

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ QUỐC PHÒNG

HỌC VIỆN QUÂN Y

HỒ ĐĂNG MƯỜI

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN
LÂM SÀNG VÀ BIẾN THỂ MỘT SỐ GEN Ở
TRẺ MẮC ĐỘNG KINH KHÁNG THUỐC**

Ngành: Khoa học Thần kinh

Mã số: 9 72 01 58

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HÀ NỘI - 2024

CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI HỌC VIỆN QUÂN Y

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS Nguyễn Đức Thuận
2. PGS.TS Nguyễn Đăng Tôn

Phản biện 1: PGS.TS Võ Hồng Khôi

Phản biện 2: PGS.TS Trần Đức Phần

Phản biện 3: PGS.TS. Nhữ Đình Sơn

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp trường
vào hồi: giờ ngày tháng năm

Có thể tìm hiểu luận án tại:

1. Thư viện Quốc Gia
2. Thư viện Học viện Quân y

ĐẶT VẤN ĐỀ

Động kinh kháng thuốc chiếm khoảng 30% tỉ lệ động kinh chung và được xem là một thách thức lớn đối với các nhà nghiên cứu và bác sĩ lâm sàng, không chỉ ảnh hưởng nghiêm trọng đến chất lượng cuộc sống cá nhân mà còn gây ra gánh nặng kinh tế lớn cho gia đình và xã hội. Ngày nay, các phương thức chẩn đoán di truyền đã mở ra tầm nhìn mới về tính phức tạp trong di truyền đồng thời nâng cao hiệu quả chẩn đoán động kinh tăng từ 10% lên đến 30-40%. Việc kết hợp đặc điểm lâm sàng, tính đa hình gen giúp xác định yếu tố nguy cơ kháng thuốc có giá trị cao là vấn đề quan trọng mà bác sĩ lâm sàng luôn quan tâm và đặt ra khi tiếp cận ban đầu một trẻ mắc động kinh.

Tại Việt Nam, trong những năm gần đây có nhiều công trình nghiên cứu về động kinh kháng thuốc ở trẻ em đã được công bố song các nghiên cứu phân tích di truyền vẫn còn rất hạn chế. Với mong muốn xác định yếu tố nguy cơ trên cơ sở lâm sàng, cận lâm sàng và tính đa hình một số gen phổ biến liên quan đến động kinh kháng thuốc bao gồm: *SCN1A*, *ABCB1*, *GABRA1* trên 6 SNP bằng phương pháp giải trình tự Sanger, kết hợp giải trình tự toàn bộ hệ gen mã hóa (WES) xác định biến thể nguyên nhân trên một nhóm động kinh kháng thuốc cụ thể giúp tiên lượng, định hướng phương pháp điều trị tối ưu nhất về động kinh kháng thuốc, hướng đến mục tiêu xa hơn trong y học cá thể tại Việt Nam. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài “Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và biến thể một số gen ở trẻ mắc động kinh kháng thuốc” với 2 mục tiêu:

1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, một số biến đổi trên điện não đồ và cộng hưởng từ sọ não ở trẻ em mắc động kinh kháng thuốc
2. Xác định một số biến thể gen và mối liên quan tới đặc điểm lâm sàng ở trẻ em mắc động kinh kháng

ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

Trong chuyên ngành thần kinh trẻ em, động kinh kháng thuốc là mối quan tâm hàng đầu của các nhà lâm sàng bởi sự phức tạp trong phân loại, xác định căn nguyên, và lựa chọn phác đồ điều trị phù hợp. Mặc dù đã có nhiều nghiên cứu về các yếu tố nguy cơ động kinh kháng thuốc đã được báo cáo, Tuy nhiên tầm quan trọng và các yếu tố nguy cơ lại khác nhau trong mỗi nghiên cứu. Tại Việt Nam, theo hiểu biết của chúng tôi, đã có một số nghiên cứu xác định một số yếu tố nguy cơ liên quan đến động kinh kháng thuốc, công trình nghiên cứu của chúng tôi tiếp tục khẳng định các yếu tố nguy cơ trên lâm sàng đồng thời phân tích các biến thể di truyền ở trẻ em bằng phương pháp giải trình tự Sanger và sử dụng kỹ thuật giải trình tự toàn bộ hệ gen mã hóa (WES) trên một nhóm trẻ mắc động kinh kháng thuốc cụ thể. Kết quả chúng tôi đã xác định 6 yếu tố nguy cơ độc lập bao gồm: tiền sử trạng thái động kinh, tiền sử co giật sơ sinh, tiền sử co giật do sốt, chậm phát triển tâm thần – vận động, bất thường ĐNĐ và CHT sọ não. Về lĩnh vực di truyền, thông qua giải trình tự Sanger và ghi nhận được kiểu gen dị hợp tử *SCN1A* rs2298771AG đóng vai trò là yếu tố nguy cơ dẫn đến động kinh kháng thuốc. Kiểu gen dị hợp tử *SCN1A* rs3812718CT đóng vai trò là yếu tố bảo vệ khỏi nguy cơ kháng thuốc. Ngoài ra, giải trình tự toàn bộ hệ gen mã hóa (WES) đã xác định được 10 biến thể nguyên nhân/nguy cơ ở 9/11 trường hợp trẻ có biểu hiện của bệnh não động kinh khởi phát sớm. Trong đó, hai biến thể *TSC1* c.1888_1891del (p.K630Qfs*22) và *SCN1A* (NM_001165963) c.638C>A (p.S213*) dẫn đến phức hợp xơ cứng củ và hội chứng Dravet ở trẻ em Việt Nam.

CẤU TRÚC LUẬN ÁN

Luận án gồm 137 trang (không kể tài liệu tham khảo và phụ lục), 4 chương, 35 bảng, 02 biểu đồ, 14 hình, 01 sơ đồ; 219 tài liệu tham khảo, trong đó có: 05 tài liệu tiếng Việt và 214 tài liệu tiếng Anh. Đặt vấn đề: 02 trang, tổng quan tài liệu: 36 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 19 trang, kết quả nghiên cứu: 45 trang, bàn luận: 32 trang, kết luận: 02 trang, kiến nghị: 01 trang.

CHƯƠNG 1 - TỔNG QUAN

1.1. Tổng quan về động kinh

1.1.1. Định nghĩa động kinh

Theo Liên Hội Chống Động Kinh Quốc Tế (ILAE) 2014: Động kinh là một bệnh lý của não, được chẩn đoán khi có một trong các đặc điểm sau: Có ít nhất hai cơn động kinh tự phát xảy ra cách nhau trên 24 giờ. Có một cơn động kinh tự phát và khả năng tái phát cơn động kinh tự phát tiếp theo ít nhất là 60% trong 10 năm tới. Có chẩn đoán mắc hội chứng động kinh.

1.1.2. Dịch tễ học động kinh

1.1.3. Nguyên nhân động kinh

Theo ILAE năm 2017 có 6 nhóm nguyên nhân gây động kinh bao gồm: di truyền, cấu trúc, chuyển hóa, miễn dịch, nhiễm trùng và không rõ căn nguyên

1.1.4. Chẩn đoán động kinh

Theo ILAE năm 2017 chẩn đoán động kinh gồm 3 bước: Phân loại cơn động kinh, phân loại bệnh động kinh, hội chứng động kinh

1.1.5. Phân loại động kinh

Bảng 1.1. Bảng phân loại cơ bản ILAE 2017 các kiểu động kinh

Khởi phát cục bộ		Khởi phát toàn thể	Không rõ khởi phát
Còn ý thức	Suy giảm ý thức	Vận động Co cứng – co giật Khác Không vận động (cơn vắng)	Vận động Co cứng – co giật Khác Không vận động
Khởi phát vận động			
Khởi phát không vận động			
Cơn cục bộ chuyển thành cơn cứng co giật 2 bên			Không phân loại

1.1.6. Tiên lượng và điều trị động kinh

Theo Laxer và cs (2014), những yếu tố tiên lượng động kinh kháng thuốc là tần suất cơn cao trong giai đoạn đầu của động kinh, khiếm khuyết thần kinh tại thời điểm khởi phát, nguyên nhân bệnh lý cấu trúc gây động

kinh được xác định bằng cộng hưởng từ (CHT) sọ não

Thuốc chống động kinh là nền tảng trong điều trị động kinh và đạt được hiệu quả kiểm soát cơn trong phần lớn động kinh. Hiện nay, các phương pháp được sử dụng trong điều trị động kinh kháng thuốc như: phối hợp thuốc chống động kinh thế hệ mới, phẫu thuật, chế độ ăn sinh ceton, kích thích thần kinh phế vị...

1.1.7. Điện não đồ trong động kinh

Điện não đồ là phương pháp ghi lại các hoạt động điện học của vỏ não bằng các điện cực đặt ở bề mặt của da đầu (ĐNĐ thường quy) hoặc đặt trực tiếp lên vỏ não trong hộp sọ (ĐNĐ nội sọ, ĐNĐ xâm nhập). ĐNĐ có vai trò rất quan trọng trong: Chẩn đoán vị trí ổ động kinh. Chẩn đoán hội chứng động kinh, thể động kinh (cục bộ hay toàn thể). Phát hiện các hoạt động (cơn động kinh) dưới lâm sàng.

1.1.8. Cộng hưởng từ sọ não trong động kinh

Cộng hưởng từ sọ não là thăm dò chẩn đoán hình ảnh đầu tay và thông dụng nhất trong chẩn đoán động kinh. Tuy nhiên, trong thực tế lâm sàng, vẫn có một tỉ lệ nhất định động kinh mà CHT không xác nhận được tổn thương

1.2. Động kinh trẻ em

Do những đặc điểm riêng biệt về quá trình phát triển và biệt hóa hệ thần kinh trung ương ở trẻ em, nhất là quá trình myelin hóa các bó sợi thần kinh trong não bộ theo tuổi, những thay đổi trong sự phân nhánh các đuôi gai, sự trưởng thành của các tế bào thần kinh cũng như sự biến đổi ở các khớp thần kinh cả về số lượng và chất lượng, các cơn động kinh và hội chứng động kinh ở trẻ em có sự thay đổi về lâm sàng cũng như cận lâm sàng theo từng nhóm tuổi.

1.3. Tổng quan động kinh kháng thuốc

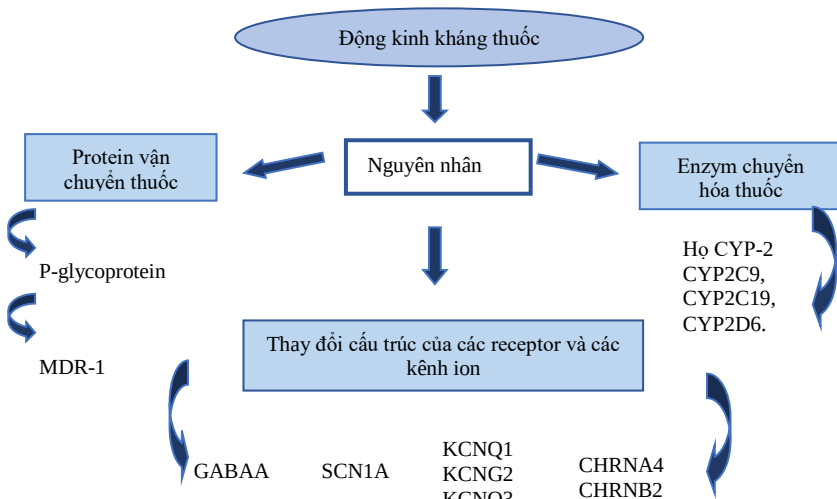
1.3.1. Định nghĩa và tiêu chuẩn chẩn đoán động kinh kháng thuốc

Theo ILAE 2010: chẩn đoán động kinh kháng thuốc gồm 2 bước, trong đó bước 1 là đánh giá đáp ứng với điều trị; bước 2 là đưa ra chẩn đoán động kinh kháng thuốc dựa vào phân loại đáp ứng ở bước 1. Trong bước 1, đáp ứng với điều trị được phân chia thành các

loại sau: hết cơn co giật, thất bại điều trị và không xác định. Khái niệm “hết cơn co giật” để chỉ tất cả các kiểu co giật, bao gồm cả cơn động kinh tiền triệu với thời gian ít nhất gấp ba lần khoảng thời gian giữa hai cơn co giật trước khi bắt đầu điều trị, hoặc ít nhất 12 tháng, tùy thuộc tiêu chuẩn nào lớn hơn. Khái niệm “thất bại điều trị” là khi vẫn còn xuất hiện cơn co giật với điều trị hiện tại. Dựa trên đánh giá ở bước 1, ở bước 2, động kinh kháng thuốc được xác định khi thất bại với điều trị hai thuốc chống động kinh phù hợp và không có tác dụng phụ (bất kể là đơn trị liệu hay đa trị liệu)

1.3.2. Cơ chế động kinh kháng thuốc

Động kinh kháng thuốc theo cơ chế dược động học gồm: thay đổi protein vận chuyển thuốc, thay đổi enzyme chuyển hóa thuốc, thay đổi cấu trúc của các receptor và các kênh ion



Hình 1.3. Cơ chế dược động học động kinh kháng thuốc

1.4. Kỹ thuật chẩn đoán di truyền trong động kinh

Các phương thức chẩn đoán di truyền có thể kể đến bao gồm giải trình tự exome (WES), giải trình tự genome (WGS), Gene Panel, Chromosomal microarray (CMA), giải trình tự Sanger và phân tích nhiễm sắc thể (NST). Trong đó, sử dụng WGS cho tỉ lệ chẩn đoán

cao nhất (48%), tiếp theo là WES (24-45%), Gene Panel (19-25%), CMA là 5-18%, giải trình tự Sanger và phân tích NST thường cho tỉ lệ chẩn đoán thấp.

1.5. Tình hình nghiên cứu động kinh kháng thuốc trên thế giới và Việt Nam

1.5.1. Trên thế giới

Hiện nay đã có nhiều nghiên cứu trên thế giới thực hiện đánh giá những yếu tố nguy cơ kháng thuốc trên lâm sàng trong điều trị động kinh ở trẻ em như: Patil M.G. và cs vào năm 2009, nghiên cứu năm 2013 của Yilmaz B.S. và cs thực hiện ở Thổ Nhĩ Kỳ. Bên cạnh đó, các nghiên cứu ở Trung Quốc đưa ra một danh sách các gen liên quan đến động kinh kháng thuốc gồm: *CACNA1A*, *CDKL5*, *KCNQ2*, *KCNT*, *KCNB1*, *SCN2A*, *SCN8A*, *SLC2A1*, *ABCC2*, *KCNJ10* [97], [98], [99]

1.5.2. Tại Việt Nam

Theo hiểu biết của chúng tôi, nghiên cứu di truyền đầu tiên được thực hiện vào năm 2016 bởi nhóm nghiên cứu của Đỗ Thị Thu Hằng và cs trên 18 bệnh nhân mắc hội chứng Dravet liên quan đột biến gen *SCN1A* [11].

CHƯƠNG 2- ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng, thời gian và địa điểm nghiên cứu: Tất cả trẻ mắc động kinh được khám, chẩn đoán, điều trị, quản lý tại Bệnh viện Nhi Trung ương, Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An. Thời gian từ tháng 1 năm 2021 đến tháng 4 năm 2023.

2.2. Tiêu chuẩn lựa chọn mẫu

2.2.1. Tiêu chuẩn nhóm nghiên cứu: Tất cả trẻ mắc động kinh dưới 16 tuổi được chẩn đoán theo tiêu chuẩn của ILAE 2014 có đầy đủ kết quả điện não đồ và cộng hưởng từ sọ não

2.2.2. Phân loại nhóm nghiên cứu: Phân nhóm kháng thuốc và nhóm đáp ứng thuốc theo tiêu chuẩn ILAE 2010

- Tiêu chuẩn nhóm động kinh đáp ứng: Khi khoảng cách thời gian tất cả các cơn động kinh kể cả triệu chứng tiền triệu giảm ít nhất gấp ba

lần thời gian giữa hai cơn trước khi bắt đầu điều trị hoặc không có cơn ít nhất 12 tháng, tùy trường hợp nào dài hơn.

- Tiêu chuẩn nhóm động kinh kháng thuốc: Tái phát dai dẳng các cơn động kinh mặc dù đã có ít nhất 2 lần phải thay đổi thuốc kháng động kinh được lựa chọn thích hợp (đơn hoặc đa trị liệu) trong quá trình điều trị, mỗi lần điều trị trong ít nhất 3 tháng.

2.3. Tiêu chuẩn loại trừ

- Trẻ mắc động kinh do các căn nguyên mắc phải đã được xác định:
 - + Động kinh do tổn thương não giai đoạn chu sinh: bệnh não thiếu oxy, xuất huyết não, nhồi máu não, chấn thương sản khoa, nhiễm trùng thời kỳ bào thai và chu sinh...
 - + Động kinh sau nhiễm trùng thần kinh: viêm não, viêm màng não, apxe não...
 - + Động kinh do tổn thương não sau chấn thương sọ não hoặc đột quỵ: nhồi máu não, xuất huyết não...
- Động kinh sau viêm não tự miễn hoặc đã xác định căn nguyên tự miễn
- Động kinh do các bệnh lý rối loạn chuyển hóa đã xác định.
- Người nhà trẻ mắc động kinh không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.4. Phương pháp nghiên cứu

2.4.1. Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang có đối chứng.

2.4.2. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu: Cỡ mẫu nghiên cứu được lấy theo phương pháp thuận tiện, gồm 213 trẻ động kinh được chia thành hai nhóm: 112 trẻ mắc động kinh kháng thuốc và 101 mắc trẻ động kinh đáp ứng thuốc theo tiêu chuẩn chẩn đoán và phân loại của ILAE 2010.

2.5. Thiết bị, hóa chất dùng trong nghiên cứu

- Ghi điện não đồ vi tính thường quy, điện não đồ video và chụp cộng hưởng từ sọ não
- Hóa chất, máy móc và thiết bị thuộc Viện nghiên cứu hệ gen, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

2.6. Nội dung, các biến nghiên cứu và phương pháp đánh giá

2.6.1. Mục tiêu 1: Mô tả đặc điểm lâm sàng, một số biến đổi trên điện não đồ và cộng hưởng từ sọ não ở trẻ em mắc động kinh kháng thuốc

Các biến số nghiên cứu gồm:

- **Tuổi:** Tuổi sẽ được phân thành các nhóm: Tuổi sơ sinh và nhi nhi (dưới 1 tuổi), tuổi trẻ nhỏ (từ 1 tuổi đến dưới 6 tuổi), tuổi vị thành niên (trên 6 tuổi). Đây là cách phân nhóm tuổi thường được áp dụng trong chẩn đoán động kinh trẻ em theo tác giả Anthony Fine 2020

- **Giới:** Nam và nữ

- **Tuổi khởi phát cơn động kinh đầu tiên:** Phân nhóm: Dưới 1 tháng tuổi, từ 1 tháng đến dưới 6 tháng, từ 6 tháng đến dưới 12 tháng, từ 12 tháng đến dưới 18 tháng, từ 18 tháng đến dưới 24 tháng, từ 24 tháng đến dưới 36 tháng, từ 36 tháng đến dưới 72 tháng và trên 72 tháng tuổi.

- **Tuổi khởi phát cơn động kinh sớm:** Khởi phát cơn động kinh sớm khi tuổi khởi phát ≤ 12 tháng

- **Phân loại cơn động kinh:** phân loại cơn động dựa trên phân loại lâm sàng các cơn theo tiêu chuẩn của ILAE năm 2017

- **Tần số cơn:** bao gồm 4 cấp độ theo phân loại của Engel và cs năm 1993: Cơn hàng ngày: trên 30 cơn/tháng, Cơn hàng tuần: từ 5 đến 30 cơn/tháng, Cơn hàng tháng: từ 1 đến 4 cơn/tháng, Cơn rải rác: dưới 1 cơn/tháng

- **Tình trạng phát triển tâm thần – vận động:** Được lượng hóa bằng chỉ số phát triển tâm thần - vận động, còn gọi tắt là chỉ số phát triển (DQ) với các bệnh nhân dưới 5 tuổi hoặc chỉ số trí tuệ (IQ) ở bệnh nhân trên 5 tuổi rồi phân loại mức độ phát triển tâm thần - vận động theo Bảng phân loại quốc tế bệnh tật, phiên bản ICD-10

- **Tiền sử mắc trạng thái động kinh:** theo tiêu chuẩn chẩn đoán mới của ILAE năm 2015 tức là cơn co giật kéo dài hơn 5 phút hoặc không tỉnh giữa các cơn.

- **Hội chứng động kinh**

- **Tiền sử co giật sơ sinh:** Cơn co giật trong vòng 28 ngày tuổi

sau sinh được ghi nhận bởi bác sĩ trong hồ sơ hoặc giấy xuất viện.

- **Điện não đồ:** Các dạng bất thường trên ĐNĐ được phân thành: cục bộ, cục bộ hóa toàn thể, toàn thể

- **Cộng hưởng từ:** Mô tả liệt kê theo đặc điểm tổn thương
- **Phân tích tương quan đặc điểm động kinh kháng thuốc**
- **Xác định yếu tố nguy cơ động kinh kháng thuốc độc lập khi phân tích đa biến**

2.6.2. Mục tiêu 2: Xác định một số biến thể gen và mối liên quan tới đặc điểm lâm sàng ở trẻ mắc động kinh kháng thuốc

2.6.2.1. Phân tích đa hình gen *SCN1A*, *ABCB1*, *GABRA1*

Quy trình được thực hiện như sau: Tại Viện nghiên cứu hệ gen, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam, tiến hành giải trình tự Sanger 213 mẫu máu nhóm nghiên cứu. Sàng lọc trong 112 trẻ mắc động kinh kháng thuốc được 11 trẻ có chẩn đoán bệnh não động kinh khởi phát sớm gồm các đặc điểm sau: tuổi khởi phát động kinh sớm < 12 tháng), tình trạng kháng thuốc dai dẳng với tần suất cơn động kinh xuất hiện hàng ngày kèm theo tình trạng thoái lui hệ thống thần kinh biểu hiện chậm phát triển tâm thần – vận động mức độ nặng và nghiêm trọng tiến hành giải trình tự toàn bộ hệ gen mã hóa (WES) . Quá trình phân tích được thực hiện theo trình tự sau:

- a) *Tách chiết và xác định nồng độ DNA tổng số*
- b) *PCR khuếch đại đặc hiệu các đoạn gen chứa biến thể quan tâm:* Thiết kế mồi, PCR khuếch đại đặc hiệu các biến thể gen *SCN1A*, *ABCB1* và *GABRA1*
- c) *Giải trình tự Sanger:* Phản ứng giải trình tự và điện di mao quản, phân tích kết quả giải trình tự Sanger:
- d) *Giải trình tự toàn bộ hệ gen mã hóa:* Thiết lập thư viện DNA, Giải trình tự thư viện DNA đã làm giàu trên máy NextSeq 500, Xử lý dữ liệu thu được từ giải trình tự toàn bộ hệ gen mã hóa

2.6.2.2. Các biến số nghiên cứu

a, Đặc điểm đa hình gen *SCN1A*, *GABRA*, *ABCB1*

b, Biến phân tích giải trình tự toàn bộ hệ gen mã hóa

2.7. Phân tích và xử lý số liệu

Các biến nghiên cứu được thu thập theo mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất. Nhập số liệu bằng phần mềm Excel 2016. Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 2.0.

2.8. Đạo đức nghiên cứu:

Quá trình tiến hành nghiên cứu có xin phép và được sự đồng ý của Hội đồng đạo đức Bệnh viện Nhi Trung ương số 723/BVNTW-HĐĐĐ ngày 21 tháng 4 năm 2022. Bên cạnh đó, trước khi tiến hành thu mẫu máu, mục đích nghiên cứu đã được giải thích rõ ràng gia đình cũng đã xác nhận vào đơn tình nguyện tham gia nghiên cứu.

CHƯƠNG 3 - KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung, lâm sàng, cận lâm sàng của nhóm nghiên cứu

3.1.1. Đặc điểm chung

3.1.1.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Tuổi trung bình chung là $58,1 \pm 45,0$ tháng

3.1.1.2. Phân nhóm tuổi nghiên cứu: tập trung nhiều ở lứa tuổi từ 1 đến dưới 6 tuổi

3.1.1.3. Phân bố theo giới: tỉ lệ nam : nữ là 1,05.

3.1.2. Đặc điểm tiền sử lâm sàng

3.1.2.1. Tiền sử co giật sơ sinh

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận được 20/213 trẻ có tiền sử co giật sơ sinh chiếm 9,38%. Trong nhóm kháng thuốc, tỉ lệ này là 15,18% cao hơn so với tỉ lệ này trong nhóm đáp ứng thuốc 2,97%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $OR = 5,85$, $p = 0,006$.

3.1.2.2. Tiền sử co giật do sốt

Trẻ có tiền sử co giật do sốt trong nhóm kháng thuốc cao hơn nhóm đáp ứng thuốc với tỉ lệ lần lượt là 35,71%, 17,82%. Trẻ không ghi nhận tiền sử co giật do sốt ở nhóm kháng thuốc và đáp ứng thuốc

lần lượt là 64,29% và 32,18%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $OR = 2,56$, $p = 0,004$.

3.1.2.3. Tiền sử trạng thái động kinh

Trẻ có tiền sử trạng thái động kinh trong nhóm kháng thuốc cao hơn nhóm đáp ứng thuốc với tỉ lệ lần lượt là 25,90%, 1,99%. Trẻ không ghi nhận tiền sử trạng thái động kinh ở nhóm kháng thuốc và đáp ứng lần lượt là 74,10% và 98,01%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $OR = 17,30$, $p = 0,004$.

3.1.2.4. Tuổi khởi phát cơn động kinh

Ở nhóm khởi phát sớm (< 12 tháng), tỉ lệ nhóm kháng thuốc, đáp ứng thuốc lần lượt là 68,27%, 31,73%. Trong khi đó ở nhóm trễ ≥ 72 tháng có chiều hướng ngược lại với tỉ lệ nhóm kháng thuốc, đáp ứng lần lượt là 5,88% và 94,12%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,000$.

3.1.3. Đặc điểm lâm sàng

3.1.3.1. Phân loại cơn lâm sàng nhóm nghiên cứu

3.1.3.2. Tần suất cơn lâm sàng trong nhóm nghiên cứu

Cơn khởi phát cục bộ chiếm ưu thế ở nhóm kháng thuốc, trong khi đó, cơn khởi phát toàn thể chiếm ưu thế ở nhóm đáp ứng thuốc, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,000$.

3.1.3.3. Đặc điểm tần suất cơn và thời gian cơn

Nhóm kháng thuốc, tỉ lệ cơn hàng tuần chiếm ưu thế với 50,90%, nhóm đáp ứng thuốc, tỉ lệ cơn hàng tháng chiếm ưu thế với 59,41%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,001$.

3.1.3.4. Tần suất cơn lâm sàng nhóm khởi phát sớm

3.1.3.5. Phân loại hội chứng động kinh của nhóm nghiên cứu

Tỉ lệ hội chứng động kinh ở nhóm kháng thuốc là 24,14 % cao hơn ở nhóm đáp ứng thuốc với tỉ lệ 6,93%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $OR = 4,27$, $p = 0,001$.

3.1.3.6. Tình trạng phát triển tâm thần - vận động

Trong nhóm kháng thuốc, tỉ lệ trẻ chậm phát triển tâm thần – vận động chiếm ưu thế với 93,75%. Trong khi đó, nhóm đáp ứng thuốc đa số trẻ phát triển bình thường với tỉ lệ 73,27%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $OR = 25,96$, $p = 0,000$.

3.1.4. Đặc điểm cận lâm sàng nhóm nghiên cứu

3.1.4.1. Điện não đồ

100% trẻ trong nhóm nghiên cứu được làm ĐNĐ, 150 trẻ có bất thường dạng động kinh trên ĐNĐ chiếm 70,42%. Trẻ có kết quả này ở nhóm kháng thuốc cao hơn nhóm đáp ứng thuốc với tỉ lệ lần lượt là 92,68%, 45,55%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $OR = 15,54$, $p = 0,000$. Trong nhóm kháng thuốc, sóng ĐNĐ kịch phát dạng cục bộ chiếm ưu thế hơn kịch phát dạng toàn thể với tỉ lệ là 59,61% so với 40,39%. Ngược lại, trong nhóm đáp ứng, sóng dạng kịch phát toàn thể lại ưu thế hơn với tỉ lệ là 80,44% so với 19,56%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($OR = 5,97$, $p = 0,000$).

3.1.4.2. Cộng hưởng từ sọ não

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 100% trẻ được chụp CHT sọ não, ghi nhận được 38,02% kết quả bất thường. Trong đó, nhóm động kinh kháng thuốc có kết quả bất thường trên phim CHT sọ não chiếm ưu thế hơn nhóm đáp ứng thuốc với tỉ lệ là 58,93% so với 14,86%. Ngược lại với kết quả bất thường, kết quả chưa tìm thấy tổn thương ở nhóm đáp ứng thuốc lại cao hơn với tỉ lệ 85,14% so với 41,07%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $OR = 8,23$, $p = 0,000$.

3.1.5. Các yếu tố nguy cơ động kinh kháng thuốc khi phân tích đa biến

Bảng 3.20. Các yếu tố nguy cơ động kinh kháng thuốc khi phân tích đa biến

Yếu tố lâm sàng	Beta	SE	OR	95% CI	p
Tiền sử co giật tuổi sơ sinh	1,7	0,9	5,7	1,1-31,4	0,04
Tiền sử co giật do sốt	1,0	0,5	2,6	1,2-6,7	0,04
Tiền sử trạng thái động kinh	3,2	0,9	24,1	3,9-146,5	0,00
Chậm phát triển	2,6	0,6	13,8	4,6-41,3	0,00
ĐNB bất thường	2,1	0,5	7,8	2,7-22,4	0,00
Bất thường CHT sọ não	1,4	0,4	4,2	1,7-10,1	0,00

Phân tích hồi quy logistic đa biến chúng tôi ghi nhận các yếu tố nguy cơ độc lập với động kinh kháng thuốc gồm: tiền sử co giật tuổi sơ sinh (OR = 5,7, p = 0,04), tiền sử co giật do sốt (OR = 2,6, p = 0,04), tiền sử trạng thái động kinh (OR= 24,1, p = 0,00), chậm phát triển tâm thần - vận động (OR = 13,8, p = 0,00), ĐNB bất thường (OR = 7,8, p = 0,00) và bất thường CHT sọ não (OR = 4,2, p = 0,00).

3.2. Xác định đa hình gen *SCN1A*, *ABCB1* và *GABRA1*

3.2.2. Phân bố kiểu gen và allele của các đa hình được khảo sát trong nhóm mẫu nghiên cứu

3.2.2.1. Các biến thể gen *SCN1A*

Tổng số ba biến thể gen *SCN1A* (NM_001165963.4) được tiến hành sàng lọc trên 213 mẫu nghiên cứu thông qua giải trình tự Sanger, bao gồm: biến thể rs2298771 (c.3199G>A/C), rs3812718 (IVS5N+5C>T/A) và rs10188577 (NM_006920.6:c.265-699A>G)

3.2.2.2. Các biến thể gen *ABCB1*

Thông qua giải trình tự Sanger, chúng tôi đã khảo sát được hai biến thể *ABCB1* (NG_011513.1) rs1128503 và rs7045642

3.2.2.3. Các biến thể gen *GABRA1*

Biến thể *GABRA1* (NG_011548.1) duy nhất được sàng lọc trong nghiên cứu này là rs2279020 (g.53693G>A). Kết quả giải trình

tự Sanger chỉ ra cả ba kiểu gen GG (48/213 mẫu), GA (122/213 mẫu) và AA (43/213 mẫu) đều được phát hiện.

3.3. Khảo sát mối tương quan giữa các biến thể gen *SCN1A*, *ABCB1* và *GABRA1* đến khả năng kháng thuốc chống động kinh

3.3.1. Đánh giá đặc điểm di truyền của nhóm nghiên cứu

Trong ba biến thể gen *SCN1A* được khảo sát, sự phân bố kiểu gen rs2298771 và rs3812718 giữa hai nhóm kháng thuốc và đáp ứng đều biểu thị sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với giá trị p lần lượt là 0,038 và 0,01. Sự phân bố kiểu gen, allele và mô hình di truyền trội/lặn tiếp tục được khảo sát ở 2 biến thể gen *ABCB1* (rs1128503 và rs1045642) và *GABRA1* rs2279020; tuy nhiên cũng không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm nghiên cứu

3.3.3. Đánh giá mối liên quan đặc điểm di truyền và một/đa yếu tố lâm sàng liên quan đến động kinh kháng thuốc

3.3.3.1. Mối liên quan giữa đặc điểm di truyền và tuổi khởi phát động kinh đến khả năng kháng thuốc

Ở nhóm trẻ mắc động kinh khởi phát sau 1 tuổi, kết quả cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong phân bố kiểu gen *SCN1A* rs3812718CT (OR = 0,299; p = 0,042), *ABCB1* rs1045642TT (OR = 0,275; p = 0,05) và hai allele T (OR = 0,522; p = 0,025), allele C (OR = 1,914; p = 0,025) biến thể *ABCB1* rs1045642

3.3.3.2. Mối liên quan đặc điểm di truyền và biểu hiện sốt co giật đến khả năng kháng thuốc

Sự khác biệt có ý nghĩa trong phân bố kiểu gen dị hợp tử CT (OR = 0,276; p = 0,005) và allele C (OR = 1,762; p = 0,018) của biến thể *SCN1A* rs3812718 giữa hai nhóm và đáp ứng thuốc trên nhóm không có tiền sử co giật do sốt

3.3.3.3. Mối liên quan đặc điểm di truyền và tình trạng phát triển tâm thần - vận động đến khả năng kháng thuốc

Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm kháng thuốc và

nhóm đáp ứng trong phân bố kiểu gen GA ($OR = 4,373$; $p = 0,01$) và cả 2 allele A ($OR = 0,246$; $p = 0,011$), G ($OR = 4,056$; $p = 0,011$) của biến thể *SCN1A* rs2298771. Mô hình di truyền lặn (GG+GA/AA) biến thể gen *SCN1A* rs2298771 ở nhóm kháng thuốc cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm đáp ứng thuốc ($OR = 4,373$; $p = 0,01$).

3.3.3.4. Mỗi liên quan đặc điểm di truyền và tiền sử trạng thái động kinh đến khả năng kháng thuốc

Trên nhóm không có tiền sử trạng thái động kinh, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong phân bố kiểu gen *SCN1A* rs3812718CT ($OR = 1,984$; $p = 0,01$) và phân bố của cả hai allele T ($OR = 0,623$; $p = 0,032$) và allele C ($OR = 1,602$; $p = 0,032$) biến thể *ABCB1* rs1045642

3.3.3.5. Đánh giá mối liên quan đặc điểm di truyền kết hợp cùng đa yếu tố lâm sàng liên quan đến khả năng kháng thuốc

3.4. Kết quả phân tích giải trình tự toàn bộ hệ gen mã hóa 11 mẫu động kinh kháng thuốc

10 biến thể nguyên nhân/nguy cơ đã được xác định ở 9/11 trường hợp.

Các biến thể này nằm trên 09 gen, bao gồm: *TSC1*, *NOTCH3*, *PHACTR1*, *SCN1A*, *EFHC1*, *CACNA1H*, *SLC12A25*, *DPYD* và *TUBB2B*.

Hai trẻ mắc động kinh kháng thuốc mã hóa E73 và HANDRE1 là những trường hợp không tìm thấy biến thể liên quan nào đáp ứng các tiêu chí sàng lọc.

CHƯƠNG 4 - BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của nhóm nghiên cứu

4.1.1. Đặc điểm chung

4.1.2. Đặc điểm tiền sử

4.1.2.1. Trạng thái động kinh

Trong nghiên cứu của chúng tôi, sự khác biệt tỉ lệ trạng thái động kinh giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê với $OR = 17,3$, $p = 0,000$. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với nghiên cứu của tác giả Gururaj và cs (2006), Wang Xue-Ping và cs (2019), Karaoğlu và cs (2021) đều cho thấy tiền sử trạng thái động kinh có mối tương quan với tình trạng kháng thuốc trong điều trị động kinh. Khi phân tích đa biến cũng ghi nhận trạng thái động kinh có mối tương quan với tình trạng kháng thuốc với $OR = 24,1$, $p = 0,00$.

4.1.2.2. Co giật sơ sinh

Trong nhóm nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ co giật sơ sinh giữa 2 nhóm với $OR = 5,85$, $p = 0,006$. Kết quả này tương đương với nghiên cứu của Gururaj và cs (2006) với 9,5% trẻ có tiền sử co giật sơ sinh và sự khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm với $p = 0,001$. Khi phân tích hồi quy đa biến ghi nhận tiền sử co giật sơ sinh có mối tương quan với tình trạng kháng thuốc với $OR = 5,7$, $p = 0,04$. Những trẻ mắc động kinh có cơn co giật khởi phát sơ sinh càng tiên lượng xấu về khả năng đáp ứng với điều trị thuốc. Mặt khác co giật ở độ tuổi này sẽ làm gia tăng khoảng thời gian não bộ chịu ảnh hưởng từ cơn co giật và càng làm nặng nề thêm tổn thương não.

4.1.2.3. Co giật do sốt

Trong nhóm kháng thuốc, tỉ lệ này là 35,71%. Sự khác biệt tỉ lệ trẻ có tiền sử co giật do sốt giữa 2 nhóm nghiên cứu có ý nghĩa thống kê với $OR = 2,54$, $p = 0,004$. Kết quả chúng tôi tương đồng với nhóm nghiên cứu Wang Xue-Ping và cs (2019). Khi phân tích hồi quy đa biến, chúng tôi cũng ghi nhận tiền sử co giật do sốt có mối tương quan với động kinh kháng thuốc với $OR = 2,6$, $p = 0,04$. Trong 58 trẻ có tiền sử co giật do sốt chúng tôi ghi nhận có 7 trường hợp mắc hội chứng động kinh điển hình gồm 4 hội chứng Dravet, đây là hội chứng có yếu tố tiên lượng động kinh kháng thuốc

4.1.3. Đặc điểm lâm sàng

4.1.3.1. Phân loại cơn lâm sàng

Trong nghiên cứu, chúng tôi sử dụng phân loại động kinh theo ILAE năm 2017. Ghi nhận đặc điểm cơn trong các nghiên cứu mô tả

về động kinh kháng thuốc người ta nhận thấy những trường hợp có cơn cục bộ ngay từ đầu tỉ lệ đáp ứng điều trị thuốc chống động kinh thấp hơn so với cơn toàn thể. Trong nghiên cứu của chúng tôi, khi phân tích cơn cục bộ, có tới 55,35% trường hợp thuộc nhóm kháng thuốc, trong khi đó nhóm đáp ứng thuốc là 32,67%. Ngược lại, khởi phát cơn toàn thể chúng tôi ghi nhận 65,34% ở nhóm đáp ứng cao hơn nhóm kháng thuốc là 36,60%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,000$. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Arafa và cs năm 2011 với $p = 0,03$.

4.1.3.2. Phân loại hội chứng động kinh

Trong nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận có 34 trường hợp được chẩn đoán hội chứng động kinh chiếm 15,96%, đa phần thuộc nhóm kháng thuốc với 79,41%. Trong các hội chứng này, chúng tôi chú ý đến các hội chứng thuộc bệnh não động kinh khởi phát sớm bao gồm: Hội chứng Dravet, Hội chứng West, Hội chứng Ohtahara.

4.1.3.3. Phân loại khởi phát sớm

Theo ILAE năm 2022, động kinh khởi phát sớm là nhóm động kinh khởi phát cơn trước 12 tháng tuổi. Nhóm này có các hội chứng động kinh liên quan bệnh não động kinh là một trong những tiêu chí tiên lượng động kinh nặng. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 104/213 (48,82%) trẻ mắc động kinh khởi phát sớm, trong đó nhóm động kinh kháng thuốc là 71/104 trẻ chiếm 68,26% và nhóm động kinh đáp ứng là 33/104 trẻ chiếm 31,73%. Sự khác này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Nghiên cứu chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Berg và cs (1996) và Yilmaz và cs (2013). Phân loại lâm sàng thuộc nhóm khởi phát sớm chúng tôi nhận thấy cơn vận động chiếm đa số, có 2 nhóm cơn vận động là dạng co thắt và cơn giật cơ. Hai dạng cơn này được ghi nhận là kiểu cơn có vai trò tiên lượng trong điều trị động kinh. Chúng tôi ghi nhận tần suất xuất hiện hai kiểu cơn co thắt và cơn giật cơ cao hơn nhiều trong nhóm kháng thuốc với tỉ lệ lần lượt là 20/112 (17,85%) và 40/112 (35,71%), so với nhóm đáp ứng thuốc 8/101 (7,92%) và 12/101 (11,88%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,001$. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với kết quả nghiên cứu của Chawla và cs

(2002).

4.1.3.4. Tần suất cơn động kinh

Tần suất cơn giật hàng ngày chứng tỏ mức độ nặng của bệnh: các cơn động kinh càng lặp lại nhiều lần và càng kéo dài thì những ảnh hưởng đến sự phát triển - hoàn thiện các chức năng sinh lý bình thường của bộ não ngày càng nặng nề, gây hậu quả nghiêm trọng đến phát triển trí tuệ trong ngắn hạn cũng như dài hạn, đồng thời tham gia vào quá trình gây động kinh thứ phát. Trong nhóm nghiên cứu, chúng tôi tập trung đến tỉ lệ của tần suất cơn hàng ngày, nhóm được cho là yếu tố gây nên tình trạng trầm trọng của động kinh. Chúng tôi ghi nhận ở nhóm kháng thuốc chiếm tỉ lệ 17,85% cao hơn so với trong nhóm động kinh đáp ứng là 3,96%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,000$, kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Chawla và cs (2002), Saygi và cs (2014).

4.1.3.5. Chậm phát triển tâm thần - vận động

Động kinh và chậm phát triển tâm thần - vận động thường cùng tồn tại và liên quan đến nhau, việc đưa ra chẩn đoán động kinh phải dựa trên những bệnh lý kèm theo, trong đó chậm phát triển tâm thần - vận động được xác định là bệnh lý của não do động kinh gây nên hoặc bản thân bệnh lý của não gây ra các cơn động kinh. Như vậy chậm phát triển tâm thần vận động được xem vừa là hậu quả và vừa là nguyên nhân. Trong nhóm nghiên cứu chúng tôi, trẻ chậm phát triển tâm thần - vận động, chiếm tỉ lệ 66,66%. Trong nhóm kháng thuốc 105/112 (93,75%), nhóm động kinh đáp ứng 37/101 (37,63%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $OR = 25,96$, $p = 0,000$, tương đồng với kết quả nghiên cứu của Arafa và cs (2011). Khi phân tích hồi quy đa biến, xác định được mối tương quan giữa chậm phát triển tâm thần - vận động và động kinh kháng thuốc với $OR = 13,8$, $p = 0,000$.

4.1.4. Đặc điểm cận lâm sàng của nhóm nghiên cứu

4.1.4.1. Điện não đồ

Trong nhóm nghiên cứu, ĐNĐ bất thường ở nhóm kháng thuốc chiếm ưu thế cao 92,86%, nhóm đáp ứng thấp hơn chiếm tỉ lệ là 45,55%, sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê với $OR = 15,54$, $p =$

0,000. Kết quả này của chúng tôi tương đồng với kết quả của Sporis và cs (2013), Malik và cs (2008). Trong nhóm ĐNĐ có sóng bất thường chúng tôi ghi nhận sóng kịch phát dạng toàn thể chiếm 52,66%, sóng kịch phát dạng cục bộ chiếm 47,33%. Khi đối chiếu đặc điểm cơn lâm sàng và sóng điện não chúng tôi ghi nhận không thể hiện tính tương đồng. Tìm hiểu về sự khác biệt này theo tác giả Ajay Gupta và cs tại Trung tâm động kinh Cleveland, Hoa Kỳ, trong một nghiên cứu tiến hành trên 176 trường hợp mắc động kinh kháng thuốc và được điều trị bằng phẫu thuật, đã xác nhận có 10 trường hợp có tổn thương gây động kinh chỉ khu trú một bán cầu đại não nhưng các bất thường điện não lại lan tỏa đồng đều cả một bán cầu giống như một động kinh toàn thể

4.1.4.2. Đặc điểm cộng hưởng từ sọ não

Trong nghiên cứu của chúng tôi, hình ảnh bất thường CHT sọ não có 82/213 trường hợp chiếm 38,02% chủ yếu là nhóm kháng thuốc với 66/82 trường hợp chiếm 80,48%; sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $OR = 8,23$, $p = 0,000$. Kết quả chúng tôi tương đồng với các nghiên cứu của Arafa và cs (2015), Gururaj và cs (2006) và Patil và cs (2009). Trong nhóm bất thường CHT sọ não, chúng tôi chú ý đến các trường hợp loạn sản vỏ não và teo nhu mô não được mô tả trên kết quả chụp CHT sọ não cụ thể có 21/82 trường hợp loạn sản vỏ não với tỉ lệ 25,60% và 20/82 trường hợp teo nhu mô não chiếm 24,39%. Đây là hai dạng bất thường điển hình chiếm tỉ lệ cao trong các tổn thương xác định được trên CHT.

4.1.5. Yếu tố nguy cơ động kinh kháng thuốc

Chúng tôi tiến hành phân tích hồi quy logistic đa biến ghi nhận các yếu tố nguy cơ liên quan độc lập động kinh kháng thuốc bao gồm: tiền sử co giật sơ sinh, tiền sử co giật do sốt, tiền sử trạng thái động kinh, tình trạng chậm phát triển tâm thần - vận động, biểu hiện bất thường sóng ĐNĐ và hình ảnh bất thường trên CHT sọ não. Khi xem xét các yếu tố trên, chúng tôi nhận thấy một số trường hợp có nhiều hơn 1 yếu tố cùng tồn tại, ví dụ như khi có tiền sử trạng thái động kinh đồng thời cũng có thể có tiền sử khác như co giật do sốt, hay khởi phát cơn co giật sơ sinh hoặc có tình trạng chậm phát triển

tâm thần - vận động... Do đó, các yếu tố nguy cơ cao sẽ dễ giữ được mối tương quan khi phân tích đa biến mà không bị mất đi như những yếu tố khác như tần suất cơn co giật, tuổi khởi phát sớm, dạng cơn động kinh. Chính vì những hạn chế nêu trên, đối với những yếu tố nguy cơ bị mất ý nghĩa khi phân tích hồi quy đa biến dù có mối tương quan khi phân tích đơn biến, chúng tôi vẫn xem là yếu tố nguy cơ kháng thuốc trong điều trị động kinh.

4.2. Vai trò và tác động của các đa hình gen *SCN1A*, *ABCB1* và *GABRA1* liên quan đến tính kháng thuốc trong động kinh trẻ em

4.2.1. Đa hình gen *SCN1A*

Biến thể rs2298771 G>A (p.Thr1067Ala) là một biến thể nằm trong vùng mã hóa gen *SCN1A*. Kiểu gen dị hợp tử GA có thể là yếu tố nguy cơ của động kinh kháng thuốc dựa trên kết quả phân tích thống kê trong nghiên cứu này ($p = 0,037$). Bên cạnh đó, mô hình lặn (GG+GA/AA) cũng cho thấy những trẻ mang allele G có nguy cơ kháng thuốc cao hơn so với những cá thể khác ($OR = 1,963$; $p = 0,042$). Biến thể *SCN1A* thứ hai được đánh giá trong nghiên cứu này là rs3812718 C>T (IVS5N+5C>T). Tính đa hình của biến thể rs3812718 được nhận định là yếu tố nguy cơ dẫn đến động kinh; đáng chú ý, một nghiên cứu về động kinh ở Nhật Bản được công bố năm 2008 đã chỉ ra biến thể rs3812718 có thể ảnh hưởng đến tình trạng kháng thuốc chống động kinh khi dùng đồng thời carbamazepine (CBZ) và axit valproic (VPA). Biến thể rs10188577 A>G *SCN1A1* là một SNP phổ biến vùng intron gen *SCN1A*, ảnh hưởng đến yếu tố phiên mã hoặc quá trình methyl hóa. Mối liên quan của biến thể rs10188577 đến nguy cơ động kinh đã được báo cáo trên các quần thể người Ấn Độ, Iran, Đài Loan, Malaysia, Hồng Kông, Trung Quốc và một số quần thể người da trắng như Ai Cập, Cộng hòa Kosovo.

4.2.2. Đa hình gen *ABCB1*

Biến thể rs1128503 (exon 12) và rs1045642 (exon 26) là những biến thể phổ biến hơn cả, có tần số cao hơn hẳn (khoảng 50%, theo gnomAD) và là những biến thể đã được nghiên cứu kỹ liên quan đến tình trạng kháng đa thuốc. Đa phần các nghiên cứu liên quan đến tính đa hình của *ABCB1* và động kinh kháng thuốc đều có sự hiện

diện của hai biến thể này, tuy nhiên kết quả giữa các nghiên cứu lại không nhất quán. Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng lựa chọn hai biến thể này để khảo sát mối tương quan di truyền đến tính kháng thuốc điều trị, tuy nhiên kết quả lại không tìm thấy mối liên hệ nào ở cả cấp độ kiểu gen cũng như allele giữa hai biến thể *ABCB1* rs1128503, rs1045642 và động kinh kháng thuốc. Phân tích kiểu gen đơn bội kết hợp hai biến thể này cũng không chỉ ra sự khác biệt có ý nghĩa nào khi so sánh hai nhóm kháng và đáp ứng thuốc điều trị. Các kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Zhao và cs khi đánh giá trên 245 trẻ mắc động kinh người Trung Quốc được điều trị bằng levetiracetam.

4.2.3. Đa hình gen *GABRA1*

Biến thể *GABRA1* rs2279020 là một đa hình phức tạp, có thể làm thay đổi các đặc tính cấu trúc của protein do ảnh hưởng đến quá trình ghép nối tự nhiên của phân tử mRNA. Tuy vậy, vẫn còn nhiều tranh cãi về mối liên hệ giữa các biến thể gen *GABRA1* và động kinh kháng thuốc, bao gồm cả biến thể rs2279020 với các kết quả không nhất quán được báo cáo trong các nghiên cứu. Ví dụ, ở Jordan, người mang allele G (GG+GA) có xu hướng phát triển tình trạng kháng thuốc. Trong nghiên cứu của chúng tôi cũng không phát hiện được mối tương quan kiểu gen và allele nào giữa biến thể *GABRA1* rs2279020 và động kinh kháng thuốc. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này cỡ mẫu chưa đủ lớn để khẳng định mối liên quan này, cần mở rộng quy mô nghiên cứu lớn hơn nữa để xác nhận quan sát này.

4.3. Tính đa hình của các biến thể gen *SCN1A*, *ABCB1* và *GABRA1* ở nhóm mang các yếu tố lâm sàng nguy cơ liên quan đến tình trạng kháng thuốc động kinh

Trong nghiên cứu này, ngoài mối tương quan di truyền chung đã được chỉ ra, chúng tôi đánh giá thêm mối liên hệ giữa các biến thể gen *SCN1A*, *ABCB1* và *GABRA1* đến từng tổ hợp các yếu tố lâm sàng nguy cơ được ghi nhận trên. Đáng chú ý, hai kiểu gen *SCN1A* rs3812718CT, *ABCB1* rs1045642TT và allele T *ABCB1* rs1045642 được xác định là những yếu tố có thể giúp giảm nguy cơ kháng thuốc; trong khi allele C *ABCB1* rs1045642 làm tăng nguy cơ kháng

thuốc ở trẻ khởi phát sau 12 tháng. Ở nhóm tuổi này, trong phân tích mối tương quan chung cũng như đánh giá mối tương quan với tuổi khởi phát, chúng tôi ghi nhận được kiểu gen CT của *SCN1A* rs3812718 có nguy cơ kháng thuốc. Mối liên hệ có ý nghĩa giữa *SCN1A* rs3812718 và *ABCB1* rs1045642 đến động kinh kháng thuốc cũng được chỉ ra ở nhóm không ghi nhận trạng thái động kinh trong nghiên cứu của chúng tôi. Kiểu gen dị hợp tử CT *SCN1A* rs3812718 và allele T *ABCB1* rs1045642 là yếu tố bảo vệ, trong khi allele C *ABCB1* rs1045642 là yếu tố nguy cơ có thể dẫn đến kháng thuốc ở nhóm này. Ngoài ra, chúng tôi cũng tìm thấy mối liên quan giữa biến thể *SCN1A* rs2298771 đến nguy cơ kháng thuốc ở trẻ có chậm phát triển tâm thần vận động, kiểu gen AG và allele G là những yếu tố nguy cơ cao. Tuy nhiên, khi tiến hành phân tích hồi quy logistic đa biến bao gồm tất cả các yếu tố nguy cơ lâm sàng kể trên cùng hai biến thể (*SCN1A* rs3812718 và rs2298771) được đánh giá là có liên quan đến động kinh kháng thuốc thông qua một loạt các phân tích trong nghiên cứu này thì lại cho thấy hai biến thể này không phải là yếu tố nguy cơ chính dẫn đến tình trạng kháng thuốc.

4.4. Giải trình tự hệ gen mã hóa giúp xác định các biến thể nguyên nhân/nguy cơ liên quan đến động kinh và ý nghĩa trong thực hành lâm sàng hướng đến y học cá thể

Trong nghiên cứu này, tổng số 11 trẻ được tiến hành giải trình tự hệ gen mã hóa nhằm xác định căn nguyên di truyền. Qua quá trình phân tích, 9/11 trường hợp đã xác định được các biến thể nguyên nhân/ nguy cơ liên quan/ có thể liên quan đến kiểu hình bệnh ở trẻ (Bảng 3.31). Đáng chú ý, đột biến di truyền trên gen *TSC1* và *SCN1A* dẫn đến phức hợp xơ cứng củ và hội chứng Dravet lần lượt được xác định ở trường hợp DRE10 và DRE25. Trong đó, *TSC1* (NM_000368) c.1888_1891del (p.K630Qfs*22) là biến thể gây bệnh đã biết (ClinVar ID: 5097); trong khi *SCN1A* (NM_001165963) c.638C>A (p.S213X) là một biến thể mới, chưa được báo cáo trên bất kỳ cơ sở dữ liệu hay công bố khoa học nào trước đó. Cả hai biến thể này đều là biến thể tạo mã kết thúc sớm trên chuỗi polypeptide, do đó có thể dẫn đến các tác động có hại đến chức năng của protein được mã hóa

và biểu hiện gây bệnh. Ngoài hai trẻ DRE10 và DRE25 đã xác định được biến thể nguyên nhân, các biến thể nguy cơ tuân theo di truyền Mendel có thể liên quan đến kiểu hình động kinh ở bảy trường hợp DRE17, DRE18, DRE48, DRE49, HANDRE12, HANDRE18 và HANDRE45 cũng đã được chỉ ra. Các biến thể này đều là biến thể thay thế (missense), hầu như là đã biết và chỉ có *PHACTR1* (NM_001322313) c.473C>G (p.P158R) được tìm thấy ở trường hợp DRE18 là biến thể mới.

KẾT LUẬN

1. Đặc điểm lâm sàng, một số biến đổi trên điện não đồ và cộng hưởng từ sọ não

- *Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu*: Tuổi trung bình $58,1 \pm 45,0$ tháng, tỉ lệ nam:nữ là 1,05. Phân bố nhóm tuổi nghiên cứu từ 1 - dưới 6 tuổi chiếm 57,3%

- *Đặc điểm lâm sàng*: Các đặc điểm tiền sử và lâm sàng chiếm ưu thế nhóm kháng thuốc với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$ gồm: Về đặc điểm tiền sử: co giật sơ sinh, co giật do sốt và trạng thái động kinh. Về đặc điểm lâm sàng: khởi phát cơn sớm (≤ 12 tháng), cơn cục bộ vận động, cường độ cơn giật hàng ngày, mắc hội chứng động kinh, chậm phát triển tâm thần - vận động mức độ trung bình, nặng và nghiêm trọng.

- *Đặc điểm ĐNĐ và CHT*: 70,4% ghi nhận có sóng ĐNĐ bất thường, trong đó dạng sóng kịch phát toàn thể chiếm 80,44% ưu thế nhóm đáp ứng thuốc, dạng sóng kịch phát cục bộ chiếm 59,61% ưu thế nhóm kháng thuốc, sự khác biệt ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Bất thường CHT não đã ghi nhận 5 đặc điểm tổn thương, loạn sản vỏ não chiếm 25,92% ưu thế nhóm kháng thuốc, CHT não không tìm thấy tổn thương ưu thế nhóm đáp ứng, sự khác biệt ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- *Yếu tố nguy cơ động kinh kháng thuốc*: 6 yếu tố nguy cơ độc lập gồm: Tiền sử trạng thái động kinh (OR = 24,1, $p = 0,00$); tiền sử co giật sơ sinh (OR = 5,7, $p = 0,04$); tiền sử co giật do sốt (OR = 2,6, $p = 0,04$); chậm phát triển tâm thần - vận động (OR = 13,8, $p = 0,00$); bất thường CHT sọ não (OR = 4,2, $p = 0,00$); bất thường ĐNĐ

(OR = 7,8, $p = 0,00$). Ngoài ra, chúng tôi ghi nhận 4 yếu tố nguy cơ gồm: Tuổi khởi phát cơn ≤ 12 tháng, lâm sàng có cơn cục bộ vận động, được chẩn đoán hội chứng động kinh, tần số xuất hiện cơn động kinh hàng ngày với $p < 0,05$.

2. Biến thể gen *SCN1A*, *ABCB1*, *GABRA1* và mối liên quan với đặc điểm lâm sàng của động kinh kháng thuốc

- Đã xác định được sự phân bố của các biến thể gen *SCN1A* (rs2298771, rs3812718 và rs10188577), *ABCB1* (rs1128503 và rs1045642) và *GABRA1* (rs2279020) thông qua giải trình tự Sanger ở 213 trẻ mắc động kinh tại Việt Nam.

- Tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở 2/6 biến thể gen quan tâm khi so sánh giữa nhóm đáp ứng thuốc và kháng thuốc. Trong đó, kiểu gen dị hợp tử *SCN1A* rs2298771AG đóng vai trò là yếu tố nguy cơ dẫn đến động kinh kháng thuốc (OR = 2,01, $p = 0,037$). Ngược lại, kiểu gen dị hợp tử *SCN1A* rs3812718CT đóng vai trò là yếu tố bảo vệ khỏi nguy cơ kháng thuốc chống động kinh (OR = 0,304, $p = 0,002$).

- Đã xác định được 10 biến thể nguyên nhân/nguy cơ ở 9/11 trường hợp trẻ có biểu hiện của bệnh não động kinh khởi phát sớm thông qua giải trình tự toàn bộ hệ gen mã hóa. Trong đó, hai biến thể TSC1 c.1888_1891del (p.K630Qfs*22) và *SCN1A* (NM_001165963) c.638C>A (p.S213*) dẫn đến phức hợp xơ cứng củ và hội chứng Dravet đã được xác định ở hai trường hợp (DRE10 và DRE25).

KIẾN NGHỊ

Từ kết quả nghiên cứu của chúng tôi, chúng tôi có một số kiến nghị như sau:

1. Phải chú ý đến các yếu tố nguy cơ kháng thuốc khi bắt đầu điều trị động kinh

2. Cần khảo sát đa hình gen *SCN1A* ở cỡ mẫu lớn hơn trong các nghiên cứu sau này, đặc biệt liên quan đến 2 biến thể rs2298771 và rs3812718 nhằm khẳng định thêm xu hướng liên quan đến đáp ứng và kháng thuốc chống động kinh ở quần thể người Việt Nam.

3. Trẻ mắc bệnh não động kinh có biểu hiện lâm sàng phức tạp nên được thực hiện chẩn đoán phân tử dựa trên công nghệ NGS, nhằm đưa ra chẩn đoán xác định hướng đến điều trị cá nhân hóa trong thực hành lâm sàng.

**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU CỦA ĐỀ TÀI LUẬN ÁN**

1. **Hai Xuan Tang, Muoi Dang Ho,** Nhung Phuong Vu, Hung Vu Cao, Vinh Anh Ngo, Van Thi Nguyen, Thuan Duc Nguyen and Ton Dang Nguyen (2024). Association between genetic polymorphism of *SCN1A*, *GABRA1* and *ABCB1* with drug responsiveness in Vietnamese epilepsy children. *Medicina*, 60(4):637.
2. **Hồ Đăng Mười,** Nguyễn Đăng Tôn, Nguyễn Đức Thuận (2024). Mô tả đặc điểm điện não đồ, hình ảnh cộng hưởng từ ở trẻ em mắc động kinh kháng thuốc. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 537(2): 253-257.