

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.

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, có thể nguy hiểm đến tính mạng. -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 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. Với các bệnh nhân mắc động kinh nặng, kém đáp ứng với điều trị, 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 không?

Tại nước ta, trong những năm qua cũng đã có một số công trình nghiên cứu về động kinh ở trẻ em 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.*

Bố cục luận án

Luận án bao gồm 145 trang: Đặt vấn đề (3 trang), Chương 1: Tổng quan (37 trang), Chương 2: Phương pháp (18 trang), Chương 3: Kết quả (34 trang), Chương 4: Bàn luận (45 trang), Kết luận (3 trang), Các điểm mới của đề tài (1 trang), Những hạn chế (1 trang) và Kiến nghị (1 trang).

Chương 1: TỔNG QUAN

1.1. Định nghĩa động kinh cục bộ kháng thuốc ở trẻ em

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. Một số đặc điểm dịch tễ học về động kinh cục bộ kháng thuốc

Động kinh cục bộ kháng thuốc chiếm từ 15-40% tổng số bệnh nhân mắc động kinh trong dân số nói chung. Ở trẻ em, động kinh cục bộ kháng thuốc chiếm từ 9-24% tổng số bệnh nhân mắc động kinh.

1.3. 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. Do vậy, có nhiều tiêu chuẩn xác định khác nhau, trong đó 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)”*

1.4. Các nguyên nhân gây động kinh cục bộ kháng thuốc ở trẻ em

1.4.1. Loạn sản vỏ não khu trú

1.4.2. Xơ hóa hồi hải mã

1.4.3. Viêm não Rasmussen

1.4.4. Di chứng sau tai biến mạch máu não

1.4.5. Các khối u hệ thần kinh trung ương

1.4.6. Hội chứng Sturge-Weber

1.5. Cơ chế sinh lý bệnh trong động kinh kháng thuốc

-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); -Sự vận chuyển bị ngăn chặn của các thuốc kháng động kinh vào tế bào đích (cơ chế vận chuyển); -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); -Các biến đổi cấu trúc của não và/hoặc thay đổi mạng lưới thần kinh (cơ chế mạng lưới).

1.6. Một số yếu tố liên quan đến động kinh kháng thuốc

Tuổi khởi phát sớm; Số cơn động kinh nhiều ngay từ thời điểm khởi phát bệnh; Bản chất là động kinh triệu chứng; Chậm phát triển trí tuệ; Tiền sử từng bị trạng thái động kinh; Thời gian tiến triển của động kinh kéo dài; 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.

1.7. Điện não đồ trong động kinh và động kinh cục bộ kháng thuốc

Điện não đồ (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 cơn động kinh dưới lâm sàng. -Đánh giá tác dụng điều trị.

1.8. Chụp cộng hưởng từ (CHT) trong động kinh

Là thăm dò chẩn đoán hình ảnh đầu tay trong các bệnh lý động kinh.

1.9. Chụp cắt lớp với bức xạ positron (PET)

Là thăm dò chẩn đoán hình ảnh được chỉ định trong những động kinh nặng mà CHT bình thường hoặc không rõ ràng.

1.10. Một số giải pháp điều trị trong động kinh cục bộ kháng thuốc

1.10.1. Điều trị bằng thuốc kháng động kinh: Điều trị bằng 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. Đồng thuận toàn cầu: xác suất kiểm soát cơn động kinh bằng thuốc sẽ giảm xuống rất thấp sau khi đã thất bại với ba lần đổi thuốc kháng động kinh.

1.10.2. Trị liệu bằng phẫu thuật: Biện pháp điều trị 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. Phẫu thuật động kinh ở trẻ em nên được thực hiện sớm nếu đã hội đủ những tiêu chuẩn về chuyên môn.

* **Các kỹ thuật ngoại khoa điều trị triệt căn:** Cắt chọn lọc ổ tổn thương, cắt một thùy não, cắt bỏ nhiều thùy não hoặc cắt bỏ hầu hết vỏ não của một bán cầu đại não.

* **Các kỹ thuật ngoại khoa điều trị giảm nhẹ:** -Đa cắt ngang dưới màng mềm;; -Cắt bán cầu chức năng cải tiến.

Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nhóm bệnh: 76 bệnh nhân mắc động kinh cục bộ kháng thuốc. Nhóm chứng: 76 bệnh nhân mắc động kinh cục bộ có đáp ứng thuận lợi với thuốc kháng động kinh. Cả hai nhóm được chọn dựa theo tiêu chuẩn năm 2009 của Liên hội quốc tế chống động kinh:

Động kinh cục bộ kháng thuốc: tái phát dai dẳng các cơn động kinh mặc dù đã có ít nhất 2 lần phải thay đổi thuốc kháng động kinh được lựa chọn thích hợp (đơn hoặc đa trị liệu) trong quá trình điều trị, mỗi lần điều trị trong ít nhất 3 tháng, kèm theo 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.

Động kinh cục bộ có đáp ứng thuận lợi với thuốc kháng động kinh: 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, 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.

Tiêu chuẩn loại trừ: Già kháng thuốc, mắc các bệnh nặng khác phối hợp, không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Địa điểm nghiên cứu

Phòng khám ngoại trú, khu nội trú Khoa thần kinh, Bệnh viện Nhi TƯ.

2.3. Khung thời gian

-Bắt đầu chọn và lấy bệnh nhân vào nghiên cứu từ 1/1/2011. -Ngừng lấy bệnh nhân vào nghiên cứu: từ 31/12/2014. -Mỗi bệnh nhân được theo dõi dọc ít nhất 12 tháng kể từ khi được chọn vào nghiên cứu.

2.4. Phương pháp nghiên cứu

2.4.1. Phương pháp nghiên cứu

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. Mục tiêu 3: Nghiên cứu bệnh-chứng, tỷ lệ ghép cặp là 1/1.

2.4.2. Cỡ mẫu: Lấy cỡ mẫu thuận tiện do động kinh cục bộ kháng thuốc là một bệnh thuộc chuyên khoa sâu về thần kinh trẻ em.

2.5. Các bước tiến hành

***Mục tiêu 1 và 2**

2.5.1. Hồi bệnh và khám lâm sàng: theo mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất, chú trọng mô tả kỹ các dạng cơn lâm sàng. Đánh giá phát triển tâm-vận động theo bộ trắc nghiệm tâm lý trẻ em thích hợp.

2.5.2. Các xét nghiệm máu thường qui: được làm tại Khoa xét nghiệm Huyết học và Sinh hóa, Bệnh viện Nhi Trung ương.

2.5.3. Điện não: 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. Thời gian ghi ít nhất 120 phút cho mỗi bệnh nhân.

2.5.4. Chụp cộng hưởng từ 1.5 Tesla: tại Phòng chụp cộng hưởng từ, Bệnh viện Tim Hà nội, chụp theo quy trình dành riêng cho đánh giá tổn thương não gây động kinh với độ phân giải của lát cắt là nhỏ hơn hoặc bằng 2mm, không có khoảng trống giữa các lát cắt.

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

2.5.6. Tổng hợp-đổi chiếu các thông tin lâm sàng-điện não-chẩn đoán hình ảnh trong quá trình lập luận chẩn đoán: đề định khu tổn thương não gây động kinh cục bộ kháng thuốc, dựa vào đó xem xét khả năng tiếp cận với giải pháp phẫu thuật cho từng bệnh nhân.

2.5.7. Phẫu thuật động kinh: Một số trường hợp chọn lọc sẽ được đưa vào nhóm phẫu thuật sau khi đã được thảo luận rất kỹ và chuyên sâu tại các phiên làm việc nhóm đa chuyên khoa về động kinh kháng thuốc-phẫu thuật động kinh. Sau phẫu thuật, sẽ có thêm hai thông tin quan trọng: Mô bệnh học tổn thương não gây động kinh và tiến triển sau phẫu thuật.

***Mục tiêu 3**

So sánh tìm sự khác biệt giữa nhóm bệnh và nhóm chứng về các yếu tố: *Tiền sử bệnh; Một số yếu tố lâm sàng:* Phát triển tâm-vận động, thiếu sót thần kinh

khu trú, tiền sử mắc trạng thái động kinh v.v... Sau đó, tính các giá trị P và OR tương ứng.

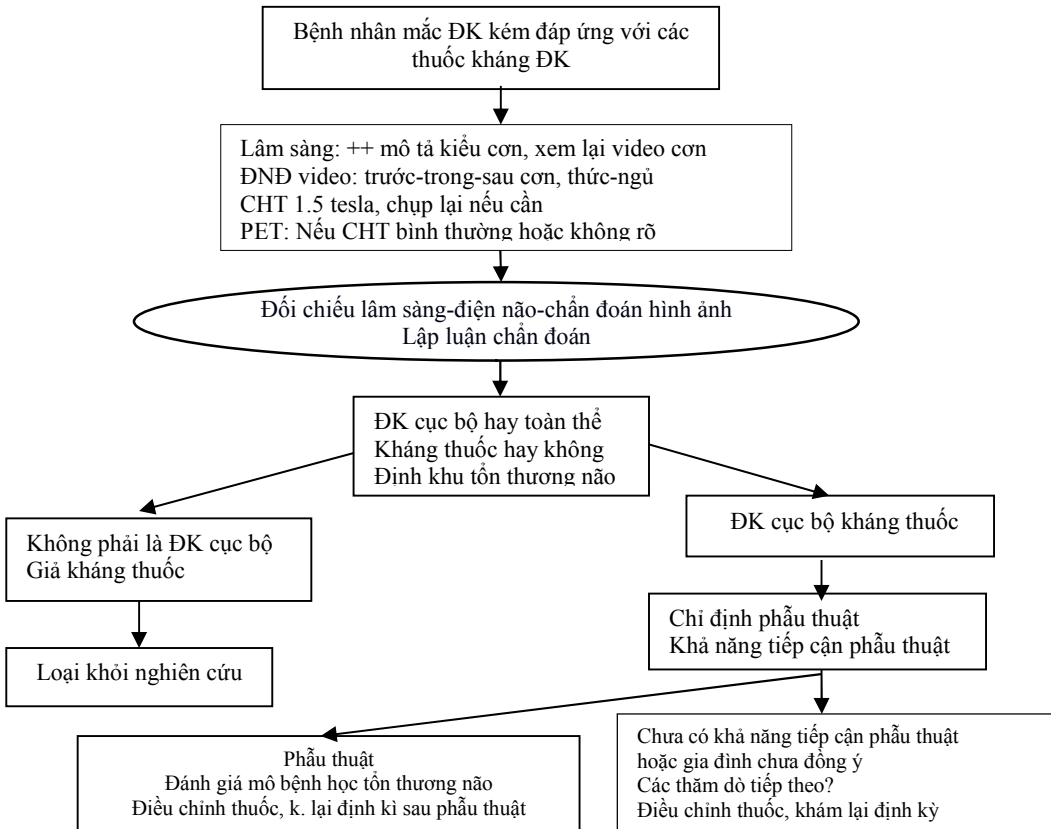
Với mỗi bệnh nhân ở cả hai nhóm: Thời gian theo dõi và thu thập số liệu là 12 tháng, kể từ thời điểm chọn bệnh nhân vào nghiên cứu.

2.6. Xử lý số liệu: bằng chương trình SPSS phiên bản 16.0.

2.7. Đạo đức nghiên cứu

Gia đình các bệnh nhân tự nguyện tham gia nghiên cứu, được lập hồ sơ theo dõi và được tư vấn các giải pháp điều trị, đặc biệt là giải pháp phẫu thuật chuyên sâu. Các thông tin cá nhân được bảo mật.

Sơ đồ nghiên cứu



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:* Lứa tuổi gặp nhiều nhất là tuổi học đường (trên 6 tuổi): 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:* 21,1% bệnh nhân có tiền sử bất thường, gặp nhiều nhất là mẹ có sốt trong hai tháng đầu thời kì mang thai.

3.1.1.3 *Tiền sử bệnh tật:* 32,9%. bệnh nhân có tiền sử bệnh tật liên quan tới hệ thần kinh trung ương.

3.1.2. Đặc điểm về lâm sàng-thần kinh

3.1.2.1. *Tuổi khởi phát cơn động kinh đầu tiên:* Tuổi khởi phát cơn động kinh đầu tiên sớm nhất là 2 ngày tuổi và muộn nhất là 12 năm tuổi. Tuổi khởi phát trung bình: $36 \pm 33,4$ tháng.

3.1.2.2. *Cơn lâm sàng ban đầu:* Cơn cục bộ toàn thể hóa thứ phát: 39,5%; Cơn cục bộ đơn thuần 22,4%; Cơn mất trương lực: 15,7%; Cơn co thắt động kinh (hội chứng West): 7,9%; Cơn cục bộ phức hợp: 5,3%; Nhiều kiểu cơn khác nhau: 9,2%.

3.1.2.3. *Cơn lâm sàng tại thời điểm được xác nhận là kháng thuốc:* Cơn cục bộ toàn thể hóa thứ phát: 43,4%; Cơn cục bộ đơn thuần: 22,4%; Cơn mất trương lực: 18,4%; Nhiều kiểu cơn khác nhau: 10,5%. Cơn cục bộ phức hợp: 5,3%.

3.1.2.4. *Tần số cơn động kinh:* 68,4% bệnh nhân có cơn giật hàng ngày

3.1.2.5. *Biến đổi kiểu cơn lâm sàng theo thời gian*



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

Bảng 3.1: Các kiểu biến đổi con lâm sàng theo thời gian

Các kiểu biến đổi con lâm sàng theo thời gian		Số BN (%)
Con lâm sàng ban đầu	Con lâm sàng ở thời điểm kháng thuốc	
Con co thắt động kinh (hội chứng West)	Mất trương lực	4 (26,7)
Con co thắt động kinh (hội chứng West)	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 con khác nhau	Cục bộ toàn thể hóa thứ phát	2 (13,3)
Con giật cứng	Nhiều kiểu con phối hợp	1 (7)
Nhiều kiểu con 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 con lâm sàng theo thời gian phổ biến nhất là kiểu chuyển từ con co thắt động kinh sang con mất trương lực: 4/15 bệnh nhân, chiếm tỉ lệ 26,7%.

3.1.2.6. 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%.

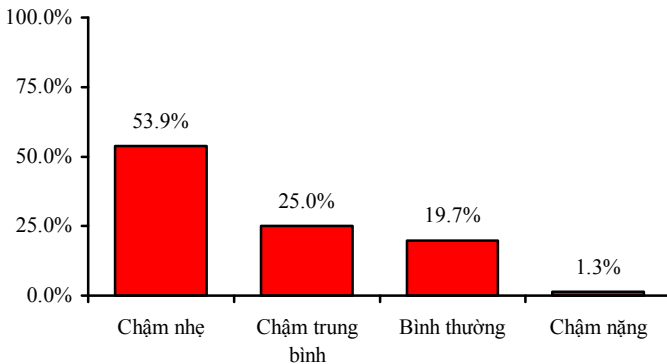
3.1.2.7. Thiếu sót thần kinh khu trú

Bảng 3.2: Thiếu sót thần kinh khu trú

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

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

3.1.2.8. 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%.

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 ĐNĐ

Bảng 3.3: Các bất thường trên ĐNĐ

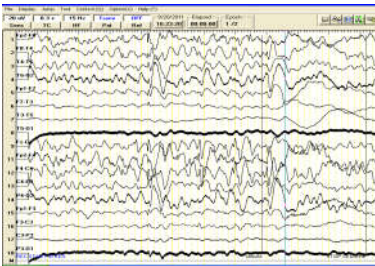
Bất thường trên ĐNĐ	Số BN	Tỷ lệ %
Khu trú một bán cầu	29	38,2
Lan tỏa hai bán cầu với ưu thế một bên	26	34,2
Lan tỏa hai bán cầu đồng đều	14	18,4
Bình thường	7	9,2
Tổng	76	100

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%. Tuy nhiên, cũng có tới 18,4% có bất thường điện não lan tỏa hai bán cầu đồng đều.

Một số hình ảnh minh họa bất thường điện não

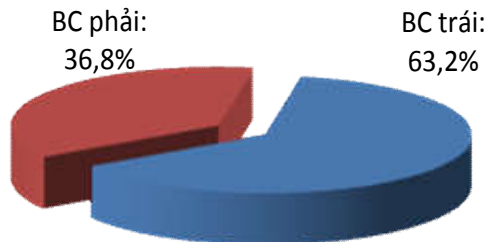


Hình 3.1: Bất thường ĐNĐ lan tỏa 2 bán cầu đồng đều (BN VMĐ, mã số: 081.205.74, tổn thương gây động kinh khu trú thùy đỉnh trái)



Hình 3.2: Bất thường ĐNĐ khu trú một bán cầu (BN HPL, 5 tuổi, mã số: 120.171.769, tổn thương gây động kinh lan rộng nhiều thùy BC trái)

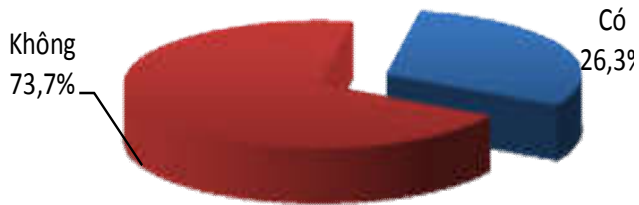
3.2.2. Định khu bán cầu của tổn thương não trên cộng hưởng từ hoặc PET



Biểu đồ 3.4: Định khu bán cầu của tổn thương não trên cộng hưởng từ 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 cộng hưởng từ 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 3.4: Tổn thương não trên cộng hưởng từ

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
Bình thường	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 trên cộng hưởng từ trong nhóm được phẫu thuật và có xác nhận tổn thương mô bệnh học

Bảng 3.5: Đặc điểm tổn thương não trên cộng hưởng từ trong nhóm được phẫu thuật (27 bệnh nhân)

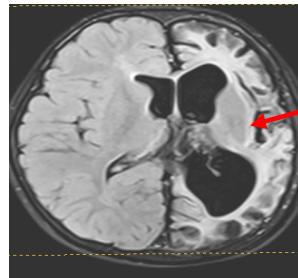
Đặc điểm tổn thương não trên CHT	Số BN	Tỷ lệ %
Bất thường dạng loạn sản vỏ não khu trú	12	44,4
Teo nhu mô nhiều thùy não	4	14,8
Khối choán chỗ	4	14,8
Phi đại BC não	4	14,8
Xơ hóa hồi hải mã một bên	1	3,7
Bình thường	2	7,4
Tổng số	27	100

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

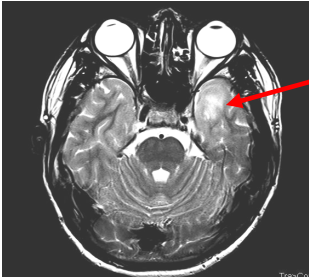
Một số hình ảnh minh họa tổn thương não



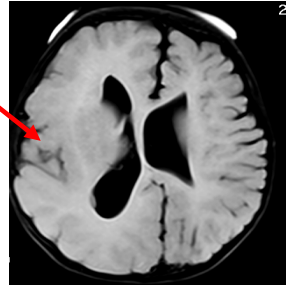
Hình 3.3: Bất thường dạng loạn sản vỏ não khu trú hồi trán trên, bán cầu phải



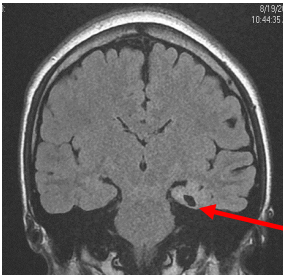
Hình 3.4: Teo nhu mô lan rộng nhiều thùy não



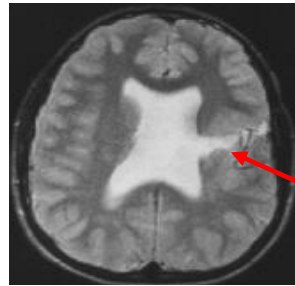
Hình 3.5: Khối u ở bán cầu trước thùy thái dương trái



Hình 3.6: Phì đại bể não bên phải



Hình 3.7: Xơ hóa hồi hải mã thùy thái dương trái



Hình 3.8: Nhiều dạng tổn thương phối hợp

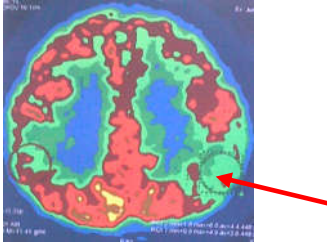
3.2.4.3. Đặc điểm tổn thương não (trên phim chụp PET) trong nhóm có bất thường khu trú trên cộng hưởng từ

Bảng 3.6: Đặc điểm tổn thương não trên PET trong nhóm không có bất thường khu trú trên cộng hưởng từ

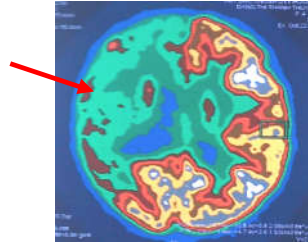
Đặc điểm tổn thương trên PET	Số BN	Tỷ lệ %
Giảm chuyển hóa nhiều thùy não	5	62,5
Giảm chuyển hóa thùy đỉnh	3	37,5
Tổng	8	100

Nhận xét: Trong nhóm không tìm thấy bất thường khu trú trên cộng hưởng từ 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 3.9: Giảm chuyển hóa khu trú thùy đỉnh trái



Hình 3.10: Giảm chuyển hóa lan rộng nhiều thùy não, khu trú bán cầu phải

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

Bảng 3.7: 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%.

3.3. 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 3.8: 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: Tồn thương mô bệnh học gặp nhiều nhất là loạn sản vỏ não khu trú, chiếm tỷ lệ 59,3% (16/27 bệnh nhân)

3.4. Một số yếu tố có liên quan đến động kinh cục bộ kháng thuốc, so sánh giữa nhóm bệnh và nhóm chứng

Bảng 3.9: 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 và chứng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, với các giá trị $P > 0,05$.

Bảng 3.10: Các yếu tố liên quan có ý nghĩa thống kê ($P < 0,05$), so sánh giữa nhóm bệnh và nhóm chứng

Các yếu tố	Nhóm bệnh		Nhóm chứng		Tỉ suất chênh (CI 95%)	P
	N	%	N	%		
Mẹ sốt trong hai tháng đầu	9	11,8	2	2,6	4,97 (1,04-23,83)	0,03
Tiền sử XH nội sọ	10	13,2	1	1,3	11,4 (1,42-91,15)	0,005
Tiền sử sốt giật phức hợp	10	13,2	1	1,3	11,4 (1,42-91,15)	0,005
Đã từng mắc trạng thái động kinh	20	26,6	0	0	-	0,001
Tuổi khởi phát cơn dưới 12 tháng	31	40,8	7	9,2	6,8 (2,76-16,74)	0,0001
Biến đổi dạng cơn	17	22,4	2	2,6	10,7 (2,37-47,99)	0,0001
Cơn co thắt động kinh	6	7,9	0	0	(-)	0,014
Chậm phát triển tâm-vận động	61	80,2	8	10,5	34,6 (13,7-87,2)	0,001
Thiếu sót thần kinh khu trú	41	53,9	3	3,9	28,5 (8,25-98,46)	0,0001

Nhận xét: Chậm phát triển tâm-vận động là yếu tố có tỷ suất chênh cao nhất giữa hai nhóm bệnh và chứng

Bảng 3.11: 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		
me sot 2 thang dau	.045	.335	.018	.136	.893	.681	1.469

tiền su xuất huyết nội sọ	- .636	.423	-.182	-1.503	.137	.842	1.187
tiền su sốt giạt 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
con co thất 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 $P > 0,05$ vì vậy 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: Tỷ lệ nam/nữ = 40/36, xấp xỉ 1,11/1. Nghiên cứu của Stefano và của Andras Fogarasi trên các nhóm bệnh nhân mắc động kinh cục bộ kháng thuốc cho thấy tỷ lệ nam/nữ dao động từ 1,04/1 đến 1,45/1.

4.1.2. Về tuổi khởi phát cơn giạt đầu tiên: 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.

4.1.3. Về thiếu sót thần kinh khu trú: 53,9%. bệnh nhân có thiếu sót thần kinh khu trú (một chi hay nửa người). Nghiên cứu của Stefano cho thấy tỷ lệ thiếu sót thần kinh 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%. 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. Tổn thương lan rộng nhiều thùy não là nhóm gây thiếu sót thần kinh khu trú nhiều nhất. Ngoài ra, phần lớn bệnh nhân của chúng ta 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 thần kinh khu trú.

4.1.4. Về tần số cơn động kinh theo các cấp độ: 68,4% bệnh nhân có cơn giật hàng ngày. Tỷ lệ này cũng tương đương 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 cũng như 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.

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

Trong phân loại cơn lâm sàng ban đầu có 7 kiểu cơn và phân loại hiện tại có 6 kiểu cơn khác nhau. 19,7% bệnh nhân có biến đổi phân loại cơn lâm sàng theo thời gian. Có tất cả 8 kiểu biến đổi cơn lâm sàng theo thời gian, trong đó kiểu biến đổi gặp nhiều nhất là chuyển từ cơn co thắt động kinh sang cơn mất trương lực: 4/15 bệnh nhân. Nghiên cứu của Susanne, Hans Juergen Huppertz và cộng sự (CHLB Đức) trên 120 bệnh nhân mắc động kinh cục bộ kháng thuốc cũng cho thấy ở giai đoạn khởi phát cơn có tới 11 phân loại cơn lâm sàng khác nhau và 52,5% bệnh nhân có biến đổi phân loại cơn lâm sàng sau này. Nghiên cứu của Yoshiyuki Hanaoka và cộng sự (Nhật Bản) cho thấy có 9,7% số bệnh nhân có biến đổi cơn lâm sàng theo thời gian.

Sự đa dạng 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 kỳ này đang tiếp diễn không ngừng: 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.

4.3. Hội chứng West và động kinh cục bộ kháng thuốc

7,9% bệnh nhân có phân loại ban đầu là hội chứng West (cơn co thắt động kinh). Nghiên cứu của Terra Bustamante và cộng sự (Brazil) trên 107 bệnh nhi mắc động kinh cục bộ kháng thuốc được phẫu thuật cho thấy 13,3% có biểu hiện lâm sàng là hội chứng West. Nghiên cứu của Georges Karvelas và cộng

sự (Phần Lan) trên 50 trẻ được chẩn đoán là hội chứng West triệu chứng cho thấy 14% có nguyên nhân là loạn sản vỏ não khu trú. Các nghiên cứu chuyên sâu về động kinh trẻ em đã chỉ ra rằng các dị tật do 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 ngạt chu sinh, nhiễm khuẩn hệ thần kinh trung ương đã được giải quyết tốt tại các nước phát triển.

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 cắt bỏ ổ loạn sản. Tuy nhiên, đây là một phẫu thuật phức tạp, đòi hỏi những thăm dò chuyên sâu như chụp PET não, ghi điện vỏ não trong phẫu thuật.

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

4.4. Động kinh cục bộ kháng thuốc với bất thường ĐNĐ lan tỏa hai bán cầu đồng đều

18,42% bệnh nhân có bất thường điện não lan tỏa đồng đều hai bán cầu, mặc dù tổn thương gây động kinh chỉ khu trú một bán cầu. Nghiên cứu của Ajay Gupta (Hoa Kỳ): tỷ lệ này 5,7% trong nhóm được phẫu thuật. Cơ chế gây bất thường điện não lan tỏa đồng đều hai bán cầu trong khi tổn thương gây động kinh chỉ khu trú một bán cầu: a/ Cơ chế mềm dẻo thần kinh quá mức hoặc kém thích nghi, b/ Cơ chế gây động kinh thứ phát, c/ Cơ chế đồng thì hai bên thứ phát.

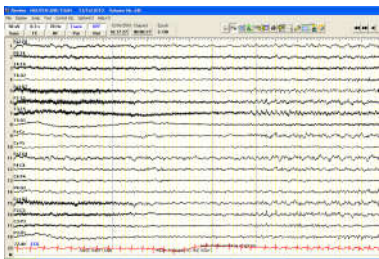
4.5. Đặc điểm lâm sàng của động kinh cục bộ kháng thuốc theo định khu giải phẫu

4.5.1. Động kinh với tổn thương khu trú thùy thái dương: 27,6% bệnh nhân có tổn thương khu trú tại thùy thái dương, là vị trí thường gặp nhất trong số các tổn thương đơn thùy. Nghiên cứu của Stefano (Ý), tỷ lệ này là 38%. Về lâm sàng, hàng đầu là cơn cục bộ toàn thể hóa thứ phát: 47,6%, tiếp theo là cơn cục bộ phức hợp: 19% nhưng có tới 14,3% bệnh nhân có biểu hiện là cơn mất trương lực. Ở người lớn, hàng đầu là cơn cục bộ phức hợp, tiếp theo là cơn cục bộ toàn thể hóa thứ phát. Về mô bệnh học, ở người lớn, tổn thương mô bệnh học chủ yếu là xơ hóa hồi hải mã Trong khi đó ở trẻ em, tổn thương mô bệnh học đa dạng hơn với tỷ lệ nổi trội là loạn sản vỏ não khu trú. Nghiên cứu

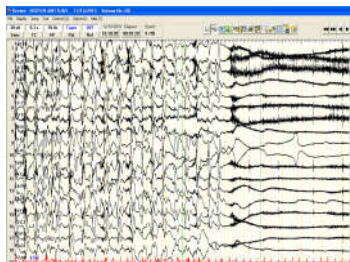
của chúng tôi: loạn sản vỏ não khu trú chiếm tỷ lệ 45,5% trong số 11 bệnh nhân động kinh thùy thái dương được phẫu thuật. Nghiên cứu của Prakash Kotagal, tỷ lệ này là 60%. Bên cạnh đó, động kinh do tổn thương khu trú thùy thái dương phần lớn có tiên lượng sau phẫu thuật tốt hơn so với các động kinh do tổn thương ngoài thùy thái dương và tổn thương nhiều thùy. Nghiên cứu của chúng tôi: 54,5% sau phẫu thuật hết giạt hoàn toàn. Tỷ lệ này trong nghiên cứu của Miserocchi và cộng sự (Ý) là 58,8%.

Bệnh án minh họa: 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. Khởi phát cơn giạt từ 8 tuổi, cơn cục bộ nửa người phải toàn thể hóa, tần suất từ 3 đến 7 cơn hàng tuần. Đã đổi thuốc kháng động kinh ba lần nhưng không đỡ kèm theo cháu có biểu hiện tăng động và rối loạn hành vi. Điện não video: 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 (hình 4.1). Sau đó, phóng lực nhịp đều-cao điện thế trong cơn lan rộng và dày đặc trên toàn bộ các kênh ghi ở cả hai bán cầu trong pha toàn thể hóa thứ phát (hình 4.2)

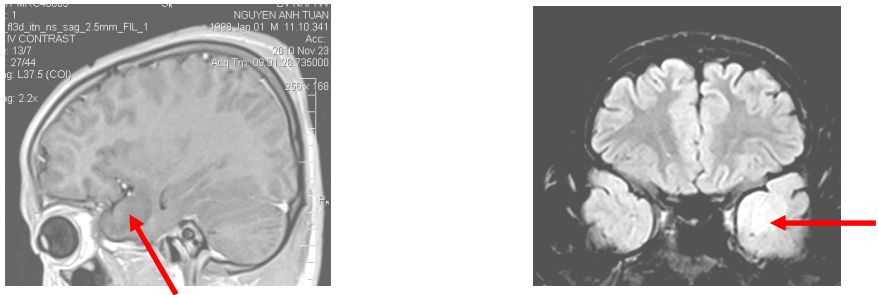


Hình 4.1: Điện não đầu cơn



Hình 4.2: Pha toàn thể hóa thứ phát

CHT 1.5 tesla: khối có tín hiệu bất thường với kích thước 15*24*26 mm khu trú ở phần trước trong của thùy thái dương trái (hình 4.3a và 4.3b).



Hình 4.3a và 4.3b: Tổn thương gây động kinh khu trú mặt trước-trong thùy thái dương trái

Bệnh nhân đã được phẫu thuật cắt bỏ bán phần trước thùy thái dương trái (11/2/2011). Mô bệnh học: u thần kinh biểu bì loạn sản phôi (DNET). Sau phẫu thuật, bệnh nhân hết hoàn toàn các cơn động kinh. Bệnh nhân đã đi học lại. Vào tháng 12 sau phẫu thuật, chỉ số phát triển tâm-vận động tăng thêm 9 so với trước phẫu thuật.

4.5.2. Động kinh với tổn thương khu trú thùy trán: 14,5% bệnh nhân có tổn thương khu trú tại thùy trán, đây là định khu giải phẫu đứng hàng thứ ba sau tổn thương lan rộng nhiều thùy và tổn thương thùy thái dương. 18,2% bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng là nhiều kiểu cơn khác nhau, 81,8% bệnh nhân có cơn giật ở mức hàng ngày. Nghiên cứu của Barry Sinclair D. và của András Fogarasi: 100% các bệnh nhân tổn thương thùy trán đều có cơn giật hàng ngày. Tiến triển sau phẫu thuật: 50% bệnh nhân (2/4) hết giật hoàn toàn và 50% còn lại giảm trên 50% mức độ cơn so với trước phẫu thuật.

4.5.3. Động kinh cục bộ kháng thuốc do loạn sản vỏ não khu trú

Trong số 27 bệnh nhân đã được phẫu thuật thì phân loại mô bệnh học gặp nhiều nhất là loạn sản vỏ não khu trú, chiếm tỷ lệ 55,6%. Tỷ lệ này trong nghiên cứu của Stefano là 57,7%. Các loạn sản vỏ não khu trú từ mức độ IIA trở lên có các đặc điểm sau trên CHT: Vỏ não dày lên hoặc mỏng đi, mờ ranh giới giữa chất xám vỏ não và chất trắng dưới vỏ, 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, 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 như trên CHT. Tuy nhiên, bệnh nhân sẽ có những biểu hiện ít nhiều gợi ý bản chất 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. Khi

này, cần chụp PET não. Trên phim chụp PET, vùng giảm chuyển hóa khu trú chính là vùng vỏ não bị loạn sản. Loạn sản vỏ não khu trú có đặc tính gây động kinh nội sinh với hai cơ chế chính sau: -Mất cân bằng giữa hệ thống dẫn truyền kích thích và ức chế thần kinh; -Hình thành mạng lưới kết nối sai lệch bên trong vùng vỏ não bị loạn sản. Khi ghi điện não trực tiếp tại vỏ não bị loạn sản, đã ghi nhận những phóng lực dạng động kinh cao thế điển hình cả trong và ngoài cơn.

4.5.4. Động kinh cục bộ kháng thuốc với CHT não bình thường

10,5% bệnh nhân không tìm thấy hình ảnh bất thường qua nhiều lần chụp CHT, kể cả CHT 1.5 tesla. Tỷ lệ này trong nghiên cứu của Stefano (Ý) là 4%. Các nghiên cứu 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. Khi này, vai trò của chụp cắt lớp với bức xạ positron (PET) sẽ mang tính quyết định phương diện chẩn đoán hình ảnh.

4.6. Một số yếu tố có liên quan đến động kinh cục bộ kháng thuốc, so sánh giữa nhóm bệnh và nhóm chứng

4.6.1. Tiền sử sản khoa

4.6.1.1. Mẹ sốt trong hai tháng đầu thời kì mang thai: Sự khác biệt giữa hai nhóm bệnh-chứng có ý nghĩa thống kê rõ rệt với $P = 0,03$; $OR = 5$.

4.6.1.2. Tiền sử đẻ non: Sự khác biệt giữa hai nhóm bệnh-chứng có ý nghĩa thống kê với $P = 0,041$; $OR = 2,1$. Nghiên cứu của Casey Trump, Kristina Sundquist trên 27953 người có tiền sử đẻ non so với nhóm số lượng tương đương có tiền sử đẻ thường đã cho thấy có mối tương quan rõ rệt giữa tiền sử đẻ non và nguy cơ mắc động kinh sau này.

4.6.2. Tiền sử bệnh tật

4.6.2.1. Xuất huyết nội sọ: Sự khác biệt giữa hai nhóm bệnh-chứng có ý nghĩa thống kê rõ rệt với $P = 0,005$; $OR = 11,4$. Có tới 90% bệnh nhân có tiền sử xuất huyết nội sọ sau này tổn thương não lan rộng nhiều thùy.

4.6.2.2. Sốt cao co giật phức hợp: Sự khác biệt giữa hai nhóm bệnh-chứng có ý nghĩa thống kê rõ rệt với $P = 0,005$; $OR = 11,4$.

4.6.2.3. Tiền sử từng mắc trạng thái động kinh: Sự khác biệt giữa hai nhóm bệnh-chứng có ý nghĩa thống kê rõ rệt với $P = 0,001$.

4.6.3. Chậm phát triển tâm-vận động

Sự khác biệt giữa hai nhóm bệnh-chứng có ý nghĩa thống kê rõ rệt với $P = 0,001$; $OR = 34,6$. Đây là yếu tố liên quan có tỷ suất chênh lớn nhất giữa hai nhóm.

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 nhận xét sau:

1. Đặc điểm lâm sàng của động kinh cục bộ kháng thuốc:

Tuổi trung bình: $82,8 \pm 52,2$ 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 kháng thuốc: 5 kiểu cơn, phổ biến nhất 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 chuyển từ cơn co thắt động kinh (hội chứng West) sang cơn mất trương lực; 26,3% bệnh nhân đã từng có ít nhất một đợt trạng thái động kinh; 68,4% bệnh nhân có tần số cơn giạt hàng ngày; 53,9% bệnh nhân có thiếu sót thần kinh khu trú; 80,3% bệnh nhân có chậm phát triển tâm-vận động.

2. Đặc điểm tổn thương não trên điện não và chẩn đoán hình ảnh

91,8% bệnh nhân có bất thường điện não, phổ biến nhất là bất thường khu trú một bán cầu: 38,2%; 19,7% có bất thường điện não lan tỏa hai bán cầu đồng đều. Trên chẩn đoán hình ảnh: 63,2% bệnh nhân có tổn thương não khu trú ở bán cầu trái; 36,8% ở bán cầu phải. Trên CHT não: 89,5% bệnh nhân có bất thường khu trú tại một bán cầu não, còn lại 10,5% không tìm thấy bất thường trên CHT. 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%). Trong nhóm không tìm thấy bất thường trên CHT (8 bệnh nhân) thì tổn thương thường gặp nhất là giảm chuyển hóa nhiều thùy não trên phim chụp PET: 62,5%. Định khu giải phẫu thường gặp nhất là tổn thương lan rộng nhiều thùy não (50%) và tổn thương khu trú thùy thái dương (27,6%).

Có 27/76 bệnh nhân thuộc nhóm bệnh được phẫu thuật cắt bỏ tổn thương não.

Mô bệnh học tổn thương não (nhóm được phẫu thuật): phổ biến nhất là loạn sản võ não khu trú: 59,3%.

Vào tháng thứ 12 sau phẫu thuật: 77,8% bệnh nhân hết cơn hoàn toàn hoặc giảm trên 50% mức độ cơn.

3. Một số yếu tố có liên quan, so sánh giữa nhóm bệnh và nhóm chứng

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; 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. Nhờ vậy, 27 bệnh nhân trong số này được phẫu thuật cắt bỏ tổn thương não gây động kinh cục bộ kháng thuốc. Sau phẫu thuật: phần lớn bệnh nhân đã hết cơn hoàn toàn hoặc giảm trên 50% mức độ cơn.
2. Lần đầu tiên, qua nghiên cứu này, đã xác nhận được rằng loạn sản võ não khu trú là tổn thương não phổ biến nhất trong động kinh cục bộ kháng thuốc ở trẻ em. Với các loạn sản võ não khu trú ở mức độ nhẹ (typ IA, IB): chụp CHT thường không tìm thấy tổn thương hoặc không đủ rõ. Khi này, chụp PET sẽ có tính quyết định về 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.

KIẾN NGHỊ

1. Với những bệnh nhân mắc động kinh nặng, kháng thuốc thực sự, mặc dù CHT bình thường hoặc không rõ ràng nhưng nếu có một vài dấu hiệu gợi ý khu trú trên lâm sàng hoặc ĐNĐ thì cần nghĩ đến khả năng là động kinh cục bộ và do đó nên được chụp PET để xác định chẩn đoán.
2. Nếu bệnh nhân đã được xác định chẩn đoán là động kinh cục bộ kháng thuốc và 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.

4. INTRODUCTION

5. Drug-resistant focal epilepsy is a complex group of neurological disorders that are characterized by persistent recurrent seizures that do not respond to anti-epileptic drugs (including multiple drug combinations) along with a focal epileptogenic lesion in one cerebral hemisphere.
6. Numerous studies have shown that in children, focal epilepsy accounts for 13 up to 20% of total cases of epilepsy.
7. Uncontrolled recurrent seizures will induce a lot of serious consequences:
8. -Cerebral hypoxia, falls causing dangerous injury; -Impairment of psychomotor development; -Secondary epileptogenesis that makes the disease worse and even less responsive to treatment; - Side effects of multiple anticonvulsants at high doses and prolonged duration etc...
9. Due to advances in diagnostic exploration and therapeutic interventions, more and more patients with drug-resistant focal epilepsy could benefit from surgical removal of epileptogenic lesion.
10. For patients with poorly controlled epilepsy, study of clinical manifestations and brain lesion in a longitudinal way will help answer following important questions: - Is this epilepsy focal or generalized? - Is it really drug-resistant? - Where is the epileptogenic lesion? - Is there any surgical indication?
11. In our country, there have been some studies on epilepsy in children over recent years, but these studies did not focus thoroughly on drug-resistant focal epilepsy.
12. Based on the above-mentioned facts, we conducted the study "**Clinical manifestations, cerebral lesion and factors related to drug-resistant focal epilepsy in children**", with three objectives:
 13. 1. *Description of clinical manifestations in children with drug-resistant focal epilepsy.*
 14. 2. *Analysis of epileptogenic lesion in children with drug-resistant focal epilepsy.*

15. *3. Initial description of some related factors in drug-resistant focal epilepsy.*

16.

17. Composition of the thesis

18. This thesis contains 145 pages: Introduction (3 pages), Chapter 1: Overview (37 pages), Chapter 2: Methods (18 pages), Chapter 3: Results (34 pages), Chapter 4: Discussion (45 pages), Conclusion (3 pages), Significant findings (1 page), Limitations (1 page) and Recommendations (1 page)

19.

20. Chapter 1: OVERVIEW

21. 1.1. Definition of drug-resistant focal epilepsy in children

22. Epilepsy with persistent recurrent seizures that do not respond to well-selected anti-epileptic drugs (including appropriate combinations of anti-epileptic drugs at high-doses) along with a focal epileptogenic lesion in one cerebral hemisphere.

23. 1.2. Some epidemiologic features of drug-resistant focal epilepsy

24. Partial seizures represent from 15 to about 40% of total epilepsy cases in the general population. In children, focal epilepsy accounts for 9 to 24% of the total cases with epilepsy.

25. 1.3. Criteria for determining drug-resistance epilepsy

26. Epilepsy is a very complex issue in medical study as well as in clinical practice, for the following reasons: - Epilepsy itself, including drug-resistant epilepsy, is a complex disease, with diverse causes and clinical manifestations and these ones may change over time, especially in children. There are a number of different factors that affect the severity of seizures in each individual patient, particularly over long term. Thus, there are many different criteria determining drug-resistance epilepsy, in which the criterion set up by the Task Force on drug-resistant epilepsy, International League Against Epilepsy in 2009, is the most widely accepted one: "failure of adequate trials of two tolerated and appropriately chosen and used AED schedules (whether as monotherapy or in combination) to achieve sustained seizure freedom"

27. 1.4. The causes of drug-resistant focal epilepsy in children

28. **1.4.1. Focal cortical dysplasia**
29. **1.4.2. Hippocampal sclerosis**
30. **1.4.3. Rasmussen encephalitis**
31. **1.4.4. Post-stroke sequelae**
32. **1.4.5. Central nervous system tumors**
33. **1.4.6. Sturge-Weber syndrome**
34. **1.5. Pathophysiological mechanisms in drug-resistant epilepsy**
35. - Structural and/or functional changes of neuronal transmembrane ion channels and neurotransmitter receptors (target molecular mechanisms); - The blocked transport of antiepileptic drugs to the target cell (transport mechanism); - The inert state of intracellular and extracellular proteins involved in the pharmacodynamic process of anti-epileptic drugs in the human body; - Structural changes of the brain and/or changes in the neural network (network mechanism).
36. **1.6. Related factors in drug-resistant seizures**
37. Early age at onset; High frequency of seizures at onset; The nature is symptomatic; Developmental delay; History of status epilepticus; Long-lasting epilepsy; Some particular abnormalities in electroencephalography such as interhemispheric voltage asymmetry, hypsarrhythmia, and background activity overwhelmed by epileptiform discharges.
38. **1.7. Electroencephalography in epilepsy and focal epilepsy**
39. Electroencephalography (EEG) plays a very important role in: - Diagnosis of epilepsy; - Diagnosis of epilepsy syndromes, type of epilepsy (focal or generalized); - Detection of subclinical seizures; - Assessing the effect of treatment.
40. **1.8. Magnetic resonance imaging (MRI):** MRI is the first-choice diagnostic imaging modality in epilepsy.
41. **1.9. Positron emission tomography (PET):** is indicated in severe epilepsy when MRI is normal or unclear.
42. **1.10. Treatment options in drug-resistant focal epilepsy**
43. **1.10.1. Antiepileptic medication:** Treatment with anti-epileptic medications is not only initial therapy but also remains basal and long-term treatment for all epilepsy cases, including drug-resistant epilepsy. Global consensus: The probability of seizure control with

medication will drop to a very low level after failure of three changes in anti-epileptic drugs.

44. **1.10.2. Surgical therapy:** Surgical resection of the abnormal areas of the brain that is producing seizures (epileptogenic lesion) or disconnects this abnormal area off from the surrounding healthy tissue. Surgery for epilepsy in children should be done soon once appropriate standards are met.
45. **Curative techniques:* Lesionectomy, lobar resection, multi-lobar resection, hemispherectomy.
46. **Palliative techniques:* - Multiple subpial transection; - Modified functional hemispherectomy.
- 47.

48. Chapter 2: PATIENTS AND METHODS

49. 2.1. Study subjects

50. Cases: Seventy six patients with drug-resistant focal epilepsy. Controls: Seventy six patients with drug-responsive focal epilepsy. Both groups were selected according to the 2009 International League Against Epilepsy standard:
51. ***Drug-resistant focal epilepsy:*** “failure of adequate trials of two tolerated and appropriately chosen and used AED schedules (whether as monotherapy or in combination) to achieve sustained seizure freedom, each trial at least 3 months, along with an epileptogenic lesion localized in one cerebral hemisphere, confirmed on MRI and/or PET scan.
52. ***Drug-responsive focal epilepsy:*** Epilepsy with focal characters clinically and/or electrically, in which the patient receiving the current AED regimen has been seizure-free for a minimum of three times the longest pre-intervention interseizure interval or 12 months, whichever is longer.
53. Exclusion criteria: Pseudo-resistance, other serious diseases combined, disagreement to participate in the study.

54. 2.2. Study sites

55. Outpatient clinic, Neurology Department, National Hospital of Pediatrics.
56. **2.3. Time frame**

57. -Starting the selection and taking the patient into the study from 1/1/2011.

-Stop selection: from 31/12/2014.

58. -Each patient was followed up for at least 12 months after being enrolled in the study.

59. 2.4. Study Methods

60. 2.4.1. Study Methods

61. Objective 1 and Objective 2: A prospective retrospective description combined with longitudinal follow-up. Objective 3: Case-control study, coupling rate was 1 by 1.

62. **2.4.2. Sample size:** Convenient sample size, due to the fact that drug-resistant epilepsy is a complex neurological disease.

63. 2.5. Steps

64. * Objectives 1 and 2

65. **2.5.1. History taking and clinical examination:** Data were filled into an unified medical form, focusing on the description of seizure semeiology. Assessment of psycho-motor development by battery of appropriate tests.

66. **2.5.2. Routine blood tests:** done at the Department of Hematology and Biochemistry, National Hospital of Pediatrics.

67. **2.5.3. EEG Monitoring:** Digital EEG was done at the EEG room. Video EEG at Epilepsy Monitoring Unit. Recording time was at least 120 minutes.

68. **2.5.4. Magnetic resonance imaging 1.5 tesla:** At the MRI Centre, Hanoi Heart Hospital with appropriate sequences for epilepsy.

69. **2.5.5. PET scan:** Cases with normal or not clear MRI underwent PET scan, at PET Center, Viet-Duc Hospital.

70. **2.5.6. Integration and correlation of clinical-EEG-Imaging data** during the process of diagnostic reasoning: to identify, localize epileptogenic lesion, based on which a surgical indication was considered for each patient.

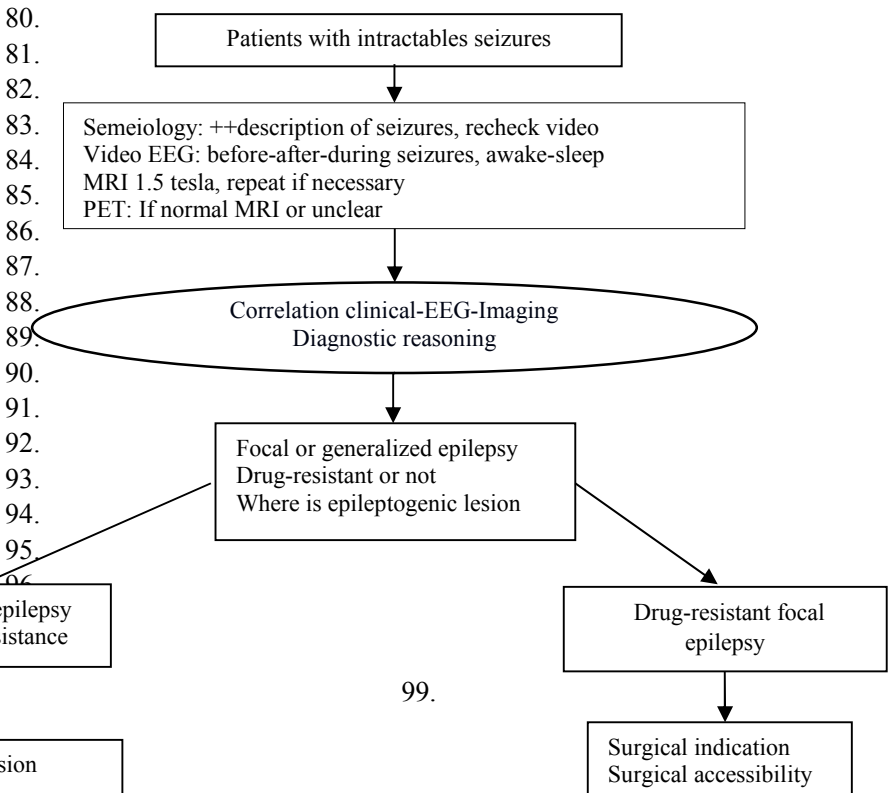
71. **2.5.7. Epilepsy surgery:** Selected cases will be included in the surgical group after careful and intensive discussion at the multi-disciplinary epilepsy conference. After surgery, two important

information were drawn: Histopathological type and postoperative outcome.

72. * Objective 3

73. Comparison of the differences between the case and control groups: history; some clinical factors: psycho-motor development, Focal neurological deficit, history of status epilepticus etc...
74. Then P and OR values were calculated, respectively.
75. For each patient in both groups: The data collection and follow-up and was 12 month-long since patient was enrolled in the study.
76. 2.6. Data processing: SPSS software version 16.0.
77. 2.7. Study ethics
78. Families of patients who voluntarily participated in the study, had regular follow-up and were advised on treatment solutions, especially surgical intervention. Personal information was confidential.

79. Study diagram



CHAPTER 3: RESULTS

100. **3.1. Clinical features of drug-resistant focal epilepsy in children**
101. **3.1.1. Epidemiological characteristics**
102. *3.1.1.1. Distribution by age group and sex:* The most common age was school age (over 6 years): 56.6%. Mean age was 82.8 ± 52.2 months. The ratio of male/female was $\approx 1.1/1$.
103. *3.1.1.2. History of obstetrics:* 21.1% of patients with abnormal history, most encountered are mothers having fever during the first two months of pregnancy.
104. *3.1.1.3 History of disease:* 32.9% of patients had history of central nervous system insults.
105. **3.1.2. Clinico-neurological features**
106. *3.1.2.1. Age at epilepsy onset:* The onset of the first seizure was as early as 2 days of age and at the latest was 12 years of age. The mean age at onset was 36 ± 33.4 months.
107. *3.1.2.2. Initial seizure type:* Partial seizure with 2nd generalisation: 39.5%; Simple partial: 22.4%; Atonic: 15.7%; Epileptic spasms (West syndrome) 7.9%; Complex partial: 5.3%; Multiple type: 9.2%.
108. *3.1.2.3. Current seizure type (confirmed drug-resistant):* Partial seizure with 2nd generalisation: 43.4%; Simple partial: 22.4%; Atonic: 18.4%; Multiple type: 10.5%. Complex partial: 5.3%.
109. *3.1.2.4. Frequency of seizures:* 68.4% of patients had daily seizures.

110. 3.1.2.5. Change of seizure semeiology over time

No: 77,6%

Yes: 22,4%



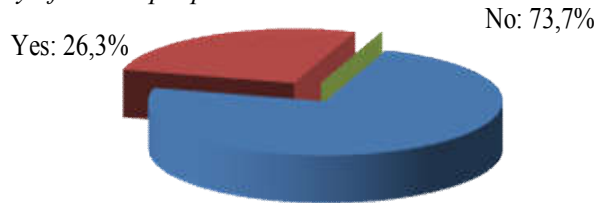
111. Graph 3.1: Change of seizure semeiology over time

112. Table 3.1: Patterns of seizure semeiology change over time

Patterns of seizure semeiology change over time		(%)
Initial semeiology	Current semeiology (confirmed drug-resistant)	
Epileptic spasms (West syndrome)	Atonic	4 (26,7)
Epileptic spasms (West syndrome)	Partial seizure with 2nd generalisation	2 (13,3)
Partial seizure with 2nd generalisation	Atonic	2 (13,3)
Atonic	Partial seizure with 2nd generalisation	2 (13,3)
Multiple seizure type	Partial seizure with 2nd generalisation	2 (13,3)
Tonic	Multiple seizure type	1 (7)
Multiple seizure type	Atonic	1 (7)
Undetermined	Partial seizure with 2nd generalisation	1 (7)
Total: 8 patterns		15 (100)

113. *Remark:* The most common pattern of seizure change was from epileptic spasms to atonic seizure: 4/15 patients, accounting for 26.7%.

114. *3.1.2.6. History of status epilepticus*



115.

Graph 3.2: History of status epilepticus

116. *Remarks:* 20/76 patients had at least one episode of status epilepticus accounting for 26.3%.

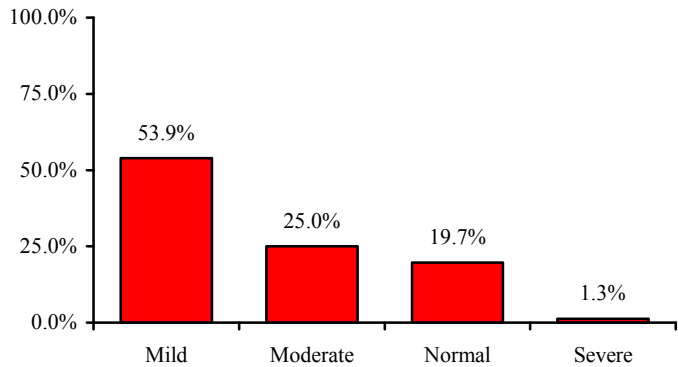
117. *3.1.2.7. Focal neurological deficit*

118. Table 3.2:

Focal neurological deficit	No of patients	%
Yes	41	53,9
No	35	46,1

119. *Remarks:* 41/76 patients had Focal neurological deficit, accounting for 53.9%.

120. *3.1.2.8. Psycho-motor status*



121.

122. Graph 3.3: Psycho-motor status

123. *Remarks:* 61/76 patients had from mild to severe psycho-motor delay, accounting for 80.3%.

124.

125. 3.2. Characteristics of focal epileptogenic lesion on EEG and on imaging

126. 3.2.1. EEG abnormalities

127. Table 3.3

EEG abnormalities	No of patients	%
Unihemispheric focal	29	38,2
Bi-hemispheric with sided predominance	26	34,2
Generalised	14	18,4
Normal	7	9,2
Total	76	100

128. *Remarks:* 69/76 patients had EEG abnormalities (91.8%). The most common was unihemispheric focal, accounting for 38.2%. However, 18.4% had generalised EEG abnormalities.

129. Some EEG illustrations

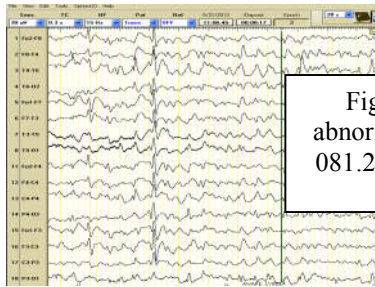


Figure 3.1: Generalised EEG abnormalities (Patient VMD, code: 081.205.74, left parietal dysplasia)

130.
131.

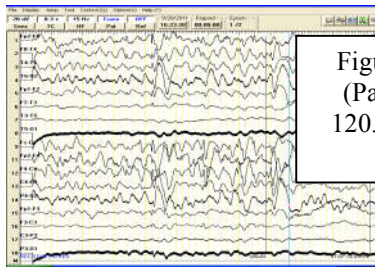


Figure 3.2: Unihemispheric focal (Patient HPL, 5 years old, code: 120.171.769, left-sided multilobar lesion)

132.
133.
134.

3.2.2. Hemispheric lateralisation of focal epileptogenic lesion on MRI or PET

Left: 63,2%

Right: 36,8%

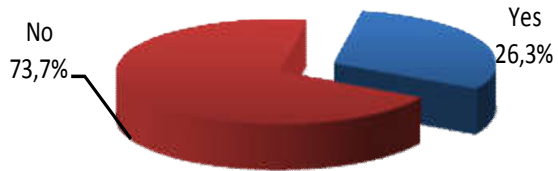


135.

136. Graph 3.4: Hemispheric lateralisation of focal epileptogenic lesion on MRI or PET

137. *Remark: 48/76 patients had epileptogenic lesion on the left hemisphere, accounting for 63.2%; the remaining 36.8% was on the right hemisphere*

138. **3.2.3. Progressive tissue atrophy on MRI**



139.

140. Graph 3.5: Progressive tissue atrophy on MRI

141. *Remarks: 20/76 patients had progressive atrophy of brain tissue on MRI, accounting for 26.3%.*

142. **3.2.4. Characters of focal epileptogenic lesion on MRI or PET**

143. **3.2.4.1. Characters of focal epileptogenic lesion on MRI**

144.

145.

146.

147.

148.

Table 3.4

<i>Epileptogenic lesion</i>	N° of patients	%
Focal cortical dysplasia	21	27,6
Multilobar atrophy	19	25
Tumour	9	11,8
Hemimegalencephaly	8	10,5
Hippocampal sclerosis	6	7,9
Unilobar atrophy	4	5,3
Multiple lesion	1	1,3
Normal	8	10,5

o	76	100
---	----	-----

149. *Remark:* 68/76 patients had abnormalities on MRI, accounting for 89.5%. The two most common types of lesions were focal cortical dysplasia (21/76 patients), accounting for 27.6% and multilobar atrophy (19/76), accounting for 25%. In 10.5% of patients (8/76) no lesions were found on MRI.

150. 3.2.4.2. *Characters of epileptogenic lesion on MRI in surgical group*

151. Table 3.5: Characters of epileptogenic lesion on MRI in surgical group (27 patients)

Characters of epileptogenic lesion on MRI	No of patients	%
Focal cortical dysplasia	12	44,4
Multilobar atrophy	4	14,8
Tumour	4	14,8
Hemimegalencephaly	4	14,8
Hippocampal sclerosis	1	3,7
Normal	2	7,4
Total	27	100

152. *Remarks:* The most common lesion was abnormalities of focal cortical dysplasia (44,4%). In particular, two patients, although with normal MRI, still had surgical resection of their epileptogenic lesion confirmed on PET scan: VMD, code: 081.205.74 and DTL, code: 100.362.37. Both had left parietal lesion and had good outcome after surgery

153.

154. Some MRI illustrations

155.
156.



157.

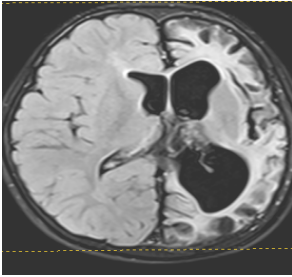
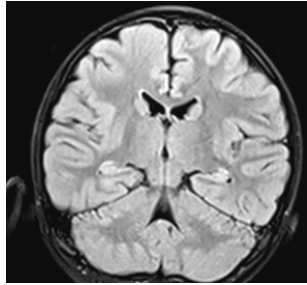
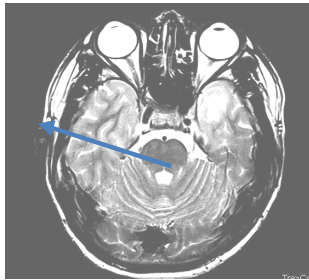


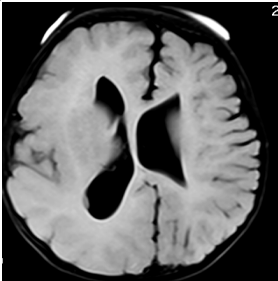
Figure 3.3: Focal cortical dysplasia over right-sided superior frontal gyrus

Figure 3.4: Multilobar atrophy

158.



161.



162.
Figure 3.5: Tumour left-sided anterior temporal lobe

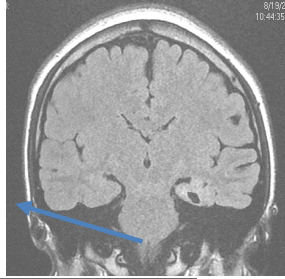


Figure 3.6: Right-sided hemimegalencephaly



165.

Figure 3.7: Left-sided hippocampal sclerosis

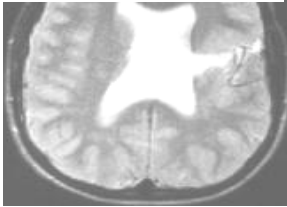


Figure 3.8: Multiple lesion

166.

167.

168. 3.2.4.4. Characters of epileptogenic lesion on PET scan in normal-MRI group

169. Table 3.6

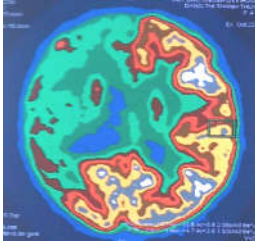
Characteristics on PET	No of patients	%
Multilobar hypometabolism	5	62,5
Parietal hypometabolism	3	37,5
Total	8	100

170. *Remark:* In the normal-MRI group, the most common lesion was multilobar hypometabolism on PET: 5/8 patients, accounting for 62.5%.

171. **Some illustrations on PET**

172.

173.



174

Figure 3.9: Left parietal hypometabolism

177.

178. 3.2.4.5. Anatomical location on MRI or PET of focal epileptogenic lesion

179. Table 3.7

Anatomical location	No of patients	%
Multilobar	38	50
Temporal	21	27,63
Frontal	11	14,47
Parietal	6	7,89
Total	76	100

180. *Remark:* The most common anatomical location was multilobar (38/76 patients), accounting for 50%.**181. 3.3. Histopathological features of epileptogenic lesion**

182. Of the 76 patients with drug-resistant focal epilepsy, 27 underwent resective surgery.

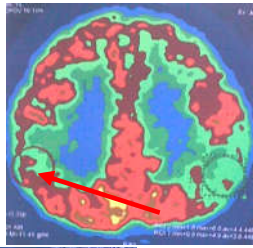
183. At the 12th month after surgery: 77.8% of patients (21/27) were seizure-free or improved by more than 50%.

Figure 3.10: Multilobar hypometabolism

184. Table 3.8

Histopathology	No of patients	%
Focal cortical dysplasia	16	59,3
Benign tumour	5	18,5
Rasmussen encephalitis	3	11,1
Hippocampal sclerosis	1	3,7
Tissue degenerescence/infarct	1	3,7
Not clear	1	3,7
Total	27	100

185. *Remark:* The most common histopathological type was focal cortical dysplasia, accounting for 59.3% (16/27 patients)

186. 3.5. Related factors in drug-resistant focal epilepsy, comparison between case and control group

187. Table 3.9: Age distribution and gender, comparison between case and control group

Age group	Cases		Controls		P
	Male	Female	Male	Female	
Under 24 months	5	4	3	4	0,226
From 24 months to 6 years	11	13	14	17	0,090
Above 6 years	24	19	28	10	0,26

188. *Remark:* Distribution of age group and sex between two groups did not differ with statistical significance, P values being > 0,05.

189.

190. Table 3.10: Related factors with statistical significance ($P < 0,05$), comparison between cases and controls

Factors	Cases		Controls		OR (CI 95%)	P
	N	%	N	%		
Maternal fever during 1st two months	9	11,8	2	2,6	4,97 (1,04-23,83)	0,03
Hx of intracranial bleeding	10	13,2	1	1,3	11,4 (1,42-91,15)	0,005
Hx of complex febrile seizure	10	13,2	1	1,3	11,4 (1,42-91,15)	0,005
Hx of SE	20	26,6	0	0	—	0,001
Age onset under 12 months	31	40,8	7	9,2	6,8 (2,76-16,74)	0,0001
Semeiology change	17	22,4	2	2,6	10,7 (2,37-47,99)	0,0001
Epileptic spasms	6	7,9	0	0	(-)	0,014
Psycho-motor delay	61	80,2	8	10,5	34,6 (13,7-87,2)	0,001
Focal neurological deficit	41	53,9	3	3,9	28,5 (8,25-98,46)	0,0001

(Abbreviations: Hx: Past history, SE: status epilepticus, OR: odd ratio, CI: confidence interval)

Remark: Psycho-motor delay was the factor having the biggest odd ratio (OR=34,6) between two groups

Table 3.11: Multivariate regression model with dependent variable chosen as “Psycho-motor delay”

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	Collinearity Statistics	
	B	Std. Error	Beta			Tolerance	VIF
(Constant)	5.363	1.509		3.555	.001		

Maternal fever during 1st 2 months of pregnancy	.045	.335	.018	.136	.893	.681	1.469
Hx of intracranial bleeding	-.636	.423	-.182	-1.503	.137	.842	1.187
Hx of complex febrile seizure	-.636	.423	-.182	-1.503	.137	.842	1.187
Hx of SE	-.182	.102	-.201	-1.778	.080	.968	1.033
Age at onset under 12 months	-.420	.181	-.305	-2.326	.023	.719	1.390
Semeiology change	.181	.147	.176	1.232	.222	.603	1.657
Epileptic spasms	-.352	.237	-.239	-1.488	.141	.481	2.078

191. *Remark:* In the table above, only the factor "Age onset under 12 months" had P value = 0,023 (<0,05). Thus, this was a statistically significant independent factor in the model. Other factors had P> 0.05 and therefore were not statistically significant.
192. Multivariate regression models with the remainder selected as the dependent variables all gave the value of P> 0,05, therefore not statistically significant and not shown here.

193. CHAPTER 4: DISCUSSION

194. **4.1. Some epidemiologico-clinical characteristics**
195. **4.1.1. Distribution by sex:** Male/female ratio ~ 1,11/1 (40/36). Studies by Stefano and Andras Fogarasi in pediatric patients with drug-resistant focal epilepsy showed that the male/female ratio ranged from 1,04 to 1,45/1.
196. **4.1.2. Age at epilepsy onset:** The mean age at first seizure onset was 33,65 months, ranging from as early as 2 days of age to 12 years of age at the latest. Our data on the age at epilepsy onset were comparable with data reported by Stefano et al. In their group, the mean age at epilepsy onset was 37,2 months, which was quite close to the 33,65 month value in our study. The earliest and oldest age at onset in Stefano's study was under 1 month and 15 years, respectively.
197. **4.1.3. Focal neurological deficit:** 53,9% of patients had more or less Focal neurological deficit. In Stefano's series of 113 pediatric patients, this rate was much lower, at 16,8%. This difference was due

to the fact that of our 76 patients, the proportion of multilobar lesions was as high as 50%. Meanwhile, the ratio in Stefano's series was 30,1%, and no case of multilobar lesion with past history of intracranial bleeding was reported. The widespread damage to brain tissue correlated with the severity of Focal neurological deficit. In addition, many of our patients were not well diagnosed and treated early enough in comparison with patients in developed countries. Therefore, this fact quite contributed to the increased rate of Focal neurological deficit among our patients.

198. **4.1.4. The frequency of seizures:** 68,4% of patients having daily seizures, this ratio was similar to Stefano's study at 57,52%. Frequency of daily seizures indicated the severity of the disease. The longer the repeated episodes of seizures endure, the more detrimental effects there are on the development and normal maturation of the patient's brain. Besides, repeated episodes of seizures take part also in the process of secondary epileptogenesis. This is one of the main reasons for the current global consensus: epilepsy surgery needs to be carried out soon if really indicated.

199. **4.2. Effects of age and change in seizure semeiology during the course of disease in children with drug-resistant focal epilepsy**

200. At the onset of disease there were seven seizure types. Later, at the confirmed drug-resistant phase, there were six different seizure types. 19,7% of patients had change in seizure semeiology during the course of disease. There were eight patterns of change in seizure semeiology, among which the most common pattern was the transition from epileptic spasms to atonic seizure: 4/15 patients. Studies by Susanne et al. in a group of 120 patients with focal epilepsy showed that at the onset of disease, there were 11 different seizure types and 52,5% of patients had change in seizure semeiology over time. Besides, study by Yoshiyuki Hanaoka et al. (Japan) reported that 9,7% of patients had semeiology change over time.

201. The heterogeneity and semeiology change over time could be explained by the neurophysiological developmental characteristics in the central nervous system during infancy: process of myelinization is

still going and not yet fixed along with changes in dendritic branching, maturation of the dendritic cells as well as changes in the synaptogenesis both in quantity and quality.

202. 4.3. West syndrome in focal epilepsy

203. 7,9% of patients had initial manifestation as West syndrome (epileptic spasms). Study of Terra Bustamante et al. (Brazil) of 107 patients with drug-resistant focal epilepsy showed that 13,3% had clinical manifestation as West syndrome. Georges Karvelas et al. (Finland) in a study of 50 children diagnosed with West syndrome showed that 14% of these patients had focal cortical dysplasia as the cause. In-depth studies of childhood epilepsy have revealed that developmental malformations of brain cortex, including focal cortical dysplasia, are now the main causes of West syndrome, since previous causes of West syndrome such as perinatal asphyxia, sequelae of central nervous system infections had much decreased in developed countries.

204. This finding is significant in the regard that if West syndrome is due to focal cortical dysplasia, then epilepsy could be cured by resective surgery. However, this surgery should require specialised explorations such as brain PET scan, intraoperative electrocorticography.

205. Thus, in the 2017 classification of seizure types proposed by the International League Against Epilepsy, epileptic spasms (West syndrome) are present in all three major groups: Epilepsy with focal onset, epilepsy with generalised onset and epilepsy with onset undetermined as focal or generalised.

206. 4.4. Drug-resistant focal epilepsy with generalised EEG abnormalities

207. 18,42% of patients in our group had generalised EEG abnormalities, although their epileptogenic lesion was focalised in one cerebral hemisphere.

208. In the study of Ajay Gupta et al. (USA), this rate was 5,7% in surgically treated group with focal epilepsy. Generalised EEG abnormalities in focal epileptogenic lesions are due to three

mechanisms: a/Excessive or maladaptive neural plasticity; b/ Secondary epileptogenesis; c/ Secondary bilateral synchrony.

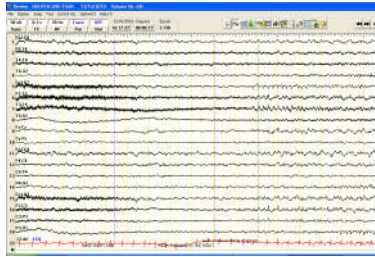
209. 4.5. Clinical features of drug-resistant focal epilepsy by anatomical location

210. **4.5.1. Epilepsy with temporal lobe lesion:** 27,6% of patients had lesion located in temporal lobe. This site was the most common subgroup in unilobar lesional group. Study of Stefano et al. (Italy) gave similar finding with this rate being 38%. Regarding semeiology, partial seizure with secondary generalisation: 47,6%, followed by complex partial seizure: 19%. However, up to 14,3% of patients had atonic seizure. Meanwhile, in adults, the most common manifestation remains complex partial seizure, followed by partial seizure with secondary generalisation. Regarding histopathology, in adult patients, the main type is hippocampal sclerosis. While in pediatric patients, the histopathological lesions are much more diversified with predominance of focal cortical dysplasia. In our study: focal cortical dysplasia accounted for 45,5% among 11 patients who underwent temporal lobe surgery. This ratio was 60% in Prakash Kotagal's series of pediatric patients undergoing temporal resection. In addition, temporal lobe epilepsy has usually better prognosis after surgery than extra-temporal and multilobar lesions. In our study: 54,5% of patient became seizure-free postoperatively. This proportion in the series of Misericchi et al. (Italy) was 58,8%.

211. Case report: drug-resistant focal epilepsy due to temporal lobe lesion

212. Patient, N.A.T., a boy, 12 years old, code: 102.835.55. Age at onset: 8 years old, partial seizure with secondary generalisation, frequency ranging from 3 to 7 seizures per week. Three anti-epileptic medications had been tried without efficacy. The patient had associated hyperactivity and attention deficit disorder. EEG video monitoring: Ictal discharges first appeared over F3-C3 and T3-T5 electrodes and rapidly spread to Fp1-F7 (Figure 4.1). Afterwards, high-voltage rhythmic discharges propagated intensely over all channels of both hemispheres during the secondary generalisation phase (Figure 4.2).

213.

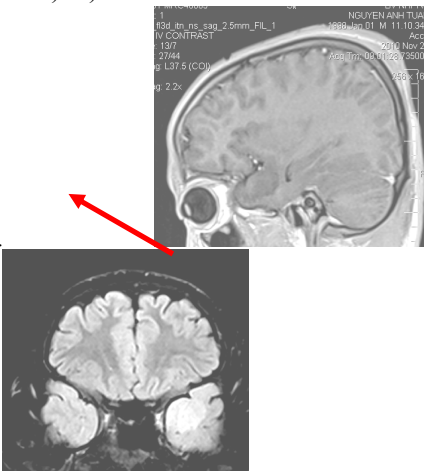


214. Figure 4.1: EEG at focal onset
generalisation phase

Figure 4.2: 2nd

215. MRI 1.5 tesla: Mass with abnormal signals, size 15*24*26 mm localized in the anterior part of left temporal lobe (figure 4.3a and 4.3b) .2)

216.



217. Figure 4.3a and 4.3b: Epileptogenic lesion localized at anterior part of left temporal lobe

218. A left anterior temporal lobectomy was performed on 11th February, 2011. Histopathological findings: Dysembryoplastic neuroepithelial tumour (DNET). The patient became seizure-free postoperatively. Then he could return to school again. At 12th month after surgery, his psycho-motor index increased by 9 points compared to preoperative level.
219. **4.5.2. Epilepsy with frontal lobe lesion:** 14,5% of our patients had frontal lesion. Frontal lesion was the third most common location after multi-lobar and temporal lesions. Regarding semeiology: 18,2% of patients had multiple seizure types and 81,8% of patients had daily seizures. Studies by Barry Sinclair D. and András Fogarasi: 100% patients with frontal lobar epilepsy had seizures every day. Regarding postoperative outcome: 50% of our patients (2/4) became seizure-free and the remaining 50% improved by more than 50%.
220. **4.5.3. Drug-resistant focal epilepsy due to focal cortical dysplasia:** Of the 27 patients who underwent surgery, the most common histopathologic finding was focal cortical dysplasia, accounting for 55,6%. This figure in Stefano's study was quite similar at 57,7%. Focal cortical dysplasia subtypes IIA or IIB have following features on MRI: Focal thickened or thinned cortex, blurred gray-white matter junction, increased signal on T2 and FLAIR in the cortico-subcortical region, sometimes resulting in band-like contrast enhancement directed towards the lateral ventricle, sometimes with subtle focal atrophy.
221. With milder focal cortical dysplasias (subtypes IA, IB), the majority of cases had no apparent and specific changes on MRI. However, patients will demonstrate more or less focal characters such as recurrent seizures with focal onset, Focal neurological deficit and focal EEG abnormalities. At this point, a PET scan is needed. On PET scan, basically, the hypometabolic area corresponds to focal cortical dysplasia. The dysplastic cortical tissue has endogenous epileptogenicity due to two mechanisms: - Imbalance between the excitatory and inhibitory neuro-transmission; - Aberrant neural network inside the area of dysplasia. When recording EEG directly on

the dysplastic cortex, a lots of epileptiform discharges were seen both ictally and interictally.

222. 4.5.4. Drug-resistant focal epilepsy with normal brain MRI

223. 10,5% of our patients did not have any abnormalities through multiple MRI scans, including the 1.5-tesla MRIs. This rate in the study of Stefano (Italy) was 4%. Studies of epilepsy due to focal cortical dysplasia have shown that the majority of milder subtypes of focal cortical dysplasia (type IA, IB) are virtually undetectable on MRI scans or there are only some doubtful changes. In this situation, the role of positron emission tomography (PET) will be crucial in terms of diagnostic imaging.

224. 4.9. Factors related to drug-resistant focal epilepsy, comparison between case and control group

225. 4.9.1. History of obstetrics

226. 4.9.1.1. *Maternal fever during the first two months of pregnancy*: The difference between the two groups was statistically significant with $P = 0,03$; $OR = 5$.

227. 4.9.1.2. *Preterm birth*: The difference between the two groups was statistically significant with $P = 0,041$; $OR = 2.1$. Study of Casey Trump and Kristina Sundquist among 27953 subjects having had preterm births compared to a group of 27953 subjects with a history of normal births showed a significant correlation between preterm birth and the risk of subsequent epilepsy.

228. 4.9.2. History of illness

229. 4.9.2.1. *Intracranial hemorrhage*: The difference between the two groups was statistically significant with $P = 0,005$; $OR = 11,4$. Up to 90% of patients with a history of intracranial haemorrhage later had extensive brain lesions.

230. 4.9.2.2. *Complex febrile seizure*: The difference between the two groups was statistically significant with $P = 0,005$; $OR = 11,4$.

231. 4.9.2.3. *History of status epilepticus*: The difference between the two groups was statistically significant with $P = 0,001$.

232. 4.9.3. Psycho-motor delay

233. The difference between the two groups was statistically significant with $P = 0,001$; $OR = 34,6$. This was the most relevant factor having the biggest OR value between the two groups.

234. CONCLUSION

235. In a study of 76 patients with drug-resistant focal epilepsy (case group) and 76 patients with drug-responsive focal epilepsy (control group) from January 2011 to December 2014 at National Hospital of Pediatrics, we drew following remarks:

236. 1. Clinical features of drug-resistant focal epilepsy:

237. Mean age: $82,8 \pm 52,2$ months (minimum: 9 months, maximum: 17 years). Mean age at epilepsy onset: $36 \pm 33,4$ months (the earliest: 2 days, the latest: 12 years of age). Initial semeiology: 6 seizure types, the most common was partial seizure with 2nd generalization: 39,5%. Current semeiology (confirmed drug-resistant): 5 seizure types. The most frequent type was also partial seizure with 2nd generalization: 43,4%. Besides, 22,4% of patients had semeiology change over time. The most common type of semeiology change was the transition from epileptic spasms (West syndrome) to atonic seizure; 26,3% of patients had at least one episode of status epilepticus; 68,4% of patients had daily seizures; 53,9% of patients had Focal neurological deficit; 80,3% of patients had psycho-motor delay.

238. 2. Characters of brain lesion on EEG and on imaging

91,8% of patients had EEG abnormalities, the most common being unihemispheric focal: 38,2%; And 19,7% had generalised EEG abnormalities. On imaging: 63,2% of patients had cerebral lesion localized in the left had focal abnormalities, while the remaining 10,5% had normal MRI. The two most common types of lesions on MRI were abnormalities of focal cortical dysplasia (30,9%) and multilobar atrophy (27,9%). In the group of normal MRI (8 patients), the most common lesion was multilobar hypometabolism on PET scan: 62,5%. The most common anatomical location was multilobar (50%), followed by temporal (27,6%). Histopathology in surgical group: the most common type was focal cortical dysplasia: 59,3%;

followed by benign tumour: 18,5%; Rasmussen encephalitis: 11,1%; hippocampal sclerosis: 3,7%; tissue degeneration-infarct: 3,7%.

239. At the 12th month after surgery: 77,8% of patients (21/27) were seizure-free or improved by more than 50%.

240. **3. Some related factors, compared between cases and controls**

There were statistically significant differences ($P < 0,05$) between case and control groups about the following factors: Maternal fever during the first two months of pregnancy; Prematurity; History of intracranial hemorrhage; History of complex febrile seizure; History of status epilepticus; Psycho-motor delay; Focal neurological deficit; Age at onset less than 12 months; Change of seizure semeiology over time; History of infantile spasms.

241. SIGNIFICANT FINDINGS OF THE STUDY

242. 1. For the first time, this is an in-depth study on 76 patients suffering from drug-resistant focal epilepsy with clinical, EEG and imaging longitudinal approach in the aim to have precise diagnosis and appropriate treatment over a 1-year period. As a result, 27 of these patients had undergone surgery. After surgery: Most patients became seizure-free or improved by more than 50%.

243. 2. Cerebral lesions causing drug-resistant focal epilepsy in children: focal cortical dysplasia, benign tumours, Rasmussen encephalitis, hippocampal sclerosis, tissue degeneration-infarct. Among those ones, focal cortical dysplasia is the most common cause. With milder subtypes of focal cortical dysplasia (type IA, IB): MRI usually does not show visible lesions or the lesions are not sufficiently clear. In this situation, PET scan will be critical in terms of diagnostic imaging. These findings are quite consistent with most studies throughout the world in the field of drug-resistance epilepsy and epilepsy surgery.

244. RECOMMENDATIONS

245. 1. For patients with severe epilepsy, true drug-resistant, if there are some signs or symptoms suggestive of focal nature, although EEG and/or MRI is normal or unclear, then a PET scan should be done to find out a possible focal epileptogenic lesion.

246. 2. If the patient has been diagnosed as drug-resistant focal epilepsy, cerebral lesion on MRI and/or PET is consistent with clinical semeology and EEG abnormalities and is surgically accessible, then surgery should be performed soon. With these cases, surgery has not only curative or palliative effect but also helps the patients recover from psycho-motor delay due to epilepsy.