

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



ĐẶNG ANH TUẤN

**NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG,
TỔN THƯƠNG NÃO VÀ CÁC YẾU TỐ
LIÊN QUAN ĐẾN ĐỘNG KINH CỤC BỘ
KHÁNG THUỐC Ở TRẺ EM**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2018

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

ĐẶNG ANH TUẤN

**NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG,
TỔN THƯƠNG NÃO VÀ CÁC YẾU TỐ
LIÊN QUAN ĐẾN ĐỘNG KINH CỤC BỘ
KHÁNG THUỐC Ở TRẺ EM**

Chuyên ngành: Nhi khoa

Mã số : 62720135

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. Nguyễn Văn Thắng

HÀ NỘI - 2018

LỜI CẢM ƠN

Trước hết, tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới PGS.TS. Nguyễn Văn Thắng, Nguyên Phó chủ nhiệm Bộ môn Nhi - Trường Đại học Y Hà nội, người Thầy đã tận tình dạy dỗ, động viên giúp đỡ tôi trong nhiều năm qua, trong quá trình viết và hoàn thiện luận án này.

Tôi xin chân thành cảm ơn các bạn đồng nghiệp tại các Khoa Thần kinh, Chẩn đoán hình ảnh, Gây mê-Hồi sức sau phẫu thuật, Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Nhi Trung ương đã tham gia các hoạt động của nhóm làm việc đa chuyên khoa về động kinh kháng thuốc-phẫu thuật động kinh.

Tôi xin trân trọng bày tỏ lòng cảm ơn tới Bộ môn Nhi, Phòng đào tạo sau đại học, Ban giám hiệu Trường Đại học Y Hà nội và Ban giám đốc Bệnh viện Nhi trung ương đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án.

Tôi xin chân thành cảm ơn các bệnh nhân và gia đình các cháu đã hợp tác, giúp đỡ tôi thực hiện đề tài này.

Tôi xin chia sẻ kết quả nhỏ bé này với những người thân của tôi, những người đã luôn động viên giúp đỡ tôi để tôi thực hiện tốt luận án này.

Hà nội ngày tháng năm 2018

Tác giả

Đặng Anh Tuấn

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là ***Đặng Anh Tuấn***, nghiên cứu sinh khóa 30, Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Nhi khoa, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của ***PGS. TS. Nguyễn Văn Thắng***.
2. Công trình này không trùng lặp với bất cứ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày tháng năm 2018

Người viết cam đoan

Đặng Anh Tuấn

DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT TRONG LUẬN ÁN

95% CI:	Khoảng tin cậy 95%
BC:	Bán cầu
BN:	Bệnh nhân
CHT:	Cộng hưởng từ
DQ:	Chỉ số phát triển
ĐK:	Động kinh
ĐNĐ:	Điện não đồ
IQ:	Chỉ số trí tuệ
NK:	Nhiễm khuẩn
OR:	Tỷ suất chênh
PET:	Chụp cắt lớp với bức xạ positron
SPECT:	Chụp cắt lớp vi tính với bức xạ photon đơn
TK:	Thần kinh
VMN:	Viêm màng não
VN:	Viêm não
XH:	Xuất huyết

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN	3
1.1. Một số thuật ngữ và định nghĩa	3
1.2. Phân loại chung về co giật và các cơn động kinh.....	3
1.3. Phân loại động kinh và hội chứng động kinh có tính đặc thù ở trẻ em	10
1.3.1. Phân loại động kinh và hội chứng động kinh ở trẻ em theo tuổi khởi phát cơn.....	11
1.3.2. Phân loại động kinh ở trẻ em theo mức độ nặng của bệnh.....	12
1.4. Một số đặc điểm dịch tễ học về động kinh và động kinh cục bộ kháng thuốc... ..	12
1.5. Các tiêu chuẩn xác định động kinh kháng thuốc.....	14
1.6. Các nguyên nhân gây động kinh nói chung và động kinh cục bộ kháng thuốc ở trẻ em	17
1.6.1. Nguyên nhân gây động kinh nói chung	17
1.6.2. Nguyên nhân gây động kinh cục bộ kháng thuốc	18
1.7. Một số yếu tố liên quan đến động kinh cục bộ kháng thuốc	25
1.8. Cơ chế sinh lý bệnh của động kinh kháng thuốc.....	27
1.8.1. Các biến đổi về cấu trúc và/hoặc chức năng của các kênh ion xuyên màng neuron và các thụ thể dẫn truyền thần kinh	27
1.8.2. Sự vận chuyển bị ngăn chặn của các thuốc kháng động kinh vào tế bào đích	27
1.8.3. Tình trạng “trơ” sẵn có của các loại protein nội bào cũng như ngoại bào tham gia vào quá trình dược lực học và dược động học của các thuốc kháng động kinh trong cơ thể	28
1.8.4. Các biến đổi cấu trúc của não và/hoặc thay đổi mạng lưới thần kinh .	28
1.9. Điện não đồ trong động kinh và động kinh cục bộ kháng thuốc	29

1.10. Chụp cộng hưởng từ trong động kinh.....	33
1.11. Chụp cắt lớp với bức xạ positron.....	34
1.12. Một số thăm dò chẩn đoán hình ảnh khác trong động kinh.....	36
1.13. Một số biện pháp điều trị động kinh cục bộ kháng thuốc.....	36
1.13.1. Điều trị bằng thuốc kháng động kinh	36
1.13.2. Trị liệu bằng phẫu thuật	37
1.13.3. Một số giải pháp điều trị khác	40
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	42
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU.....	42
2.1.1. Đối tượng nghiên cứu	42
2.1.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân vào nhóm bệnh.....	42
2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ với nhóm bệnh.....	43
2.1.4. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân vào nhóm chứng.....	43
2.1.5. Tiêu chuẩn loại trừ với nhóm chứng	43
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	44
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu	44
2.2.2. Thời gian nghiên cứu	44
2.2.3. Cỡ mẫu nghiên cứu.....	44
2.2.4. Phương pháp thu thập số liệu.....	45
2.2.5. Nội dung, các biến nghiên cứu và phương pháp đánh giá.....	52
2.3. PHƯƠNG PHÁP XỬ LÝ SỐ LIỆU	56
2.4. ĐẠO ĐỨC Y HỌC CỦA ĐỀ TÀI	57
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	60
3.1. Đặc điểm lâm sàng của động kinh cục bộ kháng thuốc ở trẻ em.....	60
3.1.1. Đặc điểm dịch tễ	60
3.1.2. Đặc điểm về lâm sàng-thần kinh	63

3.2. Đặc điểm tổn thương não gây động kinh cục bộ kháng thuốc trên điện não và chẩn đoán hình ảnh	75
3.2.1. Các biến đổi trên điện não.....	75
3.2.2. Định khu bán cầu của tổn thương não trên CHT hoặc PET	77
3.2.3. Teo nhu mô não tiến triển trên CHT não.....	77
3.2.4. Mô tả tổn thương não trên cộng hưởng từ hoặc PET	78
3.3. Đặc điểm mô bệnh học của tổn thương não gây động kinh cục bộ kháng thuốc	85
3.4. Một số đặc điểm của động kinh cục bộ có đáp ứng thuận lợi với thuốc kháng động kinh	87
3.4.1. Tuổi và giới	87
3.4.2. Tuổi khởi phát cơn động kinh đầu tiên.....	87
3.4.3. Phân loại cơn lâm sàng	88
3.4.4. Phát triển tâm-vận động.....	88
3.4.5. Thiếu sót thần kinh khu trú	88
3.4.6. Tiền sử.....	89
3.5. Một số yếu tố có liên quan đến động kinh cục bộ kháng thuốc, so sánh giữa nhóm bệnh và nhóm chứng	89
3.6. Phân tích hồi quy đa biến với một số yếu tố có liên quan đến động kinh cục bộ kháng thuốc	92
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN.....	93
4.1. Một số đặc điểm về dịch tễ-lâm sàng	93
4.1.1. Về phân bố theo giới tính.....	93
4.1.2. Về tuổi khởi phát cơn giật đầu tiên	93
4.1.3. Về thiếu sót thần kinh khu trú	94
4.1.4. Về tần số cơn động kinh theo các cấp độ	94

4.2. Ảnh hưởng của tuổi và biến đổi phân loại cơn lâm sàng theo thời gian trong động kinh cục bộ kháng thuốc ở trẻ em.....	95
4.3. Hội chứng West và động kinh cục bộ kháng thuốc.....	98
4.4. Động kinh cục bộ kháng thuốc với bất thường điện não lan tỏa hai bán cầu đồng đều.....	100
4.5. Đặc điểm lâm sàng của động kinh cục bộ kháng thuốc theo định khu giải phẫu	103
4.5.1. Động kinh với tổn thương khu trú thùy thái dương	103
4.5.2. Động kinh với tổn thương khu trú thùy trán	109
4.5.3. Động kinh với tổn thương do phi đại bán cầu não	114
4.6. Động kinh cục bộ kháng thuốc do viêm não Rasmussen.....	115
4.7. Động kinh cục bộ kháng thuốc với cộng hưởng từ não bình thường.	119
4.8. Động kinh cục bộ kháng thuốc do loạn sản vỏ não khu trú.....	126
4.9. Một số yếu tố có liên quan đến động kinh cục bộ kháng thuốc, so sánh giữa nhóm bệnh và nhóm chứng	130
4.9.1. Tiền sử sản khoa	130
4.9.2. Tiền sử bệnh tật	132
4.9.3. Chậm phát triển tâm-vận động.....	135
KẾT LUẬN.....	138
NHỮNG ĐIỂM MỚI CỦA ĐỀ TÀI.....	140
NHỮNG HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI.....	141
KIẾN NGHỊ.....	142
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU CỦA TÁC GIẢ ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1:	Phân loại các cơn co giật-cơn động kinh trên lâm sàng, Liên hội quốc tế chống động kinh, phiên bản năm 1981	4
Bảng 1.2:	Phân loại cải tiến (dựa trên phiên bản năm 1981) về các cơn co giật-động kinh, bao gồm cả trẻ nhỏ dưới 2 năm tuổi, của Liên hội quốc tế chống động kinh.....	9
Bảng 1.3:	Các tiêu chuẩn xác định động kinh kháng thuốc [2],[20],[21]....	16
Bảng 3.1:	Phân bố theo nhóm tuổi và giới	60
Bảng 3.2:	Tiền sử sản khoa.....	61
Bảng 3.3:	Tiền sử bệnh tật.....	62
Bảng 3.4:	Tuổi khởi phát cơn động kinh đầu tiên	63
Bảng 3.5:	Thời gian từ cơn động kinh đầu tiên đến khi được xác định động kinh cục bộ kháng thuốc.....	64
Bảng 3.6:	Phân loại cơn lâm sàng ban đầu.....	65
Bảng 3.7:	Cơn lâm sàng tại thời điểm được xác định là động kinh kháng thuốc... ..	66
Bảng 3.8:	Cơn lâm sàng trong nhóm tổn thương nhiều thùy não	66
Bảng 3.9:	Cơn lâm sàng trong nhóm tổn thương khu trú thùy thái dương.. ..	67
Bảng 3.10:	Cơn lâm sàng trong nhóm tổn thương khu trú thùy trán.....	68
Bảng 3.11:	Cơn lâm sàng trong nhóm tổn thương khu trú thùy đỉnh.....	68
Bảng 3.12:	Tần số cơn động kinh theo các cấp độ	69
Bảng 3.13:	Tần số cơn động kinh đối chiếu với định khu giải phẫu tổn thương.. ..	69
Bảng 3.14:	Các kiểu biến đổi cơn lâm sàng theo thời gian.....	70
Bảng 3.15:	Liên quan giữa tuổi khởi phát cơn đầu tiên với biến đổi cơn lâm sàng theo thời gian	71
Bảng 3.16:	Số đợt mắc trạng thái động kinh trong tiền sử	72
Bảng 3.17:	Thiếu sót thần kinh khu trú.....	73

Bảng 3.18: Tình trạng phát triển tâm-vận động ở nhóm bệnh nhân dưới 60 tháng tuổi (28 bệnh nhân).....	74
Bảng 3.19: Tình trạng phát triển tâm-vận động ở nhóm bệnh nhân trên 60 tháng tuổi (48 bệnh nhân).....	74
Bảng 3.20: Các bất thường trên điện não đồ.....	75
Bảng 3.21: Tổn thương não trên CHT.....	78
Bảng 3.22: Đặc điểm trong nhóm có bất thường khu trú trên cộng hưởng từ 79	
Bảng 3.23: Đặc điểm tổn thương não trên cộng hưởng từ trong nhóm được phẫu thuật (27 bệnh nhân).....	80
Bảng 3.24: Đặc điểm tổn thương não trên PET trong nhóm không tìm thấy bất thường khu trú trên cộng hưởng từ.....	82
Bảng 3.25: Định khu giải phẫu trên CHT hoặc PET của tổn thương não gây động kinh cục bộ kháng thuốc.....	83
Bảng 3.26: Định khu giải phẫu trong nhóm có phân loại cơn lâm sàng ban đầu là hội chứng West.....	83
Bảng 3.27: Định khu giải phẫu với bất thường điện não lan tỏa 2 bán cầu... 84	
Bảng 3.28: Định khu tổn thương não đối chiếu với tiền sử sản khoa và bệnh tật.....	84
Bảng 3.29: Đặc điểm mô bệnh học tính chung.....	85
Bảng 3.30: Đặc điểm mô bệnh học, theo định khu giải phẫu.....	86
Bảng 3.31: Phân bố tuổi và giới, so sánh giữa nhóm bệnh và nhóm chứng.. 89	
Bảng 3.32: Một số yếu tố có liên quan về tiền sử, so sánh giữa nhóm bệnh và nhóm chứng.....	90
Bảng 3.33: Phân loại cơn lâm sàng ban đầu, so sánh giữa nhóm bệnh và nhóm chứng.....	91
Bảng 3.34: Một số yếu tố có liên quan khác về lâm sàng, so sánh giữa nhóm bệnh và nhóm chứng.....	91
Bảng 3.35: Phân tích hồi quy đa biến với biến phụ thuộc được chọn là “Chậm phát triển tâm-vận động”.....	92

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1: Biến đổi kiểu cơn lâm sàng theo thời gian.....	70
Biểu đồ 3.2: Tiền sử từng mắc trạng thái động kinh	72
Biểu đồ 3.3: Tình trạng phát triển tâm-vận động	73
Biểu đồ 3.4: Định khu bán cầu của tổn thương não trên CHT hoặc PET	77
Biểu đồ 3.5: Teo nhu mô não tiến triển theo thời gian trên CHT não.....	77

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1:	Loạn sản vỏ não khu trú quanh rãnh trung tâm bán cầu trái.....	21
Hình 1.2:	Loạn sản vỏ não khu trú thùy chẩm trái và thùy thái dương trái.	21
Hình 1.3:	Xơ hóa hồi hải mã bên trái, mặt cắt đứng ngang và nằm ngang.	23
Hình 1.4:	Viêm não Rasmussen, giai đoạn đầu và sau 2 năm với teo tiến triển bán cầu đại não phải.	23
Hình 1.5:	Teo nhiều thùy bán cầu đại não phải, tiền sử XH não lúc 45 ngày tuổi	24
Hình 1.6:	U hạch thần kinh đệm lành tính, thùy thái dương trái	25
Hình 3.1:	Bất thường ĐNĐ khu trú một bán cầu	76
Hình 3.2:	Bất thường ĐNĐ lan tỏa 2 bán cầu với ưu thế một bên	76
Hình 3.3:	Bất thường ĐNĐ lan tỏa 2 bán cầu đồng đều	76
Hình 3.5:	Teo nhu mô lan rộng nhiều thùy não	81
Hình 3.4:	Bất thường dạng loạn sản vỏ não khu trú hồi trán trên, bán cầu phải ...	81
Hình 3.7:	Phi đại bẩm sinh bán cầu đại não bên phải.....	81
Hình 3.6:	Khối choán chỗ bán phần trước thùy thái dương trái	81
Hình 3.8:	Xơ hóa hồi hải mã thùy thái dương trái	81
Hình 3.9:	Nhiều dạng tổn thương phối hợp	81
Hình 3.10:	Giảm chuyển hóa khu trú thùy đỉnh trái, CHT bình thường.....	82
Hình 3.11:	Giảm chuyển hóa lan rộng nhiều thùy não, khu trú bán cầu phải, CHT bình thường	82
Hình 4.1:	Biến đổi điện não đầu cơn	106
Hình 4.2:	Biến đổi điện não trong pha toàn thể hóa thứ phát và cuối cơn	106
Hình 4.3:	Tổn thương gây động kinh khu trú mặt trước-trong thùy thái dương trái trên CHT	107
Hình 4.4:	Đôi chiếu tổn thương trên CHT và PET.....	107
Hình 4.5:	U TK biểu bì loạn sản phôi	108

Hình 4.6:	Phóng lực động kinh trong cơn.....	112
Hình 4.7:	Tổn thương gây động kinh ở phần trước-trên sát đường giữa thuộc thùy trán phải.....	112
Hình 4.8:	Tổn thương trên CHT đối chiếu với PET.....	113
Hình 4.9:	Loạn sản vỏ não khu trú type IIA	113
Hình 4.10:	Phóng lực nhọn cao thế khu trú bán cầu phải trên điện não	118
Hình 4.11b:	Sau 2 năm: teo tiến triển đa thùy bán cầu đại não phải.....	118
Hình 4.11a:	CHT lần 1: ổ viêm khu trú thùy trán phải.....	118
Hình 4.12:	Tổn thương dạng viêm não Rasmussen	119
Hình 4.13:	Loạn nhịp cao điện thế trên ĐNĐ ngoài cơn, lúc 9 tháng tuổi .	124
Hình 4.15:	PET não: giảm chuyển hóa khu trú thùy đỉnh trái	124
Hình 4.14:	CHT não: nang dịch khe thái dương trái, nhu mô não bình thường ..	124
Hình 4.16:	Loạn sản vỏ não type IB	125
Hình 4.17A:	ĐNĐ trước phẫu thuật: phóng lực nhọn cao thế lan tỏa hai bán cầu	126
Hình 4.17B:	ĐNĐ sau phẫu thuật hai tháng: Bình thường.....	126

ĐẶT VẤN ĐỀ

Động kinh cục bộ kháng thuốc là một nhóm bệnh lý phức tạp trong chuyên ngành thần kinh trẻ em, bệnh được đặc trưng bởi các cơn động kinh tái phát dai dẳng không đáp ứng với các thuốc kháng động kinh (kể cả phối hợp nhiều thuốc kháng động kinh liều cao) kèm theo một tổn thương gây động kinh khu trú tại một bán cầu đại não [1],[2],[3],[4]. Nhiều nghiên cứu cho thấy động kinh cục bộ kháng thuốc có thể chiếm từ 13 đến 20% tổng số các trường hợp mắc động kinh ở trẻ em.

Các cơn động kinh tái phát không được kiểm soát sẽ gây ra một loạt hậu quả nghiêm trọng như:

- Thiếu oxy não, gây thương tích, tai nạn, có thể nguy hiểm đến tính mạng (hậu quả tức thời của cơn động kinh).
- Chậm, rối loạn phát triển tâm-vận động.
- Gây động kinh thứ phát: làm bệnh nặng lên và càng kém đáp ứng với điều trị.
- Các tác dụng phụ của việc phải sử dụng nhiều thuốc kháng động kinh đồng thời ở liều cao và kéo dài.
- Đột tử không rõ nguyên nhân.

Nhờ các tiến bộ về thăm dò chẩn đoán và can thiệp điều trị, ngày càng nhiều các bệnh nhân mắc động kinh cục bộ kháng thuốc có thể được điều trị cắt cơn hoặc giảm cơn tối đa bằng phẫu thuật lấy bỏ tổn thương não gây động kinh.

Việc xác định chính xác tổn thương gây động kinh phải dựa trên sự phân tích rất cẩn kẽ các bất thường về lâm sàng đặt trong mối tương quan với các bất thường về điện não và chẩn đoán hình ảnh chuyên sâu như cộng hưởng từ với cường độ từ lực cao, chụp cắt lớp vi tính với bức xạ positron.v.v...

Gần đây, tại Bệnh viện Nhi Trung ương, các thăm dò chuyên sâu như điện não đồ video, chụp cộng hưởng từ não đã được đưa vào sử dụng thường qui và ngày càng có nhiều bệnh nhân có thể tiếp cận các phương tiện này.

Bên cạnh đó, việc tìm hiểu một số yếu tố liên quan đến bệnh động kinh cục bộ kháng thuốc cũng rất quan trọng để sau này có thể giúp đưa ra các biện pháp dự phòng cũng như tiên lượng bệnh.

Với các bệnh nhân mắc động kinh nặng, kém đáp ứng với điều trị bằng thuốc kháng động kinh thì việc nghiên cứu sâu về lâm sàng và tổn thương não, đặt trong quá trình theo dõi dọc, sẽ giúp trả lời những câu hỏi rất quan trọng sau đây:

- Động kinh là cục bộ hay toàn thể?
- Có thực sự kháng thuốc hay không?
- Định khu giải phẫu của tổn thương não?
- Bệnh nhân có chỉ định phẫu thuật hay không?

Tại nước ta, trong những năm qua cũng đã có một số công trình nghiên cứu về động kinh ở trẻ em như của các tác giả Hoàng Cẩm Tú [5], Bùi Song Hương [6], Phan Việt Nga [7], Lê Thu Hương [8] nhưng các nghiên cứu này chưa có điều kiện đi sâu vào riêng nhóm động kinh cục bộ kháng thuốc, nhất là về khía cạnh tổn thương não trong quá trình theo dõi dọc.

Xuất phát từ những thực tế nêu trên, chúng tôi tiến hành đề tài ”**Nghiên cứu lâm sàng, tổn thương não và các yếu tố liên quan đến động kinh cục bộ kháng thuốc ở trẻ em**”, với ba mục tiêu nghiên cứu sau:

1. Mô tả đặc điểm lâm sàng của động kinh cục bộ kháng thuốc ở trẻ em.
2. Phân tích các tổn thương não gây động kinh cục bộ kháng thuốc ở trẻ em.
3. Bước đầu nhận xét một số yếu tố liên quan đến động kinh cục bộ kháng thuốc.

Chúng tôi hi vọng kết quả nghiên cứu sẽ góp phần nâng cao chất lượng chẩn đoán và điều trị đối với bệnh nhân mắc động kinh cục bộ kháng thuốc.

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN

1.1. MỘT SỐ THUẬT NGỮ VÀ ĐỊNH NGHĨA

- Động kinh (Epilepsy): Một nhóm đa dạng các bệnh mạn tính của não, thể hiện trên lâm sàng là các cơn động kinh tự phát tái phát, do nhiều nguyên nhân khác nhau gây ra, với cơ chế bệnh sinh chung nhất là hoạt động đồng thì bất thường và quá mức của một quần thể các neuron của bộ não.

- Hội chứng động kinh (Epileptic syndrome): một tập hợp các dấu hiệu và triệu chứng xác định một bệnh động kinh duy nhất tương ứng với nhiều nguyên nhân khác nhau.

- Bệnh não gây động kinh (Epileptic encephalopathy): là một nhóm phức tạp các hội chứng động kinh trong đó các cơn động kinh xuất hiện nhiều và khó kiểm soát kèm theo những rối loạn nghiêm trọng về hành vi và khả năng nhận thức của bệnh nhân.

- Động kinh cục bộ kháng thuốc (Drug-resistant focal epilepsy, drug-resistant localization-related epilepsy): là động kinh với các cơn động kinh tái phát dai dẳng không đáp ứng với các thuốc kháng động kinh được lựa chọn thích hợp (kể cả phối hợp nhiều thuốc kháng động kinh liều cao) kèm theo một tổn thương gây động kinh khu trú tại một bán cầu đại não.

1.2. PHÂN LOẠI CHUNG VỀ CƠ GIẬT VÀ CÁC CƠN ĐỘNG KINH

Cũng như các bệnh lý khác, lâm sàng vẫn là bước khởi đầu trong quá trình tiếp cận chẩn đoán, điều trị cũng như nghiên cứu về động kinh. Phân loại co giật và động kinh đã được Liên hội quốc tế chống động kinh đề xuất vào những năm 1970. Từ đó đến nay, các phân loại này đã được bổ sung, cập nhật dựa trên những tiến bộ trong nghiên cứu về động kinh. Trong nghiên cứu này,

chúng tôi chỉ đề cập đến những phân loại được áp dụng cho nghiên cứu về động kinh kháng thuốc ở trẻ em.

Vào năm 1981, Liên hội quốc tế chống động kinh đã đưa ra bảng phân loại đầu tiên về các cơn co giật và các kiểu cơn động kinh trên lâm sàng với các thuật ngữ thống nhất [2].

Bảng 1.1: Phân loại các cơn co giật-cơn động kinh trên lâm sàng, Liên hội quốc tế chống động kinh, phiên bản năm 1981

I. Cơn cục bộ	II. Cơn toàn thể (co giật hoặc không)
<p>A. <i>Cục bộ đơn thuần</i> (không mất ý thức)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Với triệu chứng vận động 2. Với triệu chứng cảm giác cơ thể hoặc cảm giác đặc biệt 3. Với triệu chứng thần kinh thực vật 4. Với triệu chứng tâm thần <p>B. <i>Cục bộ phức hợp</i> (kèm suy giảm ý thức)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Khởi phát bằng cơn cục bộ đơn giản, tiếp theo là suy giảm ý thức <ol style="list-style-type: none"> a. Không kèm theo biểu hiện nào khác b. Kèm các biểu hiện như trong mục A.1-4 c. Kèm theo các động tác tự động 2. Suy giảm ý thức ngay lúc khởi phát cơn <ol style="list-style-type: none"> a. Không kèm theo biểu hiện nào khác b. Kèm các biểu hiện như trong mục A.1-4 c. Kèm theo các động tác tự động <p>C. <i>Cục bộ toàn thể hoá thứ phát</i></p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cơn vắng ý thức <ul style="list-style-type: none"> - Điển hình - Không điển hình 2. Cơn giật cơ 3. Cơn giật rung 4. Cơn giật cứng 5. Cơn mất trương lực 6. Cơn giật cứng-giật rung <p>-----</p>
	III. Cơn không phân loại được

Phân loại phiên bản 1981 nêu trên là phân loại mang tính chất cơ bản và là xuất phát điểm cho những phân loại nâng cấp sau này.

Từ phân loại 1981, Liên hội quốc tế chống động kinh đã phát triển mở rộng thành khung phân loại về động kinh và hội chứng động kinh-phiên bản 1989 như sau:

A. Động kinh cục bộ

Động kinh lành tính liên quan đến tuổi khởi phát

- Động kinh lành tính thiếu niên với nhọn vùng trung tâm thái dương
(động kinh lành tính Rolando)

- Động kinh thiếu niên với kịch phát vùng chẩm

- Động kinh nguyên phát khi đọc

Động kinh triệu chứng

Động kinh căn nguyên ẩn

B. Động kinh toàn thể

Động kinh nguyên phát, liệt kê theo tuổi khởi phát con đầu tiên

- Co giật sơ sinh lành tính có tính chất gia đình

- Co giật sơ sinh lành tính không mang tính chất gia đình

- Động kinh giật cơ lành tính ở trẻ bú mẹ

- Động kinh vắng ý thức ở trẻ em

- Động kinh giật cơ thiếu niên

- Động kinh với cơn co giật toàn thể lúc thức dậy

- Các động kinh nguyên phát khác

Động kinh căn nguyên ẩn hoặc triệu chứng, theo tuổi khởi phát con đầu tiên

- Hội chứng West

- Hội chứng Lennox-Gastaut (bệnh não gây động kinh ở trẻ em)

- Động kinh với biểu hiện giật cơ-mắt đứng

- Động kinh với cơn vắng-giật cơ

Động kinh triệu chứng

- Triệu chứng không đặc hiệu: Động kinh giật cơ tiến triển; Bệnh não giật cơ sớm; Trạng thái giật cơ trong các bệnh não tiến triển.

- Triệu chứng đặc hiệu: Động kinh giật cơ tiến triển; Các cơn co giật động kinh là biến chứng của nhiều bệnh lý khác nhau.

C. Động kinh không xác định được cục bộ hay toàn thể

- Co giật sơ sinh
- Động kinh giật cơ nặng ở trẻ bú mẹ (hội chứng Dravet)
- Động kinh với nhon sóng liên tục trong giấc ngủ sóng chậm
- Động kinh mất ngôn mắc phải (hội chứng Landau-Kleffner)

D. Các hội chứng đặc biệt

- Sốt giật
- Các cơn co giật đơn độc
- Các cơn co giật xuất hiện khi có một biến cố rối loạn chuyển hóa hoặc nhiễm độc cấp tính như: quá liều thuốc, ngộ độc rượu, tiền sản giật, suy thận tăng ure máu v.v...

Gần đây nhất, Liên hội quốc tế chống động kinh lại đưa ra khung phân loại mở rộng các kiểu cơn động kinh, phiên bản 2017. Trong khung phân loại mở rộng này, hầu hết các thuật ngữ trong phiên bản 1981 đều được tiếp tục sử dụng. Bên cạnh đó, đã có một số thuật ngữ mới được đưa vào nhằm làm rõ hơn bản chất cũng như cách thức biểu hiện của các cơn động kinh. Trước đây, nguồn gốc phóng lực động kinh thường bắt nguồn ở vỏ não. Nhưng theo phân loại năm 2017, nguồn gốc phóng lực này đã thay đổi. Động kinh cục bộ là do cơn động kinh bắt nguồn từ mạng lưới phóng lực động kinh khu trú tại một bán cầu đại não. Động kinh toàn thể được quan niệm là do khởi nguồn từ điểm nào đó gắn kết nhanh vào mạng lưới phóng lực động kinh phân bố ở cả hai bán cầu đại não. Mạng lưới này bao gồm cả vỏ não và một số cấu trúc dưới vỏ, không nhất thiết chỉ ở vỏ não như trước đây. Từ quan điểm trên, việc

phân loại các cơn động kinh và hội chứng động kinh đã có những thay đổi về cách gọi tên và bổ sung một số loại cơn trước đây chưa được đề cập đến trong phân loại 1981.

Khung phân loại mở rộng các cơn động kinh, phiên bản 2017 [9]

Nhóm 1: Cơn với khởi phát cục bộ

- Ý thức giữ nguyên trong cơn >< Ý thức bị suy giảm trong cơn
- Khởi phát với các biểu hiện vận động

Các cơn tự động

Cơn mất trương lực

Cơn giật rung

Các cơn co thắt động kinh *

Cơn tăng vận động

Cơn giật cơ

Cơn giật cứng

- Khởi phát với các biểu không vận động

Cơn thực vật

Cơn ngừng trệ hành vi

Cơn tri giác

Cơn cảm xúc

Cơn cảm giác

- Khởi phát cục bộ rồi tiến triển thành giật cứng-giật rung hai bên

Nhóm 2: Cơn với khởi phát toàn thể

- Các biểu hiện vận động:

Cơn giật cứng-giật rung

Cơn giật rung

Cơn giật cứng

Cơn giật cơ

Con giật cơ-giật cứng-giật rung

Con giật cơ-mắt trương lực

Con mắt trương lực

Các cơn co thắt động kinh *

- Các biểu hiện không vận động (con vắng)

Con vắng điển hình

Con vắng không điển hình

Con vắng kèm giật cơ

Con vắng kèm giật rung mi mắt

Nhóm 3: Cơn với khởi phát không xác định là cục bộ hay toàn thể

- Các biểu hiện vận động:

Dạng giật cứng-giật rung

Các cơn co thắt động kinh *

- Các biểu hiện không vận động

Con ngừng trệ hành vi

- Không phân loại được

* Cơn co thắt động kinh (epileptic spasms) còn được gọi là cơn co thắt trẻ bú mẹ hay cơn co thắt trẻ nhũ nhi (infantile spasms) hoặc theo cách gọi kinh điển là hội chứng West (West syndrome).

Như vậy, phân loại 2017 vẫn có tính kế thừa từ phân loại 1981, tuy nhiên đã được nâng cấp cả về bề rộng lẫn chiều sâu.

Một điều đáng lưu ý nữa là trong phân loại 2017, cơn co thắt động kinh (hội chứng West), một thể động kinh nặng chỉ gặp ở trẻ dưới 12 tháng tuổi, đều có mặt ở cả 3 nhóm chính: Cơn với khởi phát cục bộ, cơn với khởi phát toàn thể, cơn với khởi phát không xác định là cục bộ hay toàn thể.

Ở trẻ em, việc phân loại cơn giật sẽ khó khăn và phức tạp hơn do những đặc thù về giải phẫu-sinh lý thần kinh. Đơn cử, một trẻ dưới 24 tháng tuổi

không thể mô tả tiền triệu (aura) và không thể được đánh giá chính xác về mức độ biến đổi ý thức trong cơn (cục bộ phức hợp hay toàn thể), cũng như khả năng nhớ lại sau cơn. Việc nhận định cơn cục bộ ở trẻ nhỏ có thể rất khó nếu không có biểu hiện giật rung một chi. Như vậy, việc phân biệt rạch ròi giữa cơn cục bộ với cơn toàn thể theo đúng phân loại kinh điển (phiên bản 1981) là không đơn giản với phần lớn các cơn giật-động kinh ở trẻ nhỏ dưới 24 tháng tuổi [10],[11],[12],[13].

Xuất phát từ thực tế trên, các chuyên gia của Liên hội quốc tế chống động kinh đã đưa ra *Phân loại cải tiến (dựa trên phiên bản năm 1981) về các cơn co giật-động kinh, bao gồm cả trẻ nhỏ dưới 2 năm tuổi* (bảng 1.2) [14].

Bảng 1.2: Phân loại cải tiến (dựa trên phiên bản năm 1981) về các cơn co giật-động kinh, bao gồm cả trẻ nhỏ dưới 2 năm tuổi, của Liên hội quốc tế chống động kinh

Nhóm 1: Cơn cục bộ

- A. Cơn Cục bộ đơn thuần (ý thức không biến đổi)
- B. Cơn cục bộ phức hợp (ý thức có biến đổi)
- C. Cơn cục bộ toàn thể hóa thứ phát
- D. Cơn cục bộ không rõ là đơn giản hay phức hợp (liệt kê biểu hiện nổi bật nhất trong cơn), bao gồm:
 1. Rối loạn thân kinh thực vật
 2. Co thắt động kinh không đối xứng
 3. Ngừng trệ hành vi (kèm theo hoặc không động tác xoay mắt-đầu)
 4. Giật rung (khu trú hoặc không đối xứng)
 5. Cơn cười
 6. Cơn tăng vận động (hypermotor)
 7. Cơn theo hành trình Bravais Jackson
 8. Giật cơ

- 9. Con giật cứng (toàn thể hoặc khu trú) rồi tiếp theo bởi giật rung khu trú
- 10. Con tư thể giật cứng không đối xứng
- 11. Con xoay mắt-đầu

Nhóm 2: **Con toàn thể** (có giật hoặc không có giật)

- A. Con vắng
- B. Con vắng không điển hình
- C. Con giật cơ
- D. Con giật rung
- E. Con giật cứng
- F. Con giật cứng-giật rung
- G. Con mắt trương lực

Nhóm 3: **Các cơn động kinh không phân loại được**

1.3. PHÂN LOẠI ĐỘNG KINH VÀ HỘI CHỨNG ĐỘNG KINH CÓ TÍNH ĐẶC THÙ Ở 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, động và hội chứng động kinh ở trẻ em có sự thay đổi về lâm sàng cũng như cận lâm sàng theo từng nhóm tuổi.

Vì vậy, bên cạnh phân loại chung, động kinh ở trẻ em còn có phân loại riêng. Cách phân loại phổ biến nhất là theo tuổi khởi phát cơn động kinh. Đa số các tác giả đều cho rằng đây là cách phân loại thích hợp nhất cho việc tiếp cận chẩn đoán và điều trị.

1.3.1. Phân loại động kinh và hội chứng động kinh ở trẻ em theo tuổi khởi phát cơn [15]

Lứa tuổi sơ sinh (dưới 30 ngày)

- Co giật sơ sinh lành tính có tính chất gia đình
- Bệnh não rung giật cơ sớm (hội chứng Aicardi)
- Bệnh não gây động kinh ở trẻ bú mẹ khởi phát sớm (hội chứng Ohtahara)

Lứa tuổi bú mẹ (1-24 tháng)

- Co giật do sốt
- Bệnh não gây động kinh ở trẻ bú mẹ (hội chứng West)
- Động kinh giật cơ lành tính
- Động kinh giật cơ nặng (hội chứng Dravet)
- Động kinh cục bộ di chuyển
- Co giật cục bộ lành tính
- Co giật lành tính có tính chất gia đình

Lứa tuổi tiền học đường (2-6 tuổi)

- Động kinh cơn vắng ý thức kèm giật cơ
- Bệnh não gây động kinh ở trẻ tiền dậy thì (hội chứng Lennox-Gastaut)
- Động kinh với các cơn giật cơ-mất đứng (hội chứng Doose)
- Động kinh mất ngôn ngữ mắc phải (hội chứng Landau-Kleffner)
- Động kinh với các sóng-gai nhọn liên tục trong giấc ngủ sóng chậm
- Các động kinh cục bộ kháng thuốc/căn nguyên ẩn

Lứa tuổi học đường và vị thành niên (trên 6 tuổi)

- Động kinh cơn vắng
- Động kinh cục bộ lành tính với các gai sóng ở trung tâm-thái dương (động kinh rãnh Rolando)
- Động kinh thùy chẩm lành tính (biến thể sớm và biến thể muộn)

- Động kinh toàn thể kèm co giật do sốt
- Các động kinh phản xạ (động kinh nhạy cảm ánh sáng, động kinh khi đọc)
- Động kinh cơn vắng ý thức ở tuổi thiếu niên
- Động kinh giật cứng-giật rung khi thức dậy
- Động kinh giật rung tuổi thiếu niên
- Động kinh thùy trán ban đêm di truyền trội nhiễm sắc thể thường
- Các động kinh giật cơ tiến triển

Mọi lứa tuổi

- Các động kinh cục bộ kháng thuốc/căn nguyên ẩn
- Động kinh với các cơn giật cứng giật rung toàn thể
- Viêm não Rasmussen
- Động kinh cơn cười do u mô thừa vùng dưới đồi

1.3.2. Phân loại động kinh ở trẻ em theo mức độ nặng của bệnh [16]

- Nhóm 1: Nhẹ nhất, có thể tự khỏi, ví dụ động kinh lành tính rãnh Rolando.
- Nhóm 2: động kinh nhạy cảm với thuốc: có thể cắt cơn bằng thuốc chống động kinh, có thể khỏi hẳn, ví dụ động kinh cơn vắng.
- Nhóm 3: Lệ thuộc vào thuốc chống động kinh: có thể cắt cơn bằng thuốc chống động kinh, ngừng thuốc thì tái cơn, ví dụ: động kinh giật cơ thiếu niên, động kinh cục bộ triệu chứng...
- Nhóm 4: Động kinh kháng thuốc. Nhóm nặng nhất. Cơn không kiểm soát được gây nhiều tác hại: chậm phát triển tâm-vận động, rối loạn hành vi, giảm khả năng học tập và lao động.

1.4. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC VỀ ĐỘNG KINH VÀ ĐỘNG KINH CỤC BỘ KHÁNG THUỐC

Theo một thống kê của Tổ chức Y tế Thế giới công bố năm 2005 [17], tỷ lệ hiện mắc động kinh trên thế giới vào khoảng 0,5 đến 1% dân số, thay đổi tùy theo địa lý, như ở Pháp và ở Mỹ là khoảng 0,85%; Canada là 0,6%.

Số liệu cũng của Tổ chức Y tế Thế giới phối hợp với Liên hội quốc tế chống động kinh trong năm 2005 còn chỉ rõ có khoảng 50 triệu người trên toàn thế giới đang mắc động kinh, chiếm khoảng 1% gánh nặng toàn cầu về bệnh tật nói chung, trong số đó 80% gánh nặng về động kinh là tại các nước đang phát triển [17].

Một số nghiên cứu trên thế giới đã cho thấy động kinh cục bộ kháng thuốc chiếm từ 15-25% tổng số bệnh nhân mắc động kinh [1],[2]. Theo Jerome Engel Jr., tỷ lệ động kinh kháng thuốc chiếm khoảng 30-40% tổng số động kinh [17]. Còn theo Sandipan Pati và Andreas V. Alexopoulos, tỷ lệ động kinh kháng thuốc là gần 33% tổng số bệnh nhân mắc động kinh. Cũng theo hai tác giả này, có tới 60% bệnh nhân mắc động kinh khởi phát cục bộ sau này sẽ trở thành động kinh kháng thuốc [1].

Trong số 3,5 triệu người mới mắc động kinh hàng năm, có 40% là trẻ dưới 15 tuổi và trên 80% trong số đó sống tại các nước đang phát triển. Bên cạnh đó, tỷ lệ mới mắc động kinh ở trẻ em hàng năm dao động từ 41 đến 50/100.000 tại các nước đã phát triển, và còn cao hơn (từ 61 đến 124/100.000) tại các nước đang phát triển (Tổ chức Y tế Thế giới, số liệu 2005).

Theo Renzo Guerrini [16], trên phạm vi toàn cầu, ước tính có khoảng 10,5 triệu trẻ em dưới 15 tuổi đang mắc động kinh, chiếm khoảng 25% tổng số người mắc động kinh. Đồng thời, tỷ lệ động kinh kháng thuốc ở trẻ em dao động từ 13 đến 17% tổng số trẻ mắc.

Một tác giả khác là Simon Harvey [18] cho biết, cũng ở trẻ em, tỷ lệ động kinh kháng thuốc là khoảng 20% trên tổng số.

Tại Mỹ, một nghiên cứu tiên cứu trong vòng 6 năm (1993-1997) trên một quần thể lớn bao gồm 613 trẻ em được chẩn đoán là động kinh tại bang Connecticut [20] cho thấy tỷ lệ động kinh kháng thuốc dao động từ 9 đến 24% tùy theo các tiêu chuẩn, định nghĩa khác nhau được áp dụng.

Một nghiên cứu tổng hợp của Tiểu ban về động kinh trẻ em (Liên hội quốc tế chống động kinh) công bố năm 2004, dựa trên số liệu cộng dồn từ 543

bệnh nhân dưới 18 tuổi mắc động kinh kháng thuốc được phẫu thuật tại 20 trung tâm phẫu thuật động kinh ở Châu Âu, Úc và Bắc Mỹ, đã cho thấy động kinh cục bộ kháng thuốc có những nguyên nhân sau [18]:

- Các loạn sản vỏ não: 42%
- Các u lành tính hệ TK trung ương: 19%
- Sau nhiễm khuẩn hệ TK trung ương/tai biến mạch não/chấn thương sọ não: 10%
- Một số nguyên nhân khác (phản ứng tăng sinh mô TK đệm, không tìm thấy nguyên nhân): 7%
- Xơ hóa hồi hải mã: 6%
- Bệnh xơ hóa củ: 5%
- U mô thừa vùng dưới đồi: 4%
- Hội chứng Sturge Weber: 3%
- Các tổn thương mạch não: 1%

Tại Bệnh viện Nhi Trung ương, theo Ninh Thị Ứng, hàng năm riêng tại Khoa Thần kinh, số lượt trẻ em nhập viện nội trú do động kinh dao động từ 800 đến 900, trong đó, ước chừng 10 đến 20% là động kinh kháng thuốc [19].

1.5. CÁC TIÊU CHUẨN XÁC ĐỊNH ĐỘNG KINH KHÁNG THUỐC

Động kinh kháng thuốc thực sự là một vấn đề rất phức tạp trong nghiên cứu cũng như thực hành lâm sàng, vì những lý do sau:

- Bản thân động kinh, trong đó có động kinh kháng thuốc đã là nhóm bệnh lý phức tạp với nhiều nguyên nhân và biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng rất đa dạng, và có thể thay đổi theo thời gian, nhất là ở trẻ em.

- Có nhiều yếu tố khác nhau ảnh hưởng đến mức độ đáp ứng với thuốc kháng động kinh ở một người bệnh, nhất là việc sử dụng các thuốc này sẽ diễn ra trong thời gian dài.

Dựa vào diễn biến theo thời gian, tình trạng kháng thuốc có thể được chia thành bốn loại sau [2]:

1. Kháng thuốc ngay từ đầu: bệnh nhân chưa bao giờ cắt cơn ngay từ lúc khởi phát bệnh

2. Kháng thuốc tiến triển: ban đầu bệnh nhân cắt cơn nhưng sau đó tái phát rồi trở thành kháng thuốc.

3. Kháng thuốc dao động: bệnh nhân có các đợt xen kẽ giữa kiểm soát cơn và tái phát cơn mặc dù vẫn dùng thuốc đều.

4. Kháng thuốc tạm thời: ban đầu không đáp ứng nhưng sau một thời gian lại có đáp ứng với thuốc chống động kinh

Do tính phức tạp của chủ đề về nhiều khía cạnh như vậy mà trên y văn thế giới hiện nay có ít nhất 6 thuật ngữ khác nhau khi đề cập đến các cơn động kinh không đáp ứng với thuốc kháng động kinh:

1. Động kinh kháng thuốc (drug-resistant epilepsy)
2. Động kinh khó điều trị (difficult-to-treat epilepsy)
3. Động kinh tái phát cơn dai dẳng (intractable epilepsy)
4. Động kinh trơ lì với thuốc (refractory epilepsy)
5. Động kinh kháng dược trị liệu (pharmaco-resistant epilepsy)
6. Động kinh kháng điều trị (therapy-resistant epilepsy)

Cũng như vậy, trong nghiên cứu cũng như thực hành lâm sàng, có nhiều tiêu chuẩn khác nhau xác định tình trạng động kinh kháng thuốc, tùy theo nhóm nghiên cứu và mục đích nghiên cứu (bảng 1.3).

Tuy nhiên, trong số các tiêu chuẩn được liệt kê ở bảng 1.3 thì tiêu chuẩn do Nhóm đặc nhiệm về động kinh kháng thuốc, Liên hội Quốc tế chống động kinh đề xuất năm 2009 là tiêu chuẩn được thừa nhận rộng rãi nhất: “động kinh không kiểm soát được cơn mặc dù đã ít nhất hai lần thay đổi phác đồ điều trị bằng thuốc kháng động kinh được lựa chọn thích hợp (mỗi lần điều trị trong ít nhất 3 tháng)”

Bảng 1.3: Các tiêu chuẩn xác định động kinh kháng thuốc [2],[20],[21]

Tác giả	Quan điểm	Tiêu chuẩn
Nhóm đặc nhiệm về động kinh kháng thuốc, Liên hội Quốc tế chống động kinh, 2009	Thực hành	Động kinh không kiểm soát được cơn mặc dù đã ít nhất hai lần thay đổi phác đồ điều trị bằng thuốc kháng động kinh được lựa chọn thích hợp (mỗi lần điều trị trong ít nhất 3 tháng)
Berg A.T, Shinnar S, Levy S.R, 2001	Dịch tễ học	Thất bại của 2 thuốc chống động kinh hoặc thất bại của một thuốc chống động kinh trong việc k.soát cơn và 2 thuốc khác do tác dụng phụ không dung nạp, với ít nhất một cơn động kinh/tháng trong ít nhất 18 tháng, không có lúc nào hết giật quá 3 tháng liên tục
Berg A.T, Langfitt J, Shinnar S., 2003	Phẫu thuật	Có 20 cơn cục bộ phức hợp trong 24 tháng trước đánh giá trước phẫu thuật, và tiền sử không kiểm soát được cơn với hai thuốc chống động kinh đầu tay
Camfield P.R, Camfield C.S, 1996	Dịch tễ học	Có ít nhất một cơn động kinh/2 tháng trong 4 năm điều trị hoặc ít nhất một cơn động kinh/năm trong vòng ít nhất 4 năm điều trị
Camfield P.R, Camfield C.S, Gordon K, 1997	Dịch tễ học	Có ít nhất một cơn động kinh/tháng trong vòng 12 tháng qua, dù đã được điều trị bằng ít nhất ba loại thuốc chống động kinh ở liều tối đa có thể dung nạp được
Wiebe S, Blume W.T, Girvin J.P, 2001	Phẫu thuật	Ít nhất một cơn động kinh/tháng trong vòng một năm qua mặc dù đã dùng ít nhất 2 loại thuốc chống động kinh, một trong số đó là phenytoin, carbamazepine hoặc valproic acid

Ngoài ra, vào năm 2009, đơn vị đặc nhiệm về động kinh kháng thuốc thuộc Liên hội Quốc tế chống động kinh còn đưa ra một số thuật ngữ có liên quan về động kinh và mức độ đáp ứng với thuốc kháng động kinh [21]:

1. *Can thiệp điều trị*: việc sử dụng thuốc, can thiệp ngoại khoa hoặc lắp đặt thiết bị đặc biệt vào cơ thể bệnh nhân với mục đích làm giảm hoặc ngăn chặn sự tái phát các cơn động kinh..

2. *Hiệu quả điều trị*: tác dụng của một biện pháp điều trị tính theo mức độ kiểm soát cơn và sự xuất hiện các tác dụng phụ.

3. *Động kinh có đáp ứng thuận lợi với thuốc kháng động kinh*: là động kinh trong đó với thuốc kháng động kinh hiện tại, bệnh nhân đã hết giật ít nhất gấp 3 lần thời gian không giật giữa hai cơn trước khi dùng thuốc, hoặc bệnh nhân đã hết giật được 12 tháng.

4. *Cắt cơn động kinh*: hết tất cả các cơn động kinh trong 12 tháng hoặc ít nhất gấp 3 lần thời gian không giật giữa hai cơn trước khi can thiệp điều trị.

5. *Điều trị thất bại*: bệnh nhân không cắt được các cơn động kinh sau một can thiệp điều trị được ghi nhận đầy đủ.

1.6. CÁC NGUYÊN NHÂN GÂY ĐỘNG KINH NÓI CHUNG VÀ ĐỘNG KINH CỤC BỘ KHÁNG THUỐC Ở TRẺ EM

1.6.1. Nguyên nhân gây động kinh nói chung

1.6.1.1. Nguyên nhân bẩm sinh

- *Các rối loạn chuyển hóa bẩm sinh*

Đây là nhóm bệnh rất phức tạp và đa dạng, theo thống kê thì có tới khoảng 200 loại rối loạn chuyển hóa bẩm sinh khác nhau có biểu hiện co giật và động kinh trên lâm sàng. Tuy nhiên, điều may mắn là nhóm bệnh này khá hiếm gặp trong thực tế.

- *Các dị dạng (dị tật) bẩm sinh của quá trình phát triển vỏ não gây động kinh*

1.6.1.2. Nguyên nhân mắc phải

- *Các nguyên nhân trong thời kỳ trước sinh và sơ sinh*

Di chứng sau các nhiễm khuẩn hệ thần kinh trung ương như: nhiễm toxoplasma, nhiễm cytomegalovirus...

Các tai biến mạch máu não của thai nhi xảy ra trong thời kỳ mang thai để lại hậu quả là các khoang hốc trong não.

Bệnh não do thiếu oxy và thiếu máu, các chảy máu nội sọ tiên phát hoặc chấn thương, đụng giập não do chấn thương sản khoa, nhiễm khuẩn não-màng não do vi khuẩn hoặc do virus, đặc biệt là Herpes simplex.

- Các nguyên nhân ở trẻ trên một tháng tuổi

Di chứng sau các nhiễm khuẩn hệ thần kinh trung ương.

Chấn thương sọ não.

U nội sọ trên lều tiểu não.

1.6.2. Nguyên nhân gây động kinh cục bộ kháng thuốc

1.6.2.1. Loạn sản vỏ não khu trú

Loạn sản vỏ não khu trú là một nhóm rất đa dạng các bất thường (dị dạng) của quá trình phát triển-biệt hóa vỏ não từ thời kì bào thai. Nhóm bệnh lý này đa dạng ở chỗ có thể gặp ở bất kì vị trí nào trong nhu mô não, với nhiều phạm vi lan rộng và mức độ biến loạn mô bệnh học khác nhau. Do đó, biểu hiện lâm sàng rất đa dạng và thay đổi.

Năm 1971, Taylor D.C và cộng sự lần đầu tiên công bố trên y văn một nghiên cứu chi tiết về loạt 10 bệnh nhân mắc động kinh kháng thuốc được phẫu thuật cắt bỏ vùng não bất thường gây động kinh. Xét nghiệm giải phẫu bệnh vi thể cho thấy các bệnh phẩm lấy từ vùng não bất thường được cắt bỏ có những đặc điểm chung: đảo lộn cấu trúc xếp lớp bình thường của vỏ não, xuất hiện các tế bào thần kinh phi đại bất thường. Ngoài ra, ở 5/10 bệnh nhân còn có thêm các tế bào bất thường đặc trưng mà sau này được gọi là tế bào bóng. Các tác giả đề nghị gọi các bất thường mô học kể trên là loạn sản vỏ não khu trú [22].

Kể từ công trình nghiên cứu đầu tiên của Taylor cho đến nay, hầu hết các nghiên cứu về động kinh và phẫu thuật động kinh đều chỉ ra rằng loạn sản vỏ não khu trú là nguyên nhân hàng đầu gây động kinh cục bộ kháng thuốc, đặc biệt là ở lứa tuổi trẻ em [23],[24],[25],[26],[27].

Trên phim chụp CHT, các loạn sản vỏ não khu trú có bốn đặc điểm chung sau [24],[25],[26],[27],[28],[29].

1. Vỏ não dày lên hoặc mỏng đi,
2. Teo não kín đáo khu trú
3. Xóa mờ ranh giới chất trắng-chất xám
4. Tăng tín hiệu trên xung T2 và FLAIR tại vùng vỏ não-dưới vỏ bị loạn sản, đôi khi tạo thành dải bất thường tín hiệu hướng về phía não thất

Năm 1995, Mischel PS và cộng sự đã đề xuất hệ thống phân độ đối với loạn sản vỏ não nói chung, dựa trên 9 đặc điểm vi thể sau đây [25]:

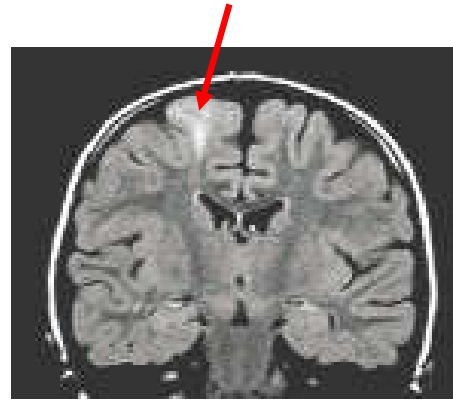
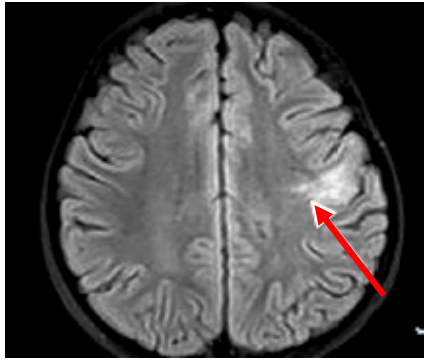
- a) Đảo lộn cấu trúc tâm của vỏ não
- b) Ổ lặc sản đơn lẻ neuron vào chất trắng dưới vỏ
- c) Tế bào TK bất thường trong lớp phân tử của vỏ não
- d) Tồn tại di tích bất thường trong lớp tế bào hạt dưới màng mềm
- e) Lạc chỗ tế bào TK-thần kinh đệm ở viền
- f) Tật đa hồi não nhỏ
- g) Lạc chỗ tế bào TK vào chất trắng dưới vỏ
- h) Tế bào TK với bào tương phì đại và bất thường khung tế bào
- i) Có tế bào bóng đặc hiệu

Theo 9 đặc điểm trên, loạn sản vỏ não gồm 3 mức độ nặng dần:

- Nhẹ: nếu bao gồm từ đặc điểm a đến e
- Vừa: nếu bao gồm từ đặc điểm f đến g
- Nặng: nếu bao gồm từ đặc điểm h đến i

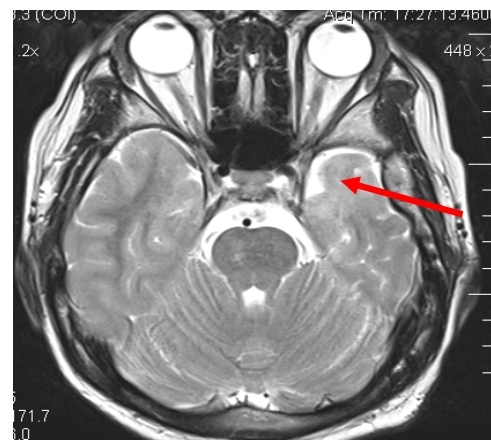
Gần đây hơn, vào năm 2011, dựa vào biến đổi cấu trúc vi thể của vỏ não, Palmini A. và cộng sự [26] đã đưa ra phân loại về các loạn sản vỏ não khu trú theo bốn mức độ dưới đây. Typ IA và IB được gọi là loạn sản mức độ nhẹ, typ IIA và IIB là mức độ nặng:

1. Bất thường đơn thuần về khung cấu trúc vỏ não, bao gồm bất thường cấu trúc hàng dọc và hàng ngang của vỏ não: typ IA.
2. Bất thường khung cấu trúc vỏ não, kèm theo các neuron bất thường (kém biệt hóa hoặc phì đại) nhưng chưa có các neuron dị dạng: typ IB.
3. Bất thường khung cấu trúc vỏ não, kèm theo các neuron dị dạng (neuron với ứ đọng các tơ thần kinh bất thường, tạo ra bất thường về hình dạng và kích thước, bất thường về xếp hướng và các đuôi gai), có thể kèm theo các neuron khổng lồ: typ IIA.
4. Bất thường khung cấu trúc vỏ não, kèm theo các neuron dị dạng, và xuất hiện thêm các tế bào bóng (tế bào lớn có màng mỏng, bào tương ưa axit, có thể có nhân chia thành nhiều múi, có phản ứng hóa mô miễn dịch với cả neuron và tế bào thần kinh đệm). Đây là mức độ nặng nhất, còn gọi là loạn sản vỏ não khu trú typ IIB.



Hình 1.1: Loạn sản vỏ não khu trú quanh rãnh trung tâm bán cầu trái

Horst et al. (2002) Focal Cortical Dysplasia of Taylor's Balloon Cell Type: A Clinicopathological Entity with Characteristic NeuroImaging and Histopathological Features, and Favorable Postsurgical Outcome. Epilepsia, 43 (1), 33-40.



Hình 1.2: Loạn sản vỏ não khu trú thùy chẩm trái và thùy thái dương trái

Horst et al. (2002) Focal Cortical Dysplasia of Taylor's Balloon Cell Type: A Clinicopathological Entity with Characteristic NeuroImaging and Histopathological Features, and Favorable Postsurgical Outcome. Epilepsia, 43 (1), 33-40.

Những nghiên cứu gần đây [30] cho thấy loạn sản vỏ não khu trú là do các đột biến của một số gen điều hòa con đường chuyển hóa PI3K/Akt/mTOR trong tế bào thần kinh và dòng tế bào mầm thần kinh, đây là con đường chuyển hóa quan trọng nhất của quá trình tăng trưởng và di trú các tế bào thần kinh.

1.6.2.2. Xơ hóa hồi hải mã

Xơ hóa hồi hải mã hay còn gọi là xơ hóa mặt trong thùy thái dương hoặc xơ hóa sừng Ammon là tổn thương mô bệnh học hàng đầu trong các động kinh thùy thái dương.

Về đại thể, hồi hải mã teo nhỏ và thay đổi tín hiệu trên CHT, trên PET là vùng giảm chuyển hoá tương ứng.

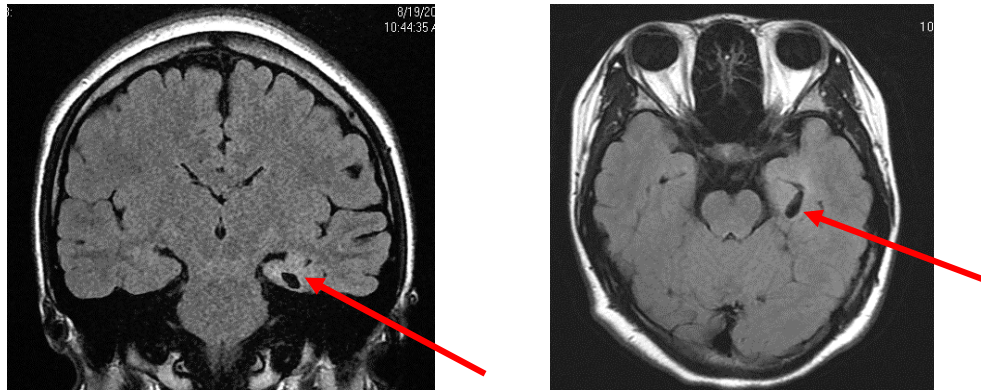
Về vi thể, xơ hóa hồi hải mã bao gồm 3 đặc điểm: mất neuron, tăng sinh thần kinh đệm và tái cấu trúc neuron.

Một số nghiên cứu cho rằng xơ hóa hồi hải mã là bệnh lý bẩm sinh trong khi đó, một số nghiên cứu khác lại gợi ý xơ hóa hồi hải mã là hậu quả của sốt giật phức hợp, trạng co giật kéo dài (trạng thái động kinh), thậm chí có một số trường hợp gặp sau tai biến mạch não và nhiễm trùng thần kinh.

Xơ hóa hồi hải mã có tiên lượng sau phẫu thuật tốt: bệnh nhân không chỉ có khả năng cắt cơn hoàn toàn mà còn có thể hồi phục tốt về phát triển tâm-vận động [2].

Trong thực hành lâm sàng còn có một nhóm rất đặc biệt, được gọi là bệnh học kép (dual pathology): trên cùng một bệnh nhân vừa có xơ hóa hồi hải mã, đồng thời kèm theo một tổn thương gây động kinh khu trú ngoài thùy thái dương, mà hầu hết là loạn sản vỏ não khu trú.

Nhóm bệnh này có tiên lượng kém hơn và phức tạp hơn hẳn xơ hóa hồi hải mã đơn thuần. Đôi khi rất khó xác định xơ hóa hồi hải mã hay tổn thương loạn sản vỏ ngoài thùy thái dương đầu là nguyên nhân chính gây động kinh cục bộ kháng thuốc [2].

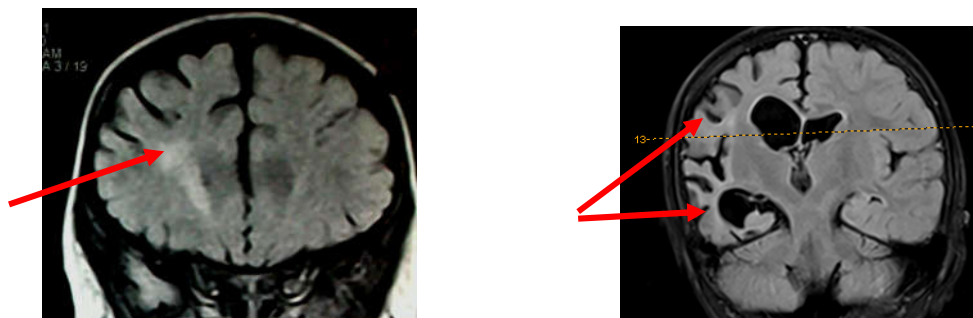


Hình 1.3: Xơ hóa hồi hải mã bên trái, mặt cắt đứng ngang và nằm ngang
(BN DTD., nữ, 16 tuổi, mã số 109.069.66)

1.6.2.3. Viêm não Rasmussen

Viêm não Rasmussen, hay còn được gọi là hội chứng Rasmusen, được đặc trưng bởi các cơn động kinh cục bộ tái phát dai dẳng với những đợt tăng nặng cấp tính kèm theo giảm vận động nửa người và teo tiến triển một bán cầu đại não trên chẩn đoán hình ảnh [31],[32],[33],[34]. Bệnh được cho là do cơ chế tự miễn dịch với tác dụng của tự kháng thể kháng thụ thể glu-R3 trên màng neuron. Mặc dù có không ít trường hợp khởi đầu bệnh có ghi nhận tình trạng nhiễm virus.

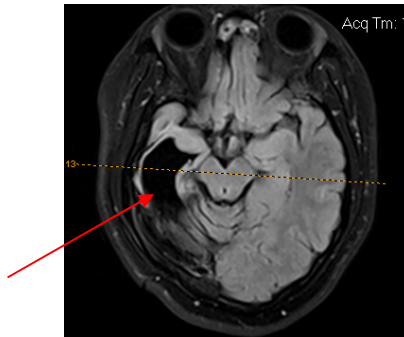
Cho đến nay, các nhà nghiên cứu cũng chưa giải thích được hoàn toàn tại sao bệnh chỉ gây tổn thương chọn lọc một bán cầu đại não.



Hình 1.4: Viêm não Rasmussen, giai đoạn đầu và sau 2 năm
với teo tiến triển bán cầu đại não phải.
(BN HVĐ., 4 tuổi, mã số: 120.353.68)

1.6.2.4. Di chứng sau tai biến mạch máu não

Tại các nước phát triển, đây là nhóm nguyên nhân hiếm gặp hơn nhiều so với các nguyên nhân kể trên vì không còn bệnh nhân tai biến mạch máu não có liên quan đến tiền sử không được tiêm vitamin K sơ sinh.

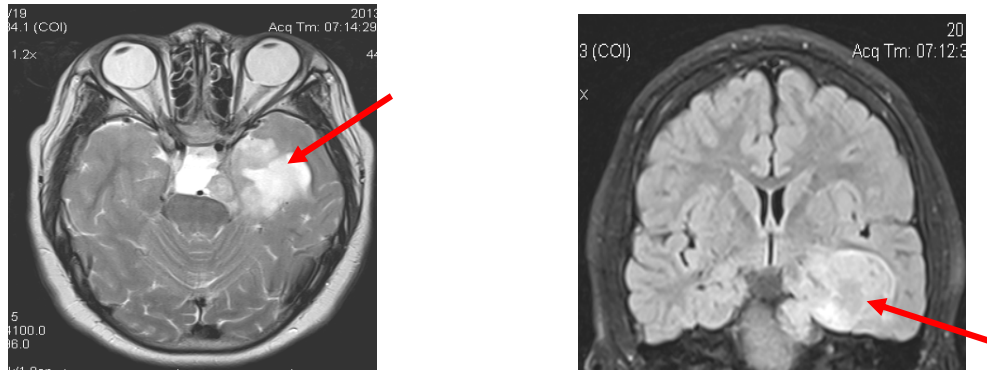


Hình 1.5: Teo nhiều thùy bán cầu đại não phải, tiền sử XH não lúc 45 ngày tuổi

(BN NTKA, nữ, 12 tuổi, mã số: 07.227.044)

1.6.2.5. Các khối u hệ thần kinh trung ương

U não cũng là một nguyên nhân thường gặp gây động kinh kháng thuốc ở trẻ lớn. động kinh có thể chỉ xuất hiện khi bệnh cảnh lâm sàng của u não đã rõ nhưng đôi khi cơn động kinh lại là biểu hiện đầu tiên của u não và có thể là triệu chứng duy nhất kéo dài hàng tháng. Ngoài cơn giật, các biểu hiện khác sẽ phụ thuộc vào cấu trúc mô học, tốc độ phát triển và vị trí của khối u. Các cơ chế gây động kinh trong u não bao gồm: Rối loạn tưới máu tổ chức não xung quanh khối u, thay đổi cấu trúc neuron, rối loạn các cơ chế hoạt hoá và ức chế ở synap thần kinh. Hình thái lâm sàng của các cơn động kinh do u não khá phong phú: Các cơn cục bộ đơn thuần vận động, cảm giác hoặc giác quan cũng như các cơn toàn bộ hoá thứ phát thường gặp, đặc biệt khi khối u nằm ở vùng thùy trán. U não gây động kinh ở trẻ em hầu hết là u lành tính phát triển chậm trên lều tiểu não, như: u thần kinh biểu bì loạn sản phôi, u hạch thần kinh đệm, u tế bào sao bậc thấp [35],[36].



Hình 1.6: U hạch thần kinh đệm lành tính, thùy thái dương trái
(BN NTN, nữ, 11 tuổi, mã số: 134.53.435)

1.6.2.6. Hội chứng Sturge-Weber

Hội chứng Sturge-Weber là một thể điển hình trong nhóm bệnh lý da-não bẩm sinh gây động kinh.

Tổn thương gây động kinh bao gồm teo khu trú vỏ não tương ứng, tăng sinh mạch kèm theo các ổ lắng đọng canxi tại màng mềm và màng nhện phía trên vùng teo. Tổn thương ngoài não là u mao mạch vùng mặt thuộc vùng chi phối của nhánh mắt, dây thần kinh tam thoa.

Đặc điểm vi thể bao gồm mất neuron, tăng sinh thần kinh đệm (chủ yếu là sao bào) và teo vỏ não tương ứng.

1.7. MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỘNG KINH CỤC BỘ KHÁNG THUỐC

Các nghiên cứu chuyên sâu về động kinh kháng thuốc cho thấy các yếu tố sau đây có liên quan chặt chẽ đến động kinh kháng thuốc [37],[38],[39],[40],[41]

1. Tuổi khởi phát sớm
2. Số cơn động kinh nhiều ngay từ thời điểm khởi phát bệnh.
3. Bản chất là động kinh triệu chứng.

4. Chậm phát triển trí tuệ
5. Tiền sử từng bị trạng thái động kinh
6. Thời gian tiến triển của động kinh kéo dài
7. Một số bất thường trên điện não như mất cân đối điện thế giữa hai bán cầu, loạn nhịp cao điện thế, hoạt động nền bị lấn át bởi các phóng lực dạng động kinh, nhiều sóng chậm so với tuổi...

Nghiên cứu theo dõi dọc của Yoko Ohtsuka, Harumi Yoshinaga và Katsuhiko Kobayashi [36], thực hiện trên 218 bệnh nhân mắc động kinh, trong vòng 3 năm tại trung tâm viện trường Okayama, Nhật cho thấy:

1. Tuổi khởi phát cơn:
 - Dưới 12 tháng: 53% trở thành động kinh kháng thuốc
 - Trên 12 tháng: chỉ có 21% trở thành động kinh kháng thuốc
2. Tổn thương thực thể ở não:
 - Nhóm có tổn thương: 52% trở thành kháng thuốc
 - Nhóm không có: chỉ 11% trở thành kháng thuốc
3. Tiền sử trạng thái động kinh:
 - 69% bệnh nhân từng có trạng thái động kinh sẽ trở thành kháng thuốc.

Trong khi đó, chỉ có 20% các bệnh nhân không có trạng thái động kinh sẽ trở thành kháng thuốc.
4. Một điểm đặc biệt nữa là trong số các bệnh nhân có biến đổi hội chứng động kinh theo thời gian thì có tới 91% sẽ trở thành kháng thuốc. Ngược lại, trong nhóm không có biến đổi hội chứng động kinh thì chỉ 26% sẽ trở thành kháng thuốc.

Nghiên cứu của Anne T. Berg và cộng sự [38] trên 76 trẻ mắc động kinh kháng thuốc, đối chứng với 96 trẻ động kinh kiểm soát cơn tốt cho thấy trong nhóm mắc động kinh kháng thuốc: 68,4% có tổn thương thực thể ở não, trong khi ở nhóm kiểm soát tốt cơn chỉ có 33,3% có tổn thương não. Cũng

trong nhóm kháng thuốc: 19,7% có ít nhất một đợt trạng thái động kinh. Trong khi đó, nhóm kiểm soát tốt con tỷ lệ này giảm xuống chỉ còn 5,2%.

Bên cạnh hai nghiên cứu kể trên, một số nghiên cứu của các tác giả khác cũng cho thấy kết quả tương tự [42],[43],[44],[45],[46],[47].

1.8. CƠ CHẾ SINH LÝ BỆNH CỦA ĐỘNG KINH KHÁNG THUỐC

Theo các nghiên cứu chuyên sâu về sinh lý bệnh học động kinh, tình trạng kháng thuốc là do các cơ chế sau:

1.8.1. Các biến đổi về cấu trúc và/hoặc chức năng của các kênh ion xuyên màng neuron và các thụ thể dẫn truyền thần kinh (cơ chế phân tử đích)

Để phát huy tác dụng dược lý, các thuốc kháng động kinh phải gắn kết vào một hoặc nhiều phân tử đích ở não. Các phân tử đích này bao gồm các kênh ion phụ thuộc điện thế, các thụ thể dẫn truyền thần kinh, cũng như các protein hoặc các men chuyển hóa tham gia vào quá trình giải phóng, thu nhận và chuyển hóa các chất dẫn truyền thần kinh cũng như các thuốc kháng động kinh. Trong đó, phân tử đích quan trọng nhất là kênh Natri phụ thuộc điện thế, vốn có mặt ở hầu hết các tế bào thần kinh và thần kinh đệm của não.

Ngoài kênh Natri kể trên, các biến đổi bệnh lý của một số phân tử đích khác như thụ thể GABA_A cũng đóng vai trò quan trọng.

1.8.2. Sự vận chuyển bị ngăn chặn của các thuốc kháng động kinh vào tế bào đích (cơ chế vận chuyển)

Yếu tố quan trọng nhất trong cơ chế này là một protein phức có tên là P-glycoprotein (P-gp). P-glycoprotein là một trong những tác nhân chính tham gia vào quá trình hấp thu, phân bố, thải trừ thuốc trong cơ thể. P-glycoprotein được cho là tác nhân chính của hiện tượng kháng nhiều thuốc. P-glycoprotein còn được gọi theo một tên khác nữa là protein-1 kháng nhiều

thuốc (MDR1). MDR1 là một loại protein phức hợp xuyên màng có tác dụng làm giảm đáng kể nồng độ của các thuốc chống động kinh trong các bào quan nội tế bào bằng hai cách: ngăn chặn sự hấp thu thuốc từ bên ngoài vào bên trong tế bào; vận chuyển thuốc ngược trở lại từ bên trong ra bên ngoài tế bào.

Bên cạnh MDR1, còn có một số protein khác như MRP1, MRP2-6 (multidrug resistance-associated protein) cũng tham gia vào cơ chế kháng thuốc như trên nhưng ít quan trọng hơn.

1.8.3. Tình trạng “trơ” sẵn có của các loại protein nội bào cũng như ngoại bào tham gia vào quá trình dược lực học và dược động học của các thuốc kháng động kinh trong cơ thể (cơ chế biến thể di truyền)

Cơ địa di truyền của mỗi cá thể thực sự có ảnh hưởng không ít đến quá trình dược lực học và dược động học của các thuốc kháng động kinh.

Đi sâu hơn về mặt di truyền, một số các thể có hiện tượng đa kiểu gen (polymorphism) làm ảnh hưởng đến mức độ nhạy cảm với các thuốc trong cơ thể. Cơ chế này lý giải tại sao cùng một hội chứng lâm sàng-cận lâm sàng nhưng có bệnh nhân phải dùng thuốc ở liều cao mới kiểm soát được cơn trong khi ở bệnh nhân khác chỉ cần liều thấp hoặc trung bình đã cắt cơn.

1.8.4. Các biến đổi cấu trúc của não và/hoặc thay đổi mạng lưới thần kinh (cơ chế mạng lưới).

Trong nhiều trường hợp, hồi hải mã đóng vai trò như mạng lưới khởi phát các cơn động kinh rồi từ vị trí khởi phát này các phóng lực động kinh có thể lan ra các vùng khác trong thùy thái dương rồi lan ra các thùy não khác thông qua mạng lưới lan truyền. Cùng với sự tiến triển của động kinh theo thời gian, các mạng lưới lan truyền này biến đổi liên tục và có vai trò rất quan trọng trong quá trình gây động kinh.

1.9. ĐIỆN NÃO ĐỒ TRONG ĐỘNG KINH VÀ ĐỘNG KINH CỤC BỘ KHÁNG THUỐC

Điện não đồ (ĐNĐ) 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 qui) 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 (con động kinh) dưới lâm sàng.

Trong khi các thăm dò chẩn đoán hình ảnh như chụp cắt lớp, cộng hưởng từ, PET. ..cung cấp các thông tin về hình thái, giải phẫu của hệ thần kinh (mang tính chất tĩnh) thì ĐNĐ phản ánh hoạt động điện sinh lý, bệnh lý của bộ não theo thời gian thực (mang tính chất động).

Như vậy, cả chẩn đoán hình ảnh và ĐNĐ đều cần thiết và bổ sung rất tốt cho nhau trong quá trình tiếp cận chẩn đoán, điều trị và theo dõi các bệnh nhân mắc động kinh.

Mặc dù điều trị động kinh không đơn thuần dựa trên bản ghi ĐNĐ, nhưng ĐNĐ cũng có thể cung cấp những thông tin hỗ trợ trong quá trình điều trị như giúp theo dõi hiện tượng quá liều thuốc kháng động kinh (biểu hiện bằng hoạt động nền chậm lại), tình trạng bỏ hoặc dùng không đủ liều thuốc kháng động kinh (xuất hiện các cơn dưới lâm sàng). Đặc biệt, ĐNĐ có thể cho biết liệu phương pháp đang điều trị trạng thái động kinh có kết quả hay không ?

Phối hợp với chẩn đoán hình ảnh, ĐNĐ là thăm dò không thể thiếu được trong quá trình theo dõi ở những bệnh nhân động kinh trước và sau điều trị bằng phẫu thuật.

Chẩn đoán động kinh trước hết là chẩn đoán lâm sàng. Tuy nhiên, xác nhận được một hình ảnh phóng lực trên điện não kèm theo các biểu hiện tương ứng trên lâm sàng sẽ chứng tỏ một cách thuyết phục nhất về bản chất động kinh của các biểu hiện lâm sàng. Ngược lại, nếu có cơn lâm sàng mà không tìm được các phóng lực điện não trong cơn thì cũng không loại trừ hoàn toàn được động kinh. Đây là một khó khăn không hiếm gặp trong thực hành lâm sàng. Một số yếu tố sinh lý và hạn chế về kỹ thuật dưới đây có tác dụng che lấp hoặc làm mờ nhạt các phóng lực điện não trong cơn động kinh và do vậy có thể dẫn đến kết quả âm tính giả:

- Khi một ổ tổn thương gây động kinh nằm sâu trong hộp sọ và phóng lực trong cơn chỉ khu trú xung quanh ổ đó thì bản ghi ĐNĐ có thể âm tính, chú ý đây là ĐNĐ với các điện cực đặt ở ngoài da đầu. Lấy ví dụ, phóng lực trong cơn phát sinh từ các cấu trúc hệ viền vị trí trong-dưới (hồi hải mã, hạnh nhân thái dương, hồi đai, mặt trong thùy trán...) có thể không biểu lộ được trên bản ghi ĐNĐ thường qui với các điện cực đặt ở ngoài da đầu.

- Nếu ổ tổn thương mà vị trí giải phẫu, trong mối tương quan với các cấu trúc xung quanh, làm cho các phóng lực trong cơn rất khó lan truyền đến vị trí đặt điện cực ngoài da đầu. Ví dụ, các phóng lực từ mặt đáy thùy trán hoặc từ các cấu trúc sát đường giữa thường không tạo ra được các lưỡng cực có vectơ vuông góc với bề mặt vỏ não (vị trí tối ưu cho việc ghi nhận bất thường điện não bằng các điện cực da đầu).

- Cuối cùng, các cơn động kinh thường kèm theo các hoạt động vận cơ mạnh làm cho các phóng lực điện cao thế ngoài não (hoạt động điện cơ), kết hợp với nhiễu cử động cơ thể, sẽ che lấp các phóng lực thực sự từ tổn thương não gây động kinh. Hiện tượng này rất thường gặp trong động kinh do tổn thương thùy trán, trong đó các động tác rung rắc mạnh toàn thân gây nhiễu

khó khăn cho việc xác định thời điểm cũng như hình ảnh của phóng lực điện não trong cơn. Trong trường hợp không thấy rõ phóng lực điện não trong cơn thì các sóng chậm rõ rệt sau cơn (post-ictal slowing) sẽ gợi ý nhiều khả năng có một cơn động kinh vừa xảy ra trước đó, nhất là đoạn ghi điện não trước cơn không có các sóng chậm này.

Ở trẻ em, ĐNĐ là một trong những thăm dò cận lâm sàng quan trọng nhất trong quá trình tiếp cận chẩn đoán một bệnh nhân bị co giật. Ở mức độ sơ đẳng, ĐNĐ giúp chẩn đoán phân biệt các hoạt động kích phát do động kinh và không phải do động kinh. Nhiều tình huống lâm sàng như cơn khóc lạng, rối loạn vận động, ngất, các rối loạn nhịp tim, các rối loạn giấc ngủ, đau nửa đầu và cả một số hội chứng tâm bệnh có biểu hiện rất giống động kinh trên lâm sàng. Khi này ĐNĐ có vai trò thiết yếu để giúp đưa ra một chẩn đoán chính xác. Không chỉ vậy, một bản ghi ĐNĐ khi được phân tích kỹ có thể giúp cho việc phân biệt cơn động kinh cục bộ với cơn động kinh toàn thể và nhất là xác định một số hội chứng động kinh. Đây là thông tin không thể thiếu giúp cho việc chọn thuốc kháng động kinh hợp lý. ĐNĐ còn giúp phát hiện các cơn động kinh dưới lâm sàng (subclinical) và các cơn động kinh không co giật (nonconvulsive seizure) cũng như phát hiện tình trạng quá liều thuốc kháng động kinh và là một trong các tiêu chuẩn để quyết định thời điểm ngừng hẳn thuốc kháng động kinh.

Cuối cùng, ĐNĐ là thăm dò không thể thiếu trong quá trình đánh giá các bệnh nhân mắc động kinh kháng thuốc đang cân nhắc giải pháp ngoại khoa. Tuy nhiên, việc diễn giải điện não ở trẻ em phức tạp hơn người lớn bởi hai lý do sau đây [48]:

- Thứ nhất, nhiều biến thể điện não sinh lý ở trẻ em có điện thế cao, xuất hiện kịch phát và có hình thái nhọn, do đó dễ nhầm với phóng lực dạng động kinh thực sự. Vì vậy, điện não ở trẻ em dễ bị dương tính giả.

- Thứ hai, bộ não đang phát triển ở trẻ em có một số đặc điểm sinh lý, giải phẫu, chuyển hóa khác biệt so với người lớn, làm cho các biểu hiện trên điện não cũng như trên lâm sàng rất đa dạng và khá thay đổi. Đây là kết quả của sự tương tác giữa các yếu tố tăng trưởng sinh lý với di truyền (bẩm sinh) hoặc với các bệnh lý mắc phải.

Để tăng sự hữu dụng của điện não, phải luôn gắn kết các thông tin điện não với các thông tin về mặt lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh trong từng trường hợp cụ thể. Các câu hỏi mà điện não có thể trả lời trong các bệnh lý co giật ở trẻ em bao gồm:

1. Trẻ có mắc động kinh không?
2. Các cơn động kinh khởi phát khu trú hay lan tỏa?
3. Bệnh nhân có mắc một hội chứng lâm sàng-điện não đã định danh?
4. Tình trạng xấu đi trên lâm sàng có phải là hậu quả của các cơn động kinh bị bỏ sót hay do một bệnh lý thần kinh tiến triển hay do ngộ độc thuốc?
5. Bệnh nhân có phải là ứng cử viên cho phẫu thuật?
6. Các thuốc kháng động kinh có thể được dùng một cách an toàn?

Theo Ch. Dravet, M. Bureau và B. Maton [49],[50] các biểu hiện sau đây trên bản ghi ĐNĐ có giá trị tiên lượng nặng trong động kinh cục bộ ở trẻ em:

- Đa ổ nhọn-chậm xuất hiện sớm từ những bản ghi ĐNĐ đầu tiên.
- Các bất thường lan tỏa cả hai bán cầu từ những bản ghi ĐNĐ đầu tiên.
- Mất cân đối rõ rệt giữa hai bán cầu.

1.10. CHỤP CỘNG HƯỞNG TỪ TRONG ĐỘNG KINH

Vào năm 1980, chụp cộng hưởng từ (CHT) lần đầu tiên được các nhà nghiên cứu tại Trường đại học tổng hợp Nottingham, Anh, đưa vào ứng dụng trong nghiên cứu về bộ não [51]. Việc ứng dụng chụp CHT trong các bệnh lý về động kinh có thể sánh ngang với việc đưa điện não vào chẩn đoán các bệnh thần kinh trên lâm sàng vào những năm 1930. Theo Simon Shorvon [36], CHT đã cung cấp một khả năng giống như điện não đã làm hơn 50 năm về trước trong việc nâng cao sự hiểu biết về các cơ chế cơ bản, về các đặc trưng lâm sàng cũng như đánh giá quá trình điều trị trong các bệnh lý về động kinh. So với chụp cắt lớp, CHT có một loạt ưu điểm như: độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn hẳn trong việc phát hiện các bất thường cấu trúc có liên quan đến các bệnh lý động kinh, nhất là động kinh cục bộ: CHT không bị ảnh hưởng bởi nhiều xương nên cho phép xác định được những tổn thương nhỏ nằm sát cấu trúc xương, v.v...Thêm nữa, CHT là một thăm dò không xâm nhập và rất an toàn về mặt bức xạ cũng như hóa học, so với chụp cắt lớp và các thăm dò chẩn đoán hình ảnh trước đó. Cho đến nay, CHT là thăm dò chẩn đoán hình ảnh đầu tay và phổ dụng nhất trong các bệnh lý về động kinh, nhất là trong các động kinh cục bộ kháng thuốc đang xem xét khả năng phẫu thuật.

Nhìn chung, CHT là kỹ thuật đầu tay trong việc đánh giá các bệnh lý động kinh, nhất là động kinh cục bộ. Kỹ thuật này không chỉ có tác dụng chẩn đoán mà còn giúp chọn giải pháp điều trị và tiên lượng. Các dữ liệu lâm sàng và điện não sẽ giúp chọn các chuỗi xung phù hợp để nâng cao độ nhạy và độ đặc hiệu trong việc đánh giá các tổn thương gây động kinh. Tuy nhiên, trong thực tế lâm sàng, vẫn có một tỷ lệ nhất định động kinh cục bộ mà CHT không xác nhận được tổn thương (CHT âm tính).

Thêm nữa, không phải tất cả các bất thường tín hiệu trên CHT đều là tổn thương gây động kinh, và mối quan hệ giữa bất thường trên CHT và tổn thương gây động kinh thực sự đôi khi rất phức tạp và có thể biến đổi theo thời gian, nhất là ở trẻ em. Nói cách khác, việc diễn giải CHT luôn phải gắn kết với các bất thường lâm sàng và điện não theo trục thời gian. Trong chuyên ngành động kinh học, mối quan hệ này được gọi là tương quan lâm sàng-điện não-chẩn đoán hình ảnh.

Hiện nay, tại hầu hết các trung tâm phẫu thuật động kinh lớn trên thế giới, qui chuẩn chụp CHT cho các bệnh nhân động kinh kháng thuốc bao gồm [2],[51]:

- Hệ thống máy chụp cộng hưởng từ có cường độ từ lực ít là 1.5 tesla.
- Độ phân giải của lát cắt là nhỏ hơn hoặc bằng 2mm, không có khoảng trống giữa các lát cắt nối tiếp nhau.
- Qui trình tạo ảnh với ít nhất 3 chuỗi xung cơ bản là T1, T2, FLAIR với ít nhất 3 mặt cắt cơ bản là đứng ngang, đứng dọc và nằm ngang.

1.11. CHỤP CẮT LỚP VỚI BỨC XẠ POSITRON

Trong các thăm dò chẩn đoán hình ảnh trong các bệnh lý động kinh thì CHT là thăm dò đầu tay và phổ dụng nhất. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu về động kinh cục bộ kháng thuốc cho thấy có tới 5 đến gần 20% các bệnh nhân trong nhóm này không tìm thấy tổn thương trên CHT, kể cả với các hệ thống chụp CHT có cường độ từ lực cao [52],[53],[54]. Khi này, vai trò của chụp cắt lớp với bức xạ positron (PET) là không thể thiếu được [55],[56],[57].

Chụp cắt lớp với bức xạ positron là một kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh chức năng ở cấp độ phân tử bằng việc sử dụng các hợp chất có gắn đồng vị phóng xạ để hiện hình các tương tác hóa học trong các mô cơ thể. Trong thực hành, hợp chất phóng xạ được sử dụng chủ yếu là ^{18}F -fluoro-deoxy-glucose (^{18}F FDG).

Kỹ thuật chụp PET cho phép hiển thị các vùng nhu mô não có tình trạng giảm chuyển hóa cơ chất glucose-đây là một đặc trưng về mặt chuyển hóa của trạng thái ngoài cơn (interictal) của các tổn thương gây động kinh.

Chụp PET lần đầu tiên được thực hiện trên cơ thể người vào năm 1977. Và đây được coi như một bước tiến rất lớn trong y học kỹ thuật cao bởi vì lần đầu tiên tình trạng chuyển hóa của các bộ phận trong cơ thể, đặc biệt là bộ não có thể được đánh giá và hiển thị bằng hình ảnh [52].

Sau đó, các tiến bộ về kỹ thuật đã cho phép các ảnh thu được ngày càng rõ nét hơn, theo ba chiều cắt trong không gian. Có thể nói, trong những năm gần đây, tiến bộ quan trọng nhất trong lĩnh vực chẩn đoán hình ảnh y học là sự phát triển của hệ thống máy chụp quét PET (PET scanner). Đây là hệ thống tích hợp kỹ thuật cao cho phép các ảnh chụp giải phẫu được trộn với các dữ liệu về chuyển hóa tương ứng để cho ra các ảnh chụp màu có độ phân giải cao về các mô trong cơ thể.

Theo Gary W. Matthern [58], trong các thăm dò cận lâm sàng đối với các bệnh nhân bị loạn sản vỏ não, một nguyên nhân phổ biến của động kinh kháng thuốc, không có một phương pháp riêng lẻ nào có độ chính xác 100%. Dựa vào các nghiên cứu thuần tập hồi cứu, người ta thấy độ chính xác của từng phương pháp như sau:

- Điện não thường qui ngoài cơn: 50%
- Điện não thường qui trong cơn: 65%
- Chụp cộng hưởng từ: 66%
- Chụp SPECT trong cơn: 57%
- Chụp PET: 81%

1.12. MỘT SỐ THĂM DÒ CHẨN ĐOÁN HÌNH ẢNH KHÁC TRONG ĐỘNG KINH

Một số thăm dò chẩn đoán hình ảnh khác trong động kinh như chụp cắt lớp vi tính với bức xạ photon đơn (SPECT), chụp SPECT trong cơn tích hợp với chụp cộng hưởng từ (SISCOM), chụp phổ cộng hưởng từ, chụp từ trường não v.v... chỉ có thể thực hiện trong phạm vi hạn hẹp ở một số ít các trung tâm chuyên sâu về động kinh trên thế giới.

1.13. MỘT SỐ BIỆN PHÁP ĐIỀU TRỊ ĐỘNG KINH CỤC BỘ KHÁNG THUỐC

1.13.1. Điều trị bằng thuốc kháng động kinh

Trước hết phải khẳng định rằng thuốc kháng động kinh không chỉ là điều trị ban đầu mà còn là điều trị nền và dài hạn cho tất cả các trường hợp mắc động kinh, trong đó có động kinh kháng thuốc. Bên cạnh những thuốc kháng động kinh được gọi là thuốc kinh điển (như valproate natri, carbamazepine, phenobarbital...) thì từ những năm 80 của thế kỉ trước đã có hàng loạt những thuốc kháng động kinh thế hệ mới được bào chế và đưa vào sử dụng ngày càng rộng rãi trong thực hành lâm sàng như: vigabatrin, oxcarbazepine, topiramate, gabapentin, lamotrigine, felbamate, levetiracetam, tiagabine, zonisamide....

So với các thuốc kinh điển, các thuốc kháng động kinh thế hệ mới có ưu điểm vượt trội là hầu như không có tương tác thuốc bất lợi khi phải dùng nhiều thuốc, cơ chế tác dụng rộng hơn và an toàn hơn. Do đó, các thuốc này rất thích hợp cho các trường hợp động kinh kháng thuốc phải dùng đa trị liệu kháng động kinh cũng như cho một số đối tượng bệnh nhân đặc biệt như người già mắc đồng thời nhiều bệnh mãn tính, phụ nữ có thai, cho con bú, động kinh nghi ngờ do rối loạn chuyển hóa v.v.. [59],[60].

Trong thực hành lâm sàng, quá trình tiếp cận chẩn đoán và chữa trị cho bệnh nhân mắc động kinh kháng thuốc là một công việc mất nhiều thời gian và đòi hỏi sự kiên nhẫn. Bác sĩ chuyên khoa phải tiếp xúc nhiều lần với bệnh nhân và người thân của họ. Để có được một đơn thuốc thích hợp nhất cho từng bệnh nhân, cần phải đối chiếu các dữ liệu lâm sàng, được lý với các thông tin cận lâm sàng (xét nghiệm máu, điện não, chẩn đoán hình ảnh thần kinh).

Cho đến nay, hầu hết các chuyên gia về động kinh đều đồng thuận rằng xác suất kiểm soát cơn động kinh bằng thuốc sẽ giảm hẳn sau khi đã thất bại với ba lần đổi thuốc kháng động kinh [2],[36].

1.13.2. Trị liệu bằng phẫu thuật

Phẫu thuật động kinh là một biện pháp điều trị động kinh bằng việc cắt bỏ ngoại khoa chọn lọc vùng bất thường của bộ não gây ra các cơn động kinh (tổn thương não gây động kinh) hoặc ngắt liên lạc vùng bệnh lý này với các vùng não xung quanh. Đây là phương pháp điều trị triệt để và đòi hỏi những tiêu chuẩn rất nghiêm ngặt về độ chính xác và độ an toàn, chỉ có thể được thực hiện ở các trung tâm lớn chuyên sâu về động kinh và ngoại thần kinh. Kết quả phẫu thuật liên quan trước hết đến việc lựa chọn bệnh nhân. Do vậy, cần cân nhắc kỹ từng trường hợp cụ thể khi chỉ định phẫu thuật.

So với người lớn, trẻ em có điểm khác biệt là đang trong giai đoạn liên tục hoàn thiện các chức năng của bộ não. Ở trẻ em bị bệnh, có sự đan xen giữa một bên là các chức năng nhận thức và khả năng học tập với bên kia là các cơn động kinh lặp lại trên lâm sàng. Một mặt, các cơn động kinh càng lặp đi lặp lại và càng kéo dài thì những ảnh hưởng có hại đến sự phát triển-hoàn thiện các chức năng sinh lý bình thường của bộ não càng nặng nề [61],[62]. Mặt khác, bộ não đang phát triển ở trẻ em có khả năng hồi phục và bù trừ tốt

hơn hẳn so với người lớn sau một can thiệp ngoại khoa cắt bỏ phần nhu mô não bệnh lý. Khả năng này còn được gọi là sự mềm dẻo linh hoạt của bộ não [3],[34],[62].

Hai đặc điểm vừa nêu trên giải thích tại sao hiện nay trên thế giới có sự đồng thuận rằng phẫu thuật động kinh ở trẻ em nên được thực hiện sớm nếu đã hội đủ những tiêu chuẩn về chuyên môn [61],[62],[63],[64],[65],[66].

Chỉ định ngoại khoa chỉ được đặt ra sau khi nhóm làm việc đa chuyên khoa về động kinh kháng thuốc đã thảo luận kỹ về tất cả các thông tin lâm sàng cũng như cận lâm sàng của bệnh nhân trước phẫu thuật. Nhóm làm việc đa chuyên khoa này bao gồm: bác sĩ nội thần kinh, bác sĩ ngoại thần kinh, bác sĩ chẩn đoán hình ảnh, chuyên gia tâm lý-thần kinh, v.v. Trị liệu bằng phẫu thuật đối với động kinh cục bộ kháng thuốc gồm hai loại: Phẫu thuật điều trị triệt căn và phẫu thuật điều trị giảm nhẹ.

*** Các kỹ thuật ngoại khoa điều trị triệt căn**

Bao gồm cắt chọn lọc ổ tổn thương, cắt một thùy não, cắt bỏ nhiều thùy não hoặc cắt bỏ cả một bán cầu đại não.

- Cắt bán phần thùy thái dương và cắt hồi hải mã: được chỉ định trong các động kinh thùy thái dương, nhất là tổn thương mặt trong thùy thái dương..

- Cắt chọn lọc ổ tổn thương và cắt bỏ thùy não được áp dụng đối với các ổ gây động kinh bên ngoài thùy thái dương (hàng đầu là thùy trán, tiếp theo là thùy đỉnh và thùy chẩm) hoặc tổn thương ở mặt ngoài thùy thái dương.

- Cắt bỏ nhiều thùy não và cắt cả một bán cầu đại não được chỉ định khi các cơn động kinh xuất phát từ các vùng khác nhau có tính chất lan tỏa hoặc lan rộng trong cùng một bán cầu đại não bị tổn thương.

Bản chất của tổn thương gây động kinh đóng vai trò quan trọng trong tiến triển của bệnh, trong việc chọn kỹ thuật ngoại khoa và tiên lượng sau phẫu thuật. Những trường hợp động kinh do tổn thương cấu trúc có thể nhìn rõ trên cộng hưởng từ não (u mạch máu thể hang, u lành tính có bờ rõ...) có nhiều khả năng cắt cơn hoàn toàn sau phẫu thuật lấy bỏ ổ tổn thương khu trú hoặc cắt một phần thùy não tương ứng.

Tiến triển sau phẫu thuật cũng tốt hơn nhiều nếu có thể lấy được toàn bộ tổn thương. Tuy nhiên, có không ít trường hợp mà không thể cắt hết tổn thương, ví dụ như khi tổn thương thuộc vùng có nhiều chức năng quan trọng hoặc nằm ở vị trí không thể tiếp cận ngoại khoa được.

Mặt khác, việc xác định tổn thương gây động kinh ở những trường hợp không nhìn thấy tổn thương trên CHT não (còn gọi là CHT âm tính hoặc bình thương) thường rất khó khăn và do vậy thường đòi hỏi phải làm điện não nội sọ. Trong những trường hợp như vậy, mục đích của phẫu thuật là cắt bỏ vùng não có bất thường trên điện não nội sọ.

Nói chung, tiên lượng những trường hợp này sẽ kém khả quan hơn.

Bằng việc cắt bỏ vùng gây động kinh, bệnh nhân sẽ được giải phóng khỏi các cơn động kinh không kiểm soát được bằng các biện pháp nội khoa, qua đó cải thiện cơ bản sự phát triển tâm-vận động và khả năng nhận thức của bệnh nhân, đặc biệt đối với bệnh nhân là trẻ em.

**** Các kỹ thuật ngoại khoa điều trị giảm nhẹ***

Các kỹ thuật ngoại khoa điều trị giảm nhẹ được xem xét khi không còn chỉ định với các qui trình điều trị tiết căn kể trên. Nếu thực hiện tốt và đúng chỉ định, các biện pháp này có tác dụng làm giảm đáng kể mức độ các cơn động kinh kháng thuốc.

Các kỹ thuật ngoại khoa điều trị giảm nhẹ bao gồm:

- Đa cắt ngang dưới màng mềm: Được chỉ định đối với các cơn động kinh xuất phát từ các vùng biểu lộ chức năng của vỏ não (là các vùng mà nếu cắt bỏ một cách thông thường sẽ gây ra các thiếu sót thần kinh không chấp nhận được). Do đó, bác sĩ phẫu thuật sẽ thực hiện các nhát cắt theo chiều thẳng đứng, nhằm mục đích làm gián đoạn quá trình truyền phóng lực động kinh theo chiều nằm ngang trong khi vẫn bảo toàn các chức năng sinh lý tương ứng.

- Cắt bán cầu chức năng cải tiến bằng thủ thuật ngắt liên lạc hai bán cầu: Đây là một kỹ thuật ngoại khoa rất chuyên sâu: một số nhát cắt chọn lọc được thực hiện để làm gián đoạn các phóng lực động kinh từ một hay nhiều thùy não có tổn thương gây động kinh sang các thùy não kế cận ở bán cầu đại não cùng bên cũng như bán cầu đại não đối bên.

Stefano Francione và cộng sự [3] trong một nghiên cứu kéo dài 8 năm (1996-2004) trên 113 bệnh nhân trẻ em mắc động kinh cục bộ kháng thuốc tại Trung tâm phẫu thuật động kinh Claudio Munari (Milan, Ý) cũng cho thấy sau phẫu thuật có tới 68% bệnh nhân hết giật hoàn toàn, kèm theo sự cải thiện rõ rệt về phát triển tâm-vận động.

1.13.3. Một số giải pháp điều trị khác

- *Chế độ ăn sinh xê-tôn*: là một giải pháp điều trị hỗ trợ kèm theo việc sử dụng thuốc kháng động kinh, thường được chỉ định cho những trẻ em mắc động kinh khó trị từ 12 tháng tuổi trở lên. Đây là một chế độ dinh dưỡng nghiêm ngặt, nhiều chất béo và ít chất carbohydrate đồng thời vẫn duy trì tỷ lệ thỏa đáng protein, theo tỷ lệ đầy đủ là 4 gram chất béo trên 1 gram chất không phải chất béo (carbohydrate cộng với protein). Đây là một biện pháp điều trị an toàn và hiệu quả, nhưng cần được áp dụng cẩn trọng và giám sát chặt chẽ.

- *Kích thích dây thần kinh phế vị*: Kích thích dây phế vị cũng là một giải pháp không dùng thuốc đối với bệnh nhân mắc ĐK kháng thuốc mà không có chỉ định phẫu thuật. Biện pháp này được thực hiện bằng cách lắp đặt một thiết bị kích thích ở dưới da với các điện cực đặc biệt ôm quanh dây thần kinh phế vị (dây X) bên trái. Các thông số kích thích có thể được cài đặt thông qua một thiết bị phát sóng radio. Việc điều chỉnh các thông số sẽ phụ thuộc vào đáp ứng của từng bệnh nhân và các tác dụng phụ.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

Nhóm bệnh: Các bệnh nhân được chẩn đoán là động kinh cục bộ kháng thuốc, tại khoa Thần kinh-Bệnh viện Nhi Trung ương.

Nhóm chứng: Các bệnh nhân mắc động kinh cục bộ có đáp ứng thuận lợi với thuốc kháng động kinh, tương đồng với nhóm bệnh về khoảng tuổi (trên 1 tháng tuổi và dưới 18 năm tuổi) và giới tính, được chọn vào nghiên cứu, tại khoa Thần kinh-Bệnh viện Nhi Trung ương.

2.1.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân vào nhóm bệnh

Các bệnh nhân mắc động kinh cục bộ kháng thuốc hội đủ các tiêu chuẩn sau:

- Lâm sàng: 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 (nhóm đặc nhiệm về động kinh kháng thuốc, Liên hội quốc tế chống động kinh, tiêu chuẩn năm 2009 [21]).

- Cận lâm sàng: có tổn thương gây động kinh khu trú tại một bán cầu đại não, được xác nhận trên chụp CHT và/hoặc chụp PET sọ não. Tổn thương này được đánh giá kỹ lưỡng trong mối quan hệ nhân-quả với các biểu hiện cơn động kinh trên lâm sàng và ĐNĐ trong suốt quá trình tiếp cận chẩn đoán, điều trị và theo dõi sau này.

2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ với nhóm bệnh

- Trẻ dưới 1 tháng tuổi hoặc trên 18 tuổi.
- Tình trạng giả kháng thuốc do: Chẩn đoán sai động kinh, chẩn đoán sai hội chứng và thể động kinh-dẫn đến chọn thuốc kháng động kinh không thích hợp, liều dùng thuốc kháng động kinh không thỏa đáng, tuân thủ điều trị không tốt.
- Bệnh nhân mắc một số bệnh nặng khác phối hợp, nhất là các bệnh rối loạn chuyển hóa tiến triển gây co giật-động kinh
- Bệnh nhân từ chối không tham gia vào nhóm nghiên cứu.

2.1.4. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân vào nhóm chứng

Các bệnh nhân mắc động kinh cục bộ có đáp ứng thuận lợi với thuốc kháng động kinh, hội đủ tiêu chuẩn sau:

Động kinh với các biểu hiện cơn cục bộ trên lâm sàng hoặc có bất thường khu trú trên ĐNĐ kèm theo cơn lâm sàng tương ứng, đồng thời có đáp ứng thuận lợi với thuốc kháng động kinh: với thuốc kháng động kinh hiện tại, bệnh nhân đã hết giật ít nhất gấp 3 lần thời gian không giật giữa hai cơn trước khi dùng thuốc, hoặc bệnh nhân đã hết giật được 12 tháng liên tục (Liên hội quốc tế chống động kinh, tiêu chuẩn năm 2009 [21]).

2.1.5. Tiêu chuẩn loại trừ với nhóm chứng

- Trẻ dưới 1 tháng tuổi hoặc trên 18 tuổi.
- Bệnh nhân không được theo dõi đầy đủ theo quy trình nghiên cứu.
- Bệnh nhân từ chối không tham gia vào nhóm nghiên cứu.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Với mục tiêu 1 và mục tiêu 2: Mô tả hồi cứu-tiến cứu kết hợp với theo dõi dọc loạt ca bệnh trong suốt quá trình tiếp cận chẩn đoán, điều trị nội trú, ngoại trú và theo dõi lâu dài.

Với mục tiêu 3: Nghiên cứu bệnh-chứng. Nhóm bệnh là các bệnh nhân mắc động kinh cục bộ kháng thuốc. Nhóm chứng là động kinh cục bộ có đáp ứng thuận lợi với thuốc kháng động kinh.

2.2.2. Thời gian nghiên cứu

Thời gian nghiên cứu và viết luận án sơ thảo là 6 năm:

- Bắt đầu chọn và lấy bệnh nhân vào nghiên cứu từ 1/1/2011
- Ngừng lấy bệnh nhân vào nghiên cứu: đến 31/12/2014.
- Hoàn thành bộ số liệu nghiên cứu: 30/12/2015.
- Xử lý số liệu, viết luận án sơ thảo: từ 30/12/2015 đến 30/12/2016.

2.2.3. Cỡ mẫu nghiên cứu

Mục tiêu 1 và 2: Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu nhóm bệnh: được lấy theo phương pháp thuận tiện. Do động kinh cục bộ kháng thuốc là một bệnh thuộc chuyên khoa sâu về thần kinh trẻ em, việc theo dõi cũng như can thiệp điều trị mang tính dài hạn tại bệnh viện, nên chúng tôi chọn mẫu thuận tiện là tất cả các bệnh nhân điều trị nội trú, ngoại trú và theo dõi sau điều trị tại Khoa Thần kinh-Bệnh viện Nhi Trung ương trong thời gian nghiên cứu kể trên, phù hợp với các tiêu chuẩn chọn vào và loại trừ đối với nhóm bệnh đã nêu.

Mục tiêu 3:

Nhóm bệnh: Đã nêu ở trên.

Nhóm chứng:

Cỡ mẫu: Phương pháp thuận tiện và ghép cặp 1/1: Tất cả các bệnh nhân phù hợp với các tiêu chuẩn chọn vào và loại trừ đối với nhóm chứng đã nêu với tỉ lệ ghép cặp là 1 bệnh/1 chứng.

Trong vòng 4 năm (từ 1/1/2011 đến 31/12 /2014) đã có 76 bệnh nhân hội đủ tiêu chuẩn chẩn đoán động kinh cục bộ kháng thuốc (nhóm bệnh) và 76 bệnh nhân hội đủ tiêu chuẩn chẩn đoán động kinh cục bộ có đáp ứng thuận lợi với thuốc kháng động kinh (nhóm chứng) được đưa vào nghiên cứu.

2.2.4. Phương pháp thu thập số liệu

Thu thập số liệu tuân thủ theo đối tượng nghiên cứu và các mục tiêu nghiên cứu:

- Số liệu lâm sàng:

Khai thác tiền sử, bệnh sử chi tiết, khám lâm sàng được thực hiện tại Khoa Thần kinh hoặc Phòng khám ngoại trú thần kinh, Bệnh viện Nhi Trung ương.

Với các bệnh lý động kinh, ưu tiên hỏi kỹ diễn biến của các cơn co giật-động kinh trên lâm sàng, các biểu hiện trước cũng như sau cơn.

Biện pháp loại trừ và hạn chế các yếu tố gây nhiễu và sai số với các thông tin lâm sàng:

- Đề nghị gia đình bệnh nhân quay video cơn. Nếu cần, phải xem lại nhiều lần video để phân loại chính xác kiểu cơn lâm sàng.

- Hỏi kỹ quá trình dùng thuốc kháng động kinh, cách kết hợp thuốc, liều lượng các thuốc. Mức độ tuân thủ điều trị của bệnh nhân. Các bệnh kèm theo làm ảnh hưởng đến việc sử dụng và tác dụng của thuốc.

- Tái khám định kỳ từ 1 tháng đến 2 tháng/lần, cho vào viện nội trú nếu diễn biến nặng.

Đánh giá phát triển tâm-vận động sẽ do cán bộ tâm lý chuyên trách thực hiện tại phòng trắc nghiệm tâm lý. Công cụ đánh giá là bộ trắc nghiệm Denver II (với trẻ dưới 5 tuổi) và bộ trắc nghiệm Raven (với trẻ trên 5 tuổi). Đây là hai bộ trắc nghiệm đánh giá phát triển tâm-vận động ở trẻ em thông dụng nhất trong nước hiện nay.

- Số liệu cận lâm sàng:

+ Các xét nghiệm máu thường qui, được làm tại Khoa xét nghiệm Huyết học và Sinh hóa, Bệnh viện Nhi Trung ương, bao gồm: công thức máu, sinh hóa máu (glucose, canxi, men gan, lactate, điện giải đồ) nhằm đánh giá toàn trạng cũng như phát hiện các tác dụng phụ có thể gặp trong quá trình dùng thuốc kháng động kinh. Các xét nghiệm này thường được làm định kỳ 1-2 tháng/lần hoặc làm sớm mỗi khi bệnh nhân có biểu hiện tăng cơn hoặc thay đổi thuốc kháng động kinh.

+ Điện não đồ vi tính thường qui: được làm tại Phòng điện não vi tính, Bệnh viện Nhi Trung ương.

+ Điện não đồ video: được làm tại Đơn vị giám sát điện não video thuộc khoa Thần kinh, Bệnh viện Nhi Trung ương.

Thời gian ghi ít nhất 120 phút cho mỗi bệnh nhân, các biểu hiện cơn động kinh trên lâm sàng và hoạt động điện não được hiển thị đồng thời trên màn hình máy tính, sau đó dữ liệu được lưu vào ổ cứng và đĩa CD.

Chúng tôi sử dụng hệ thống máy điện não kỹ thuật số Nihon Kohden (Nhật) với ít nhất 21 kênh ghi điện não, kèm theo các điện cực phụ trợ và điện cực trước tim, với hệ thống quay camera và hệ thống lưu trữ dữ liệu công suất lớn.

Hệ thống điện não kỹ thuật số kể trên cho phép giám sát các hoạt động điện não kèm theo các biểu hiện lâm sàng tương ứng ở trạng thái thức cũng như ngủ, các bất thường trong cơn động kinh cũng như các bất thường trước cơn và sau cơn.

Người đọc điện não: Thầy hướng dẫn và nghiên cứu sinh trực tiếp đọc.

Biện pháp loại trừ và hạn chế các yếu tố gây nhiễu và sai số với các thông tin điện não:

- Ưu tiên chọn bản ghi ĐNĐ trước khi bắt đầu điều trị. Nếu không, ngừng các thuốc kháng động kinh từ 1 đến 2 ngày trước khi làm điện não.

- Bệnh nhân được khuyến khích cho ngủ tự nhiên tối đa. Nếu không được thì chỉ sử dụng các thuốc gây ngủ ít ảnh hưởng nhất đến chất lượng ghi sóng điện não.

- Với những bệnh nhân khó: sẽ đưa ra hội chẩn trong nhóm làm việc đa chuyên khoa về động kinh kháng thuốc-phẫu thuật động kinh để đảm bảo độ chính xác khi nhận định kết quả.

+ Chụp cộng hưởng từ 1.5 Tesla: được làm tại Phòng chụp cộng hưởng từ, Bệnh viện Tim Hà nội. Bệnh nhân được chụp CHT theo các chuỗi xung dành riêng cho đánh giá tổn thương não gây động kinh (epilepsy protocol) với độ phân giải của lát cắt là nhỏ hơn hoặc bằng 2mm, không có khoảng trống giữa các lát cắt. Quy trình tạo ảnh được thực hiện với ít nhất 3 chuỗi xung cơ bản là T1, T2 và FLAIR, trên ít nhất 3 mặt cắt: nằm ngang (axial), đứng ngang (coronal) và đứng dọc (sagittal).

Hình chụp cộng hưởng từ được in ra phim cứng đồng thời được ghi ra 1 đĩa CD (phần mềm eFilm Lite) để thuận tiện cho việc tra cứu, hội chẩn và khai thác thông tin chi tiết.

Thời điểm chụp CHT 1.5 tesla: Khi bệnh nhân được xác định là động kinh kháng thuốc và/hoặc khi có biểu hiện nặng lên hoặc có biến đổi kiểu cơn lâm sàng.

Người đọc: Bác sĩ chuyên khoa chẩn đoán hình ảnh, chuyên sâu về CHT sọ não.

+ Một số trường hợp tổn thương não không được tìm thấy hoặc không đủ rõ trên phim chụp CHT 1.5 tesla sẽ được xem xét việc chụp PET sọ não tại trung tâm PET Bệnh viện Việt-Đức.

Người đọc: Bác chẩn đoán hình ảnh, chuyên về PET sọ não.

Biện pháp loại trừ và hạn chế các yếu tố gây nhiễu và sai số cho các thông tin về chẩn đoán hình ảnh:

- Bệnh nhân được an thần và phải được cố định hoàn toàn vùng đầu và cổ trong suốt thời gian tạo ảnh trong phòng chụp.
- Ghi chú thời gian kể từ khi có cơn giật gần nhất cho đến khi vào phòng chụp.
- Với những bệnh nhân khó: sẽ đưa ra hội chẩn trong nhóm làm việc đa chuyên khoa về động kinh kháng thuốc-phẫu thuật động kinh để đảm bảo độ chính xác của nhận định kết quả.

+ Một số trường hợp chọn lọc sẽ được đưa vào nhóm phẫu thuật động kinh sau khi đã được thảo luận rất kĩ và chuyên sâu tại các phiên làm việc nhóm đa chuyên khoa về động kinh kháng thuốc-phẫu thuật động kinh tại Khoa Thần kinh-Bệnh viện Nhi Trung ương. Nhóm làm việc thường kì từ 2 đến 4 tuần/lần. Trong các buổi làm việc nhóm đa chuyên khoa về động kinh kháng thuốc phẫu thuật động kinh:

- Đầu tiên, một bệnh án động kinh cục bộ kháng thuốc sẽ được trình bày rất chi tiết về lâm sàng, cận lâm sàng, nhất là điện não và chẩn đoán hình ảnh, quá trình dùng thuốc, tiến triển của bệnh từ khi được dùng thuốc, các tác dụng phụ phát sinh trong quá trình dùng thuốc kháng động kinh v.v..

- Tiếp theo, các thành viên trong nhóm làm việc đa chuyên khoa về động kinh kháng thuốc-phẫu thuật (bác sĩ nội thần kinh, ngoại thần kinh, chẩn đoán hình ảnh, chuyên gia điện não và tâm lý-thần kinh) sẽ thảo luận để trả lời các câu hỏi sau:

1. Động kinh và hội chứng động kinh đã được chẩn đoán đúng?

2. Có phải là động kinh cục bộ? Đã loại trừ các khả năng sau: động kinh toàn thể hoặc đa ổ?

3. Có thực sự là động kinh kháng thuốc?

Đây cũng là một nội dung rất quan trọng: Bệnh nhân có được chọn dùng thuốc kháng động kinh thích hợp với phân loại cơn, có tính đến cơ địa đặc thù của bệnh nhân, liều lượng thuốc đã thỏa đáng, quá trình tăng liều hoặc đổi thuốc đã được thực hiện đúng, đánh giá lại cách phối hợp các thuốc kháng động kinh nếu bệnh nhân đang dùng thuốc kết hợp. Các tác dụng phụ của các thuốc kháng động kinh v.v.

4. Có tìm thấy tổn thương trên CHT não và/hoặc trên PET, và tổn thương đó có phải là nguyên nhân gây động kinh?

5. Chỉ có một ổ tổn thương gây động kinh hay có nhiều ổ?

6. Có tổn thương nào khác kết hợp không?

7. Khả năng kiểm soát cơn sau phẫu thuật?

8. Các biến chứng có thể gặp của phẫu thuật, so sánh mặt lợi, mặt hại giữa phẫu thuật và không phẫu thuật?

9. Nhận thức và sự lựa chọn của gia đình bệnh nhân đối với giải pháp phẫu thuật?

- Cuối cùng, phiên làm việc sẽ đưa ra quyết định:

1. Có phải là động kinh cục bộ kháng thuốc với một tổn thương não gây động kinh được định khu rõ.

2. Có chỉ định phẫu thuật hay không.

3. Cần điều chỉnh thuốc kháng động kinh tiếp theo như thế nào.

4. Có cần làm thêm và/hoặc làm lại một số xét nghiệm chuyên sâu, nhất là điện não video hay chụp CHT với các chuỗi xung và độ dày lát cắt thích hợp nhằm nhìn rõ tổn thương hơn nữa hoặc đánh giá sự tiến triển của tổn thương theo thời gian.

5. Có cần thảo luận lại ở phiên làm việc tiếp theo.

- Nếu bệnh nhân đã hội đủ tiêu chuẩn được đưa vào phẫu thuật: bệnh nhân sẽ được lên lịch phẫu thuật. Phẫu thuật này được thực hiện bởi các bác sĩ ngoại-thần kinh-phẫu thuật động kinh tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

- Sau phẫu thuật:

- Bệnh phẩm sẽ được gửi về Khoa Giải phẫu bệnh của Bệnh viện để được làm các phân tích mô bệnh học theo qui trình dành riêng cho các bệnh phẩm thuộc hệ TK trung ương.

- Bệnh nhân sẽ được tái khám định kì và tiếp tục được theo dõi ít nhất một năm sau đó.

- Như vậy, sau phẫu thuật, sẽ có được hai thông tin rất quan trọng:

- Đặc điểm mô bệnh học của tổn thương não.

- Tiến triển sau phẫu thuật.

Tất cả các số liệu nói trên được ghi lại theo một qui trình thống nhất trong Mẫu bệnh án nghiên cứu động kinh cục bộ kháng thuốc ở trẻ em (Phụ lục) và có sự giám sát chặt chẽ của bác sĩ chuyên khoa thần kinh để đảm bảo độ chính xác của kết quả thu được.

Riêng với nhóm chứng:

Phương pháp thu thập số liệu về lâm sàng, xét nghiệm máu thường qui và điện não cũng làm tương tự như với nhóm bệnh. Tuy nhiên, vì các bệnh nhân có tiến triển thuận lợi với thuốc kháng động kinh nên các bệnh nhân trong nhóm chứng sẽ được hẹn khám lại định kỳ tại Phòng khám TK ngoại trú từ 3 đến 6 tháng/lần.

Nội dung khám lại: diễn biến trên lâm sàng, thăm khám tổng quát, đánh giá mức phát triển tâm-vận động cũng như xét nghiệm máu thường qui và điện não.

Bên cạnh đó, bố mẹ bệnh nhân cũng được hướng dẫn: Nếu tái phát hoặc thay đổi biểu hiện của các cơn co giật-động kinh thì cần khám lại sớm.

Việc thu thập các số liệu ở cả hai nhóm do nghiên cứu sinh trực tiếp thực hiện. Ngoài ra, nghiên cứu sinh cũng là người trình bày bệnh án, sau đó ghi chép các ý kiến thảo luận và các quyết định được đưa ra trong các buổi thảo luận của nhóm làm việc đa chuyên khoa về động kinh kháng thuốc-phẫu thuật động kinh.

Với mỗi bệnh nhân ở cả hai nhóm: Thời gian theo dõi và thu thập số liệu là 12 tháng, kể từ thời điểm chọn bệnh nhân vào nghiên cứu cho đến khi ngừng thu thập số liệu.

Ngoài ra, với các bệnh nhân được phẫu thuật trong nhóm chứng, thời gian tiếp tục theo dõi và lấy số liệu (diễn biến sau phẫu thuật) kéo dài thêm ít nhất là 12 tháng, kể từ sau khi được phẫu thuật.

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

Mục tiêu 1: Mô tả đặc điểm lâm sàng của động kinh cục bộ kháng thuốc

Nội dung và các chỉ số nghiên cứu:

1). Tuổi và giới: (đơn vị tính tuổi là tháng). Tuổi sẽ được phân hành các nhóm theo các thời kì phát triển của trẻ em: Tuổi bú mẹ (dưới 24 tháng), Tuổi tiền học đường (từ 24 tháng đến dưới 6 tuổi), tuổi học đường (trên 6 tuổi). Đây là cách phân nhóm tuổi thường được áp dụng trong các nghiên cứu về nhi khoa-thần kinh.

2). Tuổi khởi phát cơn động kinh đầu tiên: Đơn vị tính là tháng và được chia các phân nhóm sau (thường sử dụng trong các nghiên cứu và phân loại về động kinh ở trẻ em): 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.

3). Phân loại cơn động kinh ban đầu

4). Phân loại cơn động kinh ở thời điểm được xác nhận là động kinh cục bộ kháng thuốc: Việc phân loại cơn động kinh ban đầu cũng như ở thời điểm được xác nhận là động kinh cục bộ kháng thuốc dựa trên Phân loại lâm sàng các cơn co giật và động kinh, phiên bản năm 1981 của Liên hội quốc tế chống động kinh, kết hợp với Phân loại cải tiến về các cơn co giật-bao gồm cả trẻ em dưới 24 tháng tuổi. Cả hai phân loại này đều do Liên hội quốc tế chống động kinh đề xuất.

5). *Biến đổi phân loại cơn động kinh theo thời gian:* Bệnh nhân có thay đổi các biểu hiện lâm sàng của cơn động kinh trong quá trình tiến triển của bệnh không?

6). *Tần số cơn:* Bao gồm 4 cấp độ [3]:

- 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

7). *Các thiếu sót thần kinh khu trú* như giảm vận động một chi hay nửa người

8). *Tình trạng phát triển tâm-vận động* ở trẻ mắc động kinh cục bộ kháng thuốc: được lượng hóa bằng chỉ số phát triển tâm-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 trẻ trên 5 tuổi rồi phân loại mức độ phát triển tâm-vận động theo Bảng phân loại quốc tế bệnh tật, phiên bản ICD-10 [67], gồm năm mức độ sau, tính theo chỉ số DQ hoặc IQ:

- Phát triển bình thường: chỉ số DQ hoặc IQ trên 69 điểm.
- Chậm phát triển nhẹ: từ 50 đến 69.
- Chậm phát triển trung bình: từ 35 đến 49.
- Chậm phát triển nặng: từ 20 đến 34.
- Chậm nghiêm trọng: dưới 20.

Tại nước ta hiện nay, hai bộ trắc nghiệm được sử dụng nhiều nhất là trắc nghiệm Denver II [68],[69] để đánh giá chỉ số phát triển và trắc nghiệm Raven để đánh giá chỉ số chỉ số thông minh [70].

Trắc nghiệm Denver II: là bộ trắc nghiệm kiểm tra một cách khá toàn diện sự phát triển của trẻ dưới 5 tuổi, tập trung vào 4 lĩnh vực:

1. Khu vực cá nhân-xã hội: đánh giá khả năng nhận biết bản thân, chăm sóc bản thân và thiết lập quan hệ tương tác với người khác.

2. Khu vực vận động tinh tế-thích ứng: đánh giá khả năng vận động khéo léo của đôi tay và khả năng quan sát tinh tế của đôi mắt.

3. Khu vực ngôn ngữ: đánh giá khả năng lắng nghe và đáp ứng với âm thanh, khả năng phát âm, và sau cùng là khả năng phát triển ngôn ngữ (nghe hiểu và nói)

4. Khu vực vận động thô: đánh giá khả năng phát triển các vận động toàn thân và khả năng giữ thăng bằng của cơ thể.

Trắc nghiệm Raven: Là bộ trắc nghiệm đo năng lực trí tuệ cho trẻ trên 5 tuổi, gồm các bài tập là những hình vẽ để cá nhân quan sát, tìm ra mối liên hệ giữa các hình đó, lựa chọn một trong số các hình cho sẵn để bổ xung hoàn thiện một hệ thống các liên hệ.

9). Bệnh nhân đã từng có mấy đợt mắc trạng thái động kinh

Mục tiêu 2: Phân tích các tổn thương não gây động kinh cục bộ kháng thuốc

Nội dung nghiên cứu:

Mô tả tổn thương não gây động kinh cục bộ kháng thuốc về các khía cạnh: điện não, chẩn đoán hình ảnh chuyên sâu, sự biến đổi (nếu có) của các bất thường trên điện não và trên chẩn đoán hình ảnh theo thời gian tiến triển của bệnh. Tiếp theo là tổng hợp, đối chiếu các thông tin lâm sàng-điện não-chẩn đoán hình ảnh trong quá trình lập luận chẩn đoán để định khu tổn thương não gây động kinh cục bộ kháng thuốc rồi xác định chẩn đoán cũng như đưa

ra chỉ định và xem xét khả năng tiếp cận với giải pháp phẫu thuật cho từng bệnh nhân.

Bao gồm các biến nghiên cứu sau:

1). Các biến đổi trên ĐNĐ:

- Bình thường
- Khu trú một bán cầu
- Lan tỏa hai bán cầu với ưu thế một bên
- Lan tỏa hai bán cầu đồng đều

2). Định vị tổn thương não theo bán cầu đại não bên phải hoặc trái

3). Tổn thương não trên phim chụp CHT:

• Dạng tổn thương: khối choán chỗ, dạng loạn sản vỏ não khu trú, teo nhu mô...

- Định khu giải phẫu của tổn thương
- Tổn thương khu trú một thùy hay lan rộng nhiều thùy não

4). Teo nhu mô não tiến triển theo thời gian trên CHT

5). Tổn thương não trên phim chụp PET (với các trường hợp không tìm thấy tổn thương hoặc tổn thương không đủ rõ trên CHT)

6). Định khu giải phẫu của tổn thương não gây động kinh cục bộ kháng thuốc trên chẩn đoán hình ảnh:

- Lan rộng nhiều thùy não
- Khu trú một thùy não:

- Thùy thái dương

- Thùy trán
- Thùy đỉnh
- Thùy chẩm

7). Đặc điểm mô bệnh học của tổn thương não (ở nhóm được phẫu thuật)

Mục tiêu 3: Nhận xét một số yếu tố liên quan đến động kinh cục bộ kháng thuốc

Nội dung nghiên cứu: So sánh tìm sự khác biệt giữa nhóm bệnh và nhóm chứng về:

Tiền sử:

- Tiền sử thai nghén, sản khoa và chu sinh: quá trình mang thai của mẹ, bệnh nhân đẻ thường hay đẻ ngạt, có mổ đẻ không.

- Tiền sử gia đình.

- Tiền sử bệnh tật trước khi có cơn động kinh đầu tiên, nhất là các bệnh có liên quan trực tiếp hay gián tiếp đến tổn thương hệ thần kinh trung ương như viêm màng não nhiễm khuẩn, viêm não, viêm màng não virus, xuất huyết não-màng não, chấn thương sọ não, sốt cao co giật phức hợp, sốt cao co giật đơn thuần. v.v..

Một số yếu tố lâm sàng: Phát triển tâm-vận động, thiếu sót thần kinh khu trú, tiền sử mắc trạng thái động kinh, kiểu cơn lâm sàng v.v...

2.3. PHƯƠNG PHÁP XỬ LÝ SỐ LIỆU

- Các biến nghiên cứu được thu thập theo mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất.

- Số liệu được xử lý theo phương pháp thống kê y học bằng phần mềm SPSS phiên bản 16.0.

- Với các biến định tính: Sử dụng phân tích thống kê để mô tả các tần số và các tỉ lệ phần trăm.

- Với các biến định lượng: Sử dụng phân tích thống kê để mô tả giá trị trung bình, độ lệch chuẩn, số trung vị, giá trị lớn nhất và nhỏ nhất.

- Tính các giá trị p và OR (tỷ suất chênh).

2.4. ĐẠO ĐỨC Y HỌC CỦA ĐỀ TÀI

- Nghiên cứu nhằm nâng cao chất lượng chẩn đoán và điều trị các bệnh nhân mắc động kinh cục bộ kháng thuốc, cũng như cố gắng tìm ra một số biện pháp dự phòng đối với bệnh.

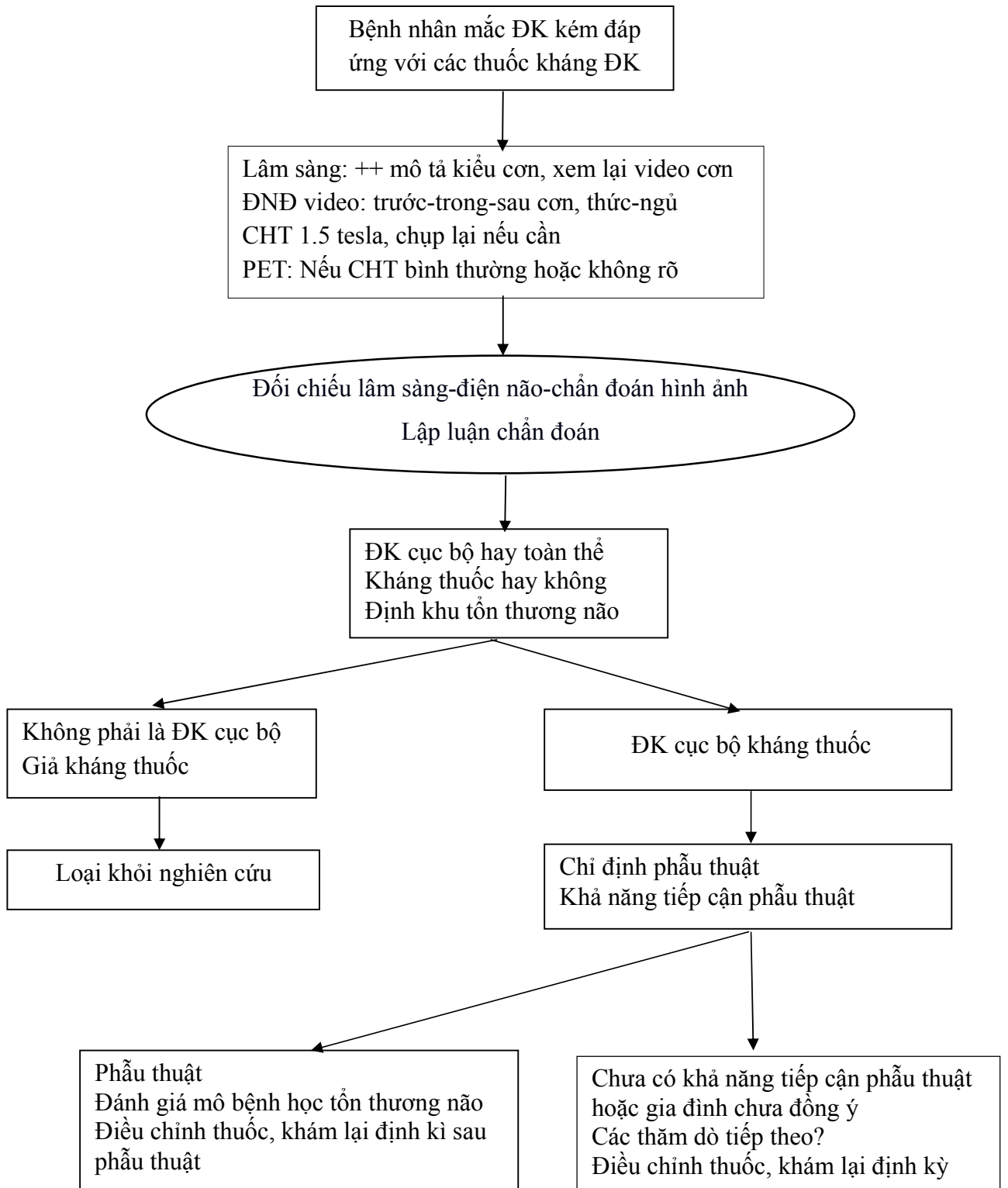
- Gia đình bệnh nhân (bố, mẹ) được giải thích kỹ về tình trạng bệnh, tiên lượng, các giải pháp điều trị và các tác dụng không mong muốn có thể xảy ra khi điều trị bằng thuốc kháng động kinh và bằng phẫu thuật (nếu có chỉ định).

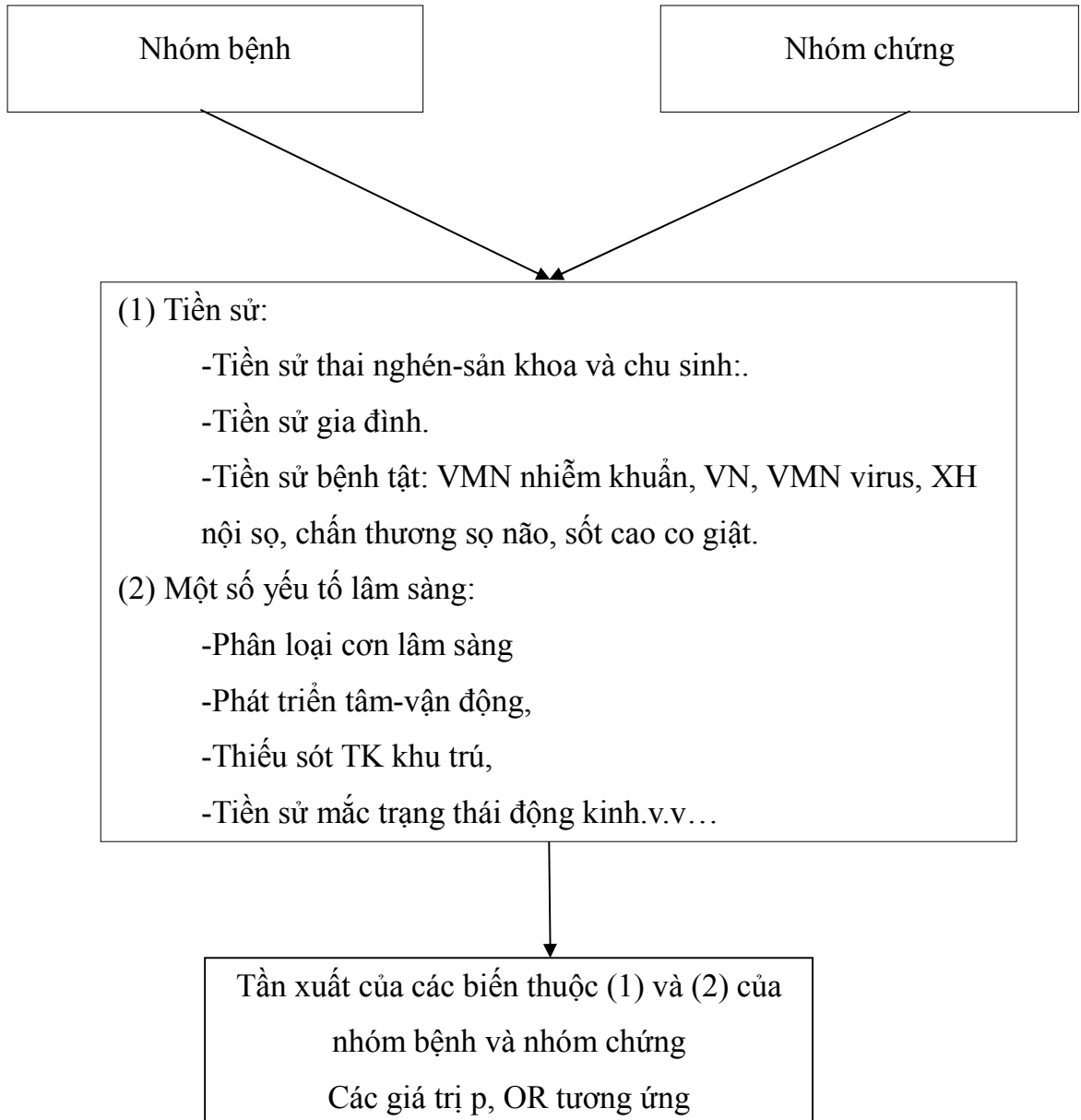
- Có sự đồng ý tham gia vào nghiên cứu của gia đình bệnh nhân: bệnh nhân chỉ được đưa vào nhóm nghiên cứu sau khi gia đình bệnh nhân chấp nhận.

- Các thông tin cá nhân thu được từ bệnh nhân và gia đình chỉ được sử dụng vào mục đích nghiên cứu khoa học. Các thông tin này được đảm bảo bí mật, chỉ được công bố khi có sự đồng ý của đối tượng nghiên cứu.

- Việc tiến hành nghiên cứu có sự xin phép và sự đồng ý của Ban Giám đốc Bệnh viện Nhi Trung ương.

Sơ đồ nghiên cứu: Mục tiêu 1 và 2



Sơ đồ nghiên cứu: Mục tiêu 3

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG CỦA ĐỘNG KINH CỤC BỘ KHÁNG THUỐC Ở TRẺ EM

3.1.1. Đặc điểm dịch tễ

3.1.1.1. Phân bố theo nhóm tuổi và giới

Bảng 3.1: Phân bố theo nhóm tuổi và giới

Nhóm tuổi	Nam n (%)	Nữ n (%)	Tổng n (%)
Dưới 24 tháng	5 (6,6)	4 (5,3)	9 (11,8)
Từ 24 tháng đến 6 tuổi	11 (14,5)	13 (17,1)	24 (31,6)
Trên 6 tuổi	24 (31,6)	19 (25)	43 (56,6)
Tổng	40 (52,6)	36 (47,37)	76 (100)

Nhận xét: Lứa tuổi gặp nhiều nhất là tuổi học đường (trên 6 tuổi): có 43/76 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 56,6%. Tuổi trung bình là $82,8 \pm 52,2$ tháng. Tỷ lệ nam/nữ là $40/36 \approx 1,1/1$.

3.1.1.2. Tiền sử sản khoa

Bảng 3.2: Tiền sử sản khoa

Tiền sử sản khoa	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Bình thường	60	78,9
Mẹ sốt trong hai tháng đầu thời kì mang thai	9	11,8
Đẻ non	4	5,3
Đẻ ngạt	1	1,3
Đẻ mổ	1	1,3
Chấn thương bụng ở mẹ trong 2 tháng đầu thời kì mang thai	1	1,3
Tổng	76	100

Nhận xét: 16/76 bệnh nhân có tiền sử sản khoa bất thường, chiếm tỷ lệ 21,1%; trong đó phổ biến nhất là mẹ có sốt trong hai tháng đầu thời kì mang thai.

3.1.1.3 Tiền sử bệnh tật

Bảng 3.3: Tiền sử bệnh tật

Tiền sử bệnh tật	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Bình thường	51	67,1
Xuất huyết nội sọ	10	13,2
Sốt giật phức hợp	10	13,2
Sốt giật đơn thuần	1	1,3
Viêm màng não nhiễm khuẩn	2	2,6
Hội chứng co giật-liệt nửa người	2	2,6
Tổng	76	100

Nhận xét: 25/76 bệnh nhân có tiền sử bệnh tật liên quan tới hệ thần kinh trung ương, chiếm tỷ lệ 32,9%.

3.1.2. Đặc điểm về lâm sàng-thần kinh

3.1.2.1. Tuổi khởi phát cơn động kinh đầu tiên

Bảng 3.4: Tuổi khởi phát cơn động kinh đầu tiên

Tuổi khởi phát cơn động kinh đầu tiên	Số BN	Tỷ lệ %
Sơ sinh (dưới 1 tháng)	4	5,3
Từ 1 tháng đến dưới 6 tháng	14	18,4
Từ 6 tháng đến dưới 12 tháng	13	17,1
Từ 12 tháng đến dưới 18 tháng	6	7,9
Từ 18 tháng đến dưới 24 tháng	6	7,9
Từ 24 tháng đến dưới 36 tháng	7	9,2
Từ 36 tháng đến dưới 72 tháng	16	21
Trên 72 tháng	10	13,2
Tổng	76	100

Nhận xét: Tuổi khởi phát cơn động kinh đầu tiên sớm nhất là 2 ngày tuổi (bệnh nhân NTL, dị tật phì đại toàn bộ bán cầu phải), và muộn nhất là 12 năm tuổi (bệnh nhân NVD, di chứng XH nội sọ bán cầu trái). Tuổi khởi phát trung bình là $36 \pm 33,4$ tháng. Tuổi khởi phát gặp nhiều nhất là ở lứa tuổi bú mẹ (dưới 24 tháng): có 43/76 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 56,6%.

3.1.2.2. Khoảng thời gian từ khi xuất hiện cơn động kinh đầu tiên đến khi được xác nhận là động kinh cục bộ kháng thuốc

Bảng 3.5: Thời gian từ cơn động kinh đầu tiên đến khi được xác định động kinh cục bộ kháng thuốc

Tuổi khởi phát cơn động kinh đầu tiên	Khoảng thời gian từ cơn động kinh đầu tiên đến khi được xác nhận là động kinh kháng thuốc (tháng)			
	Giá trị lớn nhất	Giá trị trung bình	Giá trị nhỏ nhất	Độ lệch chuẩn
Dưới 6 tháng	28	12,9	8	6,1
Từ 6 tháng đến dưới 12 tháng	28	13	7	6,2
Từ 12 tháng đến dưới 18 tháng	27	17,6	11	6,8
Từ 18 tháng đến dưới 24 tháng	28	23,2	17	4
Từ 24 tháng đến dưới 36 tháng	27	18,9	8	7,1
Từ 36 tháng đến dưới 72 tháng	32	25	18	3,9
Trên 72 tháng	31	24,6	17	4,4

Nhận xét: Tính trung bình, khoảng thời gian từ khi xuất hiện cơn động kinh đầu tiên đến khi được xác nhận là động kinh cục bộ kháng thuốc ngắn nhất là 12,94 tháng, tương ứng với nhóm tuổi khởi phát cơn đầu tiên dưới 6 tháng.

3.1.2.3. Phân loại cơn lâm sàng ban đầu

Bảng 3.6: Phân loại cơn lâm sàng ban đầu

Cơn lâm sàng ban đầu	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Cơn cục bộ toàn thể hóa thứ phát	30	39,5
Cơn cục bộ đơn thuần	17	22,4
Cơn mất trương lực	12	15,7
Cơn co thắt động kinh (hội chứng West)	6	7,9
Cơn cục bộ phức hợp	4	5,3
Nhiều kiểu cơn khác nhau	7	9,2
Tổng	76	100

Nhận xét: Phổ biến nhất là cơn cục bộ toàn thể hóa thứ phát (30/76 bệnh nhân), chiếm tỷ lệ 39,5%.

3.1.2.4. Con lâm sàng tại thời điểm được xác định là động kinh kháng thuốc

Bảng 3.7: Con lâm sàng tại thời điểm được xác định là động kinh kháng thuốc

Con lâm sàng	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Con cục bộ toàn thể hóa thứ phát	33	43,4
Con cục bộ đơn thuần	17	22,4
Con mất trương lực	14	18,4
Nhiều kiểu con khác nhau	8	10,5
Con cục bộ phức hợp	4	5,3
Tổng	76	100

Nhận xét: Phổ biến nhất vẫn là con cục bộ toàn thể hóa thứ phát (33/76 bệnh nhân), chiếm tỷ lệ 43,4%.

3.1.2.5. Phân loại con lâm sàng theo định khu giải phẫu

- Động kinh với tổn thương nhiều thùy não

Bảng 3.8: Con lâm sàng trong nhóm tổn thương nhiều thùy não

Con lâm sàng	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Con cục bộ toàn thể hóa thứ phát	18	47,4
Con cục bộ đơn thuần	10	26,3
Con mất trương lực	5	13,2
Nhiều kiểu con khác nhau	5	13,2
Tổng	38	100

Nhận xét: Phổ biến nhất là con cục bộ toàn thể hóa thứ phát (18/38 bệnh nhân), chiếm tỷ lệ 47,4%.

- Động kinh với tổn thương khu trú thùy thái dương

Bảng 3.9: Con lâm sàng trong nhóm tổn thương khu trú thùy thái dương

Con lâm sàng	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Con cục bộ toàn thể hóa thứ phát	10	47,6
Con cục bộ phức hợp	4	19
Con cục bộ đơn thuần	1	4,8
Con mất trương lực	3	14,3
Con giật cứng	1	4,8
Nhiều kiểu con khác nhau	2	9,5
Tổng	21	100

Nhận xét: Phổ biến nhất là con cục bộ toàn thể hóa thứ phát (10/21 bệnh nhân), chiếm tỷ lệ 47,6%, tiếp theo là con cục bộ phức hợp: 19%.

- Động kinh với tổn thương khu trú thùy trán

Bảng 3.10: Con lâm sàng trong nhóm tổn thương khu trú thùy trán

Con lâm sàng	Số BN	Tỷ lệ %
Con cục bộ toàn thể hóa thứ phát	4	36,4
Con cục bộ đơn thuần	3	27,3
Con mất trương lực	2	18,2
Nhiều kiểu con khác nhau	2	18,2
Tổng	11	100

Nhận xét: Phổ biến nhất là con cục bộ toàn thể hóa thứ phát (4/11 bệnh nhân), chiếm tỷ lệ 36,4%.

- Động kinh với tổn thương khu trú thùy đỉnh

Bảng 3.11: Con lâm sàng trong nhóm tổn thương khu trú thùy đỉnh

Con lâm sàng	Số BN	Tỷ lệ %
Con mất trương lực	4	66,7
Con cục bộ toàn thể hóa thứ phát	1	16,7
Con cục bộ đơn thuần	1	16,7
Tổng	6	100

Nhận xét: Kiểu con phổ biến nhất trong tổn thương thùy đỉnh là con mất trương lực (4/6 bệnh nhân), chiếm tỷ lệ 66,7%.

3.1.2.6. Tần số cơn động kinh theo các cấp độ

Bảng 3.12: Tần số cơn động kinh theo các cấp độ

Tần số các cơn theo các cấp độ	Số BN	Tỷ lệ %
Con hàng ngày (trên 30 cơn/tháng)	52	68,4
Con hàng tuần (5 đến 30 cơn/tháng)	23	30,3
Con hàng tháng (1 đến 4 cơn/tháng)	1	1,3
Tổng	76	100

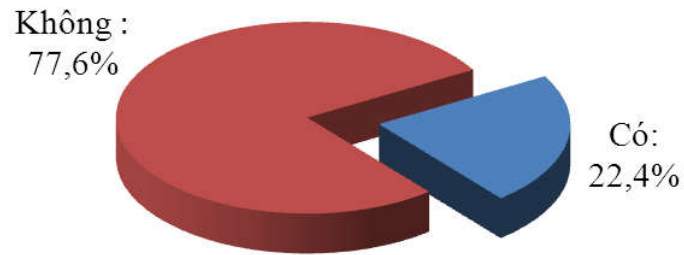
Nhận xét: Phần lớn bệnh nhân có tần số cơn giật hàng ngày (52/76 bệnh nhân), chiếm tỷ lệ 68,4%.

Bảng 3.13: Tần số cơn động kinh đối chiếu với định khu giải phẫu tổn thương

Tần số cơn Định khu giải phẫu	Tần số cơn			Tổng
	Con hàng ngày Số BN (%)	Con hàng tuần Số BN (%)	Con hàng tháng Số BN (%)	
Thùy thái dương	6 (28,6)	14 (66,7)	1 (4,76)	21
Thùy trán	9 (81,8)	2 (18,2)	(-)	11
Thùy đỉnh	6 (100)	(-)	(-)	6
Nhiều thùy	24 (77,4)	7 (22,6)	(-)	31
Phi đại bán cầu não	7 (100)	(-)	(-)	7
Tổng	52 (68,4)	23 (30,3)	1 (1,3)	76

Nhận xét: Tất cả các bệnh nhân trong nhóm phi đại bán cầu não và nhóm tổn thương thùy đỉnh đều có cơn giật hàng ngày, với nhóm thùy trán: 81,8% có cơn hàng ngày. Tần số cơn thấp nhất thuộc nhóm thùy thái dương: chỉ 28,6% số bệnh nhân có cơn hàng ngày.

3.1.2.7. Biến đổi kiểu cơn lâm sàng theo thời gian



Biểu đồ 3.1: Biến đổi kiểu cơn lâm sàng theo thời gian

Nhận xét: 17/76 bệnh nhân có biến đổi kiểu cơn lâm sàng theo thời gian, chiếm tỷ lệ 22,4%.

Bảng 3.14: Các kiểu biến đổi cơn lâm sàng theo thời gian

Các kiểu biến đổi cơn lâm sàng theo thời gian		Số BN (%)
Cơn lâm sàng ban đầu	Cơn lâm sàng ở thời điểm được xác nhận là kháng thuốc	
Cơn co thắt động kinh	Mất trương lực	4 (26,7)
Cơn co thắt động kinh	Cục bộ toàn thể hóa thứ phát	2 (13,3)
Cục bộ toàn thể hóa thứ phát	Mất trương lực	2 (13,3)
Mất trương lực	Cục bộ toàn thể hóa thứ phát	2 (13,3)
Nhiều kiểu cơn khác nhau	Cục bộ toàn thể hóa thứ phát	2 (13,3)
Cơn giật cứng	Nhiều kiểu cơn phối hợp	1 (7)
Nhiều kiểu cơn khác nhau	Mất trương lực	1 (7)
Khó phân loại	Cục bộ toàn thể hóa thứ phát	1 (7)
Tổng: 8 kiểu biến đổi		15 (100)

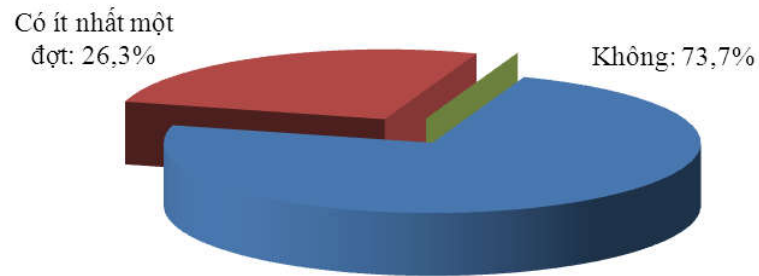
Nhận xét: Kiểu biến đổi cơn lâm sàng theo thời gian phổ biến nhất là kiểu chuyển từ cơn co thắt động kinh sang cơn mất trương lực: 4/15 bệnh nhân, chiếm tỉ lệ 26,7%.

Bảng 3.15: Liên quan giữa tuổi khởi phát cơn đầu tiên với biến đổi cơn lâm sàng theo thời gian

Biến đổi cơn lâm sàng Tuổi khởi phát cơn đầu tiên	Có n	Không n	Tổng
	Sơ sinh (dưới 1 tháng)	3	1
Từ 1 tháng đến dưới 6 tháng	6	8	14
Từ 6 tháng đến dưới 12 tháng	3	10	13
Từ 12 tháng đến dưới 18 tháng	2	4	6
Từ 18 tháng đến dưới 24 tháng	1	5	6
Từ 24 tháng đến dưới 36 tháng	1	6	7
Từ 36 tháng đến dưới 72 tháng	1	15	16
Trên 72 tháng	0	10	10
Tổng (tỷ lệ %)	17 (22,4)	59 (77,6)	76

Nhận xét: Biến đổi cơn lâm sàng gặp nhiều nhất là ở nhóm có tuổi khởi phát cơn dưới 1 tháng: 3/4 bệnh nhân có biến đổi cơn lâm sàng theo thời gian.

3.1.2.8. Tiền sử từng mắc trạng thái động kinh



Biểu đồ 3.2: Tiền sử từng mắc trạng thái động kinh

Nhận xét: 20/76 bệnh nhân đã từng có ít nhất một đợt trạng thái động kinh trong tiền sử, chiếm tỷ lệ 26,3%

Bảng 3.16: Số đợt mắc trạng thái động kinh trong tiền sử

Số đợt mắc trạng thái động kinh	Số BN	Tỷ lệ %
Không có	56	73,7
Một đợt	12	15,8
Hai đợt	4	5,3
Ba đợt	2	2,6
Bốn đợt	2	2,6
Tổng	76	100

Nhận xét: Có 2/76 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 2,6% đã từng mắc nhiều nhất là bốn đợt trạng thái động kinh trong tiền sử (BN HTL, mã số 073.698.76 và MHL, mã số: 127.023.30). Cả hai bệnh nhân sau này đều được chẩn đoán là viêm não Rasmussen.

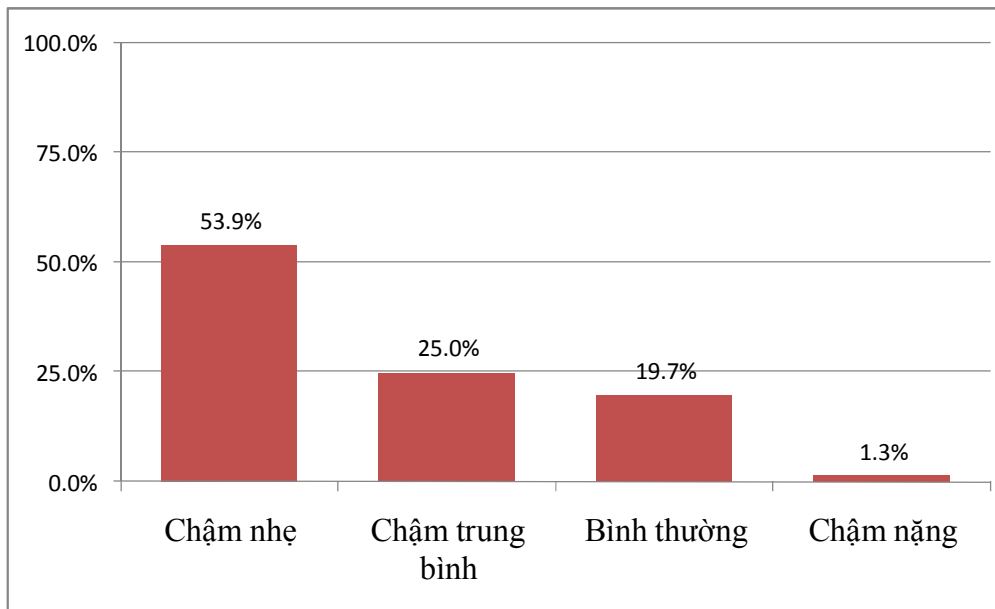
3.1.2.9. Thiếu sót thần kinh khu trú

Bảng 3.17: Thiếu sót thần kinh khu trú

Thiếu sót TK khu trú	Số BN	Tỷ lệ %
Có	41	53,9
Không	35	46,1

Nhận xét: 41/76 bệnh nhân có thiếu sót TK khu trú một chi hay nửa người, chiếm tỷ lệ 53,9%.

3.1.2.10. Tình trạng phát triển tâm-vận động



Biểu đồ 3.3: Tình trạng phát triển tâm-vận động

Nhận xét: 61/76 bệnh nhân có chậm phát triển tâm-vận động từ nhẹ đến nặng, chiếm tỷ lệ 80,3%.

Bảng 3.18: Tình trạng phát triển tâm-vận động ở nhóm bệnh nhân dưới 60 tháng tuổi (28 bệnh nhân)

Phát triển tâm-vận động	Số BN	Tỷ lệ %
Bình thường	4	14,3
Chậm nhẹ	10	35,7
Chậm trung bình	13	46,4
Chậm nặng	1	3,6
Tổng	28	100

Nhận xét: Tỷ lệ chậm phát triển tâm-vận động là 85,7% (24/28) ở nhóm bệnh nhân dưới 60 tháng tuổi

Bảng 3.19: Tình trạng phát triển tâm-vận động ở nhóm bệnh nhân trên 60 tháng tuổi (48 bệnh nhân)

Phát triển tâm-vận động	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Bình thường	11	22,9
Chậm nhẹ	30	62,5
Chậm trung bình	7	14,58
Chậm nặng	0	0
Tổng	48	100

Nhận xét: Tỷ lệ chậm phát triển tâm-vận động là 77,1% (37/48 bệnh nhân) ở nhóm trên 60 tháng tuổi.

3.2. ĐẶC ĐIỂM TỔN THƯƠNG NÃO GÂY ĐỘNG KINH CỤC BỘ KHÁNG THUỐC TRÊN ĐIỆN NÃO VÀ CHẨN ĐOÁN HÌNH ẢNH

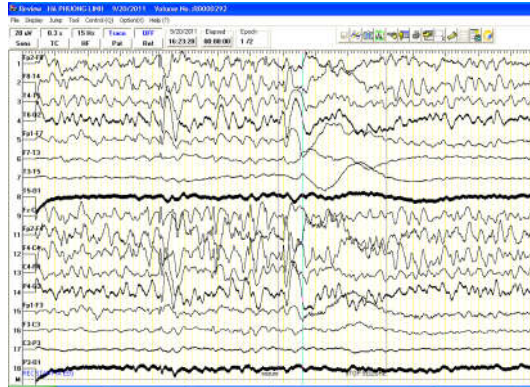
3.2.1. Các biến đổi trên điện não

Bảng 3.20: Các bất thường trên điện não đồ

Bất thường trên ĐNĐ	Số BN	Tỷ lệ %
Khu trú một bán cầu	29	38,2
Lan tỏa hai bán cầu với ưu thế một bên	26	34,2
Lan tỏa hai bán cầu đồng đều	14	18,4
Bình thường	7	9,2
Tổng	76	100

Nhận xét: 69/76 bệnh nhân có bất thường điện não, chiếm tỷ lệ 91,8%. Phổ biến nhất là bất thường khu trú một bán cầu, chiếm tỷ lệ 38,2% (29/76 bệnh nhân). Tuy nhiên, cũng có tới 18,4% có bất thường điện não lan tỏa hai bán cầu đồng đều.

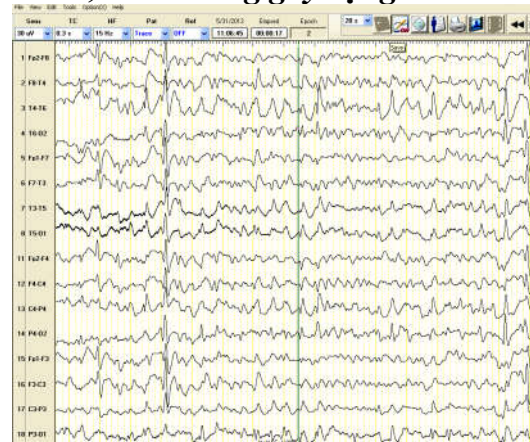
Một số hình ảnh về bất thường trên ĐND



Hình 3.1: Bất thường ĐND khu trú một bán cầu (BN HPL, 5 tuổi, mã số: 074.063.51, tổn thương gây động kinh: teo nhiều thùy bán cầu trái)

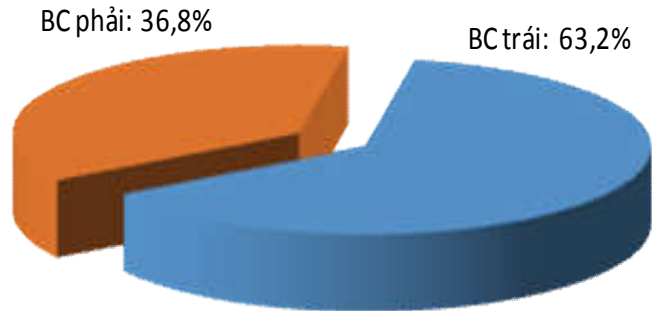


Hình 3.2: Bất thường ĐND lan tỏa 2 bán cầu với ưu thế một bên (BN NSP, 6 tuổi, mã số: 120.171.769, tổn thương gây động kinh khu trú thùy trán phải)



Hình 3.3: Bất thường ĐND lan tỏa 2 bán cầu đồng đều (BN VMD, mã số: 081.205.74, tổn thương gây động kinh khu trú thùy đỉnh trái)

3.2.2. Định khu bán cầu của tổn thương não trên CHT hoặc PET



Biểu đồ 3.4: Định khu bán cầu của tổn thương não trên CHT hoặc PET

Nhận xét: 48/76 bệnh nhân có tổn thương não định bên ở bán cầu trái, chiếm tỷ lệ 63,2%; còn lại 36,8% ở bán cầu phải

3.2.3. Teo nhu mô não tiến triển trên CHT não



Biểu đồ 3.5: Teo nhu mô não tiến triển theo thời gian trên CHT não

Nhận xét: 20/76 bệnh nhân có teo nhu mô não tiến triển theo thời gian trên phim chụp CHT, chiếm tỷ lệ 26,3%.

3.2.4. Mô tả tổn thương não trên cộng hưởng từ hoặc PET

3.2.4.1. Tổn thương não trên cộng hưởng từ

Bảng 3.21: Tổn thương não trên CHT

Tổn thương não	Số BN	Tỷ lệ %
Bất thường dạng loạn sản vỏ não khu trú (*)	21	27,6
Teo nhu mô nhiều thùy não	19	25
Khối choán chỗ	9	11,8
Phi đại BC não	8	10,5
Xơ hóa hồi hải mã một bên	6	7,9
Teo nhu mô khu trú một thùy não	4	5,3
Nhiều dạng tổn thương khác nhau	1	1,3
Không tìm thấy tổn thương	8	10,5
Tổng số	76	100

(*Vỏ não dày lên hoặc mỏng đi, mờ ranh giới chất trắng-chất xám, tăng tín hiệu trên xung T2 và FLAIR khu trú tại vùng vỏ não-dưới vỏ bị loạn sản)

Nhận xét: 68/76 bệnh nhân có bất thường khu trú trên CHT, chiếm tỷ lệ 89,5%. Hai dạng tổn thương thường gặp nhất là bất thường dạng loạn sản vỏ não khu trú (21/76 bệnh nhân), chiếm tỷ lệ 27,6% và teo nhu mô nhiều thùy não (19/76), chiếm tỷ lệ 25%. Có 10,5% bệnh nhân (8/76) không tìm thấy tổn thương trên CHT.

3.2.4.2. Đặc điểm tổn thương não trong nhóm có bất thường khu trú trên cộng hưởng từ

Bảng 3.22: Đặc điểm trong nhóm có bất thường khu trú trên cộng hưởng từ

Đặc điểm tổn thương \ Định khu giải phẫu	Thùy thái dương	Thùy trán	Thùy đỉnh	Nhiều thùy	Tổng (Tỷ lệ %)
Bất thường dạng loạn sản vỏ não khu trú	7	7	1	6	21 (30,9)
Teo nhiều thùy não	(-)	(-)	(-)	19	19 (27,9)
Khối choán chỗ	7	1	1	(-)	9 (13,2)
Phi đại BC não	(-)	(-)	(-)	8	8 (11,8)
Xơ hóa hồi hải mã	6	(-)	(-)	(-)	6 (8,8)
Teo khu trú một thùy não	1	2	1	(-)	4 (5,9)
Nhiều dạng tổn thương phối hợp	(-)	1	(-)	(-)	1 (1,5)
Tổng (tỷ lệ %)	21 (30,9)	11 (16,2)	3 (4,4)	33 (48,5)	68 (100)

Nhận xét: Hai dạng tổn thương thường gặp nhất là bất thường dạng loạn sản vỏ não khu trú (30,9%) và teo nhu mô nhiều thùy não (27,9%). Hai định khu giải phẫu thường gặp nhất là lan rộng nhiều thùy não (48,5%) và khu trú thùy thái dương (30,9%)

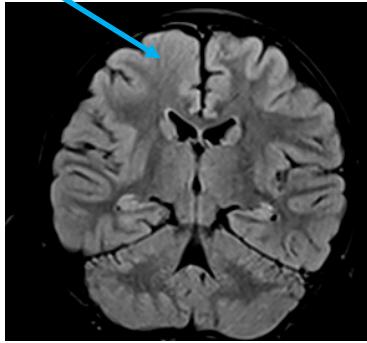
3.2.4.3. Đặc điểm tổn thương não trên cộng hưởng từ trong nhóm được phẫu thuật và có xác nhận tổn thương mô bệnh học

Bảng 3.23: Đặc điểm tổn thương não trên cộng hưởng từ trong nhóm được phẫu thuật (27 bệnh nhân)

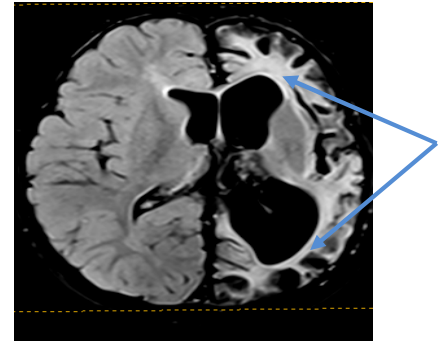
Đặc điểm tổn thương não trên CHT	Số BN	Tỷ lệ %
Bất thường dạng loạn sản vỏ não khu trú (*)	12	44,4
Teo nhu mô nhiều thùy não	4	14,8
Khối choán chỗ	4	14,8
Phi đại BC não	4	14,8
Xơ hóa hồi hải mã một bên	1	3,7
Bình thường (không tìm thấy tổn thương)	2	7,4
Tổng số	27	100

Nhận xét: Tổn thương thường gặp nhất là bất thường dạng loạn sản vỏ não khu trú (44,4%). Đặc biệt, có hai bệnh nhân mặc dù không tìm thấy tổn thương trên CHT nhưng vẫn được phẫu thuật cắt bỏ tổn thương được xác nhận trên phim chụp PET: VMD, mã số: 081.205.74 và DTL, mã số: 100.362.37, cả hai bệnh nhân đều có tổn thương khu trú thùy đỉnh trái và có tiến triển tốt sau phẫu thuật.

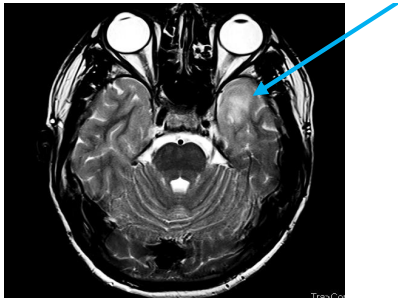
Một số hình ảnh tổn thương não gây động kinh cục bộ kháng thuốc trên CHT



Hình 3.4: Bất thường dạng loạn sản vỏ não khu trú hồi trán trên, bán cầu phải, BN T.T.P.N, 9 tuổi, mã số: 110.180.33



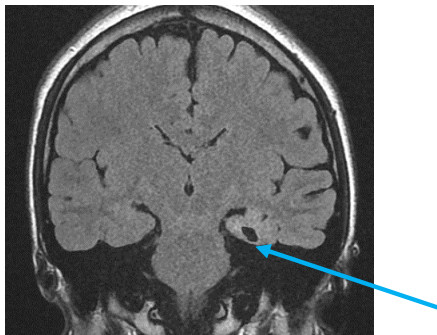
Hình 3.5: Teo nhu mô lan rộng nhiều thùy não, BN HPL, 5 tuổi, mã số: 074.063.51



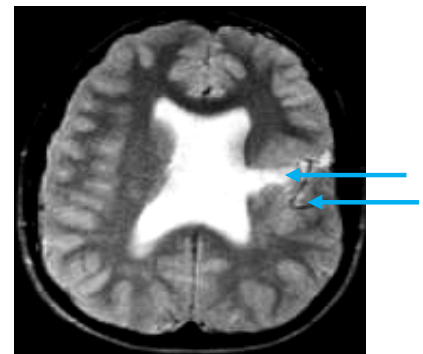
Hình 3.6: Khối choán chỗ bán phần trước thùy thái dương trái, BN NAT, 12 tuổi, mã số: 102.835.55



Hình 3.7: Phì đại bẩm sinh bán cầu đại não bên phải, BN BQV, 4 tháng tuổi, mã số: 150.134.78



Hình 3.8: Xơ hóa hồi hải mã thùy thái dương trái, BN DTD, 15 tuổi, mã số: 109.069.66



Hình 3.9: Nhiều dạng tổn thương phối hợp, BN NTKA, 18 tháng, mã số: 125.385.54

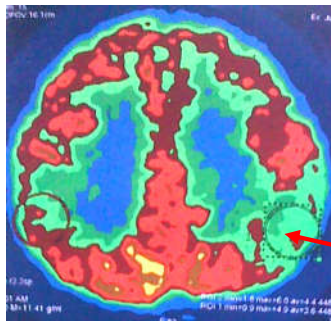
3.2.4.4. Đặc điểm tổn thương não (trên phim chụp PET) trong nhóm bệnh nhân không tìm thấy bất thường khu trú trên cộng hưởng từ

Bảng 3.24: Đặc điểm tổn thương não trên PET trong nhóm không tìm thấy bất thường khu trú trên cộng hưởng từ

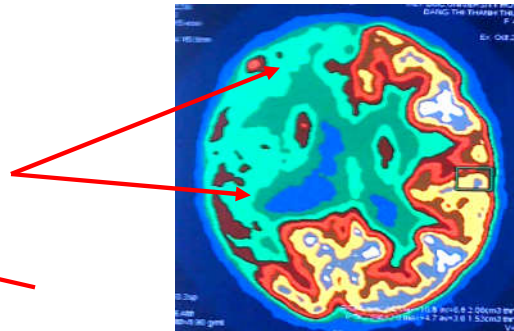
Đặc điểm tổn thương trên PET	Số BN	Tỷ lệ %
Giảm chuyển hóa nhiều thùy não	5	62,5
Giảm chuyển hóa thùy đỉnh	3	37,5
Tổng	8	100

Nhận xét: Trong nhóm không tìm thấy bất thường khu trú trên CHT thì tổn thương thường gặp nhất là giảm chuyển hóa nhiều thùy não trên PET (5/8 bệnh nhân), chiếm tỷ lệ 62,5%.

Một số hình ảnh minh họa bất thường trên PET



Hình 3.10: Giảm chuyển hóa khu trú thùy đỉnh trái, CHT bình thường, BN VMD, 6 tuổi, mã số: 081.205.74



Hình 3.11: Giảm chuyển hóa lan rộng nhiều thùy não, khu trú bán cầu phải, CHT bình thường, BN DTT, 4 tuổi rưỡi, mã số: 112.90.757

3.2.4.5. Định khu giải phẫu trên cộng hưởng từ hoặc PET của tổn thương não gây động kinh cục bộ kháng thuốc

Bảng 3.25: Định khu giải phẫu trên CHT hoặc PET của tổn thương não gây động kinh cục bộ kháng thuốc

Định khu giải phẫu	Số BN	Tỷ lệ %
Nhiều thùy não	38	50
Thùy thái dương	21	27,6
Thùy trán	11	14,5
Thùy đỉnh	6	7,9
Tổng	76	100

Nhận xét: Định khu giải phẫu thường gặp nhất là tổn thương nhiều thùy não (38/76 bệnh nhân), chiếm tỷ lệ 50%.

3.2.4.6. Định khu giải phẫu trong nhóm có phân loại cơn lâm sàng ban đầu là hội chứng West

Bảng 3.26: Định khu giải phẫu trong nhóm có phân loại cơn lâm sàng ban đầu là hội chứng West

Định khu giải phẫu	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Nhiều thùy	3	50
Thùy thái dương	2	33,3
Thùy đỉnh	1	16,7
Tổng	6	100

Nhận xét: Định khu giải phẫu thường gặp nhất trong nhóm này là tổn thương lan rộng nhiều thùy (3/6 bệnh nhân), chiếm tỷ lệ 50%.

3.2.4.7. Định khu tổn thương não trong nhóm bất thường ĐNĐ lan tỏa 2 bán cầu đồng đều

Bảng 3.27: Định khu giải phẫu với bất thường điện não lan tỏa 2 bán cầu

Định khu giải phẫu	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Thùy trán	5	35,7
Thùy đỉnh	4	28,6
Nhiều thùy	3	21,4
Thùy thái dương	2	14,3
Tổng	14	100

Nhận xét: Định khu giải phẫu thường gặp nhất trong nhóm này là tổn thương khu trú thùy trán (5/14 bệnh nhân), chiếm tỷ lệ 35,7%.

3.2.4.8. Định khu tổn thương não đối chiếu với tiền sử sản khoa và bệnh tật

Bảng 3.28: Định khu tổn thương não đối chiếu với tiền sử sản khoa và bệnh tật

Định khu GP	Thùy TD	Thùy trán	Thùy đỉnh	Nhiều thùy	Phi đại BC não	Tổng
	Số BN	Số BN	Số BN	Số BN	Số BN	
Tiền sử						
Mẹ sốt trong hai tháng đầu	2	(-)	1	4	2	9
Đẻ non	1	1	(-)	2	(-)	4
Xuất huyết nội sọ	(-)	(-)	1	9	(-)	10
Sốt giật phức hợp	3	1	(-)	3	3	10
Tổng	6	2	2	18	5	33

(Chú thích: BC: bán cầu, GP: giải phẫu, TD: thái dương)

Nhận xét: Xuất huyết nội sọ, sốt giật phức hợp và mẹ sốt trong hai tháng đầu là ba bất thường trong tiền sử gặp nhiều nhất. Đặc biệt, 9/10 bệnh nhân có tiền sử xuất huyết nội sọ có tổn thương não lan rộng nhiều thùy.

3.3. ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC CỦA TỔN THƯƠNG NÃO GÂY ĐỘNG KINH CỤC BỘ KHÁNG THUỐC

Trong số 76 bệnh nhân thuộc nhóm bệnh (động kinh cục bộ kháng thuốc), có 27 bệnh nhân được phẫu thuật lấy bỏ tổn thương não gây động kinh.

Vào tháng thứ 12 sau phẫu thuật: 77,8% bệnh nhân (21/27) đã được cắt cơn hoàn toàn hoặc giảm trên 50% mức độ cơn.

Bảng 3.29: Đặc điểm mô bệnh học tính chung

Mô bệnh học	Số BN	Tỷ lệ %
Loạn sản vỏ não khu trú	16	59,3
U lành tính	5	18,5
Viêm não Rasmussen	3	11,1
Xơ hóa hồi hải mã	1	3,7
Thoái hóa nhu mô/nhồi máu não	1	3,7
Không rõ mô bệnh học	1	3,7
Tổng	27	100

Nhận xét: Tổn thương mô bệnh học gặp nhiều nhất là loạn sản vỏ não khu trú, chiếm tỷ lệ 59,3% (16/27 bệnh nhân).

Bảng 3.30: Đặc điểm mô bệnh học, theo định khu giải phẫu

Định khu GP Mô bệnh học	Thùy TD Số BN	Thùy trán Số BN	Thùy đỉnh Số BN	Nhiều thùy Số BN	Phi đại BC não Số BN	Tổng (%)
Loạn sản vỏ não khu trú	5	2	2	3	4	16 (59,3)
U lành tính	4	1	(-)	(-)	(-)	5 (18,5)
Viêm não Rasmussen	(-)	1	(-)	2	(-)	3 (11,1)
Xơ hóa hồi hải mã	1	(-)	(-)	(-)	(-)	1 (3,7)
Hoại tử nhu mô/nhồi máu não	(-)	(-)	(-)	1	(-)	1 (3,7)
Không rõ mô bệnh học	1	(-)	(-)	(-)	(-)	1 (3,7)
Tổng	11	4	2	6	4	27 (100)

(Chú thích: BC: bán cầu, GP: giải phẫu, TD: thái dương)

Nhận xét: Ở tất cả các định khu giải phẫu, tổn thương mô bệnh học gặp nhiều nhất vẫn là loạn sản vỏ não khu trú, chiếm tỷ lệ 59,3% (16/27 bệnh nhân). Tất cả bốn bệnh nhân phi đại bán cầu não và hai bệnh nhân tổn thương khu trú thùy đỉnh đều có mô bệnh học là loạn sản vỏ não khu trú.

3.4. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM CỦA ĐỘNG KINH CỤC BỘ CÓ ĐÁP ỨNG THUẬN LỢI VỚI THUỐC KHÁNG ĐỘNG KINH

Đây là nhóm chứng trong nghiên cứu với tổng số 76 bệnh nhân.

3.4.1. Tuổi và giới

Tuổi trung bình: $65,6 \pm 38,4$ tháng

Tuổi nhỏ nhất: 17 tháng

Tuổi lớn nhất: 192 tháng

Tỉ lệ nam/nữ: $45/31 = 1,4$

3.4.2. Tuổi khởi phát cơn động kinh đầu tiên

Trung bình: $37,6 \pm 32,9$ tháng

Tuổi khởi phát sớm nhất: 4 tháng

Tuổi khởi phát muộn nhất: 156 tháng

Khởi phát cơn dưới 12 tháng tuổi: 7/76 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 9,2%.

Khởi phát cơn trên 12 tháng tuổi: 69/76 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 90,8%.

3.4.3. Phân loại cơn lâm sàng

Cơn lâm sàng	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Cơn cục bộ toàn thể hóa thứ phát	23	30,3
Cơn cục bộ đơn thuần	20	26,3
Cơn ngừng trệ hành vi	17	22,4
Cơn xoay mắt xoay đầu	7	9,2
Cơn giật cứng	6	7,9
Cơn mất trương lực	2	2,6
Nhiều kiểu cơn khác nhau	1	1,3
Tổng	76	100

3.4.4. Phát triển tâm-vận động

Phát triển tâm-vận động	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Bình thường	68	89,5
Chậm phát triển tâm-vận động	8	10,5
Tổng	76	100

3.4.5. Thiếu sót thần kinh khu trú

Thiếu sót TK khu trú	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Không	73	96
Có	3	4
Tổng	76	100

3.4.6. Tiền sử

Tiền sử	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Bình thường	68	89,5
Mẹ sốt 2 tháng đầu	2	2,6
Đẻ non	2	2,6
Sốt giật đơn thuần	2	2,6
Sốt giật phức hợp	1	1,3
Xuất huyết nội sọ	1	1,3
Tổng	76	100

3.5. MỘT SỐ YẾU TỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỘNG KINH CỤC BỘ KHÁNG THUỐC, SO SÁNH GIỮA NHÓM BỆNH VÀ NHÓM CHỨNG

Bảng 3.31: Phân bố tuổi và giới, so sánh giữa nhóm bệnh và nhóm chứng

Nhóm tuổi	Nhóm bệnh		Nhóm chứng		p
	Nam	Nữ	Nam	Nữ	
Dưới 24 tháng	5	4	3	4	0,226
Từ 24 tháng đến 6 tuổi	11	13	14	17	0,090
Trên 6 tuổi	24	19	28	10	0,26

Nhận xét: Phân bố về các nhóm tuổi và giới giữa hai nhóm bệnh nhóm và chứng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, với các giá trị $p > 0,05$.

Bảng 3.32: Một số yếu tố có liên quan về tiền sử, so sánh giữa nhóm bệnh và nhóm chứng

Yếu tố tiền sử	Nhóm bệnh		Nhóm chứng		Tỷ suất chênh (95% CI)	p
	n	%	n	%		
Mẹ sốt trong hai tháng đầu	9	11,8	2	2,6	5 (1,04-23,83)	0,03
Đẻ non	4	5,3	2	2,6	2,1 (0,36-11,57)	0,041
Đẻ ngạt	1	1,3	0	0	-	0,320
Tiền sử xuất huyết nội sọ	10	13,2	1	1,3	11,4 (1,42-91,15)	0,005
Tiền sử viêm màng não NK	2	2,6	0	0	-	0,160
Tiền sử sốt giạt phức hợp	10	13,2	1	1,3	11,4 (1,42-91,15)	0,005
Tiền sử sốt giạt đơn thuần	1	1,3	2	2,6	0,5 (0,04-5,56)	0,560
Đã từng mắc trạng thái động kinh	20	26,6	0	0	-	0,001

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm về các yếu tố: mẹ sốt trong hai tháng đầu, đẻ non, tiền sử xuất huyết nội sọ, tiền sử sốt giạt phức hợp và tiền sử mắc trạng thái động kinh.

Bảng 3.33: Phân loại cơn lâm sàng ban đầu, so sánh giữa nhóm bệnh và nhóm chứng

Cơn lâm sàng	Nhóm bệnh		Nhóm chứng		Tỷ suất chênh (CI 95%)	p
	n	%	n	%		
Cơn co thắt động kinh	6	7,9	0	0	(-)	0,014
Cơn mất trương lực	7	9,2	2	2,6	3,8 (0,8-18,7)	0,083
Cơn cục bộ t.thể hóa thứ phát	30	39,5	23	30,3	1,5 (0,8-2,9)	0,154
Nhiều kiểu cơn khác nhau	4	5,3	1	1,3	4,2 (0,5-38,2)	0,183

Nhận xét: Có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa nhóm bệnh và nhóm chứng về cơn co thắt động kinh.

Bảng 3.34: Một số yếu tố có liên quan khác về lâm sàng, so sánh giữa nhóm bệnh và nhóm chứng

Yếu tố lâm sàng	Nhóm bệnh		Nhóm chứng		Tỷ suất chênh (95% CI)	p
	n	%	n	%		
Tuổi khởi phát dưới 12 tháng	31	40,8	7	9,2	6,8 (2,76-16,74)	0,0001
Biến đổi kiểu cơn	17	22,4	2	2,6	10,7 (2,37-47,99)	0,0001
Chậm phát triển tâm-vận động	61	80,2	8	10,5	34,6 (13,7-87,2)	0,001
Thiếu sót TK khu trú	41	53,9	3	3,9	28,5 (8,25-98,46)	0,0001

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm về cả bốn yếu tố được liệt kê, trong đó sự khác biệt lớn nhất giữa hai nhóm là về yếu tố “Chậm phát triển tâm-vận động” với tỷ suất chênh là 34,6 và p = 0,001.

3.6. PHÂN TÍCH HỒI QUY ĐA BIẾN VỚI MỘT SỐ YẾU TỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỘNG KINH CỤC BỘ KHÁNG THUỐC

Bảng 3.35: Phân tích hồi quy đa biến với biến phụ thuộc được chọn là “Chậm phát triển tâm-vận động”

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	Collinearity Statistics	
	B	Std. Error	Beta			Tolerance	VIF
(Constant)	5.363	1.509		3.555	.001		
Mẹ sốt 2 tháng đầu	.045	.335	.018	.136	.893	.681	1.469
Tiền sử xuất huyết nội sọ	-.636	.423	-.182	-1.503	.137	.842	1.187
Tiền sử sốt giật phức hợp	-.636	.423	-.182	-1.503	.137	.842	1.187
Trạng thái động kinh	-.182	.102	-.201	-1.778	.080	.968	1.033
Khởi phát dưới 12 tháng	-.420	.181	-.305	-2.326	.023	.719	1.390
Biến đổi cơn lâm sàng theo thời gian	.181	.147	.176	1.232	.222	.603	1.657
Cơn co thắt động kinh	-.352	.237	-.239	-1.488	.141	.481	2.078

Nhận xét: Trong bảng trên, chỉ có yếu tố “tuổi khởi phát dưới 12 tháng” có giá trị $p=0.023$ (<0.05). Như vậy, đây là yếu tố độc lập có ý nghĩa thống kê trong mô hình. Các yếu tố khác đều có $p > 0.05$ và do đó không có ý nghĩa thống kê.

Các mô hình phân tích hồi quy đa biến khác với lần lượt các yếu tố còn lại được chọn là biến phụ thuộc đều cho giá trị $p > 0.05$, do đó không có ý nghĩa thống kê và không nêu thêm ở đây.

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM VỀ DỊCH TỄ-LÂM SÀNG

4.1.1. Về phân bố theo giới tính:

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 76 bệnh nhân được chẩn đoán xác định là động kinh cục bộ kháng thuốc. Tỷ lệ nam/nữ = 40/36, xấp xỉ 1,11/1. Tỷ lệ này khá giống với nghiên cứu của Stefano và cộng sự trên 113 bệnh nhân mắc động kinh cục bộ kháng thuốc [3], với tỷ lệ nam/nữ là 67/46, xấp xỉ 1,45. Một nghiên cứu khác của Andras Fogarasi và cộng sự trên 47 bệnh nhân mắc động kinh cục bộ kháng thuốc dưới 7 tuổi [71] cho thấy tỷ lệ nam/nữ cũng xấp xỉ 1,04.

4.1.2. Về tuổi khởi phát cơn giật đầu tiên:

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi khởi phát cơn động kinh đầu tiên tính trung bình là 33,65 tháng, sớm nhất là 2 ngày tuổi và muộn nhất là 12 năm tuổi. Nghiên cứu của Stefano và cộng sự cho thấy tuổi khởi phát cơn động kinh đầu tiên tính trung bình là 37,2 tháng, khá gần với giá trị 33,65 tháng trong nghiên cứu của chúng tôi. Tuổi khởi phát sớm nhất và muộn nhất trong nghiên cứu của Stefano là dưới 1 tháng tuổi và 15 tuổi.

Nghiên cứu của Fogarasi và cộng sự trên 47 bệnh nhân mắc động kinh cục bộ kháng thuốc dưới 7 tuổi cho thấy tuổi khởi phát cơn động kinh đầu tiên tính trung bình là 10 tháng, với các giá trị nhỏ nhất và lớn nhất dao động từ 2 ngày tuổi đến 4,66 năm tuổi.

Sở dĩ tuổi khởi phát cơn động kinh đầu tiên tính trung bình trong nghiên cứu của Fogarasi (10 tháng) thấp hơn hẳn của chúng tôi (33,65 tháng)

và của Stefano (37,2 tháng) là vì nghiên cứu của Fogarasi chỉ bao gồm các bệnh nhân dưới 7 năm tuổi. Trong khi đó nghiên cứu của chúng tôi và của Stefano bao gồm cả những bệnh nhân trên 7 tuổi.

4.1.3. Về thiếu sót thần kinh khu trú:

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 41/76 bệnh nhân có thiếu sót TK khu trú (một chi hay nửa người), chiếm tỷ lệ 53,9%. Nghiên cứu của Stefano cho thấy tỷ lệ thiếu sót TK khu trú chỉ là 16,8%. Sự khác biệt này là do trong số 76 bệnh nhân của chúng tôi, tỷ lệ tổn thương lan rộng nhiều thùy não lên tới 50% (38/76, bảng 3.25). Trong khi đó, tỷ lệ này trong nghiên cứu của Stefano chỉ là 30,1% và không có trường hợp nào có teo nhiều thùy não do di chứng xuất huyết nội sọ [3]. Tổn thương lan rộng nhiều thùy não là nhóm gây thiếu sót TK khu trú nhiều nhất. Ngoài ra, phần lớn bệnh nhân của chúng tôi không được chẩn đoán và điều trị tích cực đủ sớm so với các nước phát triển, do đó cũng ảnh hưởng ít nhiều đến mức độ thiếu sót TK khu trú.

4.1.4. Về tần số cơn động kinh theo các cấp độ:

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 52/76 bệnh nhân có cơn giật hàng ngày, được định nghĩa là trên 30 cơn/tháng [3], chiếm tỷ lệ 68,4%. Tỷ lệ này cũng tương đương với tỷ lệ trong nghiên cứu của Stefano là 57,52%. Tần số 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 có hại đến sự phát triển-hoàn thiện các chức năng sinh lý bình thường của bộ não càng nặng nề, gây hậu quả nghiêm trọng đến phát triển trí tuệ của bệnh nhân trong ngắn hạn cũng như dài hạn, đồng thời tham gia vào quá trình gây động kinh thứ phát. Đây là một trong những lý do chính cho quan điểm đồng thuận hiện nay: phẫu thuật động kinh nhằm điều trị cắt cơn hoặc giảm nhẹ cần được thực hiện sớm nếu có chỉ định [1],[3],[18],[63].

4.2. ẢNH HƯỞNG CỦA TUỔI VÀ BIẾN ĐỔI PHÂN LOẠI CƠN LÂM SÀNG THEO THỜI GIAN TRONG ĐỘNG KINH CỤC BỘ KHÁNG THUỐC Ở TRẺ EM

Mặc dù là động kinh cục bộ, theo định nghĩa: tổn thương gây động kinh chỉ khu trú tại một bán cầu đại não nhưng trong phân loại cơn lâm sàng ban đầu và hiện tại, có tới 7 kiểu cơn (bảng 3.6) hoặc 6 kiểu cơn khác nhau (bảng 3.7).

Đáng chú ý, trong nghiên cứu của chúng tôi có 15/76 bệnh nhân (19,7%) có cơn lâm sàng biến đổi theo thời gian. Trong số 15 bệnh nhân này, chúng tôi tìm thấy có 8 kiểu biến đổi cơn lâm sàng theo thời gian, trong đó kiểu biến đổi cơn lâm sàng gặp nhiều nhất là biến đổi từ cơn co thắt động kinh sang cơn mất trương lực: 4/15 bệnh nhân (bảng 3.14).

Một nghiên cứu hồi cứu dài hạn của Susanne, Hans Juergen Huppertz và cộng sự [72] tại trung tâm phẫu thuật động kinh Đại học tổng hợp Freiburg (CHLB Đức) trên 120 bệnh nhân mắc động kinh cục bộ kháng thuốc do loạn sản vỏ não khu trú được phẫu thuật cũng cho thấy có tới 52,5% bệnh nhân có biến đổi phân loại cơn lâm sàng theo thời gian. Bên cạnh đó, với nhóm bệnh nhân này, các tác giả đã liệt kê được 11 phân loại cơn lâm sàng khác nhau ở giai đoạn khởi phát cơn động kinh đầu tiên.

Một nghiên cứu thuần tập kéo dài trong 10 năm liền trên 258 bệnh nhân mắc động kinh của Yoshiyuki Hanaoka và cộng sự [73] cho thấy có 9,7% số bệnh nhân có biến đổi cơn lâm sàng theo thời gian. Tỷ lệ này thấp hơn tỷ lệ của chúng tôi (19,7%) có thể do các đối tượng nghiên cứu của tác giả Yoshiyuki Hanaoka bao gồm cả động kinh toàn thể và các động kinh nhẹ có đáp ứng thuận lợi với thuốc kháng động kinh.

Theo W. Allen Hauser [74], giữa tuổi và phân loại cơn lâm sàng có mối quan hệ khá chặt chẽ: từ sau sinh đến 5 năm tuổi, các cơn động kinh mới khởi

phát có phân loại là con toàn thể chiếm ưu thế. Sau 5 năm tuổi, tỷ lệ các con động kinh được phân loại là cục bộ tăng lên rõ rệt theo thời gian.

Các nghiên cứu chuyên sâu về động kinh ở trẻ em, đặc biệt là ở trẻ trong độ tuổi bú mẹ cho thấy các con động kinh cục bộ ở trẻ nhỏ rất dễ bị chẩn đoán nhầm là động kinh toàn thể: các dấu hiệu cục bộ ở độ tuổi này khá mờ nhạt trong khi các biểu hiện tăng hoặc giảm trương lực lan tỏa toàn thân lại nổi trội, che lấp các dấu hiệu cục bộ [10],[11],[12],[13].

Bên cạnh đó, ở trẻ bú mẹ, nhất là trẻ dưới 6 tháng tuổi, các dấu hiệu cục bộ của con có thể bị che lấp bởi các cơn co thắt động kinh (còn gọi là cơn West). Hội chứng West biểu hiện bằng những cơn co thắt hoặc duỗi, hoặc có thể ở dạng hỗn hợp. Tổn thương não gây hội chứng West có thể lan tỏa (toàn thể) hoặc khu trú một bán cầu (cục bộ). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và nguyên nhân gây hội chứng West ở trẻ nhỏ của Nguyễn Thị Thu Hiền [75] tại cùng đơn vị chống động kinh của chúng tôi cũng đã xác nhận trong các nguyên nhân gây hội chứng West có tổn thương não khu trú một bán cầu như loạn sản vỏ não khu trú, xơ hóa củ một bên (hội chứng Bourneville).

Kobuta T. và cộng sự cũng xác nhận tổn thương dạng loạn sản vỏ não khu trú là một trong những nguyên nhân gây hội chứng West. Khi đối chiếu lại biến đổi ĐNĐ trong con ở những trường hợp có tổn thương não khu trú này, người ta mới thấy rõ các biểu hiện của con cục bộ trước, trong và ngay sau cơn co thắt động kinh [76].

Phân loại 2017 của Liên hội quốc tế chống động kinh cũng chỉ rõ những cơn co thắt động kinh (đã thay cho tên gọi cũ là hội chứng West) có thể thuộc nhóm động kinh toàn thể trong một số trường hợp hoặc thuộc nhóm cục bộ trong một số trường hợp khác [9].

Fogarasi và cộng sự [77], trong một nghiên cứu về ảnh hưởng của tuổi với biểu hiện lâm sàng trong động kinh thùy thái dương ở nhóm bệnh nhân từ 11 đến 70 tháng tuổi cũng đưa ra nhận xét rằng ở nhóm tuổi này, nhất là ở những trường hợp dưới 42 tháng tuổi: mặc dù là tổn thương thùy thái dương nhưng các cơn lâm sàng nổi trội lại là cơn giật cứng, cơn giật cơ và cơn co thắt động kinh. Trong khi đó, động kinh thùy thái dương ở trẻ lớn hơn và người lớn lại có biểu hiện nổi bật là cơn cục bộ phức hợp, thường kèm theo tiền triệu cảm giác như các mô tả kinh điển.

Một trong những đặc điểm nổi bật trong động kinh trẻ em, nhất là các động kinh nặng là sự biến đổi cơn lâm sàng theo thời gian.

Theo chúng tôi, sự phức tạp và sự biến đổi phân loại cơn lâm sàng có thể được giải thích bởi những đặc thù trong sinh lý-giải phẫu thần kinh ở trẻ em: quá trình phát triển-biệt hóa hệ thần kinh trung ương ở thời kì này đang tiếp diễn không ngừng. Cụ thể hơn, đó là quá trình myelin hóa chưa hoàn toàn và vẫn đang tiếp tục của các bó sợi thần kinh trong não bộ theo trục thời gian, 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 [10],[11],[12],[13].

Trong phân loại cơn lâm sàng hiện tại, có tới 10/76 bệnh nhân có biểu hiện là cơn mất trương lực (atonic seizure), chiếm tỷ lệ 13,2%. Hầu hết những bệnh nhân này có biểu hiện cơn lâm sàng ban đầu là cơn co thắt động kinh (hội chứng West, bảng 3.6) rồi sau một thời gian biến chuyển thành cơn mất trương lực.

Paolo Tinuper và cộng sự [78], qua một nghiên cứu trong vòng 10 năm trên 222 bệnh nhân mắc động kinh cục bộ kháng thuốc cũng đã nhận

thấy có tới 14% bệnh nhân (31/222) có biểu hiện lâm sàng ban đầu là cơn mất trương lực.

Nhiều nghiên cứu sau này về sinh lý bệnh học trong động kinh đã chỉ ra rằng biểu hiện cơn toàn thể mất trương lực trong động kinh cục bộ là do cơ chế đồng thì hai bên thứ phát (secondary bilateral synchrony): một tổn thương não gây động kinh khu trú, sau một thời gian tiến triển có thể kéo theo quá trình gây động kinh thứ phát bởi các phóng lực động kinh qua các cấu trúc kết nối liên bán cầu mà chủ yếu là thể chai, ảnh hưởng lan truyền đến cả hai bán cầu đại não, qua đó mà có biểu hiện lâm sàng là cơn mất trương lực, mặc dù bản chất vẫn là động kinh cục bộ với tổn thương não thực thể chỉ khu trú một bán cầu [79],[80],[81].

4.3. HỘI CHỨNG WEST VÀ ĐỘNG KINH CỤC BỘ KHÁNG THUỐC

Trong 76 bệnh nhân mắc động kinh cục bộ kháng thuốc: 7,9% (6/76) có phân loại ban đầu là cơn co thắt động kinh (bảng 3.6). Mặc dù hội chứng West được xếp vào nhóm động kinh toàn thể, theo phân loại kinh điển. Tuy nhiên, một số nghiên cứu chuyên sâu về hội chứng West và phẫu thuật động kinh ở trẻ em đã cho thấy có một tỷ lệ nhất định trẻ em mắc động kinh cục bộ kháng thuốc có biểu hiện lâm sàng ban đầu dưới dạng hội chứng West, nhất là những trường hợp do loạn sản vỏ não khu trú [2],[3],[4].

Nghiên cứu của Susanne, Hans Juergen Huppertz và cộng sự [72] trên 120 bệnh nhân mắc động kinh cục bộ kháng thuốc do loạn sản vỏ não khu trú cho thấy có tới 7,5% bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng ban đầu là cơn West.

Nghiên cứu của Fogarasi và cộng sự [71] trên 47 bệnh nhân mắc động kinh cục bộ kháng thuốc dưới 7 tuổi cũng cho thấy 8/47 bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng là cơn West, chiếm tỷ lệ 17%. Tuy nhiên, tác giả nhấn mạnh rằng khi xem kỹ lại ĐNĐ video ở những bệnh nhân này thì thấy các cơn

co thắt động kinh ít nhiều có tính chất không đối xứng và không đồng thì mặc dù kín đáo, điều này thể hiện bản chất vẫn là động kinh cục bộ. Những trường hợp này còn được gọi là hội chứng West cục bộ (con co thắt động kinh cục bộ).

Một nghiên cứu khác của Terra Bustamante và cộng sự [82] trên 107 bệnh nhân mắc động kinh cục bộ kháng thuốc được phẫu thuật cho thấy 14/107 bệnh nhân (13,3%) có biểu hiện lâm sàng là hội chứng West.

Hội chứng West là một thể động kinh đặc biệt với tuổi khởi phát chỉ xuất hiện ở trẻ bú mẹ, hầu hết là dưới 12 tháng tuổi [83],[84],[85].

Nghiên cứu của Kobayashi và cộng sự tại Nhật Bản trên 15 trẻ mắc hội chứng West do dị tật rối loạn phát triển vỏ não cho thấy 20% số bệnh nhân có loạn sản vỏ não khu trú và 20% khác có nguyên nhân là dị tật phì đại bán cầu não. Một số tác giả còn cho rằng dị tật phì đại bán cầu não có thể coi là một dạng loạn sản vỏ não khu trú ở mức độ nặng nhất [24],[25].

Một nghiên cứu hồi cứu của Georges Karvelas và cộng sự [86] trên 50 trẻ được chẩn đoán là hội chứng West triệu chứng đã cho thấy 7/50 trẻ có nguyên nhân là loạn sản vỏ não khu trú, chiếm tỷ lệ 14%.

Như vậy, các nghiên cứu chuyên sâu về động kinh trẻ em đã chỉ ra rằng các dị tật rối loạn phát triển vỏ não, trong đó có loạn sản vỏ não khu trú là một trong những nguyên nhân chính gây hội chứng West, nhất là khi các nguyên nhân phổ biến trước đây như như ngạt chu sinh, nhiễm khuẩn hệ thần kinh trung ương đã được giải quyết tốt tại các nước phát triển [84],[85],[86].

Phát hiện này có ý nghĩa ở chỗ, nếu hội chứng West là do loạn sản vỏ não khu trú thì bệnh nhân có thể được điều trị cắt cơn triệt để bằng phẫu thuật bỏ ổ loạn sản vỏ não khu trú. Tuy nhiên, đây là một phẫu thuật phức tạp, đòi

hỏi những thăm dò chuyên sâu như chụp PET não, ghi điện võ não trong phẫu thuật [87],[88],[89],[90],[91].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 6 bệnh nhân có phân loại cơn lâm sàng ban đầu là hội chứng West, trong đó 50% có tổn thương lan rộng nhiều thùy, tiếp theo là thùy thái dương (33,3%) và thùy đỉnh (16,7%). Bên cạnh đó, 4/6 bệnh nhân này đã được phẫu thuật cắt bỏ tổn thương gây động kinh và cả 4/4 (100%) đều có mô bệnh học là dị tật rối loạn phát triển võ não dưới dạng loạn sản võ não khu trú. Phát hiện này của chúng tôi rất phù hợp với các nghiên cứu trên thế giới về hội chứng West-phẫu thuật động kinh vừa nêu trên.

Chính vì vậy mà trong phân loại 2017 của Liên hội quốc tế chống động kinh, cơn co thắt động kinh (hội chứng West) được liệt kê ở cả ba nhóm chính: Cơn với khởi phát cục bộ, cơn với khởi phát toàn thể, cơn với khởi phát không xác định là cục bộ hay toàn thể [9].

4.4. ĐỘNG KINH CỤC BỘ KHÁNG THUỐC VỚI BẤT THƯỜNG ĐIỆN NÃO LAN TỎA HAI BÁN CẦU ĐỒNG ĐỀU

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 14/76 bệnh nhân có bất thường điện não lan tỏa đồng đều 2 bán cầu, chiếm tỷ lệ 18,42%, mặc dù tổn thương gây động kinh chỉ khu trú một bán cầu. Đây cũng là một đặc thù trong động kinh cục bộ ở trẻ em, nhất là trẻ nhỏ.

Hiện tượng bất thường điện não lan tỏa đồng đều hai bán cầu trong khi tổn thương gây động kinh chỉ khu trú một bán cầu đã được ghi nhận tại một số trung tâm lớn trên thế giới chuyên về động kinh và phẫu thuật động kinh trẻ em [92],[93]. Ajay Gupta và cộng sự tại Trung tâm động kinh Cleveland, Hoa Kỳ, trong một nghiên cứu tiến hành trên 176 bệnh nhân mắc động kinh kháng thuốc và được điều trị bằng phẫu thuật [92], đã xác nhận có 10 bệnh

nhân 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. Ngoài ra, các bệnh nhân đều có chậm phát triển tâm-vận động và các cơn động kinh không kiểm soát được bằng thuốc kháng động kinh, thậm chí 6 trong số 10 bệnh nhân này từng được chẩn đoán là hội chứng Lennox-Gastaut. Sau phẫu thuật cắt bỏ tổn thương gây động kinh khu trú thì hầu hết các bệnh nhân nói trên đều cắt cơn hoàn toàn hoặc giảm trên 75% mức độ cơn so với trước phẫu thuật và điều này một lần nữa xác nhận rằng đây chính là động kinh cục bộ.

Sau này, các nhà nghiên cứu đã tìm ra ba cơ chế giải thích hiện tượng bất thường điện não lan tỏa đồng đều hai bán cầu trong khi tổn thương gây động kinh chỉ khu trú một bán cầu như sau:

a/ Cơ chế mềm dẻo thần kinh quá mức hoặc kém thích nghi (*excessive or maladaptive plasticity*)

Theo cơ chế này, thì một tổn thương gây động kinh trên bộ não trẻ em đang liên tục phát triển sẽ gây nên một chuỗi tuần tự các biến đổi ở cấp độ tế bào rồi sau đó làm thay đổi các đặc tính của mạng lưới neuron để làm cho mạng lưới này trở thành bất thường theo chiều hướng tăng đồng thì tự phát của các hoạt động điện học xuyên màng neuron, cuối cùng là gây ra các cơn động kinh tái phát trên lâm sàng.

Các phóng lực động kinh tái diễn không chỉ gây ra các bất thường trên điện não đồ và các cơn động kinh trên lâm sàng mà còn kéo theo chậm phát triển tâm-vận động.

b/ Cơ chế gây động kinh thứ phát (*secondary epileptogenesis*)

Gây động kinh thứ phát là một quá trình mà trong đó một ổ tổn thương khu trú ban đầu phát ra các phóng lực động kinh lặp đi lặp lại thường xuyên

theo mạng lưới dẫn truyền lan tới các vùng não lành (cùng bên và/hoặc đối bên với ổ tổn thương). Sau một thời gian nhất định, các vùng này sẽ trở nên bất thường về hoạt động điện học. Các bất thường này khi lên đến một mức độ đủ nặng sẽ thành các phóng lực kịch phát tự phát.

c/ Cơ chế đồng thì hai bên thứ phát (*secondary bilateral synchrony*)

Cơ chế đồng thì hai bên thứ phát được Tukel K. và Jasper H. đi sâu nghiên cứu trên một nhóm 26 bệnh nhân mắc động kinh cục bộ với tổn thương khu trú cạnh đường giữa [94]. Theo đó, một ổ tổn thương khu trú cạnh đường giữa sẽ gây ra các phóng lực động kinh lan truyền sang vùng não tương ứng ở bán cầu đối bên qua các cấu trúc dẫn truyền liên bán cầu, chủ yếu là thể chai, qua đó gây ra các phóng lực xuất hiện lan tỏa ở cả 2 bán cầu.

Ngoài ra, bộ não đang phát triển ở trẻ em, với những đặc thù riêng của nó, dễ có khuynh hướng tạo ra các bất thường điện não lan tỏa khi chịu ảnh hưởng của một tổn thương khu trú gây động kinh. Đôi khi các bất thường điện não lan tỏa có thể làm che lấp các bất thường điện não khu trú của cơn động kinh cục bộ [93].

Các cơ chế sinh lý bệnh học trong động kinh nêu trên đã được phản ánh phân nào trong phân loại 1981 và tiếp tục được làm rõ hơn trong phân loại 2017 của Liên hội quốc tế chống động kinh. Như vậy, tất cả các động kinh cục bộ đều có thể tiến triển thành cơn toàn thể thứ phát với tên gọi “cơn cục bộ toàn thể hóa thứ phát” theo phân loại 1981, hoặc theo tên mới là “cơn cục bộ tiến triển thành cơn co cứng-giật rung hai bên” theo phân loại 2017 [9].

4.5. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG CỦA ĐỘNG KINH CỤC BỘ KHÁNG THUỐC THEO ĐỊNH KHU GIẢI PHẪU

4.5.1. Động kinh với tổn thương khu trú thùy thái dương

Trong số 76 bệnh nhân của chúng tôi, có 21/76 bệnh nhân có tổn thương khu trú tại thùy thái dương, chiếm tỷ lệ 27,6%, đây là định khu giải phẫu thường gặp, chỉ đứng hàng thứ hai sau tổn thương nhiều thùy não nhưng vẫn là vị trí thường gặp nhất trong số các tổn thương đơn thùy (bảng 3.25). Nghiên cứu của Stefano và cộng sự trên 113 bệnh nhân mắc động kinh cục bộ kháng thuốc tại Milano, Ý cũng cho thấy thùy thái dương là vị trí thường gặp nhất trong số các tổn thương đơn thùy (43/113 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 38%) [3].

So với người lớn, động kinh do tổn thương khu trú thùy thái dương ở trẻ em có một số khác biệt đáng kể sau đây:

Về đặc điểm cơn lâm sàng: mặc dù gặp hàng đầu là cơn cục bộ toàn thể hóa thứ phát, chiếm tỷ lệ 47,6% (10/21 bệnh nhân), tiếp theo là cơn cục bộ phức hợp: 19% (4/21 bệnh nhân) nhưng đáng chú ý là có tới 14,3% (3/21) số bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng là cơn mất trương lực. Cơn cục bộ phức hợp chỉ chiếm 19% (bảng 3.9). Trong khi đó, các nghiên cứu về động kinh thùy thái dương ở người lớn cho thấy biểu hiện lâm sàng chủ yếu vẫn là cơn cục bộ phức hợp, tiếp theo mới là dạng là cơn cục bộ toàn thể hóa thứ phát [95],[96].

Về mô bệnh học, cũng có sự khác biệt đáng kể:

Ở người lớn, tổn thương mô bệnh học chủ yếu là xơ hóa hồi hải mã [95],[96]. Trong khi đó ở trẻ em, các nghiên cứu trên thế giới đều cho thấy tổn thương mô bệnh học đa dạng hơn với tỷ lệ nổi trội là loạn sản vỏ não khu trú [97],[98].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, trong số 11 bệnh nhân mắc động kinh thùy thái dương được phẫu thuật thì loạn sản vỏ não khu trú là tổn thương mô bệnh học hàng đầu, có 5/11 bệnh nhân (45,5%), tiếp theo là u lành tính: 4/11, xơ hóa hồi hải mã chỉ có 1/11 bệnh nhân (bảng 3.30).

Nghiên cứu của Prakash Kotagal và cộng sự trên 10 trẻ mắc động kinh thùy thái dương được phẫu thuật cho thấy loạn sản vỏ não khu trú chiếm tới 60% tổng số, trong khi đó xơ hóa hồi hải mã chỉ chiếm 10% [99].

Một nghiên cứu của C. Bocti và cộng sự trên 10 trẻ mắc động kinh thùy thái dương được phẫu thuật cho thấy loạn sản vỏ não khu trú vẫn là tổn thương mô bệnh học hàng đầu, chiếm tỷ lệ 63,6% [97].

Bên cạnh đó, một đặc điểm quan trọng nữa của động kinh do tổn thương khu trú thùy thái dương là dạng động kinh mà phần lớn có tiên lượng sau phẫu thuật tốt hơn so với các động kinh do tổn thương ngoài thùy thái dương và tổn thương nhiều thùy, nhất là ở trẻ em [3],[100],[101],[102],[103].

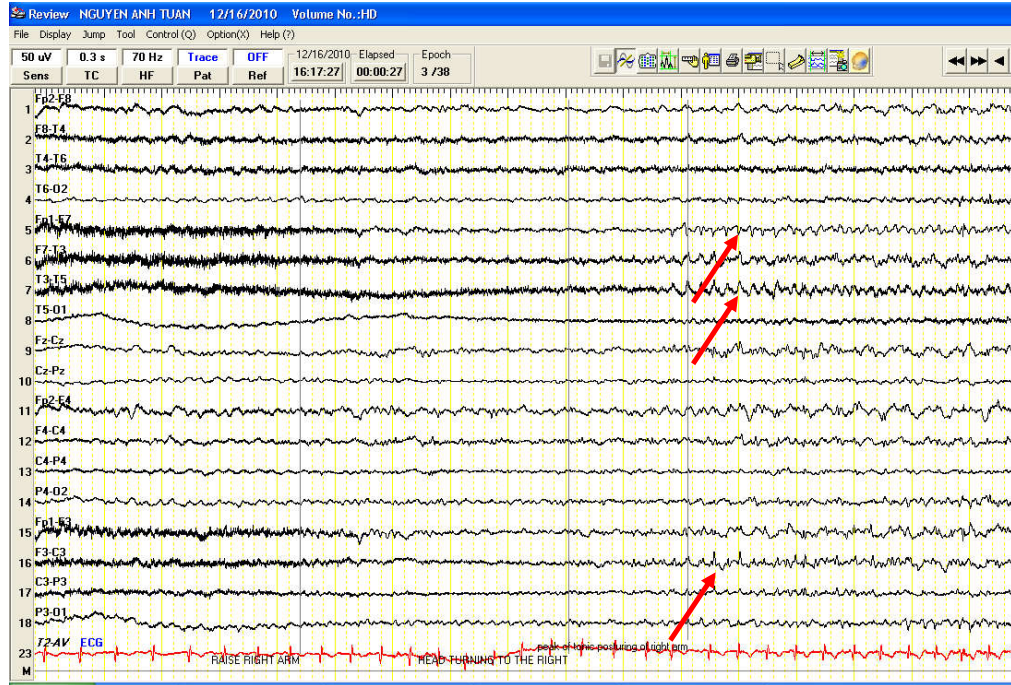
Trong nghiên cứu của chúng tôi, trong số 11 bệnh nhân mắc động kinh thùy thái dương được phẫu thuật thì 54,5% sau phẫu thuật hết giật hoàn toàn.

Nghiên cứu của C. Bocti và cộng sự trên 10 trẻ mắc động kinh thùy thái dương được phẫu thuật cũng cho thấy 55% bệnh nhân sau phẫu thuật hết giật hoàn toàn [97].

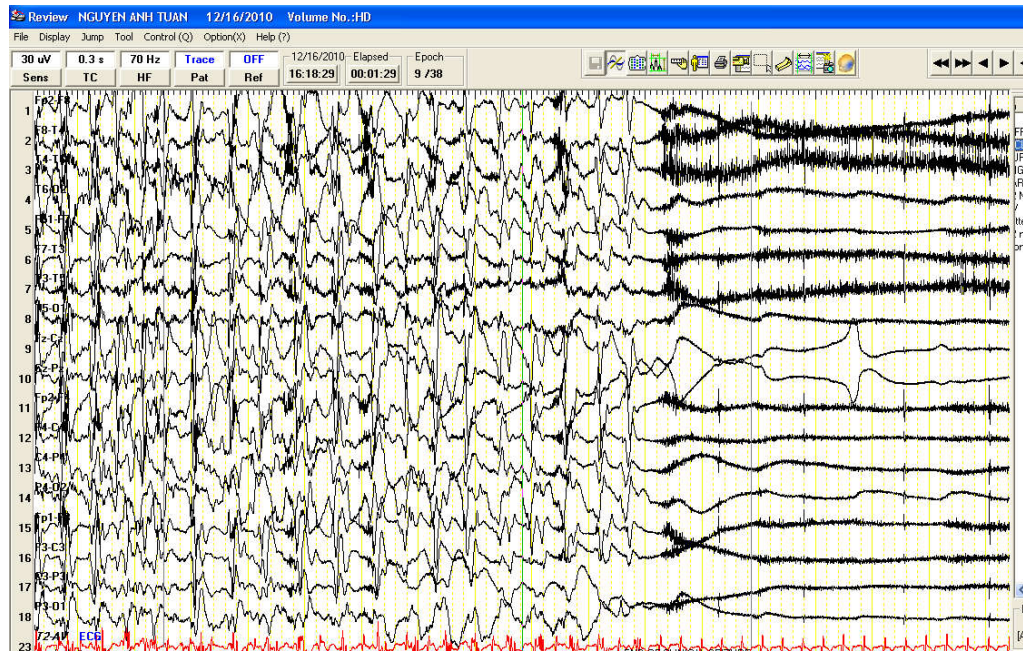
Gần đây hơn, nghiên cứu của Misericchi và cộng sự [104] trong vòng 9 năm (2001-2010) trên 68 bệnh nhân động kinh thùy thái dương được phẫu thuật tại Trung tâm Claudio Munari, Milano, Ý cũng cho kết quả là 58,8% bệnh nhân hết giật hoàn toàn.

Bệnh án minh họa thứ nhất: Động kinh cục bộ kháng thuốc với tổn thương khu trú thùy thái dương

Cháu N.A.T, nam, 12 tuổi, mã số: 102.835.55, ở thành phố Thanh hóa. Tiền sử sản khoa và gia đình: bình thường. Bệnh nhân bị co giật từ 8 tuổi, cơn cục bộ nửa người phải toàn thể hóa, với tần suất từ 3 đến 7 cơn hàng tuần. Mặc dù đã đổi thuốc kháng động kinh ba lần nhưng bệnh vẫn không đỡ thậm chí các cơn động kinh có xu hướng nặng dần, kèm theo cháu có biểu hiện tăng động và rối loạn hành vi. Cháu phải nghỉ học hai năm liền vì các cơn động kinh gây ngã đập đầu. Tại Bệnh viện Nhi Trung ương, cháu được thực hiện các thăm dò chuyên sâu về động kinh kháng thuốc. Trong quá trình giám sát điện não video liên tục, lần đầu tiên các biến đổi điện não điển hình trong toàn bộ một cơn động kinh cục bộ toàn thể hóa đã được ghi lại: Khởi đầu cơn bệnh nhân co tay phải lên trên, xoay mắt xoay đầu sang phải rồi giật tay phải và sau đó nhanh chóng giật rung mạnh toàn thân (tay phải vẫn mạnh hơn) đồng thời lắc đầu sang hai bên kèm theo la hét trong cơn. Toàn bộ cơn kéo dài khoảng 56 giây. Các phóng lực điện não trong cơn đầu tiên xuất hiện ở điện cực F3-C3 và T3-T5 rồi nhanh chóng lan ra Fp1-F7. Vị trí các điện cực này tương ứng với bán phần trước của thùy thái dương thuộc bán cầu đại não trái (hình 4.1). Sau đó, phóng lực nhịp đều-cao điện thế trong cơn lan ra và xuất hiện dày đặc trên toàn bộ các kênh ghi ở cả hai bán cầu trong pha toàn thể hóa thứ phát (hình 4.2).



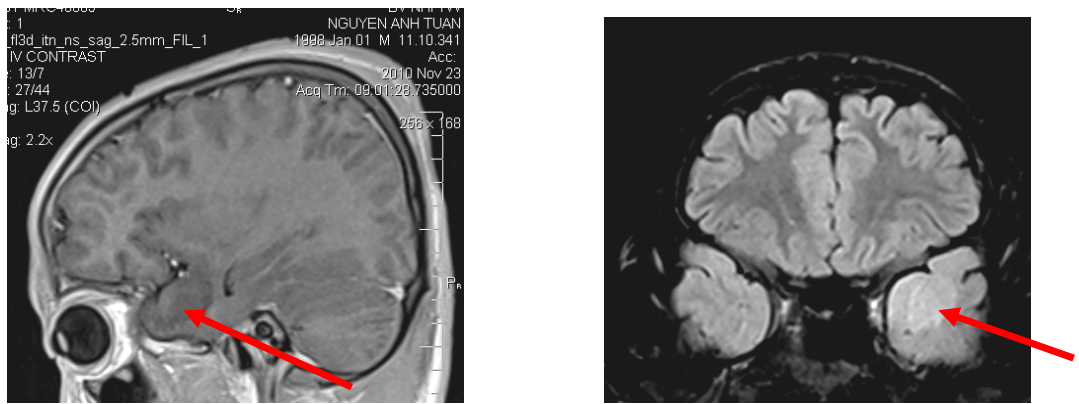
Hình 4.1: Biến đổi điện não đầu cơn



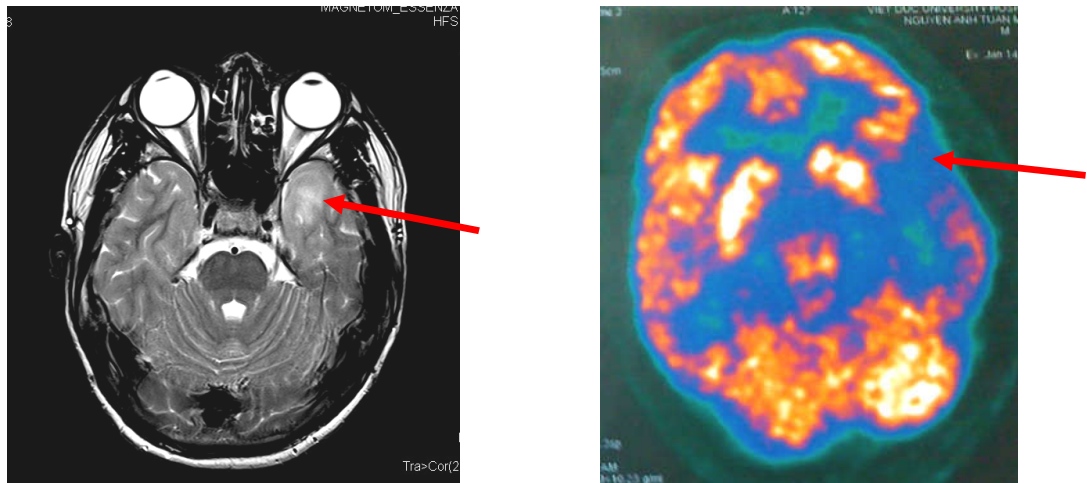
Hình 4.2: Biến đổi điện não trong pha toàn thể hóa thứ phát và cuối cơn

Chụp CHT 1.5 tesla: một khối có tín hiệu bất thường với kích thước 15*24*26 mm khu trú ở phần trước trong của thùy thái dương trái, không có hiệu ứng chèn ép nhu mô não xung quanh.

Như vậy, tương quan lâm sàng-điện não-chẩn đoán hình ảnh là đồng nhất với một tổn thương gây động kinh thuộc thùy thái dương bán cầu trái (hình 4.3).



Hình 4.3: Tổn thương gây động kinh khu trú mặt trước-trong thùy thái dương trái trên CHT

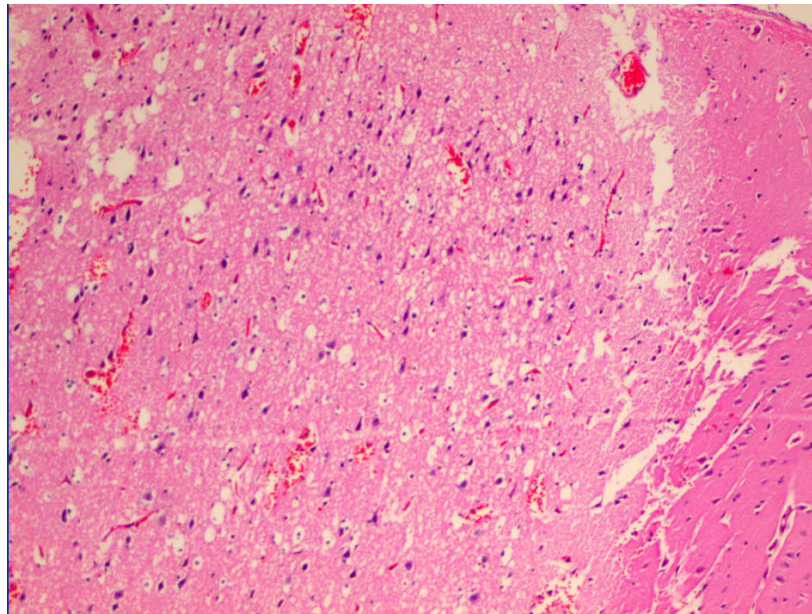


Hình 4.4: Đối chiếu tổn thương trên CHT và PET

Trên phim chụp PET: hình ảnh giảm chuyển hóa khu trú mặt trong thùy thái dương trái. Bệnh nhân đã được phẫu thuật cắt bỏ chọn lọc bán phần trước

thùy thái dương trái ngày 11/2/2011. Mô tả giải phẫu bệnh vi thể (tiêu bản số 470B/11, hình 4.5): Mô não biến đổi cấu trúc: có một số vùng sáng với mật độ tế bào thưa, nền hơi nhày. Vùng tối có mật độ sao bào cao. Vùng vỏ não biến đổi cấu trúc nhẹ do các neuron xấp xếp lộn xộn. Kết quả mô bệnh học cho thấy một tổn thương dạng u thần kinh biểu bì loạn sản phôi (DNET).

Đây là loại u lành tính phát triển chậm và là thể loại mô bệnh học thường gặp trong các tổn thương gây động kinh ở thùy thái dương.



Hình 4.5: U TK biểu bì loạn sản phôi (tiêu bản số 470B/11)

Sau phẫu thuật, bệnh nhân hết hoàn toàn các cơn động kinh. Hiện tại, bệnh nhân chỉ còn phải dùng một loại thuốc kháng động kinh với liều giảm dần. Bệnh nhân đã đi học lại, chỉ số phát triển tâm-vận động tăng thêm 9 so với trước phẫu thuật. Như vậy, trong trường hợp này, tổn thương não gây động kinh cục bộ kháng thuốc là khối u TK biểu bì loạn sản phôi khu trú ở mặt trong, 1/3 trước thùy thái dương bán cầu não trái.

4.5.2. Động kinh với tổn thương khu trú thùy trán

Trong số 76 bệnh nhân của chúng tôi, có 11/76 bệnh nhân có tổn thương khu trú tại thùy trán, chiếm tỷ lệ 14,5%, đây là định khu giải phẫu đứng hàng thứ 3 sau tổn thương lan rộng nhiều thùy và tổn thương thùy thái dương (bảng 3.25).

Các nghiên cứu về động kinh cho thấy thùy trán là vị trí thường gặp nhất trong số các tổn thương đơn thùy ngoài thùy thái dương. Bên cạnh đó, động kinh thùy trán là một thực thể bệnh lý riêng với những đặc thù về lâm sàng cũng như cận lâm sàng [105],[106],[107].

Về cơn lâm sàng: Trong 11 bệnh nhân mắc động kinh thùy trán, mặc dù cơn cục bộ toàn thể hóa thứ phát và cơn cục bộ đơn thuần vẫn chiếm lần lượt 36,4 và 27,3% số bệnh nhân nhưng vẫn có tới 18,2% bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng là cơn mất trương lực (bảng 3.10).

Mặc dù cơn mất trương lực thường gặp trong động kinh toàn thể tuy nhiên các nghiên cứu sâu về động kinh đã chỉ ra rằng cơn mất trương lực có thể gặp trong động kinh cục bộ, nhất là động kinh cục bộ kháng thuốc do tổn thương khu trú thùy trán [81],[106],[107],[108].

Cơ chế gây cơn mất trương lực trong động kinh do tổn thương khu trú thùy trán đã được giải thích như sau [108],[109]:

Vỏ não có hai vùng chức năng đặc biệt có tính chất ức chế về trương lực cơ và vận động hữu ý là vùng vận động âm tính tiên phát (primary negative motor area) nằm sát phía trước vùng vận động tiên phát, thuộc hồi trước trung tâm, mặt ngoài mé trên của thùy trán và vùng vận động âm tính phụ trợ (supplementary negative motor area); vùng này nằm sát phía trước vùng cảm giác-vận động phụ trợ thuộc mặt trong-trên cũng của thùy trán.

Khi một trong hai vùng kể tên có tổn thương gây động kinh hoặc chịu ảnh hưởng của phóng lực động kinh từ nơi khác truyền đến với cường độ đủ mạnh thì sẽ gây ra biểu hiện trên lâm sàng là cơn mất trương lực, nhất là khi có sự cộng hưởng với các phóng lực động kinh lan truyền qua thể chai [110],[111].

Ngoài ra, cũng có 18,2% bệnh nhân tổn thương khu trú thùy trán có biểu hiện lâm sàng là nhiều kiểu cơn khác nhau. Điều này có thể được giải thích bởi các đặc điểm giải phẫu-sinh lý của thùy trán: đây là thùy não lớn nhất, chiếm tới 55% thể tích của bán cầu đại não cùng bên, với nhiều chức năng sinh lý đa dạng. Ngoài ra, giữa các vùng bên trong thùy trán cũng như giữa thùy trán với các thùy khác có nhiều bó sợi TK kết nối. Vì vậy, phóng lực động kinh từ một ổ khu trú có thể nhanh chóng lan truyền ra nhiều vị trí khác nhau bên trong cũng như bên ngoài thùy trán để gây ra các biểu hiện lâm sàng rất phong phú [106],[107].

Về tần suất cơn giật, trong nghiên cứu của chúng tôi, 81,8% bệnh nhân tổn thương khu trú thùy trán có cơn giật ở mức hàng ngày. Nhận xét này cũng phù hợp với nghiên cứu của Barry Sinclair D. và cộng sự [112] trên 22 trẻ mắc động kinh thùy trán tại Canada và của András Fogarasi và cộng sự [113] trên 14 trẻ mắc động kinh thùy trán tại Đức. Theo hai nghiên cứu này thì 100% các bệnh nhân tổn thương thùy trán đều có cơn giật hàng ngày.

Đi sâu hơn, Barry Sinclair D. còn chỉ ra rằng trong động kinh thùy trán, phần lớn các cơn giật xảy ra tương đối sớm khi bắt đầu vào giấc ngủ đêm, có xu hướng xuất hiện thành chùm cơn giật ngắn sát gần nhau (seizure cluster) trong đêm.

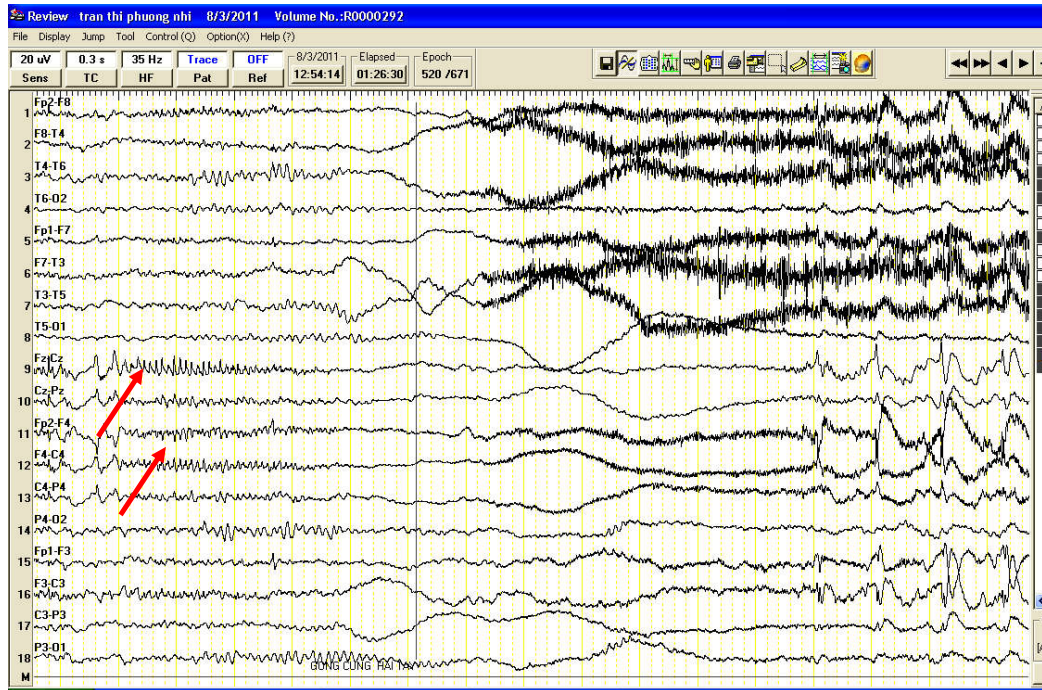
Về tiến triển sau phẫu thuật:

Trong số bốn bệnh nhân tổn thương khu trú thùy trán được phẫu thuật thì 50% bệnh nhân (2/4) hết giật hoàn toàn và 50% còn lại giảm trên 50% mức độ cơn so với trước phẫu thuật. Nhận xét này của chúng tôi cũng phù hợp với một số nghiên cứu trên thế giới về kết quả sau phẫu thuật động kinh với tổn thương khu trú thùy trán [3],[105],[106].

Bệnh án minh họa thứ hai: động kinh cục bộ kháng thuốc với tổn thương khu trú thùy trán

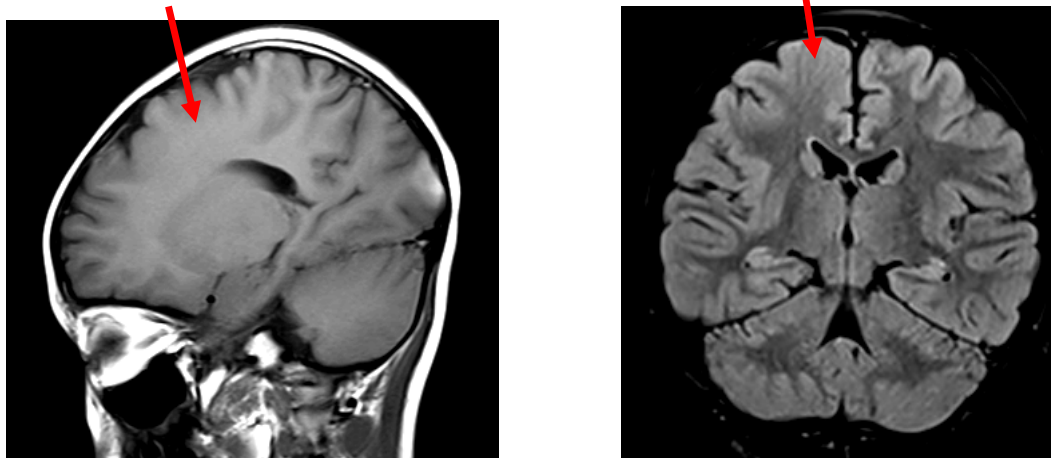
Cháu T.T.P. N, nữ, 9 tuổi, mã số: 110.180.33, ở thành phố Thái nguyên. Ngay từ 2 ngày tuổi trở đi cháu đã có các cơn giật toàn thân, nháy mi mắt hai bên kèm theo tím tái. Sau đó, các cơn giật có xu hướng nặng lên. Trong cơn bệnh nhân cúi mạnh đầu ra trước rồi xoay sang phải, hai tay giơ lên rồi gồng cứng với tay trái gồng mạnh hơn. Cơn thường kéo dài gần một phút. Mặc dù đã phải dùng hai loại thuốc kháng động kinh mạnh là phenobarbitone và topiramate với liều tối đa kết hợp, bệnh nhân vẫn bị nhiều cơn động kinh hàng ngày. Khám lâm sàng: bệnh nhân có giảm vận động nửa người bên trái kèm theo chậm phát triển tâm-vận động nặng (chỉ số DQ = 38 điểm).

Biến đổi điện não trong cơn động kinh: rất nhiều sóng nhọn nhịp đều ở đường giữa ($F_z-C_z-P_z$) và ở vùng trán bán cầu phải kế cận đường giữa, rõ nhất ở Fp2-F4-C4.

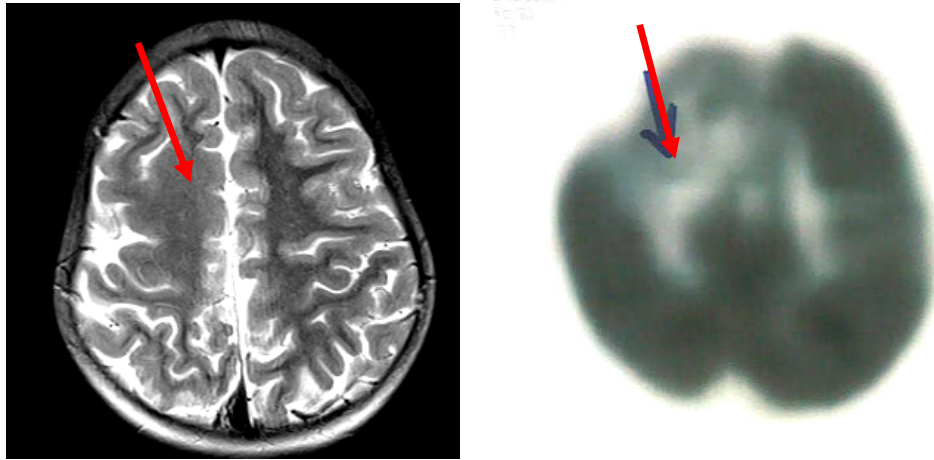


Hình 4.6: Phóng lực động kinh trong cơn

Trên phim chụp CHT 1.5 tesla: ở phần trước-trên sát đường giữa thuộc thùy trán phải có hình ảnh bất thường kín đáo: vỏ não xám hơn dày lên, nhòe ranh giới chất trắng-chất xám tương ứng (hình 4.7).

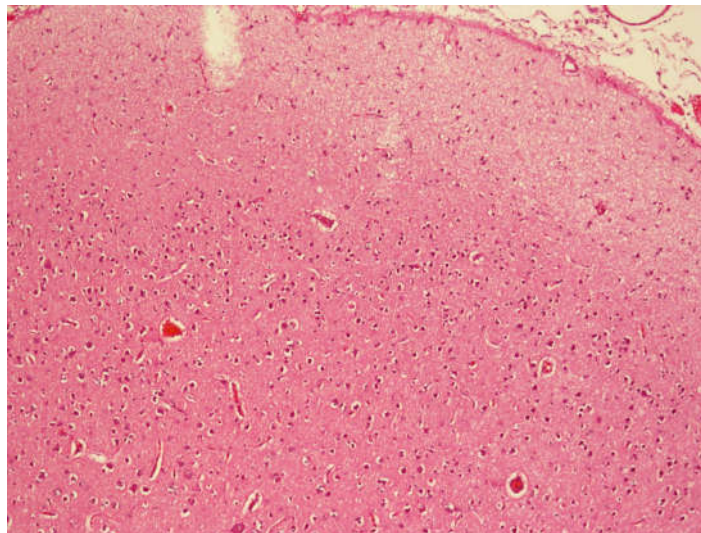


Hình 4.7: Tổn thương gây động kinh ở phần trước-trên sát đường giữa thuộc thùy trán phải



Hình 4.8: Tổn thương trên CHT đối chiếu với PET

Bệnh nhân đã được phẫu thuật cắt bỏ bán phần trước thùy trái phải, ngày 19 tháng 3 năm 2012. Xét nghiệm mô bệnh học vi thể cho thấy (tiêu bản số 01290/12, hình 4.9): mất cấu trúc bình thường của các lớp tế bào TK đậm và neuron của chất xám vỏ não thùy trán. Neuron xếp đa hướng và lộn xộn. Xuất hiện nhiều neuron không lồ lan tỏa kèm theo các neuron biến dạng: thoái hóa nhân đậm, bào tương vón sợi. Không thấy hình ảnh tế bào bóng (balloon cell). Đây là tổn thương dạng loạn sản vỏ não khu trú điển hình thuộc phân nhóm IIA.



Hình 4.9: Loạn sản vỏ não khu trú type IIA (tiêu bản số 01290/12)

Sau phẫu thuật, bệnh nhân hết hẳn các cơn động kinh và chỉ còn cần dùng một loại thuốc kháng động kinh với liều thấp. Kèm theo là sự cải thiện đáng kể chỉ số phát triển tâm-vận động khi đánh giá lại vào tháng thứ 12 sau phẫu thuật.

Trong trường hợp này, tổn thương não gây động kinh cục bộ kháng thuốc là vùng vỏ não bị loạn sản khu trú tại bán phần trên-trong của thùy trán bán cầu não phải.

4.5.3. Động kinh với tổn thương do phì đại bán cầu não

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 7/76 (9,2%) bệnh nhân bị dị tật não ở dạng phì đại bán cầu não (hemimegalencephaly). Đây là một thể động kinh đặc biệt và cũng là một đặc thù trong động kinh ở trẻ em và cũng là dạng động kinh cục bộ kháng thuốc nặng nhất với tiên lượng kém khả quan nhất.

Tất cả các bệnh nhân trong nhóm này đều có các đặc điểm chung sau:

Con động kinh đầu tiên xuất hiện rất sớm (hầu hết dưới 7 tháng tuổi), cá biệt có một bệnh nhân khởi phát cơn giật ngay từ ngày thứ hai sau sinh và diễn biến lâm sàng rất nặng nề sau đó.

Các bệnh nhân đều có nhiều cơn giật hàng ngày kèm theo chậm phát triển tâm-vận động nặng và thiếu sót TK khu trú. Phần lớn các bệnh nhân này đều có ít nhất một đợt trạng thái động kinh.

Về phương diện mô bệnh học, phì đại bán cầu não là dạng loạn sản vỏ não khu trú nặng nhất (typ IIB), kèm theo cả bất thường chất trắng dưới vỏ [114].

Trên phim chụp CHT với độ phân giải cao, phì đại bán cầu não có những đặc điểm rõ ràng và tương đối đặc hiệu để chẩn đoán:

- Tăng rõ kích thước của bán cầu não bên bệnh, so với bên lành

- Bất thường các nếp cuộn não, kèm theo dày hồi não (pachygyria) và tật não trơn (lissencephaly).

- Giãn to các não thất cùng bên với bán cầu bệnh, nhất là sừng chằm.

Về mặt điều trị, can thiệp ngoại khoa là giải pháp duy nhất có thể giúp cắt cơn triệt để hoặc làm giảm nhẹ đáng kể mức độ nặng của bệnh [115].

Trước đây, cắt bán cầu giải phẫu là kỹ thuật can thiệp ngoại khoa đối với nhóm này. Tuy nhiên, từ sau những năm 80 trở lại đây, kỹ thuật cắt bán cầu chức năng cải tiến (hemispherotomy) đã ngày càng được chỉ định nhiều hơn để thay thế kỹ thuật cắt bán cầu giải phẫu cổ điển do kỹ thuật mới này có những ưu điểm vượt trội như ít gây chảy máu và đặc biệt là ít để lại các biến chứng nặng sau phẫu thuật như chảy máu nội sọ mãn tính, giãn não thất muện [116].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có bốn bệnh nhân bị phì đại bán cầu não được phẫu thuật bằng phương pháp cắt bán cầu giải phẫu (kỹ thuật cổ điển): chỉ có 50% số bệnh nhân cải thiện trên 50% mức độ cơn so với trước phẫu thuật, 50% còn lại: ít cải thiện hoặc có những biến chứng nặng. Đây là kết quả sau phẫu thuật kém khả quan nhất trong số các bệnh nhân động kinh cục bộ kháng thuốc được phẫu thuật.

Nhận xét này của chúng tôi cũng phù hợp với các nghiên cứu trên thế giới về điều trị bằng phẫu thuật đối với động kinh do phì đại bán cầu não [117],[118].

4.6. ĐỘNG KINH CỤC BỘ KHÁNG THUỐC DO VIÊM NÃO RASMUSSEN

Trong số 76 bệnh nhân của chúng tôi, có ba bệnh nhân được chẩn đoán xác định là viêm não Rasmussen, dựa vào tiêu chuẩn vàng là mô bệnh học sau phẫu thuật.

Cả ba bệnh nhân này đều có các đặc điểm lâm sàng và CHT não hội đủ tiêu chuẩn chẩn đoán viêm não Rasmussen theo tuyên bố đồng thuận Châu Âu về chẩn đoán và điều trị bệnh viêm não Rasmussen, phiên bản 2005 [33]:

1. Các cơn động kinh cục bộ trên lâm sàng, có kèm theo hoặc không trạng thái động kinh cục bộ, và các thiếu sót TK khu trú cùng bên do tổn thương vỏ não.

2. Sóng chậm khu trú một bán cầu, kèm theo hoặc không phóng lực dạng động kinh, và ổ khởi phát cơn trên điện não cùng bên với bán cầu bị tổn thương

3. Trên CHT: Teo vỏ não khu trú một bán cầu tiến triển theo thời gian, kèm theo ít nhất một trong hai dấu hiệu sau:

- Tăng tín hiệu chất xám hoặc chất trắng trên chuỗi xung T2/FLAIR
- Tăng tín hiệu hoặc teo đầu nhân đuôi cùng bên

Trong các biểu hiện trên thì quan trọng nhất là biểu hiện teo nhu mô não tiến triển theo thời gian tại một bán cầu não, với xuất phát điểm từ một ổ viêm rất khu trú ban đầu.

Viêm não Rasmussen, hay còn được gọi là viêm não khu trú mãn tính hay hội chứng Rasmusen, được đặc trưng bởi các cơn động kinh cục bộ tái phát dai dẳng với những đợt tăng nặng cấp tính kèm theo giảm vận động nửa người và teo tiến triển một bán cầu đại não trên chẩn đoán hình ảnh [31],[32] [33],[34]. Bệnh được cho là do cơ chế tự miễn dịch với tác dụng của tự kháng thể kháng thụ thể glu-R3 trên màng neuron. Mặc dù có không ít trường hợp khởi đầu bệnh có ghi nhận tình trạng nhiễm virus.

Cho đến nay, các nhà nghiên cứu cũng chưa giải thích được hoàn toàn tại sao bệnh hầu như chỉ gây tổn thương chọn lọc một bán cầu đại não.

Một điểm quan trọng nữa là cả ba bệnh nhân trong nhóm viêm não Rasmussen được phẫu thuật trong nghiên cứu của chúng tôi đều có tiến triển

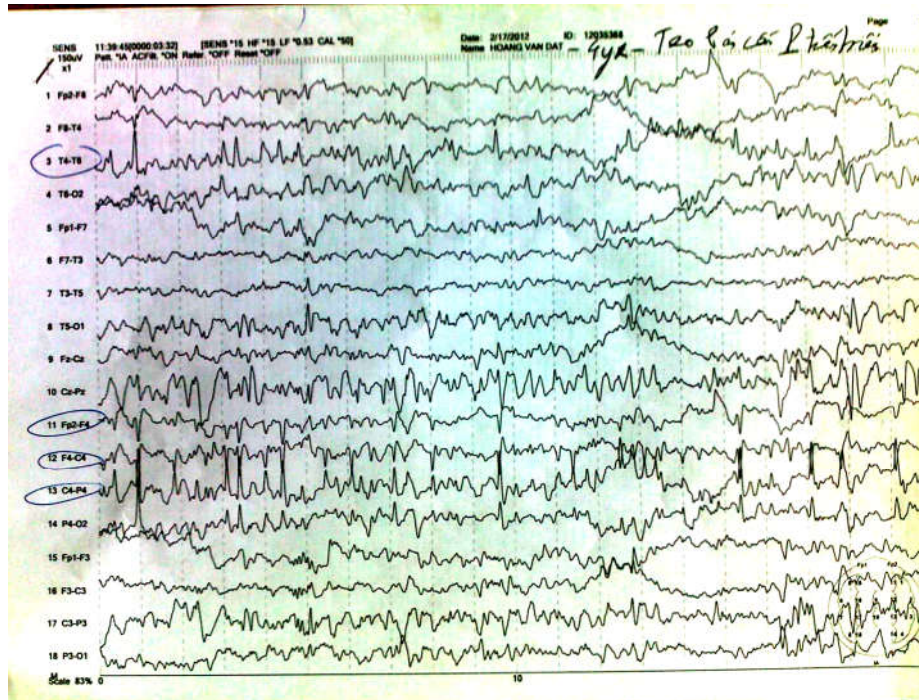
rất tốt sau phẫu thuật cắt bỏ vùng não bị teo gây động kinh: 66,7% số bệnh nhân (2/3) hết giật hoàn toàn, với 33,3% còn lại (1/3) cải thiện trên 50% mức độ cơn.

Nhận xét này cũng phù hợp với một nghiên cứu qui mô dài hạn trong vòng 27 năm, từ 1975 đến 2002, của Kosssoff E.H, Vining E.P và cộng sự [119] trên 46 trẻ mắc viêm não Rasmussen được phẫu thuật, đã cho thấy 65% bệnh nhân hết giật hoàn toàn và 26% cải thiện trên 50% mức độ cơn.

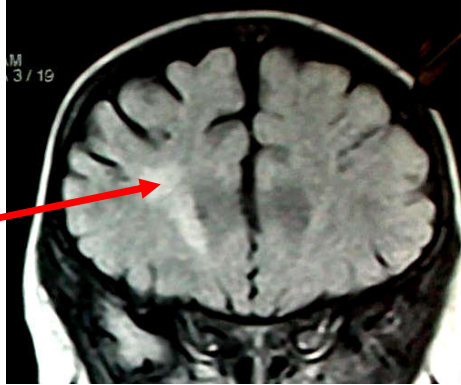
Bệnh án minh họa thứ ba: Động kinh cục bộ kháng thuốc do viêm não Rasmussen

Bệnh nhân nam, 4 tuổi, mã số 120.353.68. Tiền sử sản khoa, bệnh tật, gia đình: Bình thường. Khởi phát các cơn co giật tự nhiên từ 20 tháng tuổi. Giật cục bộ nửa người trái, đôi khi toàn thể hóa. Các cơn giật không đáp ứng với các thuốc kháng động kinh, đổi thuốc kháng động kinh: 7 lần. Bệnh nhân có hai đợt mắc trạng thái động kinh. Trong quá trình điều trị, bệnh nhân đã được dùng một đợt Methylprednisolone liều cao nhưng không có tác dụng.

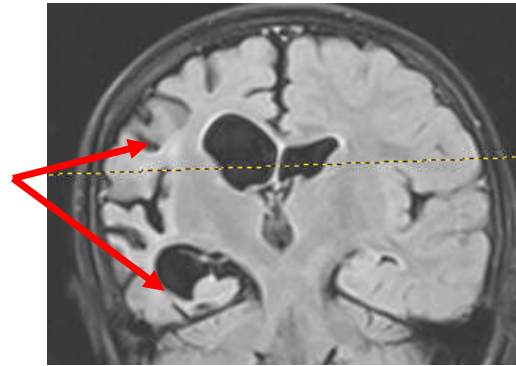
Khám lâm sàng: giảm nhẹ vận động nửa người trái kèm chậm phát triển nhẹ. ĐNĐ: phóng lực gai-nhọn khu trú bán cầu phải. CHT não qua 3 lần chụp đã xác nhận tình trạng teo tiến triển lan rộng nhiều thùy thuộc bán cầu não phải từ một ổ viêm nhỏ ban đầu ở thùy trán cùng bên.



Hình 4.10: Phóng lực nhọn cao thể khu trú bán cầu phải trên điện não



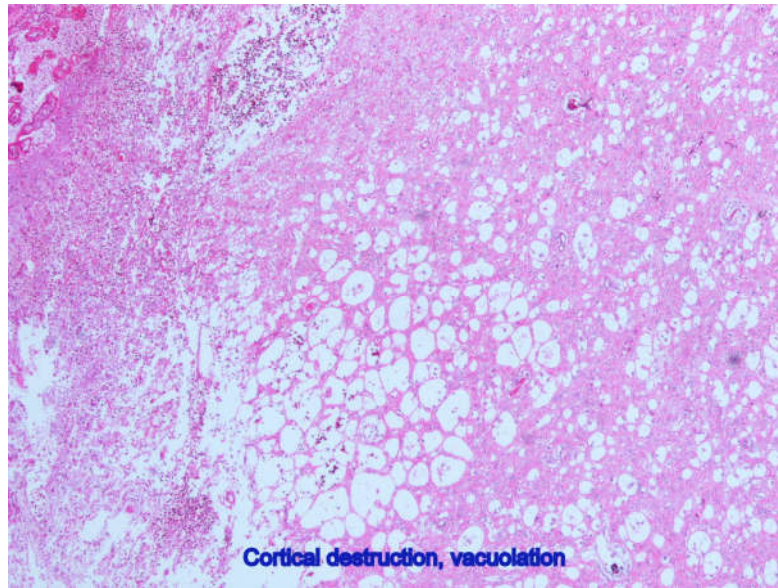
Hình 4.11a: CHT lần 1: ổ viêm khu trú thùy trán phải



Hình 4.11b: Sau 2 năm: teo tiến triển đa thùy bán cầu đại não phải

Sau khi được chẩn đoán là viêm não Rasmussen gây động kinh cục bộ kháng thuốc, bệnh nhân đã được phẫu thuật cắt bán cầu phải, ngày 05 tháng 12, 2012.

Kết quả giải phẫu bệnh đã xác nhận tổn thương viêm não Rasmussen như chẩn đoán trước phẫu thuật.



Hình 4.12: Tổn thương dạng viêm não Rasmussen (tiêu bản số 06981/12)

Sau phẫu thuật, bệnh nhân hết giật hoàn toàn và đang hồi phục tình trạng giảm vận động nửa người trái.

Trong trường hợp này, tổn thương não gây động kinh cục bộ kháng thuốc là vùng vỏ não bị teo lan rộng nhiều thùy não thuộc bán cầu não phải do viêm não Rasmussen.

4.7. ĐỘNG KINH CỤC BỘ KHÁNG THUỐC VỚI CỘNG HƯỞNG TỪ NÃO BÌNH THƯỜNG

Trong số 76 bệnh nhân của chúng tôi, có 10,5% bệnh nhân (8/76) không tìm thấy hình ảnh bất thường qua nhiều lần chụp CHT, kể cả CHT 1.5 tesla. Stefano Francione và cộng sự [3] trong một nghiên cứu rất qui mô trong vòng 8 năm trên 113 bệnh nhân mắc động kinh cục bộ kháng thuốc được phẫu thuật tại Trung tâm Claudio Munari cũng cho thấy có tới 4% bệnh nhân không tìm thấy tổn thương trên CHT.

Nghiên cứu hồi cứu của F. Chassoux và cộng sự tại Khoa phẫu thuật thần kinh, Trung tâm bệnh viện Sainte Anne, Pháp [52] trong vòng 10 năm

trên 358 bệnh nhân mắc động kinh cục bộ kháng thuốc được phẫu thuật cũng cho thấy có 25/358 bệnh nhân không tìm thấy bất thường khu trú trên CHT, chiếm tỷ lệ 6,98% và tất cả 25 bệnh nhân này đều có mô bệnh học là loạn sản vỏ não khu trú.

Như vậy, có một tỷ lệ nhất định, mặc dù nhỏ, tổn thương não gây động kinh không thể được xác nhận trên CHT. Khi này, vai trò của chụp cắt lớp với bức xạ positron (PET) sẽ có tầm quan trọng quyết định, nhất là về phương diện chẩn đoán hình ảnh.

Trong số các thăm dò chẩn đoán hình ảnh trong với các bệnh lý động kinh thì CHT là thăm dò đầu tay và phổ dụng nhất. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu về động kinh cục bộ kháng thuốc và phẫu thuật động kinh đã cho thấy có từ 5% đến gần 20% các bệnh nhân trong nhóm này (nhất là do loạn sản vỏ não khu trú) không tìm thấy tổn thương trên CHT, kể cả với các hệ thống chụp CHT công suất lớn với qui trình phát xung chuyên cho động kinh, mặc dù có thể con lâm sàng cũng như bất thường điện não gợi ý ít nhiều một tổn thương khu trú [52],[53],[54]. Khi này, vai trò của chụp cắt lớp với bức xạ positron (PET) sẽ có vai trò quyết định về chẩn đoán hình ảnh [54],[55],[56].

Trong chuyên ngành động kinh học-phẫu thuật động kinh, nhóm này được gọi là nhóm loạn sản vỏ não khu trú với CHT âm tính.

Các nghiên cứu về động kinh, nhất là về động kinh do loạn sản vỏ não khu trú đã cho thấy rằng phần lớn các loạn sản vỏ não khu trú ở mức độ nhẹ (typ IA, IB) hầu như không được biểu hiện rõ trên phim chụp CHT hoặc nếu có chỉ là một vài thay đổi nhỏ ở mức độ nghi ngờ [23],[24],[27],[28]. Ngoài ra, ở trẻ em, nhất là trẻ dưới 24 tháng tuổi, quá trình myelin hóa đang tiếp tục và chưa hoàn thiện, cùng với hàm lượng nước trong não bộ cao hơn đáng kể

so với trẻ lớn và người lớn làm cho việc đọc CHT sẽ khó khăn hơn, dẫn đến tỷ lệ âm tính giả cũng cao hơn [4].

Với bệnh lý động kinh, trong những tình huống lâm sàng kể trên, thì chụp PET não sẽ đóng vai trò quyết định về phương diện chẩn đoán hình ảnh [52],[53],[54],[55].

Chụp cắt lớp với bức xạ positron (PET) là một thăm dò chẩn đoán hình ảnh chức năng ở cấp độ phân tử bằng việc sử dụng các hợp chất có gắn đồng vị phóng xạ để hiện hình các tương tác hóa học trong các mô cơ thể. Với chụp PET cho hệ thần kinh trung ương, hợp chất phóng xạ được sử dụng chủ yếu là ^{18}F -fluoro-deoxy-glucose (^{18}FDG).

Kỹ thuật chụp PET cho phép hiển thị các vùng nhu mô não có tình trạng giảm chuyển hóa cơ chất glucose-đây là một đặc trưng về mặt chuyển hóa ở trạng thái ngoài cơn (interictal) của các tổn thương não gây động kinh. Cơ chế chính về mặt sinh hóa là các tế bào bị loạn sản và các khớp thần kinh bất thường của chúng có tình trạng giảm khả năng hấp thu và chuyển hóa cơ chất glucose so với các tế bào và khớp thần kinh bình thường.

Trong hầu hết các trường hợp, vùng giảm chuyển hóa trên PET tương ứng với vùng não bị tổn thương gây động kinh, ngoại trừ một số vị trí giải phẫu đặc biệt làm giảm độ chính xác của PET như thùy đảo, vùng đáy và vùng sau hố nhãn cầu của thùy trán [54].

Trong bệnh lý động kinh, vùng giảm chuyển hóa này chính là vùng tổn thương não gây động kinh và một phần nhỏ nhu mô não lành xung quanh tổn thương nhưng bị rối loạn chức năng do các phóng lực động kinh từ tổn thương kế cận truyền sang.

Điều này giải thích lý do tại sao khi động kinh tiến triển càng kéo dài hoặc bệnh nhân có nhiều cơn động kinh gần ngày chụp thì vùng giảm chuyển hóa càng có xu hướng lan rộng hơn [120].

Theo Gary W. Matthern [58], trong các thăm dò cận lâm sàng đối với các bệnh nhân bị loạn sản võ não, một nguyên nhân phổ biến của động kinh kháng thuốc, không có một phương pháp riêng lẻ nào có độ chính xác 100%. Dựa vào các nghiên cứu thuần tập hồi cứu, người ta thấy độ chính xác của từng phương pháp như sau:

- Điện não thường qui ngoài con: 50%
- Điện não thường qui trong con: 65%
- Chụp cộng hưởng từ: 66%
- Chụp SPECT trong con: 57%
- Chụp PET: 81%

Một nghiên cứu hồi cứu khác của Joo Hee Seo và cộng sự tại Bệnh viện Sang-gye Paik và Bệnh viện trẻ em Severance, Hàn Quốc, trong vòng 7 năm trên 27 bệnh nhân trẻ em mắc động kinh cục bộ kháng thuốc với CHT não bình thường cho thấy có tới 56% số bệnh nhân này có mô bệnh học là loạn sản võ não khu trú [121]. Trong nhóm bệnh nhân này, khi CHT não bình thường thì các thăm dò chẩn đoán hình ảnh trước phẫu thuật sẽ bao gồm chụp PET ngoài con, chụp SPECT trong và ngoài con.

Gần đây hơn, các nhà nghiên cứu Jason T. Lerner, Noriko Salamon và cộng sự [122] tại Trường đại học tổng hợp Caliphornia, Los Angeles sau khi phân tích gộp các số liệu từ 14 công trình nghiên cứu qui mô trên thế giới về loạn sản võ não khu trú và phẫu thuật động kinh, bao gồm 868 bệnh nhân (được công bố từ năm 2000 đến 2008), đã xác nhận rằng: với các loạn sản võ não khu trú mức độ nặng (IIA, IIB): tỉ lệ CHT có kết quả bình thường dao động từ 0% đến cao nhất là 33% tùy theo từng nghiên cứu; trong khi đó, với các loạn sản võ não mức độ nhẹ (IA, IB): tỉ lệ CHT não có kết quả bình thường (âm tính) tăng hẳn lên, từ 17% đến cao nhất là 87%.

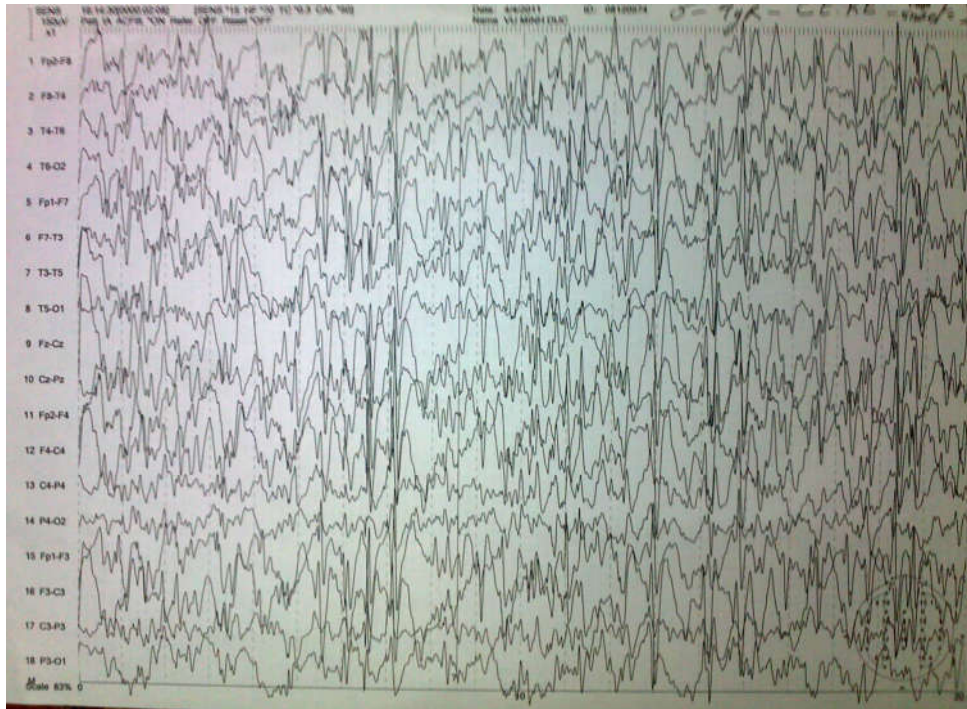
Trong nghiên cứu của chúng tôi, có hai bệnh nhân mắc động kinh cục bộ kháng thuốc kèm theo CHT não bình thường cũng đã được phẫu thuật cắt tổn thương khu trú được xác nhận trên PET.

Đó là bệnh nhân V.M D., mã số: 081.205.74 và bệnh nhân D.T.L., mã số: 100.362.37, cả hai đều có tổn thương khu trú thùy đỉnh trái và có tiến triển tốt sau phẫu thuật. Sau phẫu thuật, cả hai bệnh nhân đều được xác nhận có tổn thương mô bệnh học là loạn sản vỏ não khu trú (typ IB và IIA).

Nhận xét này của chúng tôi rất phù hợp với các nghiên cứu trên thế giới trong cùng lĩnh vực [52],[54],[121].

Bệnh án minh họa thứ tư: Động kinh cục bộ kháng thuốc với phân loại cơn lâm sàng ban đầu là hội chứng West, biến đổi cơn lâm sàng theo thời gian, bất thường điện não lan tỏa hai bán cầu đồng đều, CHT não bình thường.

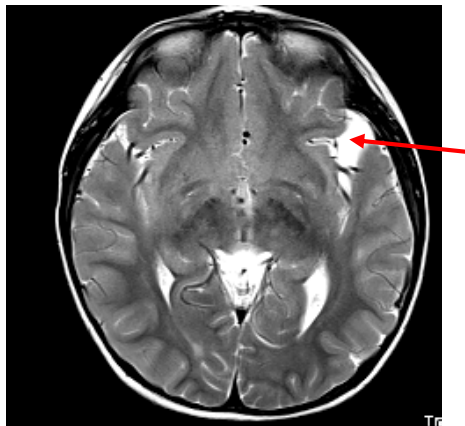
Bệnh nhân V.M.D, nam, 6 tuổi (mã số 081.205.74). Tiền sử gia đình-cá nhân: bình thường. Tuổi khởi phát cơn giật đầu tiên: 6 tháng tuổi. Triệu chứng cơn: cơn co thắt nhũ nhi: chúi đầu ra trước, gơ hai tay lên, gồm 10-20 nhát gập liên tiếp kèm theo òa khóc trong cơn. Khi bệnh nhân trên 2 tuổi, các cơn co thắt động kinh biến chuyển thành cơn mất trương lực, đôi lúc kèm theo đờ bưng mặt và hét to trong cơn. Tiến triển: kháng thuốc. Đổi thuốc kháng động kinh: 6 lần. Thăm khám lâm sàng: bệnh nhân có chậm phát triển tâm vận động nặng kèm theo giảm vận động kín đáo tay phải. ĐNĐ ngoài cơn lúc 9 tháng tuổi là hình ảnh loạn nhịp cao điện thế (hình 4.13). Trong cơn giật, có hình ảnh giảm điện thế lan tỏa cả hai bán cầu.



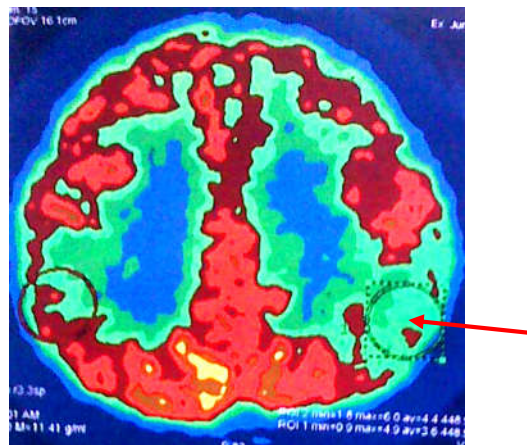
Hình 4.13: Loạn nhịp cao điện thế trên ĐND ngoài cơn, lúc 9 tháng tuổi

Chụp CHT não ba lần trong đó hai lần chụp với hệ thống máy 1.5 tesla: nhu mô não bình thường, chỉ có nang dịch nhỏ ở khe thái dương trái (hình 4.14).

Chụp PET: Hình ảnh giảm chuyển hóa khu trú thùy đỉnh bán cầu trái (hình 4.15).



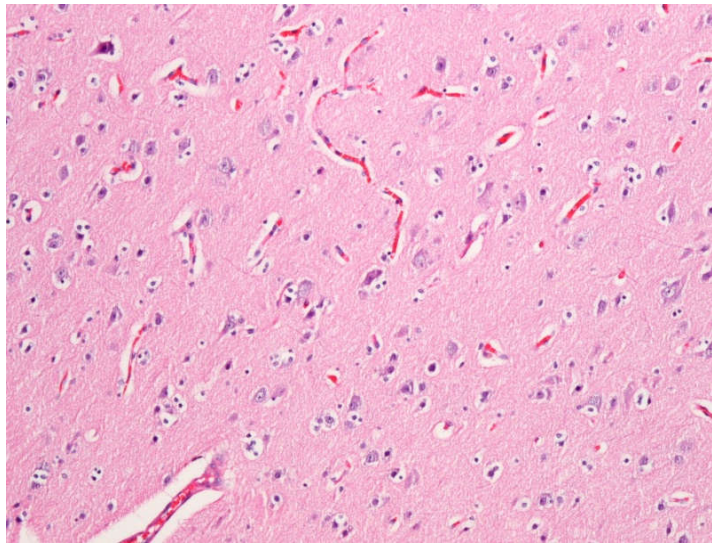
Hình 4.14: CHT não: nang dịch khe thái dương trái, nhu mô não bình thường



Hình 4.15: PET não: giảm chuyển hóa khu trú thùy đỉnh trái

Chẩn đoán: Động kinh cục bộ kháng thuốc, tổn thương gây động kinh khu trú thùy đỉnh trái, được xác nhận trên PET, mặc dù CHT não qua chụp 3 lần đều hoàn toàn bình thường, ngoại trừ một nang dịch nhỏ ở khe thái dương trái.

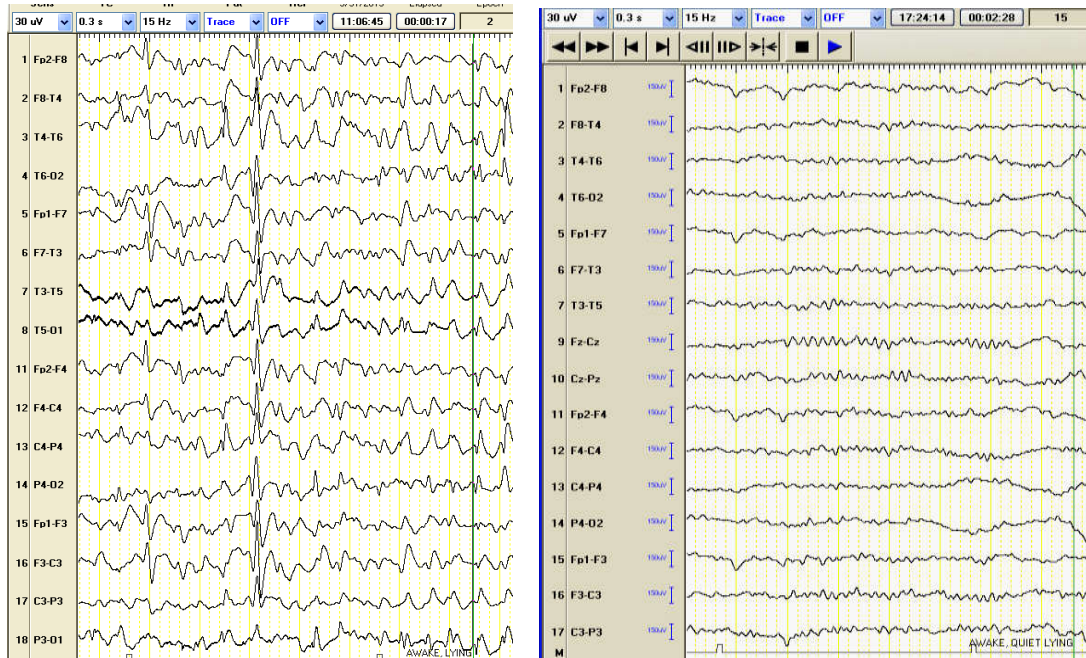
Bệnh nhân được phẫu thuật ngày 22 tháng 8, 2013: vùng giảm chuyển hóa khu trú tại thùy đỉnh bán cầu não trái được cắt bỏ. Xét nghiệm giải phẫu bệnh cho thấy đây là loạn sản vỏ não khu trú typ IB.



Hình 4.16: Loạn sản vỏ não type IB (tiêu bản số 05945/13)

Sau phẫu thuật, bệnh nhân hết giật hoàn toàn (trước đó 4-5 cơn mạnh hàng ngày). ĐNĐ làm lại hai tháng sau phẫu thuật: hết hoàn toàn các phóng lực nhọn cao thế (hình 4.17B).

Trong trường hợp này, tổn thương não gây động kinh cục bộ kháng thuốc là vùng vỏ não bị loạn sản khu trú thùy đỉnh bán cầu não trái. Trước phẫu thuật, tổn thương này chỉ được xác nhận trên phim chụp PET vì các lần chụp CHT đều bình thường.



Hình 4.17A: ĐNĐ trước phẫu thuật: phóng lực nhọn cao thể lan tỏa hai bán cầu

Hình 4.17B: ĐNĐ sau phẫu thuật hai tháng: Bình thường

4.8. ĐỘNG KINH CỤC BỘ KHÁNG THUỐC DO LOẠN SẢN VỎ NÃO KHU TRÚ

Trong số 27 bệnh nhân đã được phẫu thuật và do đó tổn thương não được xác nhận về phương diện mô bệnh học, thì phân loại mô bệnh học gặp nhiều nhất là loạn sản vỏ não khu trú, có 15 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 55,6%. Tiếp theo là u cấp độ thấp (lành tính) của hệ thần kinh trung ương: 18,5% và viêm não mạn tính Rasmussen: 11,1% (bảng 3.29).

Ở tất cả các định khu giải phẫu, tổn thương mô bệnh học hàng đầu luôn là loạn sản vỏ não khu trú. Riêng nhóm phì đại toàn bộ bán cầu và nhóm tổn thương thùy đỉnh: 100% mô bệnh học là loạn sản vỏ não khu trú (bảng 3.30).

Stefano Francione và cộng sự [3] trong một nghiên cứu rất qui mô trong vòng 8 năm trên 113 bệnh nhân mắc động kinh cục bộ kháng thuốc

được phẫu thuật tại Trung tâm Claudio Munari cũng cho thấy loạn sản vỏ não khu trú là tổn thương mô bệnh học hàng đầu, chiếm tỷ lệ 57,7% trong loạt bệnh nhân trên. Như vậy, tỷ lệ này rất giống với tỷ lệ 55,6% của chúng tôi.

Một nghiên cứu khác của Fogarasi Andras tại bệnh viện trẻ em Bethesda, Hungary tiến hành trên 7 trẻ mắc động kinh cục bộ kháng thuốc được phẫu thuật cũng cho thấy có tới 72,3% số bệnh nhân có tổn thương mô bệnh học là loạn sản vỏ não khu trú [71].

Loạn sản vỏ não khu trú là một nhóm rất đa dạng các bất thường (dị dạng) của quá trình phát triển-biệt hóa vỏ não xảy ra trong thời kì bào thai. Nhóm bệnh lý này đa dạng ở chỗ có thể gặp ở bất kì vị trí nào trong nhu mô não, với nhiều phạm vi lan rộng và mức độ biến loạn mô bệnh học từ nhẹ đến nặng. Do vậy mà các biểu hiện lâm sàng rất đa dạng.

Năm 1971, Taylor D.C và cộng sự [22] tại Khoa phẫu thuật thần kinh, Bệnh viện King's College, Luân đôn, Vương quốc Anh, lần đầu tiên công bố trên y văn thế giới một nghiên cứu chi tiết về loạt 10 bệnh nhân mắc động kinh kháng thuốc được phẫu thuật cắt bỏ vùng não khu trú bất thường là nguyên nhân gây động kinh. Xét nghiệm giải phẫu bệnh vi thể cho thấy các bệnh phẩm có những đặc điểm chung sau:

- Đảo lộn cấu trúc bình thường của vỏ não, xuất hiện các neuron phì đại bất thường.
- Ngoài ra, ở 5/10 bệnh nhân còn có thêm các tế bào bất thường đặc trưng mà sau này được gọi là tế bào bóng (balloon cell).

Các tác giả đề nghị gọi các bất thường mô học kể trên là loạn sản vỏ não khu trú (*focal cortical dysplasia*).

Kể từ công trình nghiên cứu đầu tiên của Taylor cho đến nay, hầu hết các nghiên cứu về động kinh và phẫu thuật động kinh trên thế giới đều chỉ ra rằng loạn sản vỏ não khu trú là nguyên nhân hàng đầu gây động kinh cục bộ kháng thuốc, đặc biệt là ở lứa tuổi trẻ em [23],[24],[25],[26],[27].

Vào năm 2004, dựa vào biến đổi cấu trúc vi thể của vỏ não, Palmini A. và cộng sự [26] đã đưa ra phân loại về các loạn sản vỏ não khu trú theo bốn mức độ từ nhẹ (IA và IB) đến nặng (IIA và IIB) sau đây:

- Bất thường đơn thuần về khung cấu trúc vỏ não, bao gồm bất thường cấu trúc hàng dọc và hàng ngang của vỏ não: typ IA.

- Bất thường khung cấu trúc vỏ não, kèm theo các neuron bất thường (kém biệt hóa hoặc phì đại) nhưng chưa có các neuron dị dạng: typ IB.

- Bất thường khung cấu trúc vỏ não, kèm theo các neuron dị dạng (neuron với ứ đọng các cơ thể thần kinh bất thường, tạo ra bất thường về hình dạng và kích thước, bất thường về xếp hướng và các đuôi gai), có thể kèm theo các neuron khổng lồ: typ IIA.

- Bất thường khung cấu trúc vỏ não, kèm theo các neuron dị dạng, và xuất hiện thêm các tế bào bóng (tế bào lớn có màng mỏng, bào tương ưa axit, có thể có nhân chia thành nhiều múi, có phản ứng hóa mô miễn dịch với cả neuron và tế bào thần kinh đệm). Đây là mức độ nặng nhất, còn gọi là loạn sản vỏ não khu trú typ IIB.

Về mặt chẩn đoán hình ảnh, các loạn sản vỏ não khu trú từ mức độ IIA trở lên có bốn đặc điểm sau trên phim chụp CHT [25],[26],[27],[28].

1. Vỏ não dày lên hoặc mỏng đi
2. Xóa mờ ranh giới giữa chất xám vỏ não và chất trắng dưới vỏ
3. Tăng tín hiệu trên xung T2 và FLAIR tại vùng vỏ não-dưới vỏ bị loạn sản, đôi khi tạo thành dải bất thường tín hiệu hướng về phía não thất
4. Teo nhẹ nhu mô khu trú

Với các loạn sản vỏ não khu trú mức độ nhẹ (IA, IB), thì phần lớn không có thay đổi rõ ràng và đặc hiệu trên CHT. Tuy nhiên, bệnh nhân sẽ có những biểu hiện gợi ý ít nhiều trên lâm sàng và điện não để hướng tới bản chất cơn cục bộ như các cơn động kinh có khởi phát cục bộ, thiếu sót thần kinh khu trú và bất thường khu trú trên điện não đồ (các bất thường khu trú này sẽ được bộc lộ rõ hơn với điện não ghi kéo dài nhiều giờ hoặc ghi qua đêm). Khi này, nên chụp PET não, nhất là khi bệnh nhân đang được cân nhắc khả năng phẫu thuật. Trên phim chụp PET, vùng giảm chuyển hóa khu trú chính là vùng vỏ não bị loạn sản.

Các nghiên cứu chuyên sâu về sinh học phân tử, điện sinh lý kết hợp với mô bệnh học [123],[124],[125] đã cho thấy loạn sản vỏ não khu trú có đặc tính gây động kinh nội sinh (*intrinsic epileptogenicity*) với hai cơ chế chính:

1. Mất cân bằng giữa hệ thống dẫn truyền thần kinh kích thích và ức chế:

Ở vùng vỏ não bị loạn sản, các tế bào thần kinh có sự biểu lộ hoạt động quá mức của các chất dẫn truyền thần kinh có tính chất gây kích thích mạnh, điển hình là 2 chất dẫn truyền thần kinh có tên là N-methyl-D-aspartate (NMDA) và alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid (AMPA) gắn với các thụ thể của chúng trên màng tế bào.

Đồng thời, ở vùng vỏ não bị loạn sản lại có sự suy giảm cả về số lượng và chức năng của các tế bào thần kinh chế tiết gamma-aminobutyric acid (GABA)-là chất dẫn truyền thần kinh có tính chất ức chế quan trọng nhất của hệ thần kinh trung ương. Hậu quả là các tế bào thần kinh ở đây bị tăng tính hưng phấn và dễ bị kích thích quá mức: đây là tiền đề của quá trình gây động kinh trong loạn sản vỏ não khu trú.

2. Hình thành mạng lưới kết nối sai lệch bên trong vùng vỏ não bị loạn sản:

Mạng lưới sai lệch này có tính chất tăng đồng thì (hypersynchrony) và đây là cơ chế rất quan trọng trong quá trình nhân rộng, phát tán và lan truyền các phóng lực động kinh.

Khi ghi điện não trực tiếp tại vùng vỏ não bị loạn sản, người ta đã ghi nhận những phóng lực dạng động kinh cao thế rất điển hình cả trong và ngoài con [123],[124],[125],[126]. Tuy nhiên, các nghiên cứu về lĩnh vực này, nhất là các nghiên cứu hồi cứu sau phẫu thuật động kinh đã phát hiện ra rằng các bất thường ĐNĐ điển hình như trên không chỉ có tại bản thân vùng loạn sản mà còn thấy ở vùng não viền xung quanh ổ loạn sản. Phát hiện này có ý nghĩa rất quan trọng trong phẫu thuật động kinh: phạm vi cắt bỏ không chỉ bao gồm bản thân ổ loạn sản mà còn phải bao gồm cả viền mô não ‘lành’ xung quanh nhưng vẫn có sóng bất thường dạng động kinh được ghi nhận trên điện vỏ não trong phẫu thuật [126],[127],[128],[129].

4.9. MỘT SỐ YẾU TỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỘNG KINH CỤC BỘ KHÁNG THUỐC, SO SÁNH GIỮA NHÓM BỆNH VÀ NHÓM CHỨNG

4.9.1. Tiền sử sản khoa

4.9.1.1. Mẹ sốt trong hai tháng đầu thời kì mang thai

Trong 76 bệnh nhân mắc động kinh cục bộ kháng thuốc (nhóm bệnh), có 16 bệnh nhân có tiền sử sản khoa bất thường, chiếm tỷ lệ 21,1%. Trong đó gặp nhiều nhất là ” Mẹ sốt trong hai tháng đầu thời kì mang thai”, có 9/76 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 11,8%.

Trong nhóm chứng gồm 76 bệnh nhân mắc động kinh có đáp ứng thuận lợi với thuốc kháng động kinh, chỉ có 2 trường hợp mẹ sốt trong hai tháng đầu thời kì mang thai, chiếm tỷ lệ 2,6%.

Sự khác biệt giữa hai nhóm bệnh-chứng có ý nghĩa thống kê rõ rệt với $p = 0,03$; OR= 5 (bảng 3.32).

Nghiên cứu của Stefano và cộng sự [3] trên 113 bệnh nhân mắc động kinh cục bộ kháng thuốc cho thấy tỉ lệ bệnh nhân có tiền sử sản khoa bất thường chỉ là 8,8%, trong đó gặp nhiều nhất là ”dọa sảy thai”, có 4/113 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 3,54%, và không có trường hợp nào mẹ bị sốt trong hai tháng đầu thời kì mang thai.

Như vậy, các bệnh lý truyền nhiễm gây sốt trong thai kỳ vẫn là vấn đề nổi trội ở Việt Nam.

4.9.1.2. Tiền sử đẻ non

Trong 76 bệnh nhân mắc động kinh cục bộ kháng thuốc (nhóm bệnh), có bốn bệnh nhân có tiền sử đẻ non, chiếm tỷ lệ 5,26%.

Trong nhóm chứng gồm 76 động kinh có đáp ứng thuận lợi với thuốc kháng động kinh, chỉ có hai trường hợp được ghi nhận có tiền sử đẻ non, chiếm tỷ lệ 2,6%.

Sự khác biệt giữa hai nhóm bệnh-chứng có ý nghĩa thống kê rõ rệt với $p = 0,041$; OR = 2,1 (bảng 3.32).

Một nghiên cứu hồi cứu qui mô lớn của Casey Crump, Kristina Sundquist và cộng sự [130] trên 27953 người có tiền sử đẻ non so với một nhóm số lượng tương đương có tiền sử đẻ thường trong vòng bốn năm (2005-2009) đã cho thấy có mối tương quan khá rõ giữa tiền sử đẻ non và nguy cơ mắc động kinh. Tuy nhiên các tác giả không nói rõ những trường hợp này là động kinh cục bộ hay toàn thể.

Nghiên cứu trên và một số nghiên cứu khác [131] đã chỉ ra rằng: Bản thân việc sinh non đã gây ảnh hưởng có hại đến quá trình phát triển bình thường của bộ não đúng vào thời kỳ nhạy cảm nhất của quá trình phát triển này.

4.9.2. Tiền sử bệnh tật

4.9.2.1. Xuất huyết nội sọ

Trong 76 bệnh nhân mắc động kinh cục bộ kháng thuốc (nhóm bệnh), có tới 25/76 bệnh nhân có tiền sử bệnh tật liên quan ít nhiều tới tổn thương trực tiếp hay gián tiếp hệ thần kinh trung ương, chiếm tỷ lệ 32,9%. Trong đó, tiền sử bệnh tật hàng đầu là xuất huyết nội sọ: có 10/76 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 13,2%.

Trong nhóm chứng gồm 76 động kinh có đáp ứng thuận lợi với thuốc kháng động kinh, chỉ có một trường hợp được ghi nhận trong tiền sử có xuất huyết nội sọ, chiếm tỷ lệ 1,3%.

Sự khác biệt giữa hai nhóm bệnh-chứng có ý nghĩa thống kê rõ rệt với $p = 0,005$; OR = 11,4 (bảng 3.32).

Điều đáng lưu ý nữa là, có tới 90% số bệnh nhân có tiền sử xuất huyết nội sọ sau này có tổn thương não lan rộng nhiều thùy (bảng 3.28). Đây là nhóm có biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng nặng nề hơn và tiên lượng khó khăn hơn nhóm chỉ tổn thương khu trú một thùy não.

Trong khi đó, nghiên cứu của Stefano và cộng sự [3] cho thấy trong số 113 bệnh nhân mắc động kinh cục bộ kháng thuốc tại Trung tâm Claudio Munari, Ý, chỉ có hai bệnh nhân có tiền sử sốt cao co giật và không có bệnh nhân nào có tiền sử xuất huyết nội sọ.

Như vậy, xuất huyết nội sọ ở trẻ lứa tuổi bú mẹ dường như vẫn chưa được giải quyết tốt tại nước ta. Thực sự đây là căn bệnh có thể để lại những hậu quả rất nặng nề sau này, trong đó có động kinh cục bộ kháng thuốc.

4.9.2.2. Sốt cao co giật phức hợp:

Trong 76 bệnh nhân mắc động kinh cục bộ kháng thuốc (nhóm bệnh), có 10 bệnh nhân có tiền sử sốt giật phức hợp, chiếm tỷ lệ 13,2%.

Trong nhóm chứng gồm 76 động kinh có đáp ứng thuận lợi với thuốc kháng động kinh, chỉ có một trường hợp được ghi nhận trong tiền sử có sốt giật phức hợp, chiếm tỷ lệ 1,3%.

Sự khác biệt giữa hai nhóm bệnh-chứng có ý nghĩa thống kê rõ rệt với $p = 0,005$; OR = 11,4 (bảng 3.32).

Nghiên cứu của Susanne Fauser, Hans-Juergen Huppertz và cộng sự tại CHLB Đức [72] trên 120 bệnh nhân mắc động kinh cục bộ kháng thuốc do loạn sản vỏ não khu trú cho thấy cũng có 16 bệnh nhân từng bị sốt giật phức hợp, chiếm tỷ lệ 13,3%. Tỷ lệ này rất gần với tỷ lệ 13,2% trong nhóm động kinh cục bộ kháng thuốc của chúng tôi vừa nêu ở trên.

Đi sâu hơn, khi đối chiếu tiền sử sốt giật phức hợp với định khu giải phẫu tổn thương não gây động kinh, các tác giả Đức đã nhận thấy 81,3% (13/16) số bệnh nhân có tổn thương tại thùy thái dương hoặc tổn thương nhiều thùy bao gồm cả thùy thái dương. Trong số này, 9/13 bệnh nhân có xơ hóa hồi hải mã kết hợp với loạn sản vỏ não khu trú (bệnh học kép). Chỉ có 3/16 bệnh nhân (18,7%) còn lại có tổn thương đơn thùy ngoài thùy thái dương.

Như vậy, tổn thương thùy thái dương hoặc lan rộng nhiều thùy gồm cả thùy thái dương chiếm tỷ lệ 81,3% trong nhóm có tiền sử sốt giật phức hợp trong nghiên cứu của Susanne Fauser và cộng sự.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 90% bệnh nhân trong nhóm tiền sử sốt giật phức hợp có tổn thương thùy thái dương hoặc lan rộng nhiều thùy (bảng 3.28).

4.9.2.3. Tiền sử từng mắc trạng thái động kinh

Trong 76 bệnh nhân mắc động kinh cục bộ kháng thuốc (nhóm bệnh), có 20 bệnh nhân đã từng bị ít nhất một đợt trạng thái động kinh, chiếm tỷ lệ 26,3%.

Trong nhóm chứng gồm 76 động kinh có đáp ứng thuận lợi với thuốc kháng động kinh, không có trường hợp nào được ghi nhận trong tiền sử từng bị trạng thái động kinh.

Sự khác biệt giữa hai nhóm bệnh-chứng có ý nghĩa thống kê rõ với $p = 0,001$.

Nghiên cứu của Anne T. Berg và cộng sự [36] trên 76 trẻ mắc động kinh kháng thuốc tại Mỹ cho thấy 19,7% bệnh nhân trong số này đã từng có ít nhất một đợt trạng thái động kinh.

Nghiên cứu của Susanne Fauser, Hans-Juergen Huppertz và cộng sự [72] tại Đức trên 120 bệnh nhân mắc động kinh cục bộ kháng thuốc do loạn sản vỏ não khu trú cũng cho thấy tỷ lệ bệnh nhân đã từng có ít nhất một đợt trạng thái động kinh là 15,8%.

Một nghiên cứu của Andre Palmieri và cộng sự [132] tại Canada trên 30 bệnh nhân mắc động kinh cục bộ kháng thuốc do loạn sản vỏ não khu trú lại cho thấy tỷ lệ bệnh nhân đã từng có ít nhất một đợt trạng thái động kinh lên tới 30%.

Khi đối chiếu định khu giải phẫu của tổn thương gây động kinh với tiền sử đã từng có ít nhất một đợt trạng thái động kinh, các tác giả nhận thấy rằng trạng thái động kinh cục bộ vận động chủ yếu xảy ra với tổn thương định khu quanh rãnh trung tâm, bao gồm hai vùng vận động tiên phát (hồi trước trung

tâm) và vùng cảm giác tiên phát (hồi sau trung tâm). Còn trạng thái động kinh toàn thể co cứng-giật rung chủ yếu xảy ra với tổn thương lan rộng nhiều thùy não.

Trong nhóm nghiên cứu của Andre Palmieri, sở dĩ tỷ lệ trạng thái động kinh lên đến 30% là vì có tới 90% số bệnh nhân trong nhóm này có tổn thương lan rộng nhiều thùy não. Bên cạnh đó, tổn thương quanh rãnh trung tâm cũng chiếm tới 40%. Dựa vào các số liệu kể trên, các tác giả đã đưa ra nhận định rằng định khu giải phẫu (quanh rãnh trung tâm) và mức độ lan rộng của tổn thương (nhiều thùy) nhiều khả năng là yếu tố nguy cơ chính gây trạng thái động kinh trong động kinh cục bộ kháng thuốc [72].

Năm 1993, tại Viện nghiên cứu Thần kinh Montreal (Canada), Desbiens R, Berkovic SF và cộng sự [133] lần đầu tiên công bố trên y văn loạt bốn bệnh nhân từ 4 đến 21 tuổi nhập viện cấp cứu vì trạng thái động kinh. Sau phẫu thuật cắt bỏ tổn thương loạn sản vỏ não khu trú (ba trường hợp quanh rãnh trung tâm, một trường hợp khu trú thùy trán): 75% bệnh nhân cắt cơn hoàn toàn và tất cả đều không tái phát trạng thái động kinh.

Gần đây hơn, các tác giả Krsek P, Tichý M và cộng sự [134] tại Trung tâm viện trường Motol, Cộng hòa Séc, đã báo cáo một ca bệnh được phẫu thuật cắt bỏ tổn thương loạn sản vỏ não khu trú thùy trán-đỉnh bán cầu phải lúc mới 4 tháng tuổi vì bệnh nhân có nhiều đợt trạng thái động kinh tái diễn gần nhau. Sau phẫu thuật, bệnh nhân tiến triển tốt.

4.9.3. Chậm phát triển tâm-vận động

Trong 76 bệnh nhân mắc động kinh cục bộ kháng thuốc (nhóm bệnh): 61 bệnh nhân có chậm phát triển tâm-vận động, chiếm tỷ lệ 80,2%.

Trong nhóm chứng gồm 76 động kinh có đáp ứng thuận lợi với thuốc kháng động kinh (nhóm chứng): Chỉ có 8 bệnh nhân có chậm phát triển tâm-vận động, chiếm tỷ lệ 10,5%.

Sự khác biệt giữa hai nhóm bệnh-chứng có ý nghĩa thống kê rõ rệt với $p = 0,001$; OR = 34,6 (bảng 3.34).

Một nghiên cứu hồi cứu bệnh-chứng gần đây của Mizanur Rahman và cộng sự [135] tại Bộ môn Nhi, Đại học Y khoa Bangabandhu Sheikh Mujib, Bangladesh cũng cho thấy trong nhóm bệnh gồm 41 trẻ mắc động kinh kháng thuốc, có tới 53% có chậm phát triển tâm-vận động. Trong khi đó, tỷ lệ này ở nhóm chứng (79 trẻ động kinh có đáp ứng thuận lợi với thuốc kháng động kinh) chỉ là 22,8%. Trong nghiên cứu này các tác giả cũng tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê rõ rệt với $p = 0,001$.

Chậm phát triển tâm-vận động trong động kinh cục bộ kháng thuốc là do ba cơ chế chủ yếu sau [63],[64],[136]

- Bản thân bộ não có dị tật
- Các phóng lực động kinh lặp đi lặp lại nhiều lần sẽ tác động rất tiêu cực đến sự phát triển bình thường của bộ não về nhiều mặt.
- Các thuốc kháng động kinh, nhất là khi dùng liều cao, kết hợp thuốc và trong thời gian dài đều có các tác dụng phụ bất lợi cho sự phát triển tâm-vận động, đặc biệt là về mặt trí tuệ và nhận thức.

Trong thực tế, ba cơ chế trên sẽ kết hợp với nhau trong một vòng xoắn bệnh lý và làm tăng nặng mức độ tàn tật của bệnh nhân theo thời gian. Đây là một trong những lý do chính mà theo đồng thuận của các chuyên gia trên thế giới, phẫu thuật động kinh nhằm điều trị cắt cơn hoặc giảm nhẹ cần được thực hiện sớm nếu có chỉ định.

Gần đây hơn, vào năm 2013, một nghiên cứu của Elysa Widjaja, Jovanka Skocic và cộng sự [137] tại Bệnh viện trẻ em Toronto, Canada tiến hành trên 40 trẻ mắc động kinh cục bộ kháng thuốc (nhóm bệnh) và 25 trẻ

bình thường (nhóm chứng) đã cho thấy ở trẻ nhóm bệnh các số đo về trí thông minh, ngôn ngữ, trí nhớ, vận động đều thấp hơn rõ rệt so với nhóm chứng.

Bên cạnh đó, bằng kỹ thuật chụp bó sợi TK khuếch tán với máy chụp CHT công suất lớn (3.0 Tesla), các tác giả đã tìm thấy bất thường lan rộng trong hệ thống bó sợi dẫn truyền và chất trắng dưới vỏ cùng bên với tổn thương gây động kinh khu trú ở nhóm bệnh, trong khi nhóm chứng không thấy những bất thường này. Các bất thường này vừa là nguyên nhân, vừa là hậu quả của các phóng lực động kinh tái diễn với hậu quả được biểu hiện trên lâm sàng là sự rối loạn phát triển tâm-vận động.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 76 trẻ mắc động kinh cục bộ kháng thuốc (nhóm bệnh) và 76 trẻ mắc động kinh có đáp ứng thuận lợi với thuốc kháng động kinh (nhóm chứng) từ tháng 1 năm 2011 đến tháng 12 năm 2014 tại Bệnh viện Nhi Trung ương, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG CỦA ĐỘNG KINH CỤC BỘ KHÁNG THUỐC Ở TRẺ EM:

- Tuổi trung bình: 82.8 ± 52.2 tháng (nhỏ nhất: 9 tháng, lớn nhất: 17 tuổi)
- Tuổi trung bình khởi phát cơn động kinh đầu tiên: $36 \pm 33,4$ tháng (sớm nhất: 2 ngày, muộn nhất: 12 năm tuổi)
- Cơn lâm sàng lúc mới khởi phát: 6 kiểu cơn khác nhau, phổ biến nhất là cơn cục bộ toàn thể hóa thứ phát: 39,5%.
- Cơn lâm sàng tại thời điểm được xác nhận là động kinh kháng thuốc: 5 kiểu cơn khác nhau, phổ biến nhất vẫn là cơn cục bộ toàn thể hóa thứ phát: 43,4%.
- 22,4% bệnh nhân có biến đổi kiểu cơn lâm sàng theo thời gian.
- Kiểu biến đổi cơn lâm sàng gặp nhiều nhất là biến chuyển từ cơn co thắt động kinh (hội chứng West) sang cơn mất trương lực: 26,7%.
- 26,3% bệnh nhân đã từng có ít nhất một đợt trạng thái động kinh.
- 68,4% bệnh nhân có tần số cơn giật ở mức hàng ngày
- 53,9% bệnh nhân có thiếu sót thần kinh khu trú.
- 80,3% bệnh nhân có chậm phát triển tâm-vận động từ nhẹ đến nặng.

2. ĐẶC ĐIỂM TỔN THƯƠNG NÃO GÂY ĐỘNG KINH CỤC BỘ KHÁNG THUỐC Ở TRẺ EM:

- 91,8% bệnh nhân có bất thường điện não, phổ biến nhất là bất thường khu trú một bán cầu: 38,2%.
- Trên chẩn đoán hình ảnh (CHT hoặc PET): 63,2% bệnh nhân có tổn thương não khu trú ở bán cầu trái; 36,8% còn lại ở bán cầu phải.

- Trên CHT não: 89,5% bệnh nhân có bất thường khu trú, còn lại 10,5% không tìm thấy bất thường.
- Trong nhóm không tìm thấy bất thường trên CHT thì tổn thương thường gặp nhất là giảm chuyển hóa nhiều thùy não trên PET: 62,5%.
- Hai dạng tổn thương thường gặp nhất trên CHT là bất thường dạng loạn sản vỏ não khu trú (30,9%) và teo nhu mô nhiều thùy não (27,9%).
- Định khu giải phẫu thường gặp nhất là nhiều thùy não (50%), tiếp theo là thùy thái dương (27,6%).
- Mô bệnh học tổn thương não (nhóm được phẫu thuật): phổ biến nhất là loạn sản vỏ não khu trú: 59,3%. Tiếp theo là u lành tính: 18,5%; viêm não Rasmussen: 11,1%; xơ hóa hồi hải mã: 3,7%; thoái hóa nhu mô nhồi máu não: 3,7%.
- Vào tháng thứ 12 sau phẫu thuật: 77,8% bệnh nhân đã hết cơn hoàn toàn hoặc giảm trên 50% mức độ cơn.

3. MỘT SỐ YẾU TỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỘNG KINH CỤC BỘ KHÁNG THUỐC:

Giữa nhóm bệnh và nhóm chứng có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) về các yếu tố có liên quan sau đây:

- Mẹ sốt trong hai tháng đầu thời kì mang thai
- Tiền sử đẻ non
- Tiền sử xuất huyết nội sọ
- Tiền sử sốt cao co giật phức hợp
- Tiền sử từng mắc trạng thái động kinh
- Chậm phát triển tâm-vận động
- Thiếu sót thần kinh khu trú
- Tuổi khởi phát dưới 12 tháng
- Phân loại cơn ban đầu là hội chứng West (cơn co thắt động kinh)
- Biến đổi kiểu cơn lâm sàng theo thời gian

NHỮNG ĐIỂM MỚI CỦA ĐỀ TÀI

1. Lần đầu tiên có một nghiên cứu về 76 bệnh nhân mắc động kinh cục bộ kháng thuốc về các mặt lâm sàng, điện não, chẩn đoán hình ảnh, đặt trong quá trình tiếp cận chẩn đoán, điều trị và theo dõi dọc kéo dài ít nhất một năm.
2. Đặc biệt, đã có 27 bệnh nhân trong số này được phẫu thuật cắt bỏ tổn thương não gây động kinh cục bộ kháng thuốc. Để tiến tới phẫu thuật, các bệnh nhân đã được đánh giá rất kỹ về lâm sàng, điện não, chẩn đoán hình ảnh thần kinh chuyên sâu, gần như theo đúng những chuẩn mực hiện đang được áp dụng tại các trung tâm lớn trên thế giới chuyên về động kinh kháng thuốc/phẫu thuật động kinh.
3. Qua nghiên cứu này, chúng tôi đã xác nhận được rằng loạn sản vỏ não khu trú là tổn thương não phổ biến nhất trong động kinh cục bộ kháng thuốc ở trẻ em. Bên cạnh đó, các nguyên nhân ít gặp hơn gây động kinh cục bộ kháng thuốc ở trẻ em bao gồm u lành tính, viêm não Rasmussen, xơ hóa hồi hải mã, thoái hóa nhu mô-nhồi máu não. Với các loạn sản vỏ não khu trú ở mức độ nhẹ (typ IA, IB): chụp CHT thường không tìm thấy tổn thương hoặc không đủ rõ. Trong những trường hợp này, chụp PET sẽ có tính chất quyết định về phương diện chẩn đoán hình ảnh. Những nhận định vừa nêu trên hoàn toàn phù hợp với hầu hết các nghiên cứu trên thế giới trong lĩnh vực động kinh kháng thuốc, phẫu thuật động kinh.

NHỮNG HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI

1. Do những hạn chế về trang thiết bị, kinh phí, nguồn nhân lực cũng như kiến thức cập nhật có liên quan, trong giai đoạn tiến hành nghiên cứu, nhiều bệnh nhân mắc động kinh cục bộ kháng thuốc đã không có điều kiện làm điện não video qua đêm hoặc 24 giờ. Theo chuẩn mực quốc tế thì đây là thăm dò cơ bản trong động kinh cục bộ kháng thuốc, nhất là với những bệnh nhân đang xem xét chỉ định phẫu thuật. Ngoài ra, do thiếu các trang thiết bị chuyên sâu, chúng tôi không thể đánh giá hoàn toàn chính xác vùng ngôn ngữ cũng như bán cầu ưu thế về ngôn ngữ: đây là thăm dò bắt buộc trong một số trường hợp nhất định đang xem xét khả năng phẫu thuật động kinh.
2. Nghiên cứu này cũng chưa có điều kiện đi sâu phân tích sự khác biệt chi tiết về các biến đổi điện não giữa hai nhóm bệnh và chứng. Thực sự đây là một chủ đề rất khó vì một số biến thể sinh lý trên điện não ở trẻ em dễ bị đọc nhầm là bệnh lý. Ngoài ra, các bất thường điện não ở trẻ em rất đa dạng và rất thay đổi giữa các cá thể cùng mắc động kinh, thậm chí thay đổi trên cùng một cá thể qua các lần ghi điện não khác nhau. Chúng tôi hi vọng trong tương lai, một nghiên cứu tiếp theo sẽ có điều kiện khắc phục những hạn chế này.

KIẾN NGHỊ

1. Với những bệnh nhân mắc động kinh nặng, kháng thuốc thực sự, mặc dù điện não và cộng hưởng từ chưa thấy bất thường vùng khu trú nhưng nếu kiểu cơn lâm sàng gợi ý bản chất cục bộ và/hoặc có thiếu sót thần kinh khu trú mặc dù kín đáo thì cần nghĩ đến khả năng là động kinh cục bộ và do đó nên được chụp cắt lớp với bức xạ positron (PET) để xác định chẩn đoán.
2. Nếu bệnh nhân đã được xác định chẩn đoán là động kinh cục bộ kháng thuốc, tổn thương não trên chẩn đoán hình ảnh phù hợp với kiểu cơn lâm sàng và bất thường điện não, đồng thời ở vị trí có thể phẫu thuật được thì phẫu thuật nên được thực hiện sớm. Với những bệnh nhân này, phẫu thuật không chỉ có tác dụng cắt hoặc giảm cơn tối đa mà qua đó còn có tác dụng giúp bệnh nhân hồi phục tình trạng chậm, rối loạn phát triển tâm-vận động do động kinh.

**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU CỦA TÁC GIẢ ĐÃ
CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. **Đặng Anh Tuấn**, 2011. Nhân một trường hợp viêm não mạn tính khu trú ở trẻ em. *Tạp chí nghiên cứu y học, Phụ trương, Vol 75 (4), 108-112.*
2. **Đặng Anh Tuấn, Nguyễn Văn Thắng, Cao Vũ Hùng, Lê Nam Thắng, Hoàng Tùng Lâm, Hoàng Ngọc Thạch**, 2012. Nhân chín trường hợp động kinh cục bộ kháng thuốc ở trẻ em được điều trị kết hợp nội và ngoại khoa tại Bệnh viện Nhi Trung ương. *Tạp chí Y học Việt Nam, tháng 9-số đặc biệt/2012, TẬP 397, trang 281-288.*
3. **Đặng Anh Tuấn, Nguyễn Văn Thắng, Ninh Thị Ứng**, 2012. Đặc điểm lâm sàng, tổn thương não và tiên triển sau phẫu thuật qua màng trường hợp mắc động kinh cục bộ kháng thuốc tại Bệnh viện Nhi Trung ương. *Kỷ yếu 55 năm ngày thành lập chuyên ngành thần kinh quân đội (1957-2012)-Hội nghị khoa học chuyên ngành thần kinh toàn quốc lần thứ 16, tháng 12/2012*
4. **Đặng Anh Tuấn, Nguyễn Văn Thắng**, 2015. Đặc điểm lâm sàng và tổn thương não qua bảy mươi sáu trường hợp mắc động kinh cục bộ khó trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương. *Tạp chí Y học Việt Nam, tháng 3-số 1/2015, trang 101-105.*

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sandipan Pati, Andreas V. Alexopoulos** (2010). Pharmaco-resistant epilepsy: From pathogenesis to current and emerging therapies. *Cleveland Clinic Journal of Medicine, Vol. 77, No 7, JULY 2010*.
2. **Elaine Wyllie, Ajay Gupta, Deepak K. Lachwani** (2006). *The Treatment of Epilepsy*, Lippincott Williams & Wilkins-4th edition, Cleveland.
3. **Stefano Francione, Massimo Cossu, Giorgio Lo Russo, Roberto Mai, Lino Nobili et al.** (2008). Epilepsy surgery in children: Results and predictors of outcome on seizures. *Epilepsia, 49 (1): 65-72, Full-Length Original Research*.
4. **John M.Pellock, Blaise F.D. Bourgeois** (2008). *Pediatric Epilepsy: Diagnosis and Therapy*, Demos Medical Publishing-3rd edition, New York.
5. **Hoàng Cẩm Tú** (1996). *Bệnh động kinh ở trẻ dưới 6 tuổi tại Viện Bảo vệ Sức khỏe Trẻ em*, Luận án Phó Tiến sĩ khoa học Y dược, Trường Đại học Y Hà Nội.
6. **Bùi Song Hương** (2001). *Một số đặc điểm lâm sàng-điện não của động kinh cục bộ ở trẻ em tại viện nhi*, Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú các bệnh viện, Trường Đại học Y Hà Nội.
7. **Phan Việt Nga** (2002). *Nghiên cứu chẩn đoán và theo dõi kết quả điều trị động kinh toàn thể ở trẻ em*, Luận án Tiến sĩ khoa học Y dược, Học viện Quân Y.
8. **Lê Thị Thu Hương** (2007). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng-cận lâm sàng của động kinh cục bộ phức hợp ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi trung ương*, Luận văn Thạc sĩ Y học. Trường Đại học Y Hà Nội.

9. **Robert S. Fisher et al.** (2017). Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*, 58(4): 531-542.
10. **Douglas R. Nordli, Jr.** (2002). Infantile Seizures and Epilepsy Syndromes. *Epilepsia*, 43 (Suppl. 3):11-16.
11. **Nordli DR Jr, Bazil CW, Scheuer ML et al.** (1997). Recognition and classification of seizures in infants. *Epilepsia*; 38: 553-60.
12. **Acharya JN, Wyllie E, Luders HO, et al.** (1997). Seizure symptomatology in infants with localization-related epilepsy. *Neurology*; 48: 189-96.
13. **Hamer HM, Wyllie E, Luders HO, et al.** (1999). Symptomatology of epileptic seizures in the first three years of life. *Epilepsia*; 40: 837-44.
14. **James W. Wheless, James Willmore** (2009). *Advanced Therapy in Epilepsy*, People's Medical Publishing House, Shelton.
15. **Michael Duchowny, A.Simon Harvey** (1996). Pediatric Epilepsy Syndromes: An Update and Critical Review. *Epilepsia*, 37 (suppl.1): S26-S40.
16. **Renzo Guerrini** (2006). Epilepsy in children. *The Lancet*; Vol 367: 499-524.
17. **WHO** (2005). Epilepsy care in the world. *Global Campaign Against Epilepsy* © World Health Organization Press.
18. **Simon Harvey, Helen Cross, Shlomo Shinnar, Bary W. Mathern** and the ILAE Pediatric Epilepsy Surgery Survey Taskforce (2008). Defining the spectrum of international practice in pediatric epilepsy surgery patients. *Epilepsia*, 49 (1):146-155.
19. **Ninh Thị Úng, Đặng Anh Tuấn** (2008). Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị động kinh kháng thuốc ở trẻ em. *Tạp chí nghiên cứu y học*, N^o 4, Vol 57, 299-304.

20. **Anne T. Berg, Molly M. Kelly** (2006). Defining Intractability: Comparisons among Published Definitions. *Epilepsia*, 47 (2): 431-436.
21. **Patrick Kwan, Alexis Arzimanoglou, Anne T. Berg, Martin J. Brodie** (2009). Definition of drug-resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*: 1-9.
22. **Taylor D.C., Falconer M.A., et al** (1971). Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 34: 369-387.
23. **Joanna Kabat, Przemyslaw Król** (2012). Focal cortical dysplasia-A review, *Pol J Radiol.*; 77(2): 35-43.
24. **Ludovico D'Incerti** (2003). Morphological neuroimaging of malformations of cortical development. *Epileptic Disord* 5 (Suppl 2): S 59-S 66.
25. **Mischel PS, Nguyen LP, Vinters HV** (1995). Cerebral cortical dysplasia associated with pediatric epilepsy. Review of neuropathologic features and proposal for a grading system. *J Neuropathol Exp Neurol. Mar*;54 (2):137-53.
26. **Andre Palmi, Ingmar Blümcke, Maria Thom, Eleonora Aronica, Dawna D. Armstrong, Harry V. Vinters** (2011). The clinico-pathological spectrum of Focal Cortical Dysplasias: a consensus classification. *Epilepsia. January*; 52 (1): 158-174.
27. **Tassi L., Colombo N., Garbelli R., Francione S.** (2002). Focal cortical dysplasia: neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome. *Brain*, 125, 1719-1732.
28. **Nadia Colombo, Laura Tassic, Carlo Gallib, Alberto Citterio, Giorgio Lo Russo** (2003). Focal Cortical Dysplasias: MR Imaging, Histopathologic, and Clinical Correlations in Surgically Treated Patients with Epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol. Apr*; 24 (4): 724-33.

29. **Nadia Colombo, Alberto Citterio, Carlo Galli, Laura Tassi** (2003). Neuroimaging of focal cortical dysplasia: Neuropathological correlations. *Epileptic Disord*; 5 (Suppl 2): S67-S72.
30. **Iffland P.H, Crino P.B.** (2017). Focal Cortical Dysplasia: Gene Mutations, Cell Signaling, and Therapeutic Implications. *Ann Rev Pathol. Jan 24*;12:547-571.
31. **Bien G, Widman Guido, Elger E** (2002). The natural history of Rasmussen's encephalitis. *Brain*, 125, 1751-1759.
32. **Chiapparini L, Granata T, Farina L** (2003). Diagnostic imaging in 13 cases of Rasmussen's encephalitis: can early MRI suggest the diagnosis?. *Neuroradiology 45*: 171-183.
33. **Dulac O, M. Kurthen,1 H. Lassmann** (2005). Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: A European consensus statement. *Brain*, 128, 454-471.
34. **Vining EPG, Freeman JM, Brandt J, Carson BS** (1993). Progressive unilateral encephalopathy of childhood: A reappraisal. *Epilepsia*; 34:639-650.
35. **Lê quang Cường** (2009). *Động kinh*, NXB Y học, Hà Nội.
36. **Simon Shorvon et al.** (2004). *The Treatment of Epilepsy*, Blackwell Science Ltd-2nd edition, London.
37. **Yoko Ohtsuka, Harumi Yoshinaga, and Katsuhiko Kobayashi** (2008). Refractory Childhood Epilepsy and Factors Related to Refractoriness. *Epilepsia*, 41 (Suppl. 9): 14-17.
38. **Anne T. Berg, Susan R. Levy, Edward J. Novotny** (1996). Predictors of Intractable Epilepsy in Childhood: A Case-Control Study. *Epilepsia*, 37 (1): 24-30.
39. **Arts WFM, Geerts AT, Brouwer OF et al.** (1999). The early prognosis of epilepsy in childhood: the prediction of a poor outcome: the Dutch study of epilepsy in childhood. *Epilepsia*; 40: 726-734.

40. **Elaine Wirrell, Lily Wong-Kisiel, Jay Mandrekar, Katherine Nickels** (2012). Predictors and course of medically intractable epilepsy in young children presenting before 36 months of age: A retrospective, population-based study. *Epilepsia*, 53(9):1563-1569.
41. **Huttenlocher PR, Hapke RJ** (1990). A follow-up study of intractable seizures in childhood. *Ann Neurol. Nov*; 28 (5):699-705.
42. **Ramos Lizana, P. Aguilera-Lopez, J. Aguirre-Rodriguez, E. Cassinello-Garcia** (2009). Early prediction of refractory epilepsy in childhood. *Seizure*; 18: 412-416.
43. **Casetta I, Granieri E, Monetti VC, Gilli G, Tola MR, Paolino E, et al.** (1999). Early predictors of intractability in childhood epilepsy: a community-based case-control study in Copparo, Italy. *Acta Neurologica Scandinavica*; 99:329-33.
44. **Chawla S, Aneja S, Kashyap R.** (2002). Etiology and clinical predictors of intractable epilepsy. *Pediatric Neurology*; 27:186-91.
45. **Ko TS, Holmes GL.** (1999). EEG and clinical predictors of medically intractable childhood epilepsy. *Clinical Neurophysiology*, 110:1245-51.
46. **Kwong KL, Sung WY, Wong SN, So KT** (2003). Early predictors of medical intractability in childhood epilepsy. *Pediatric Neurology*; 29: 46-52.
47. **Arts WF, Brouwer OF, Peters AC, Stroink H, Peeters EA et al.** (2004). Course and prognosis of childhood epilepsy: Five-year follow-up of the Dutch study of epilepsy in childhood. *Brain* 127:1774-84.
48. **Eli M. Mizrahi** (1996). Avoiding the Pitfalls of EEG Interpretation in Childhood Epilepsy. *Epilepsia* 37 (Suppl. 1): S41-S51.
49. **Ch. Dravet, D. Bataglia, P.Genton, M. Bureau** (1995). Pronostic des epilepsies partielles non idiopathiques chez l'enfant. *Cours de Perfectionnement en Epileptologie*, page 149-159.

50. **Michelle Bureau, Bruno Maton** (1998). Valeur de l'EEG dans le pronostic precoce des epilepsies partielles non idiopathiques de l'enfant. *Epilepsies partielles graves pharmaco-resistantes de l'enfant: strategies diagnostiques et traitements chirurgicaux*, John Libbey Eurotext, Montrouge, 67-78.
51. **Gregory D. Cascino** (2001). Advances in Neuroimaging: Surgical Localization. *Epilepsia*, 42 (1):3-12.
52. **F. Chassoux, S. Rodrigo et al** (2010). FDG-PET improves surgical outcome in negative MRI Taylor-type focal cortical dysplasias. *Neurology* (75): 2169-2175.
53. **N. Salamon, J. Kung, S. J. Shaw, et al** (2008). FDG-PET/MRI coregistration improves detection of cortical dysplasia in patients with epilepsy. *Neurology* (71): 1585-94.
54. **Francine Chassoux, Elisabeth Landre et al** (2012). Type II focal cortical dysplasia: Electroclinical phenotype and surgical outcome related to imaging. *Epilepsia*, 53 (2): 349-358.
55. **James M. Mountz** (2007). PET/CT neuroimaging applications for epilepsy and cerebral neoplasm. *Applied Radiology*, November, 44-52.
56. **W.D. Gaillard, S. White, B. Malow, R. Flamini, S. Weinstein, S. Sato, C. Kufta, S. Schiff, O. Devinsky** (1995). FDG-PET in children and adolescents with partial seizures: Role in epilepsy surgery evaluation. *Epilepsy Research*: 20 77-84.
57. **H.T. Chugani, D.A. Shewmon, W.J. Peacock, W.D. Shields, J.C. Mazziotta, M.E. Phelps** (1988). Surgical treatment of intractable neonatal-onset seizures: The role of positron emission tomography. *Neurology*, 38:1178-1188.

58. **Gary W. Mathern** (2009). Challenges in the surgical treatment of epilepsy patients with cortical dysplasia. *Epilepsia*, 50 (Suppl. 9):45-50.
59. **Charles L. P., Knoester G.L. de Haan et al** (2003). Selection Criteria for the Clinical Use of the Newer Antiepileptic Drugs. *CNS Drugs*; 17 (6): 405-421.
60. **Angel Tidwell, Melanie Swims** (2003). Review of the Newer Antiepileptic Drugs. *The American Journal of Managed Care*; Vol. 9, No. 3: 253-279.
61. **Stafstrom CE, Lynch M, Sutula TP** (2000). Consequences of epilepsy in the developing brain: implications for surgical management. *Semin Pediatr Neurol* 7:147-157.
62. **O. Dulac** (1998). Chirurgie de l'épilepsie de l'enfant et «plasticité» cérébrale. *Epilepsies partielles graves pharmaco-résistantes de l'enfant: stratégies diagnostiques et traitements chirurgicaux*, John Libbey Eurotext, Montrouge, 67-78.
63. **Hans O Luders** (2008). *Textbook of Epilepsy Surgery*, Informa Healthcare. London.
64. **Helen Cross, Prasanna Jayakar, Doug Nordli, Olivier Delalande, Michael Duchowny, Heinz G. Wieser, Renzo Guerrini** (2006). Proposed Criteria for Referral and Evaluation of Children for Epilepsy Surgery: Recommendations of the Subcommittee for Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia*, 47(6): 952-95.
65. **Duchowny, P. Jayakar, T. Resnick, A. S. Harvey, L. Alvarez, P. Dean, J. Gilrnan, I. Yaylali** (1998). Epilepsy Surgery in the First Three Years of Life. *Epilepsia*, 39(7):717-743.
66. **Peter R. et al.** (2006). The impact of epilepsy surgery on quality of life in children. *Neurology*; 66 (4):557-61.

67. **Bộ Y tế** (2001). *Bảng phân loại quốc tế về bệnh tật, phiên bản ICD-10*, NXB Y học, Hà Nội, trang 254-255.
68. **Lại Kim Thúy** (2007). *Tâm bệnh học*, NXB Đại học quốc gia Hà Nội, trang 89-95.
69. **Trung tâm NT** (1992). *Tâm lý bệnh trẻ em*, NXB Y học, Hà Nội.
70. **Nguyễn Văn Nhận, Nguyễn Sinh Phúc** (2004). *Trắc nghiệm tâm lý lâm sàng*, NXB Quân đội Nhân dân, Hà Nội, trang 49-56.
71. **András Fogarasi** (2002). Seizure semiology of infants and young children with lesional epilepsy. *Ph.D thesis, Bethesda Children's Hospital, Budapest*.
72. **Susanne Fauser, Hans-Juergen Huppertz, Thomas Bast, et al** (2006). Clinical characteristics in focal cortical dysplasia: a retrospective evaluation in a series of 120 patients. *Brain, 129, 1907-1916*.
73. **Yoshiyuki Hanaoka** (2017). A ten-year follow-up cohort study of childhood epilepsy: Changes in epilepsy diagnosis with age. *Brain and development, Volume 39, Issue 4, Pages 312-320*.
74. **Hauser WA** (1992). Seizure disorders: the changes with age. *Epilepsia, 33, Suppl 4: S6-14*.
75. **Nguyễn Thị Thu Hiền** (2012). *Nghiên cứu một số yếu tố dịch tễ học, lâm sàng, nguyên nhân và tiên lượng của hội chứng West*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
76. **Kubota T, Aso K, Negoro T, et al.** (1999). Epileptic spasms preceded by partial seizures with a close temporal association. *Epilepsia 40:1572-9*.
77. **Fogarasi A, Jokeit H, Faveret E, Janszky J, Tuxhorn I.** (2002). The effect of age on seizure semiology in childhood temporal lobe epilepsy. *Epilepsia. June; 43 (6):638-43*.

78. **Paolo Tinuper, Angelina Cerullo, et al.** (1998). Epileptic drop attacks in partial epilepsy: clinical features, evolution, and prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 64:231-237.
79. **Pazzaglia P, D' Alessandro R, Ambrosetto G, et al.** (1985). Drop attacks: An ominous change in the evolution of partial epilepsy. *Neurology* 35: 1725-30.
80. **So NK1** (1995). Atonic phenomena and partial seizures: A Reappraisal. *Adv Neurol*. 67:29-39.
81. **Tinuper P, Cerullo A, Riva R, et al.** (1995). Clinical and EEG features of partial epilepsy with secondary bilateral synchrony. *J Epilepsy*; 8: 210-4.
82. **Terra Bustamante** (2005). Surgically amenable epilepsies in children and adolescents: clinical, imaging, electrophysiological, and post-surgical outcome data. *Childs Nerv Syst*. 2005 Jul;21 (7): 546-51.
83. **K. Kobayashi, Y. Ohtsuka** (2001). Clinical Spectrum of Epileptic Spasms Associated with Cortical Malformation. *Neuropediatrics*, 32: 236-244.
84. **Hamano S. I, Tanaka M, Kawasaki S, Nara T, Horita H, Eto Y** (2000). Regional specificity of localized cortical lesions in West syndrome. *Pediatr Neurol*, 23: 219-224.
85. **Koo B, Hwang P.** (1996). Localization of focal cortical lesions influences age of onset of infantile spasms. *Epilepsia*. Nov;37(11):1068-71.
86. **Georges Karvelas et al.** (2009). A retrospective study on aetiology based outcome of infantile spasms. *Seizure* (18): 197-201.
87. **W. Donald Shields, D. Alan Shewmon, Harry T. Chugani, and Warwick J. Peacock** (1992). Treatment of Infantile Spasms: Medical or Surgical? *Epilepsia*. 33 (Suppl. 4):S26-S31.

88. **Chugani HT, Shields WD, Shewmon DA, Olson DM, Peacock WJ.** (1990). Infantile spasms: I. PET identifies focal cortical dysgenesis in cryptogenic cases for surgical treatment. *Ann Neurol*;27: 406-413.
89. **Asano E, Chugani DC, Juhász C, Muzik O, Chugani HT** (2001). Surgical treatment of West syndrome. *Brain Dev. Nov*;23(7):668-76.
90. **Harry T. Chugani, Eishi Asano et al.** (2010). Infantile spasms: Who are the ideal surgical candidates? *Epilepsia, 51 (Suppl, 1)*:94-96.
91. **Moseley BD, Nickels K, Wirrell EC** (2012). Surgical Outcomes for Intractable Epilepsy in Children With Epileptic Spasms. *J Child Neurol. Jun*;27(6):713-20.
92. **Gupta A, Chirla A, Wyllie E, Kotagal P.** (2007). Pediatric epilepsy surgery in focal lesions and generalized electroencephalogram abnormalities. *PediatricNeurology, Jul, 37(1)*:8-15.
93. **Kotagal P, Wyllie E, Lachhwani DK, Gupta A, Chirla A, Cosmo G, Worley S, Ruggieri P, Bingaman WE** (2007). Successful surgery for epilepsy due to early brain lesions despite generalized EEG findings. *Neurology, Jul, 24; 69(4)*:389-97.
94. **Tukel K., Jasper H** (1995). The electroencephalogram in parasagittal lesions. *Epilepsia (2)*: 83-94.
95. **French JA, Williamson P.D** (1993). Characteristics of medial temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol, 34*: 774-780.
96. **Foldvay N, Lee N, Thwaites G et al** (1997). Clinical and electrographic manifestations of lesional neocortical temporal lobe epilepsy. *Neurology,49*: 757-763.
97. **C. Bocti, MD; Y. Robitaille** (2003). The pathological basis of temporal lobe epilepsy in childhood. *Neurology; 60*:191-195.

98. **Mizrahi EM, Kellaway P, Grossman RG, Rutecki PA, Armstrong D, Rettig G, et al.** (1990). Anterior temporal lobectomy and medically refractory temporal lobe epilepsy of childhood. *Epilepsia*;31:302-12.
99. **Prakash Kotagal, Amit Ray** (2005). Temporal lobe epilepsy in children: overview of clinical semiology. *Epileptic Disord*; 7 (4): 299-307.
100. **F. Gilliam, MD, MPH** (1999). Patient-oriented outcome assessment after temporal lobectomy for refractory epilepsy. *Neurology, Sep 11*;53 (4):687-94.
101. **Williams J, Griebel ML, Sharp GB, Boop FA.** (1998). Cognition and behavior after temporal lobectomy in pediatric patients with intractable epilepsy. *Pediatr Neurol*;19:189-94.
102. **Duchowny M, Levin B, Jayakar P, et al.** (1992). Temporal lobectomy in early childhood. *Epilepsia*; 33:298-303.
103. **Elena Fontana, Francesca Negrini, Stefano Francione** (2006). Temporal Lobe Epilepsy in Children: Electroclinical Study of 77 Cases. *Epilepsia*,47 (Suppl. 5):26-30.
104. **Misericchi A, Cascardo B, Piroddi C, Fuschillo D, Cardinale F, Nobili L, Francione S, Russo GL, Cossu M** (2013). Surgery for temporal lobe epilepsy in children: relevance of presurgical evaluation and analysis of outcome. *J Neurosurg Pediatr. Mar*; 11 (3):256-267.
105. **B. C. Jobst, A. M. Siegel, V. M. Thadani, D. W. Roberts et al.** (2000). Intractable Seizures of Frontal Lobe Origin: Clinical Characteristics, Localizing Signs, and Results of Surgery. *Epilepsia*, 41(9): 1139-1152.
106. **Jung Ju Lee , Sang Kun Lee, Seo-young Lee et al.** (2008). Frontal lobe epilepsy: Clinical characteristics, surgical outcomes and diagnostic modalities. *Seizure* 17, 514-523.

107. **Pedro Beleza, João Pinho** (2011). Frontal lobe epilepsy. *Journal of Clinical Neuroscience*, 18: 593-600.
108. **Stjepana Kovac, Beate Diehl** (2012). Atonic phenomena in focal seizures: Nomenclature, clinical findings and pathophysiological concepts. *Seizure* (21): 561-567.
109. **Mikuni N, Ohara S, Ikeda A, Hayashi N, Nishida N, Taki J, Enatsu R, Matsumoto R, Shibasaki H, Hashimoto N.** (2006). Evidence for a wide distribution of negative motor areas in the perirolandic cortex. *Clin Neurophysiol. Jan; 117 (1): 33-40.*
110. **Iris Unterberger, Richard Bauer et al.** (2016). Corpus callosum and epilepsies. *Seizure* (37): 55-60.
111. **Eric Mooshagian** (2008). Anatomy of the Corpus Callosum Reveals Its Function. *The Journal of Neuroscience, February 13, 28 (7):1535-1536.*
112. **Barry Sinclair D., Matt Wheatley, Thomas Snyder** (2004). Frontal lobe epilepsy in childhood. *Pediatric Neurology, Volume 30, Issue 3, Pages 169-176.*
113. **András Fogarasi, József Janszky** (2001). A Detailed Analysis of Frontal Lobe Seizure Semiology in Children Younger Than 7 Years. *Epilepsia, Volume 42, Issue 1, pages 80-85.*
114. **Flore Sarnat L.** (2002). Hemimegalencephaly: Genetic, clinical and imaging aspects. *J Child Neurol: (17): 373-384.*
115. **Vigevano F., Bertini E. et al.** (1989). Hemimegalencephaly and intractable epilepsy: benefits of hemispherectomy. *Epilepsia* (30): 833-843.
116. **Roy Thomas Daniel, Jean-Guy Villemure** (2003). Hemispherotomy. *Epileptologie; 20: 52-59.*

117. **Di Rocco C, Iannelli A.** (2000). Hemimegalencephaly and intractable epilepsy: complications of hemispherectomy and their correlations with the surgical technique. A report on 15 cases. *Pediatr Neurosurg*; 33(4):198-207.
118. **Warwick J. Peacock, W. Donald Shields, Ian Shewmon, Harry T. Chugani** (1996). Hemispherectomy for intractable seizures in children: a report of 58 cases. *Child's Nervous System, Volume 12, Issue 7*, pp 376-38.
119. **Kosssoff E.H, Vining EPG et al.** (2003). Hemispherectomy for intractable unihemispheric epilepsy. Etiology and outcome. *Neurology* (61), 887-890.
120. **Lee N, Radtke RA et al.** (1994). Neuronal migration disorders: positron emission tomography correlations. *Ann Neurol* (35): 290-297.
121. **Joo Hee Seo, Byoung Ho Noh, Joon Soo Lee et al.** (2009). Outcome of surgical treatment in non-lesional intractable childhood epilepsy. *Seizure*: (18) 625-629.
122. **Jason T. Lerner, Noriko Salamon et al.** (2009). Assessment and surgical outcomes for mild type I and severe type II cortical dysplasia: A critical review and the UCLA experience. *Epilepsia*, 50 (6): 1310-1335.
123. **Giorgio Battaglia, Francesca Colciaghi** (2013). Intrinsic epileptogenicity of dysplastic cortex: Converging data from experimental models and human patients. *Epilepsia* 54 (Suppl. 6):33-36.
124. **Andre Palmi** (2010). Electrophysiology of the focal cortical dysplasias. *Epilepsia*, 51 (Suppl.1):23-26.
125. **Takato Morioka et al.** (1999). Intrinsic epileptogenicity of focalcortical dysplasia as revealed by magnetoencephalography and electrocorticography. *Epilepsy Research* (33): 177-187.

126. **Carlos Cepeda, Raymond S. Hurst** (2003). Morphological and Electrophysiological Characterization of Abnormal Cell Types in Pediatric Cortical Dysplasia. *Journal of Neuroscience Research* 72:472-486.
127. **Felix Rosenow, Hans O. Lüder** (1998). Histopathological Correlates of Epileptogenicity as Expressed by Electrocorticographic Spiking and Seizure Frequency. *Epilepsia*, 39 (8):850-856.
128. **Palmini A, Gambardella A, et al.** (1995). Intrinsic epileptogenicity of human dysplastic cortex as suggested by corticography and surgical results. *Ann Neurol* 37 (4): 476-487.
129. **Chassoux F, Devaux B, Landré E, Turak B, Nataf F, Varlet P.** (2000). Stereoelectroencephalography in focal cortical dysplasia: a 3D approach to delineating the dysplastic cortex. *Brain*; 123 (8):1733-51.
130. **Casey Crump, Kristina Sundquist et al.** (2011). Preterm birth and risk of epilepsy in Swedish adults. *Neurology*; 77:1376-1382.
131. **Yuelian Sun, Mogens Vestergaard, Carsten B. Pedersen, Jakob Christensen, Olga Basso, and Jørn Olsen** (2008). Gestational Age, Birth Weight, Intrauterine Growth and Risk for Epilepsy. *Am J Epidemiol. Feb 1; 167(3): 262-270.*
132. **Palmini A, Andermann F, Olivier A, Tampieri D, Andermann E, et al.** (1991). Focal neuronal migration disorders and intractable partial epilepsy: a study of 30 patients. *Ann Neurol*; 30: 741-9.
133. **Desbiens R, Berkovic SF, Dubeau F, Andermann F, Laxer KD, Harvey S, Leproux F, Melanson D, Robitaille Y, Kalnins R, et al.** (1993). Life-threatening focal status epilepticus due to occult cortical dysplasia. *Arch Neurol. Jul; 50 (7): 695-700.*

134. **Kresk P, Tichy M, Belsan T, Zamencnik J, Paulas L, Faladova L, et al.** (2002). Lifesaving epilepsy surgery for status epilepticus caused by cortical dysplasia. *Epileptic Disord*; 4: 203-8.
135. **Mizanur Rahman et al.** (2010). Risk Factors of Poorly Controlled Childhood Epilepsy-A Study in A Tertiary Care Hospital. *Bangladesh J Child Health: VOL34 (2): 44-50.*
136. **Ben-Ari Y, Holmes GL.** (2006). Effects of seizures on developmental processes in the immature brain. *Lancet Neurol. Dec; 5 (12): 1055-63.*
137. **Elysa Widjaja, Jovanka Skocic, Cristina Go, O. Carter Snead et al.** (2013). Abnormal white matter correlates with neuropsychological impairment in children with localization-related epilepsy. *Epilepsia, June: 54(6): 1065-73.*