

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ BIẾN THỂ GENE
SCN1A rs3812718 Ở TRẺ EM MẮC ĐỘNG KINH KHÁNG THUỐC
TẠI VIỆT NAM

Hồ Đăng Mười¹, Nguyễn Đăng Tôn², Nhữ Đình Sơn³, Nguyễn Đức Thuận^{3}*

Tóm tắt

Mục tiêu: Mô tả và phân tích đặc điểm lâm sàng và biến thể gene *SCN1A* rs3812718, đồng thời, xác định các yếu tố nguy cơ dẫn đến tình trạng kháng thuốc động kinh ở trẻ em. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 200 bệnh nhân (BN) động kinh điều trị tại Khoa Thần kinh, Bệnh viện Nhi Trung ương và Khoa Thần kinh, Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An trong giai đoạn 2 năm từ năm 2021 - 2023. Dựa theo tiêu chuẩn của ILAE 2014, các BN được phân thành 2 nhóm: 100 BN động kinh kháng thuốc và 100 BN động kinh đáp ứng thuốc. **Kết quả:** Các yếu tố nguy cơ dẫn đến tình trạng kháng thuốc động kinh gồm tiền sử co giật sơ sinh ($p = 0,05$), tiền sử co giật do sốt ($p = 0,05$), tiền sử trạng thái động kinh ($p = 0,002$), chậm phát triển tâm thần vận động ($p = 0,03$), điện não đồ (ĐNĐ) có sóng bất thường ($p = 0,04$) và hình ảnh cộng hưởng từ (MRI) sọ não bất thường ($p = 0,04$). sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm BN về biến thể gene *SCN1A* rs3812718 ($p < 0,05$). **Kết luận:** Đặc điểm lâm sàng gồm tiền sử co giật sơ sinh, tiền sử co giật do sốt, có trạng thái động kinh, chậm phát triển tâm thần - vận động, bất thường ĐNĐ và MRI não là yếu tố nguy cơ dẫn đến tình trạng động kinh kháng thuốc ở trẻ em. Biến thể gene *SCN1A* rs3812718 có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm động kinh kháng thuốc so với nhóm đáp ứng thuốc ($p < 0,05$).

Từ khóa: Trẻ em; Động kinh; Động kinh kháng thuốc; Biến thể gene *SCN1A* rs3812718.

¹Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An

²Phòng Nghiên cứu Gen, Viện Hàn lâm Khoa học và Công Nghệ Việt Nam

³Bộ môn - Khoa Thần kinh, Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Đức Thuận (thuanneuro82@gmail.com)

Ngày nhận bài: 09/12/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 10/01/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50si1.1127>

RESEARCH ON CLINICAL CHARACTERISTICS AND *SCN1A* rs3812718 GENE VARIANTS IN CHILDREN WITH DRUG-RESISTANT EPILEPSY IN VIETNAM

Abstract

Objectives: To describe and analyze clinical characteristics and *SCN1A* rs3812718 gene variants and identify risk factors leading to drug-resistant epilepsy in children. **Method:** A cross-sectional descriptive study was conducted on 200 epilepsy patients treated at the Department of Neurology, National Children's Hospital and the Department of Neurology, Nghe An Obstetrics and Pediatrics Hospital during the 2-year period from 2021 to 2023. Based on ILAE 2010 criteria, the patients were divided into 2 groups: 100 drug-resistant epilepsy patients and 100 drug-responsive epilepsy patients. **Results:** Risk factors leading to antiepileptic drug resistance included history of neonatal seizures ($p = 0.05$), history of febrile seizures ($p = 0.05$), history of status epilepticus ($p = 0.002$), psychomotor retardation ($p = 0.03$), abnormal electrocardiogram waves ($p = 0.04$), and abnormal brain MRI images ($p = 0.04$). There was a statistically significant difference between the 2 groups in the *SCN1A* rs3812718 gene variant ($p < 0.05$). **Conclusion:** Clinical features, including a history of neonatal seizures, history of febrile seizures, status epilepticus, psychomotor retardation, electrocardiogram, and brain MRI abnormalities, are risk factors for drug-resistant epilepsy in children. The *SCN1A* rs3812718 gene variant has a statistically significant difference between the drug-resistant epilepsy group and the drug-responsive group ($p < 0.05$).

Keywords: Children; Epilepsy; Drug-resistant epilepsy; *SCN1A* rs3812718 gene variant.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Động kinh là một trong những bệnh lý phổ biến và thường gặp trong lĩnh vực thần kinh học. Động kinh kháng thuốc chiếm khoảng 1/3 tổng số ca động kinh chung và được coi là một thách thức lớn cho các nhà nghiên cứu cũng như bác sĩ lâm sàng trong việc xác định nguyên nhân và đưa ra lựa chọn phương pháp điều trị hiệu quả nhất [1, 2].

Theo định nghĩa của ILAE 2010, động kinh kháng thuốc được xác định điều trị bằng hai thuốc chống động kinh phù hợp không mang lại hiệu quả và không gây ra tác dụng phụ [3]. Các yếu tố hội chứng động kinh như tuổi khởi phát sớm (< 1 tuổi), tần suất cơn co giật hoặc bất thường MRI não, chậm phát triển tâm thần vận động được các nghiên cứu báo cáo có liên quan đến động kinh

kháng thuốc [5, 6]. Ngoài ra, bất thường di truyền đặc biệt là một số gene liên quan đến dược động học của thuốc [8]. *SCN1A* là gene được nhắc đến nhiều do liên quan với tình trạng kháng thuốc kháng động kinh [9]. Hiện nay, tại Việt Nam, kháng thuốc động kinh ngày càng nhận được nhiều sự quan tâm, đã có một số nghiên cứu thực hiện trên cả người lớn và trẻ em về vấn đề này, cũng như phân tích chuyên sâu về cơ chế bệnh và nguyên nhân cấp độ di truyền [8]. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm: *Mô tả và phân tích đặc điểm lâm sàng và biến thể gene SCN1A rs3812718, đồng thời, xác định các yếu tố nguy cơ dẫn đến tình trạng kháng thuốc động kinh ở trẻ em.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

200 BN được phân thành 2 nhóm: 100 BN động kinh kháng thuốc và 100 BN động kinh đáp ứng thuốc điều trị tại Khoa Thần kinh của Bệnh viện Nhi Trung ương và Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An trong giai đoạn từ năm 2021 - 2023.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn*: Trẻ được chẩn đoán động kinh và dựa theo tiêu chuẩn ILAE 2014, phân loại nhóm động kinh đáp ứng thuốc, nhóm động kinh kháng thuốc.

* *Tiêu chuẩn loại trừ*: Trẻ mắc động kinh xác định được các nguyên nhân

mắc phải (tổn thương não giai đoạn chu sinh, nhiễm trùng thần kinh, chấn thương sọ não), nguyên nhân tự miễn hay nguyên nhân chuyển hóa.

* *Thiết bị nghiên cứu*: Sử dụng máy ghi ĐNĐ (Hãng Nihon Kohden, Nhật Bản) với hệ kỹ thuật số tối thiểu 21 kênh ghi, đi kèm các điện cực phụ trợ và điện cực trước tim. Máy chụp MRI độ phân giải tối thiểu là 1,5 Tesla và theo các chuỗi xung dành riêng cho đánh giá tổn thương não gây động kinh và ít nhất 3 chuỗi xung cơ bản trên 3 mặt cắt. Hóa chất và thiết bị phục vụ cho phân tích di truyền trong nghiên cứu này thuộc Viện Nghiên cứu Hệ Gen, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Thiết kế môi: Các cặp môi đặc hiệu được thiết kế bằng phần mềm Primer 3 (v.0.4.0) và được kiểm tra các thông số liên quan như số lượng nucleotide, tỷ lệ G và C, nhiệt độ nóng chảy, mức độ khả năng tự bắt cặp và tạo cấu trúc kẹp tóc thông qua công cụ IDT OligoAnalyzer Tool. Tính đặc hiệu của cặp môi được xác nhận bằng phần mềm *in silico* PCR amplification. Sau khi trải qua các bước kiểm tra này, các cặp môi được tổng hợp nhân tạo bởi công ty PHUSA Biochem (Cần Thơ, Việt Nam).

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu*: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

CHÀO MỪNG HỘI NGHỊ THÀNH KINH - ĐỘT QUỴ NÃO 2025

* *Các biến nghiên cứu:* Tuổi khởi phát cơn, tần số cơn, phân loại cơn, tiền sử co giật do sốt, co giật sơ sinh, trạng thái động kinh, loại cơn, chậm phát triển tâm thần - vận động, kết quả ĐNĐ, MRI sọ não. Đặc điểm biến thể gene *SCN1A* rs3812718GgtA: Tỷ lệ xuất hiện allele C và T; tỷ lệ xuất hiện kiểu gene: CC, CT, TT.

* *Phân tích và xử lý số liệu:* Nhập số liệu bằng phần mềm Excel 2016. Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 2.0. Trung bình của một biến định lượng giữa các nhóm khác nhau được so sánh bằng phép kiểm Student-T, có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$. Tỷ số chênh được sử dụng để xác định các yếu tố nguy cơ dẫn

đến kháng thuốc thông qua phương pháp phân tích hồi quy đơn biến. Các biến có mối tương quan ý nghĩa trong phân tích đơn biến sẽ được đưa vào phân tích đa biến để xác định các yếu tố nguy cơ độc lập có liên quan đến tình trạng kháng thuốc động kinh.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu này đã được Hội đồng Đạo Đức trong Nghiên cứu Y sinh học Bệnh viện Nhi Trung ương phê duyệt theo Quyết định số 732/BVNTW-HĐĐĐ, ngày 21/4/2022. Số liệu nghiên cứu được phép sử dụng và công bố thông qua Bệnh viện Quân y 103. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong suốt quá trình nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm lâm sàng

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng (n = 200).

Đặc điểm lâm sàng	Kháng thuốc (n = 100)	Đáp ứng thuốc (n = 100)	Tổng (n = 200)
Tiền sử co giật do sốt	36 (36%)	18 (18%)	54 (27%)
Tiền sử co giật sơ sinh	15 (15%)	3 (3%)	18 (9%)
Tần số cơn trung bình/ngày	10,6 ± 8,6	5,0 ± 4,7	
Phân loại lâm sàng (toàn thể)	56 (56%)	76 (76%)	132 (66%)
Phân loại hội chứng động kinh	24 (24%)	7 (7%)	31 (16%)
Tiền sử trạng thái động kinh	26 (26%)	2 (2%)	28 (15%)
Chậm phát triển tâm thần vận động	94 (94%)	37 (37%)	131 (67%)
ĐNĐ bất thường	93 (93%)	46 (46%)	139 (70%)
MRI bất thường	59 (59%)	15 (15%)	74 (38%)

Đặc điểm nhóm nghiên cứu cho thấy tiền sử co giật do sốt chiếm 27%, co giật sơ sinh chiếm 9%, động kinh cơn toàn thể chiếm đa số (66%). Có 34 BN (16%)

có hội chứng động kinh, có trạng thái động kinh trong tiền sử chiếm 15%, chậm phát triển tâm thần vận động chiếm 67% (nhóm kháng thuốc có tỷ lệ cao hơn nhóm đáp ứng thuốc). Biến đổi trên ĐNĐ và MRI chiếm lần lượt là 70% và 38% ở nhóm kháng thuốc (cao hơn so với nhóm đáp ứng).

2. Yếu tố nguy cơ động kinh kháng thuốc

Bảng 2. Phân tích đa biến yếu tố nguy cơ động kinh kháng thuốc.

Yếu tố nguy cơ	Beta	SE	OR	95%CI	p
Tiền sử co giật sơ sinh	1,8	0,8	5,5	1,1 - 31,2	< 0,05
Tiền sử co giật do sốt	1,1	0,6	3,6	1,3 - 6,8	
Trạng thái động kinh	3,3	0,8	23,1	3,3 - 142,5	
ĐNĐ bất thường	2,5	0,9	6,8	1,7 - 12,4	
Bất thường MRI	1,8	0,6	3,2	1,2 - 8,9	
Chậm phát triển tâm thần vận động	4,5	1,6	12,9	4,5 - 41,3	

Các yếu tố gồm tiền sử co giật sơ sinh, tiền sử co giật do sốt, tiền sử trạng thái động kinh, chậm phát triển tâm thần - vận động, biến đổi ĐNĐ, MRI não bất thường là những yếu tố nguy cơ dẫn đến tình trạng động kinh kháng thuốc, với $p < 0,05$.

3. Phân bố các biến thể gene *SCN1A*

Bảng 3. Biến thể gene *SCN1A*.

Biến thể	Kiểu gene	Tần số kiểu gene	Tần số allele
rs3812718	CC	38/200 (19%)	C = 38% T = 62%
	CT	92/200 (46%)	
	TT	83/200 (41%)	

Đối với biến thể *SCN1A* rs3812718, 3 kiểu gene được xác định: CC (38/200), CT (92/200) và đột biến TT (83/200). Tần số allele của C và T lần lượt là 38% và 62%.

Bảng 4. Mối liên quan giữa các biến thể gene *SCN1A*.

Gene	Biến thể	Đáp ứng n (%)	Kháng thuốc n (%)	OR	95%	(OR)	(χ^2)
<i>SCN1A</i> rs3812718	CC	11	27	ref			
	CT	53 (52)	39 (34)	0,304	0,12 - 0,67	0,003	0,001
	TT	37	46	0,512	0,21 - 1,15	0,102	
	CC+CT/TT	64	66	0,83	0,47 - 1,44	0,704	
	CT+TT/CC	90 (89)	85 (76)	0,389	0,17 - 0,81	0,012	

Hai nhóm kháng thuốc và đáp ứng thuốc được khảo sát biến thể gene *SCN1A* rs3812718 cho thấy có sự khác biệt ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Đối với biến thể *SCN1*, tần số kiểu gene CT ở nhóm kháng thuốc thấp hơn có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

BÀN LUẬN

Trong lĩnh vực thần kinh trẻ em, động kinh kháng thuốc là vấn đề quan trọng đối với các bác sĩ lâm sàng do sự phức tạp trong việc phân loại, xác định nguyên nhân và lựa chọn phương pháp điều trị phù hợp. Nhiều công trình nghiên cứu trên thế giới đã báo cáo các yếu tố nguy cơ về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và biến thể di truyền liên quan giúp bác sĩ lâm sàng tiên lượng tình trạng kháng thuốc, từ đó xây dựng kế hoạch điều trị phù hợp ngay từ giai đoạn đầu tiếp cận. Các yếu tố nguy cơ gợi ý có liên quan đến động kinh kháng thuốc được thông qua phân tích hồi quy logistic đa biến ghi nhận các yếu tố nguy cơ liên quan độc lập bao gồm tiền sử co giật sơ sinh, tiền sử co giật do sốt,

tiền sử trạng thái động kinh, tình trạng chậm phát triển tâm thần - vận động, ghi nhận sóng ĐNĐ và hình ảnh trên CHT sọ não bất thường. Khi xem xét các yếu tố này, chúng tôi nhận thấy một số trường hợp có sự kết hợp của nhiều yếu tố với nhau, ví dụ: Trẻ có tiền sử trạng thái động kinh đồng thời cũng có thể có tiền co giật do sốt, hay khởi phát cơn co giật sơ sinh hoặc tình trạng chậm phát triển tâm thần - vận động... Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Karaoglu và CS (2021), nhóm trẻ em có ĐNĐ bất thường và tiền sử trạng thái động kinh hoặc co giật do sốt có nguy cơ động kinh kháng thuốc cao hơn [7].

Chúng tôi ghi nhận 31 trường hợp (15%) có trạng thái động kinh, chủ yếu xuất hiện trong nhóm kháng thuốc.

Ngoài ra, có 142 trường hợp (67%) chậm phát triển tâm thần - vận động, trong đó nhóm kháng thuốc chiếm 94%, nhóm đáp ứng thuốc chiếm 37%. Kết quả này tương đồng với Karaoglu và CS (2021) [7]. Tất cả trẻ em trong nghiên cứu của chúng tôi đều được thực hiện ĐNĐ với 70% có kết quả bất thường dạng động kinh, trong đó, 93% thuộc nhóm kháng thuốc và 46% thuộc nhóm đáp ứng thuốc, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Kết quả này của chúng tôi tương đồng với kết quả nghiên cứu của Trinká và CS (2013) [6]. Hình ảnh bất thường MRI sọ não được phân thành các nhóm tổn thương loạn sản vỏ não, teo nhu mô não, xơ hóa hồi hải mã và tổn thương khác... trong đó, chủ yếu tập trung ở nhóm động kinh kháng thuốc, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Kết quả của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Karaoglu và CS (2021) [7].

Biến thể gene *SCN1A* rs3812718 có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm động kinh kháng thuốc so với nhóm đáp ứng thuốc ($p < 0,05$). Tần số kiểu gene dị hợp tử CT ở nhóm kháng thuốc thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm đáp ứng thuốc ($p < 0,005$), mô hình di truyền trội (CT+TT/CC) được tìm thấy ở nhóm đáp ứng cao hơn đáng kể so với nhóm kháng thuốc ($p < 0,011$). Một nghiên cứu về động kinh ở Nhật Bản được công bố năm 2008 chỉ

ra biến thể *SCN1A* rs3812718 có thể ảnh hưởng đến tình trạng kháng thuốc chống động kinh khi dùng đồng thời carbamazepine (CBZ) và acide valproic (VPA) [9]. Năm 2012, nghiên cứu của Zhou BT và CS báo cáo biến thể rs3812718 có mối liên quan đáng kể đến tỷ lệ duy trì sử dụng CBZ ở người Hán Trung Quốc [10]. Ngoài ra, trong một nghiên cứu khác về động kinh tại Trung Quốc, những người mang kiểu gene đồng hợp tử TT được báo cáo có nguy cơ kháng thuốc cao hơn; đồng thời nghiên cứu chỉ ra mô hình di truyền lặn (CC+CT) là yếu tố bảo vệ, làm giảm nguy cơ kháng VPA [11]. Ngược lại, nghiên cứu của Sánchez MB và CS chỉ ra không có mối liên hệ nào giữa đa hình biến thể gene *SCN1A* rs3812718 và đặc điểm kháng thuốc ở quần thể người da trắng [12]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, kiểu gene CT được báo cáo phổ biến hơn ở nhóm đáp ứng thuốc tốt so với nhóm kháng thuốc (OR = 0,304; $p = 0,002$). Điều này chỉ ra những trẻ mang kiểu gene dị hợp tử CT ít có khả năng kháng AED hơn so với các trường hợp còn lại. Đồng thời, chúng tôi cũng dự đoán mô hình trội (CT+TT) được coi là yếu tố bảo vệ chống lại động kinh kháng thuốc (OR = 0,839; $p = 0,002$); nghĩa là allele T có thể là yếu tố giúp giảm nguy cơ kháng thuốc ở trẻ em động kinh Việt Nam. Như vậy, về mặt cơ học, có thể lý giải

do sự biểu hiện tăng cao của exon 5A gây ra bởi biến thể splicing rs3812718 có thể ảnh hưởng làm tăng độ nhạy của kênh natri với thuốc chống động kinh một cách đáng kể và đã được đề cập trong nghiên cứu trước đây của Wang ZJ và CS [11]. Cho đến nay, tác dụng chính xác của các biến thể *SCN1A* đối với sinh bệnh học kháng thuốc động kinh vẫn chưa được biết rõ, sự khác biệt về chủng tộc, phân loại động kinh và các thuốc dùng đồng thời có lẽ là những nhân tố góp phần dẫn đến các kết quả không nhất quán.

KẾT LUẬN

Các yếu tố nguy cơ kháng thuốc trong điều trị động kinh bao gồm tiền sử co giật sơ sinh, tiền sử co giật do sốt, tiền sử trạng thái động kinh, chậm phát triển tâm thần - vận động, kết quả ĐNĐ bất thường và hình ảnh MRI não bất thường. Khảo sát biến thể gene *SCN1A* rs3812718 cho thấy biến thể này thường gặp hơn ở nhóm kháng thuốc so với nhóm đáp ứng thuốc, với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Berg AT và Rychlik K. The course of childhood-onset epilepsy over the first two decades: A prospective, longitudinal study. *Epilepsia*. 2015; 56(1):40-48.
2. Berg AT, Shinnar S, Levy SR. Early development of intractable epilepsy

in children: A prospective study. *Neurology*. 2001; 56(11):1445-1452.

3. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010; 51(6):1069-1077.

4. Laxer KD, Trinka E, Hirsch LJ. The consequences of refractory epilepsy and its treatment. *Epilepsy & Behavior*. 2014; 37:59-70.

5. Tang F, Hartz AMS, Bauer B. Drug-resistant epilepsy: Multiple hypotheses, few answers. *Frontiers in Neurology*. 2017; 8.

6. Trinka E, Bauer G, Oberaigner W. Cause-specific mortality among patients with epilepsy: Results from a 30-year cohort study. *Epilepsia*. 2013; 54(3): 495-501.

7. Karaoğlu P, Yaş U, Polat A, et al. Clinical predictors of drug-resistant epilepsy in children. *Turk J Med Sci*. 2021; 51(3):1249-1252.

8. Wiebe S, Jette N. Pharmacoresistance and the role of surgery in difficult to treat epilepsy. *Nature Reviews Neurology*. 2012; 8(12):669-677.

9. Lakhan R, Kumari R, Misra UK. Differential role of sodium channels SCN1A and SCN2A gene polymorphisms with epilepsy and multiple drug resistance

in the north Indian population. *Brit J Clinical Pharma*. 2009; 68(2):214-220.

10. Zhou L, Cao Y, Long H, et al. ABCB1, ABCC2, SCN1A, SCN2A, GABRA1 gene polymorphisms and drug resistant epilepsy in the Chinese Han population. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015; 70(6):416-420.

11. Wang ZJ, Chen J, Chen HL, et al. Association between SCN1A

polymorphism rs3812718 and valproic acid resistance in epilepsy children: A case-control study and meta-analysis. *Bioscience Reports*. 2018; 38(6): BSR20181654.

12. Sánchez MB, Herranz JL, Leno C, et al. Genetic factors associated with drug-resistance of epilepsy: Relevance of stratification by patient age and aetiology of epilepsy. *Seizure*. 2010; 19(2):93-101.