắt cặp.

Nhận xét: Các trường hợp viêm gan do giang mai đều cải thiện đáng kể men gan và bilirubin toàn phần sau 14 ngày điều trị với kháng sinh penicillin G truyền tĩnh mạch.

Bảng 6. Các bệnh nhiễm trùng và/hoặc nhiễm trùng cơ hội đồng mắc ở BN giang mai

Ca lâm sàng	Lympho máu	Số lượng CD4	Thời gian điều trị ARV	Chẩn đoán thể bệnh giang mai	Bệnh nhiễm trùng/ nhiễm trùng cơ hội
1	2580	ND	2 tuần	TK	Không
2	760	10	Chưa điều trị	VG	Nhiễm khuẩn huyết
3	320	ND	10 năm (nghi kháng thuốc)	TK	Lao màng não/theo dõi thất bại điều trị ARV
4	1620	450	17 tháng	TK + VG	Không
5	670	4	Chưa điều trị	VG	Nấm miệng
6	420	ND	Chưa điều trị	TK + VG	Nấm miệng
7	9644	647	2 tháng	VG	Nhiễm khuẩn huyết
8	280	ND	10 ngày	VG	Nhiễm khuẩn huyết
9	1550	208	10 tháng	TK	Viêm màng não nấm điều trị giai đoạn củng cố
10	180	3	Chưa điều trị	TK +M	COVID-19, Zona mặt
11	650	34	Chưa điều trị	M	Nấm miệng
12	120	4	Chưa điều trị	VG	Nhiễm nấm huyết Talaromyces marneffei
13	1280	188	Chưa điều trị	TK + M	Viêm phổi PCP
14	1130	90	Chưa điều trị	TK	Herpes sinh dục

Ghi chú: TK = Giang mai thần kinh, VG = Viêm gan giang mai, M = Giang mai mắt, ND = Không thực hiện.

BÀN LUẬN

Chúng tôi thu nhận được tổng cộng 14 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, với tuổi trung vị là 31 (tứ phân vị 30 - 33). Trong số này, 71% (10/14) bệnh nhân nhiễm HIV giai đoạn AIDS và 58% (8/14) bệnh nhân chưa được điều trị ARV. Kết quả này khá tương đồng với một báo cáo khác trước đó tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới TP. Hồ Chí Minh. Trong nghiên cứu cắt ngang từ tháng 5 đến tháng 7/2020, tác giả Nguyễn Lê Như Tùng ghi nhận 428 bệnh nhân nhiễm HIV nhập viện, với tỷ lệ bệnh nhân ở giai đoạn AIDS là 65,4%[12].

Những kết quả này cho thấy tại các tỉnh thành phía Nam, trong số các bệnh nhân nhiễm HIV nhập viện, số bệnh nhân chẩn đoán ở giai đoạn muộn vẫn còn chiếm tỷ lệ khá cao. Tất cả 14 bệnh nhân trong nghiên cứu có hành vi nguy cơ nhiễm HIV là quan hệ tình dục không an toàn (12 trường hợp QHTD với nam và 2 trường hợp QHTD với cả nam lẫn nữ). Tỷ lệ cao các BN đồng giới nam nhiễm HIV hiện diện trong nghiên cứu này tương đồng với thống kê quốc gia về sự gia tăng đáng kể tỷ lệ nhiễm HIV ở nhóm nam quan hệ đồng giới[13]. Ngoài ra, 100% (14/14) bệnh nhân mắc giang mai được thu nhận vào nghiên cứu là

đối tượng nam QHTD đồng giới, cho thấy đây chính là nhóm đối tượng nguy cơ rất cao mắc HIV và cả các bệnh lây truyền qua đường tình dục khác. Kết quả này cũng phản ánh xu hướng được ghi nhận trong y văn gần đây khi bệnh giang mai đã tái xuất hiện trở lại ở nhiều nước trên thế giới với sự gia tăng ưu thế các ca mới mắc ở nhóm nam QHTD đồng giới [2,3,4].

Số trường hợp được chẩn đoán xác định là giang mai (chưa điều trị) nhưng có kết quả RPR âm tính trong máu chiếm 21% (3/14) tổng số BN trong nghiên cứu. Cả 3 trường hợp này đều được khẳng định kết quả TPHA máu dương tính bằng xét nghiệm ELISA tìm kháng thể kháng giang mai (Syphilis TP). Xét nghiệm TPHA và Syphilis TP máu đều dương mạnh ở 3 trường hợp có RPR âm tính gợi ý đây có thể là hiện tượng prozone. Đây là hiện tượng xét nghiệm RPR máu âm tính giả khi tải lượng kháng thể quá cao và lượng kháng nguyên để gắn kết với kháng thể đã bão hòa, do đó làm cản trở sự hình thành phức hợp kháng nguyên - kháng thể[14]. Kết quả sẽ chuyển sang dương tính nếu thực hiện lại xét nghiệm với bệnh phẩm được pha loãng nhiều hơn. Y văn ghi nhận hiện tượng này có thể gặp ở BN giang mai nhiễm HIV lẫn không nhiễm HIV. Một số nghiên cứu báo cáo tỷ lệ hiện tượng prozone dao động 0,06% đến 0,83% với quần thể không rõ tình trạng nhiễm HIV[15] hoặc quần thể có xét nghiệm HIV âm tính[16]. Đáng chú ý là hiện tượng prozone dẫn đến kết quả âm tính giả được ghi nhận lên đến 9,7% (9/31) trong một nghiên cứu ở đối tượng đồng nhiễm HIV và giang mai[17]. Do vậy, chúng tôi tán thành với quan điểm của một số tác giả đề nghị rằng: Chiến lược tầm soát giang mai theo quy trình đảo ngược, khởi đầu với xét nghiệm đặc hiệu như TPHA hoặc ELISA, sau đó khẳng định lại kết quả bằng các xét nghiệm không đặc hiệu như RPR máu sẽ giúp tránh bỏ sót chẩn đoán[16]. Một nghiên cứu tại Hàn Quốc cho thấy, quy trình chẩn đoán đảo ngược (khởi đầu với xét nghiệm giang mai đặc hiệu trong máu) giúp tránh bỏ sót chẩn đoán hơn so với quy trình truyền thống (khởi đầu với xét nghiệm RPR máu), đặc biệt ở các trường hợp giang mai tiềm ẩn[18].

Tỷ lệ giang mai thần kinh trong nghiên cứu này là 8/14 trường hợp, chiếm tỷ lệ nhiều nhất (57%) so với các thể lâm sàng khác. Đây là thể lâm sàng đặc biệt của bệnh giang mai, với đặc trưng là sự xâm nhập của xoắn khuẩn *Treponema pallidum* vào hệ thần kinh trung ương. Trước thời điểm xuất hiện đại dịch HIV, giang mai thần kinh thường được báo cáo ở các trường hợp mắc giang mai nhiều năm nhưng không được điều trị. Từ khi xuất hiện đại dịch HIV, tương tác giữa vi rút HIV và xoắn khuẩn *Treponema pallidum* đã ít nhiều làm thay đổi diễn tiến và biểu hiện lâm sàng của bệnh giang mai. Ngày càng nhiều trường hợp giang mai thần kinh được báo cáo ở người nhiễm HIV[19,20], thậm chí cả ở giai đoạn sớm của bệnh giang mai[6]. Tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán giang mai thần kinh (theo hướng dẫn của CDC và nhiều hiệp hội khác) là VDRL dương tính trong DNT. Tuy có độ đặc hiệu cao trong chẩn đoán giang mai thần kinh nhưng độ nhạy của VDRL/ dịch não tủy không cao, dao động từ 30 - 70%[9]. Do vậy, VDRL dịch não tủy âm tính không cho phép loại trừ chẩn đoán giang mai thần kinh[9]. Mặt khác, ngoại trừ Hoa Kỳ, xét nghiệm VDRL không sẵn có ở nhiều quốc gia khác (kể cả ở Việt Nam). Chính vì vậy, một xét nghiệm có bản chất tương tự là RPR dịch não tủy thường được sử dụng thay cho VDRL để chẩn đoán xác định giang mai thần kinh. So sánh với VDRL dịch não tủy, RPR dịch não tủy có độ nhạy thấp hơn (51,5% so với 66,7%) trong chẩn đoán giang mai thần kinh có triệu chứng[21]. Điều này giải thích tại sao trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 3/8 (38%) trường hợp giang mai thần kinh có kết quả RPR dịch não tủy dương tính. Xét nghiệm FTA-ABS trong DNT (nhằm tìm kháng thể đặc hiệu bất động xoắn khuẩn giang mai) là xét nghiệm có độ nhạy cao trong chẩn đoán giang mai thần kinh[22] nhưng nhược điểm là đòi hỏi phải có kính hiển vi huỳnh quang. Bên cạnh đó, xét nghiệm này hiện không sẵn có tại Việt Nam. Nhằm tránh bỏ sót chẩn đoán giang mai thần kinh, vào năm 2018 CDC đã đề xuất "*chẩn đoán có thể*"[23]. Chẩn đoán có thể của giang mai thần kinh đặt ra khi BN có triệu chứng lâm sàng phù hợp giang mai thần kinh (viêm màng não có thể kèm theo liệt dây thần kinh sọ hoặc không, bệnh lý mạch máu của màng não, sa sút trí tuệ, liệt tứ chi, bệnh Tabes, động kinh, rối loạn tâm

thần, bất thường thị giác, bất thường thính lực) và có xét nghiệm giang mai (RPR và TPPA) dương tính trong máu kèm theo tăng bạch cầu DNT (> 5/mm^3) và/hoặc tăng đạm DNT (> 0,5 g/l) và các biến đổi này không được giải thích bằng bất kỳ nguyên nhân nào khác. So với "tiêu chuẩn có thể" trong chẩn đoán giang mai thần kinh ở hướng dẫn năm 2014 của CDC thì tiêu chuẩn năm 2018 có độ đặc hiệu cao hơn[24]. Các xét nghiệm giang mai đặc hiệu trong DNT như TPPA hoặc TPHA được cho là có độ nhạy cao nhưng lại không đặc hiệu. Một số nghiên cứu gần đây cho thấy, chọn điểm cắt ở hiệu giá cao của TPHA (TPPA) dịch não tủy sẽ góp phần gia tăng độ đặc hiệu trong chẩn đoán giang mai thần kinh. Ở ngưỡng TPHA dịch não tủy ≥ 1/320 và ≥ 1/640, tương ứng sẽ có 86,3% và 93,9% các trường hợp này sẽ có VDRL dịch não tủy dương tính [22]. Độ đặc hiệu cho chẩn đoán giang mai thần kinh sẽ gia tăng khi chọn lựa ngưỡng cắt TPHA (TPPA) dịch não tủy ở mức ≥ 1/320 vì các trường hợp này kháng thể đặc hiệu chống giang mai hiện diện ở mức độ cao trong dịch não tủy phản ánh hiện tượng tổng hợp nội sọ hơn là sự xâm nhập thụ động của kháng thể IgG qua hàng rào máu não[22,25]. Trong nghiên cứu này, cả 3 trường hợp chẩn đoán xác định giang mai thần kinh (RPR dịch não tủy dương tính) đều có TPHA dịch não tủy ở mức 3+ (1/320). Đối với các trường hợp "chẩn đoán có thể" giang mai thần kinh trong nghiên cứu, có 2/5 trường hợp có TPHA dịch não tủy dương tính ở mức 3+; 3/5 trường hợp còn lại thỏa mãn tiêu chuẩn của CDC năm 2018 với sự gia tăng bạch cầu và/hoặc đạm trong DNT kèm theo không có nguyên nhân nào khác ngoài giang mai giải thích được các biến đổi bất thường này.

Giang mai cũng là một căn nguyên quan trọng gây giảm thị lực ở các bệnh nhân nhiễm HIV. Tỷ lệ giang mai mắt cũng được ghi nhận ngày càng gia tăng ở nhiều nơi trên thế giới. Tuy vậy, chẩn đoán giang mai mắt tương đối khó vì giảm thị lực ở bệnh nhân nhiễm HIV có thể do nhiều nguyên nhân khác nhau (ví dụ viêm võng mạc do CMV, Zona mắt do VZV hoặc biến chứng của tăng áp lực nội sọ ở bệnh nhân viêm màng não nấm do *Cryptococcus neoformans*…). Ba trường hợp giang mai mắt trong nghiên cứu này có 2 trường hợp được chẩn đoán viêm màng bồ đào ở chuyên khoa mắt, 1 trường hợp không có kết quả khám mắt rõ ràng (do trong tình trạng cách ly vì COVID-19). Cả 3 trường hợp đều có xét nghiệm giang mai hoạt động (RPR và TPHA máu đều dương tính). Chỉ có 2/3 (66,7%) trường hợp giang mai mắt có bất thường dịch não tủy thỏa mãn tiêu chuẩn chẩn đoán giang mai thần kinh. Kết quả này tương tự như ghi nhận trong y văn khi chỉ có 25% - 69,7% các trường hợp giang mai mắt có biến đổi bất thường dịch não tủy[26]. Hai trong 3 trường hợp giang mai mắt trong nghiên cứu này hồi phục thị lực tốt, 1 trường hợp chỉ hồi phục thị lực một phần (trường hợp này điều trị muộn do cách ly vì mắc kèm COVID-19).

Viêm gan do giang mai là thể lâm sàng chiếm tỷ lệ cao thứ 2 ở các bệnh nhân trong nghiên cứu này, với tỷ lệ lên đến 50% (7/14). Toàn bộ các trường hợp viêm gan do giang mai đều thỏa mãn tiêu chuẩn chẩn đoán và có biến đổi enzyme gan kiểu tắc mật (với GGT và ALP cùng tăng cao và tăng ưu thế hơn so với AST, ALT). Sau khi loại trừ các nguyên nhân gây viêm gan tắc mật khác (tắc mật cơ học, viêm gan do Cotrim, INH hoặc Eavifrenz), sự cải thiện đáng kể men gan và bilirubin máu sau điều trị ở các bệnh nhân này chứng tỏ đáp ứng điều trị tốt[27]. Do vậy, trong thực hành lâm sàng, chúng ta cần lưu ý xem xét chẩn đoán viêm gan do giang mai ở các trường hợp bệnh nhân nhiễm HIV có biểu hiện vàng da và/hoặc tăng men gan kiểu ứ mật[27].

Sự hiện diện đồng thời nhiều bệnh lý nhiễm trùng và nhiễm trùng cơ hội khác ở các trường hợp mắc giang mai cùng với tỷ lệ cao các bệnh nhân được chẩn đoán HIV ở giai đoạn lâm sàng muộn và biểu hiện lâm sàng đa dạng của giang mai là lời cảnh báo chúng ta cần quan tâm tới giang mai ở các trường hợp nhiễm HIV, đặc biệt là các đối tượng đồng giới nam. Ngoại trừ 1 trường hợp tử vong do đồng mắc giang mai thần kinh kèm lao màng não và 1 trường hợp viêm gan do giang mai xin xuất viện theo yêu cầu, 12 trường hợp còn lại sau khi điều trị penicillin G truyền tĩnh mạch đủ 14 ngày đều được giới thiệu đến chuyên khoa da liễu để tiếp tục điều

trị với benzathin penicillin tiêm bắp. Tất cả các bệnh nhân hồi phục đều được tư vấn về nguy cơ tái phát và tái nhiễm giang mai.

Hạn chế của nghiên cứu này là cỡ mẫu nhỏ nên có thể chúng tôi chưa đánh giá được hết toàn diện các biểu hiện lâm sàng cũng như gánh nặng của bệnh giang mai ở các đối tượng nhiễm HIV. Do rào cản về chi phí nên không có trường hợp giang mai thần kinh nào được chụp MRI sọ não nhằm phát hiện các tổn thương nhu mô não của giang mai thần kinh như y văn ghi nhận. Chúng tôi cũng chưa có điều kiện để theo dõi đáp ứng huyết thanh học (RPR máu) ở các bệnh nhân trong nghiên cứu để đánh giá tái nhiễm và/hoặc tái phát.

KẾT LUẬN

Đối với các trường hợp nhiễm HIV có biểu hiện vàng da và/hoặc men gan tăng cao kiểu ứ mật (tăng GGT và ALP), giang mai là tác nhân cần được nghĩ đến trong các chẩn đoán phân biệt. Các bệnh nhân nhiễm HIV có nghi ngờ giang mai thần kinh cần được chọc dò tủy sống để thực hiện xét nghiệm VDRL (hoặc RPR) và TPHA trong dịch não tủy nhằm xác định chẩn đoán. Penicillin G truyền tĩnh mạch hiện tại vẫn là kháng sinh hiệu quả trong điều trị giang mai thần kinh, giang mai mắt và viêm gan do giang mai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2013) Sexually transmitted disease surveillance 2013.
2. Schmidt, R., Carson, P. J., & Jansen, R. J. (2019). Resurgence of Syphilis in the United States: An Assessment of Contributing Factors. Infectious Diseases: Research and Treatment, Volume 12:1-9, doi:10.1177/1178633719883282.
3. Thomas Lemmet, Laurent Cotte,Clotilde Allavena, Thomas Huleux, Claudine Duvivier, Hélène Laroche, André Cabie, Pascal Pugliese, Thomas Jovelin, Marine Maurel, Cyrille Delpierre, David Rey (2022). High syphilis prevalence and incidence in people living with HIV and Preexposure Prophylaxis users: A retrospective review in the French Dat'AIDS cohort. PLoS ONE 17(5):e0268670, doi:10.1371/journal.pone.0268670.
4. Jin Young Ahn, David Boettiger, Sasisopin Kiertiburanakul, Tuti Parwati Merati, Bui Vu Huy, Wing Wai Wong, Rossana Ditangco, Man Po Lee, Shinichi Oka, Nicolas Durier, Jun Yong Choi et al. (2016). Incidence of syphilis seroconversion among HIV-infected persons in Asia: results from the TREAT Asia HIV Observational Database. Journal of the International AIDS Society.19:20965.
5. WA.Lynn, S Lightma (2004). Syphilis and HIV: a dangerous combination. The Lancet infectious disease. Volume 4, Issue 7, July 2004, Pages 456-466.
6. Gilles Pialoux, Sophie Vimont, Antoine Moulignier, Marion Buteux, Bruno Abraham, Philippe Bonnard (2008). Effect of HIV infection on the course of syphilis. AIDS Review; 10(2):85-92.
7. Kirsten Salado-Rasmussen, Maria Wessman, Susan A Cowan, Jan Gerstoft, Terese Lea Katzenstein (2018). Syphilitic hepatitis and neurosyphilis: an observational study of Danish HIV-infected individuals during a 13-year period. BMJ Sexually transmitted infections, Volume 95, issue 6, doi: 10.1136/sextrans-2018-053921.
8. Pastuszczak M, Wojas-Pecl A (2013). Current standard for diagnosis and treatment of syphilis: section of some practical issues, based on the European (IUSTI) and U.S.(CDC) guidelines. Postepy Dermatol Alergol, 30: 203-10.
9. Christina Marra (2015). Neurosyphilis. Continuum; 21(6 Neuroinfectious Disease): 1714-28. doi: 10.1212/CON.0000000000000250.
10. Sophie L. Woolston, Shireesha Dhanireddy, Jeanne Marrazzo (2016). Occular syphilis: a Clinical Review. Curr Infect Dis Rep, 18:36. doi: 10.1007/s11908-016-0542-9.

11. CJ Mullick, AP Liappis, DA Benator, AD Roberts, DM Parenti, GL Simon (2004). Syphilitic hepatitis in HIV-infected patients: a report of 7 cases and review of the literature. Clinical Infectious Diseases; 39(10):e100-5. doi: 10.1086/425501.
12. Nguyễn Lê Như Tùng (2020). Tình hình bệnh nhân nhiễm HIV điều trị nội trú tại Bệnh viện Bệnh nhiệt đới từ tháng 5 đến tháng 7/2020. Báo cáo Hội nghị Truyền nhiễm TP. Hồ Chí Minh mở rộng lần 2.
13. Cục Phòng chống HIV/AIDS - Bộ Y tế Việt Nam (2002). Link: https://vaac.gov.vn/bao-dong-lay-nhiem-hiv-o-nhom-nam-quan-he-tinh-duc-dong-gioi-tang-nhanh-o-viet-nam.html.
14. Larsen SA, Steiner BM, Rudolp AH (1995). Laboratory diagnosis and interpretation of test for syphilis. Clin Microbiol Rev; 8: 1-21.
15. Jeffrey J. Post, Candice Khor, Virginia Furner, Don E. Smith, L. Ross Whybin, Peter W. Robertson (2012). Case report and evaluation of the frequency of the prozone phenomenon in syphilis serology - an infrequent but important laboratory phenomenon. Sexual Health; 9(5) 488-490 https://doi.org/10.1071/SH11156.
16. Li-Li Liu, Li-Rong Lin, Man-Li Tong, Hui-Lin Zhang, Song-Jie Huang, Yu-Yan Chen, Xiao-Jing Guo, Ya Xi, Long Liu, Fu-Yi Chen, Ya-Feng Zhang, Qiao Zhang, Tian-Ci Yang (2014). Incidence and Risk Factors for the Prozone Phenomenon in Serologic Testing for Syphilis in a Large Cohort. Clinical Infectious Diseases, Volume 59, Issue 3, Pages 384–389, https://doi.org/10.1093/cid/ciu325.
17. Nnoruka EN, Ezeoke ACJ (2005). Evaluation of syphilis in patients with HIV infection in Nigeria. Trop Med Int Health; 10:58-64. Doi:10.1111/j.1365-3156.2004.01344x.
18. Eun-Hee Nah, Seon Cho, Suyoung Kim, Han-Ik Cho, Jong-Yil Chai (2017). Comparison of Traditional and Reverse Syphilis Screening Algorithms in Medical Health Checkups. Annals of Laboratory Medicine 2017; 37(6): 511-515. Doi:10.3343/alm.2017.37.6.511.
19. Khalid G.Ghanem, Richard D.Moore, Anne M.Rompalo, Emily J. Erbelding et al (2009). Lumbar puncture in HIV-infected patients with syphilis and no neurologic symptoms. Clinical Infectious Diseases; 48(6):816-821.
20. V Merins, K Hahn (2015). Syphilis and neurosyphilis: HIV-coinfection and value of diagnostic parameters in cerebrospinal fluid. European Journal of Medical Research; 20:81. doi: 10.1186/s40001-015-0175-8.
21. Christina M. Marra, Lauren C. Tantalo, Clare L. Maxwell, Emily L. Ho, Sharon K. Sahi, Trudy Jones (2012). The rapid plama reagin test cannot replace the Venereal Disease Research Laboratory test or neurosyphilis diagnosis. Sex Transm Dis; 39(6): 453-457.
22. Christina M. Marra, Clare L. Maxwell, Shelia B. Dunaway, Sharon K. Sahi, Lauren C. Tantalo (2017). Cerebrospinal Fluid Treponema pallidum Particle Agglutination Assay for Neurosyphilis Diagnosis. Journal of Clinical Microbiology; 55(6): 1865-1870.
23. Center for Diesease Control (2018).Syphilis (Treponema pallidum) 2018 Case Definition. Available from: https://ndc.services.cdc.gov/case-definitions/syphilis-2018/.
24. Prashanth S. Ramachandran, Rob W. Baird, Peter Markey, Sally Singleton, Michael Lowe, Bart J. Currie, James N. Burrow, Ric N. Price (2020). Neurosyphilis: Still prevalent and overlooked in an at risk population. PLoS ONE 15(10): e0238617. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238617.

25. Nadezhda Levchik, Marina Ponomareva, Vera Surganova, Natalia Zilberberg, Nikolai Kungurov (2013). Criteria for the diagnosis of neurosyphilis in cerebrospinal fluid: relationships with intrathecal immunoglobulin synthesis and blood-cerebrospinal fluid barrier dysfunction. Sex Transm Dis; 40(12):917-22.
26. Rafael de Pinho Queiroz, Derrick P. Smit, Remco P.H. Peters, Daniel Vitor Vasconcelos-Santos (2020). Double Trouble: Challenges in the Diagnosis and Management of Ocular Syphilis in HIV-infected Individuals. Ocular Immunology and Inflammation; Volume 28, Issue 7.
27. Lisa Malincarne, Maria Bruna Pasticci, Giorgia Angeli, Franco Baldelli, Giuseppe Vittorio De Socio (2013). Syphilis as a diagnosis of liver abnormalities in HIV. Scand J Infect Dis;45(9):703-5.

NEUROSYPHILIS, OCULAR SYPHILIS, AND SYPHILITIC HEPATITIS IN HIV PATIENTS AT HOSPITAL FOR TROPICAL DISEASES

Summary

Introduction: The incidence of syphilis was low in the last decade of the 20th century; however, it has been on the increase since the early 21st century with the outbreak of the HIV epidemic among gay, bisexual and other men who have sex with men (MSM). The interaction between HIV and syphilis spirochetes also complicates the course of the disease, making it difficult to diagnose, and leading to uncommon clinical manifestations compared to the non-HIVpopulation. We report cases of neurosyphilis, ocular syphilis, and syphilitic hepatitis in HIVpatients to help physicians be more alert to these forms in clinical practice.

Methods: A descriptivecase-series study was conducted at the Hospital for Tropical Diseases.

Results: There were 14 cases of HIV infection included in the study, all of whom were gay men (2/14 patients having sex with men and women) with a median age of 31. Among these, 10/14 cases were in the AIDS stage. Only 1 case had a history of previous treatment for syphilis. Regarding diagnosis of syphilis, there were 4 cases of neurosyphilis, 1 case of ocular syphilis, 5 cases of syphilitic hepatitis, 2 cases of concurrent neurosyphilis and ocular syphilis, and 2 cases of concurrent neurosyphilis and syphilitic hepatitis. The level of AST and ALT had moderately increased among all 7 cases of syphilitic hepatitis, with median AST 152 U/l, median ALT 85 U/L; while GGT and ALP both increased significantly, with median GGT being 690 U/L, median ALP being 607 U/L. Clinical jaundice (total bilirubin ≥ 50 umol/l) was present in 4/7 cases of syphilitic hepatitis, and there was no case of acute liver failure. CSF changed in 8 cases of neurosyphilis, all of whomhad protein increase > 0.4 g/l, and all these8 patientstested positive for CSF TPHA, but CSF RPR was positive only in 3/8 cases. After penicillin antibiotic treatment, 6/7 cases of syphilis hepatitis improved in liver enzymes and bilirubin (except for 1 case dropping out of treatment). To sum up, except for 1 case of death with concurrent neurosyphilis and tuberculous meningitis and 1 case dropping out of treatment, the remaining 12 patients fully recoveredafter treatment.

Conclusions: For HIV patients with jaundice and/or cholestatic liver enzyme elevation (increased GGT and ALP), syphilis should be taken into consideration. HIVpatients with suspected neurosyphilis should undergo a lumbar puncture to perform VDRL (or RPR) and CSF TPHA test to confirm the diagnosis. Nowadays, intravenous penicillin G is still an effective antibiotic in treating neurosyphilis, ocular syphilis, and syphilitichepatitis.