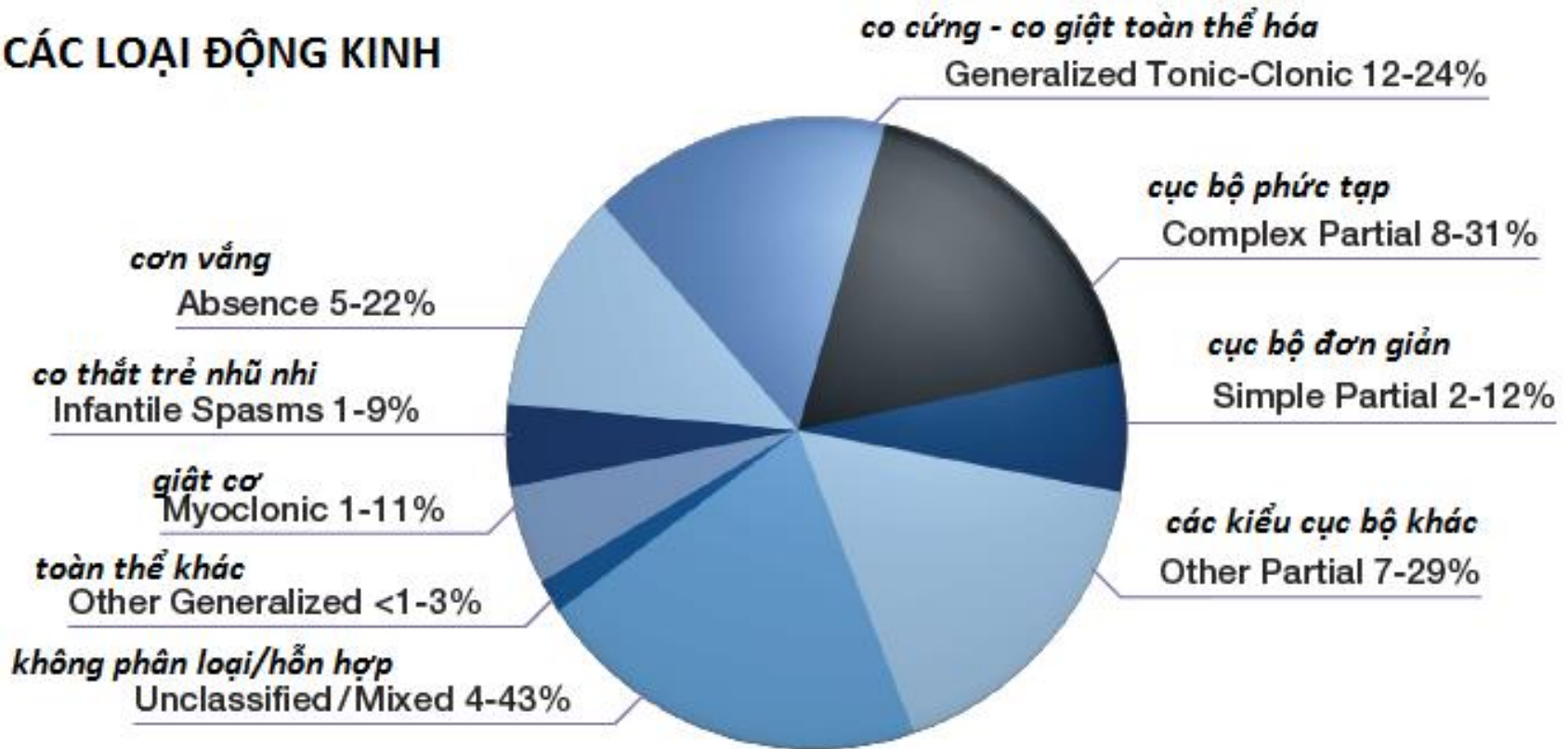


ĐỘNG KINH VÀ XÉT NGHIỆM GEN

PGS TS Nguyễn Hữu Công
Bệnh viện Ngoại Thần kinh Quốc tế

CÁC LOẠI ĐỘNG KINH



Tỷ lệ mắc bệnh là 1/26 tại Hoa Kỳ, và được coi là một trong những bệnh lý thần kinh thường gặp nhất

1. Cowan, LD. *The epidemiology of the epilepsies in children. Ment Retard Develop Disab (2002) 8:171-181*
2. Candace T. Myers and Heather C. Mefford: *Advancing epilepsy genetics in the genomic era. Genome Medicine (2015) 7:91*

NGUYÊN NHÂN ĐỘNG KINH

Theo liên đoàn chống động kinh thế giới (the International League against Epilepsy - ILAE):

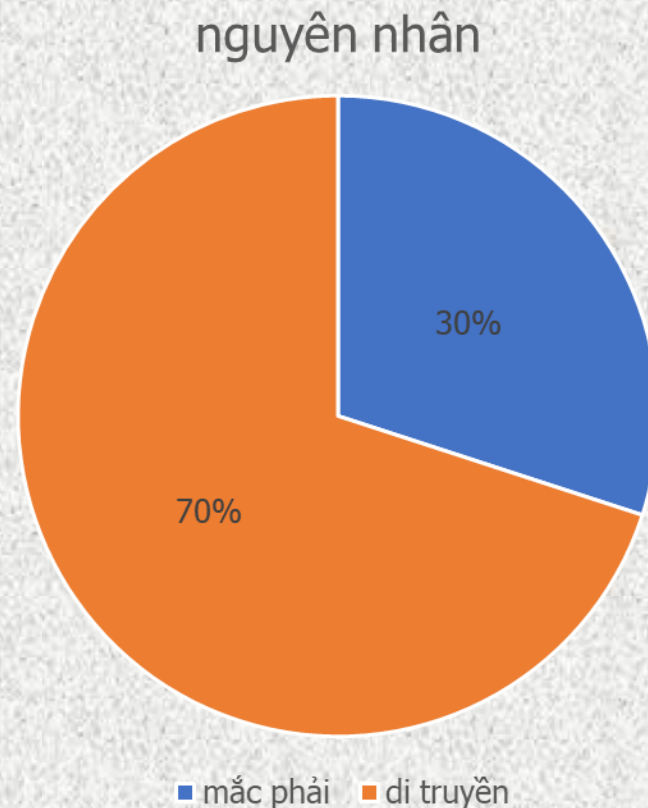
1. Bệnh lý di truyền (genetic).
2. Cấu trúc hoặc chuyển hóa (structural/metabolic).
3. Chưa rõ nguyên nhân (Unknown cause).

Berg, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. Epilepsia (2010) 51: 676-685.

NGUYÊN NHÂN ĐỘNG KINH

1. Bệnh lý di truyền (genetic): các cơn động kinh là triệu chứng chủ chốt của bệnh lý di truyền, phân bố gen là bằng chứng có được nhờ những nghiên cứu lớn và lặp lại được về phân tử và về tính gia đình. Ví dụ điển hình: gen SCN1A có liên quan GEFS+
2. Cấu trúc hoặc chuyển hóa (structural/metabolic):
 - Mặc phải: chấn thương, đột quỵ, nhiễm trùng.
 - Di truyền: ví dụ dị dạng phát triển của vỏ não.
 - Cả mắc phải lẫn di truyền: h/c West
3. Chưa rõ: có thể do khiếm khuyết di truyền hay do một bệnh còn chưa được biết rõ

1. Khoảng 20–30 % trường hợp động kinh là do mắc phải (đột quy, u não, chấn thương đầu,...).
2. 70–80 % trường hợp còn lại được coi là do một hoặc nhiều gen gây ra.
3. Từ năm 2012 cho tới 2015: phát hiện thêm 23 gen gây động kinh liên quan các kiểu di truyền khác nhau



1. Hildebrand MS, Dahl HH, Damiano JA, Smith RJ, Scheffer IE, Berkovic SF. Recent advances in the molecular genetics of epilepsy. *J Med Genet.* 2013;50:271–9.
2. Candace T. Myers and Heather C. Mefford: Advancing epilepsy genetics in the genomic era. *Genome Medicine* (2015) 7:91

MỘT SỐ HỘI CHỨNG ĐỘNG KINH
CÓ RỐI LOẠN VỀ DI TRUYỀN

HỘI CHỨNG ĐỘNG KINH DO MỘT GEN ĐƠN ĐỘC

1. Động kinh cục bộ di truyền trội theo nhiễm sắc thể thường có các ổ động kinh khác nhau (autosomal dominant partial epilepsy with variable foci)
2. Động kinh thùy trán ban đêm di truyền trội theo nhiễm sắc thể thường (autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy)
3. Co giật sơ sinh gia đình lành tính (benign familial neonatal convulsions)
4. Co giật gia đình trẻ đang bú lành tính (benign infantile familial convulsions)

HỘI CHỨNG ĐỘNG KINH DO MỘT GEN ĐƠN ĐỘC

5. Động kinh thùy thái dương gia đình (familial temporal lobe epilepsy)
6. Động kinh toàn thể có kèm co giật sốt (generalized epilepsy with febrile seizures plus)
7. Động kinh giật cơ tang tiến (progressive myoclonus epilepsies)
8. Bệnh não động kinh (epileptic encephalopathies (Dravet, PCDH19))

CÁC BỆNH CHỈ DO MỘT GEN KHÁC CÓ THỂ BIỂU HIỆN ĐỘNG KINH

1. Bệnh u xơ thần kinh typ 1 (neurofibromatosis 1)
2. Bệnh xơ củ (tuberous sclerosis)
3. Hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy (fragile X syndrome)
4. Hội chứng Rett.
5. Acute intermittent porphyria
6. Leukodystrophies
7. Mucopolysaccharidoses (hội chứng Sanfilippo)

CÁC BỆNH LÝ CHUYỂN HÓA DO DI TRUYỀN CÓ THỂ GÂY ĐỘNG KINH

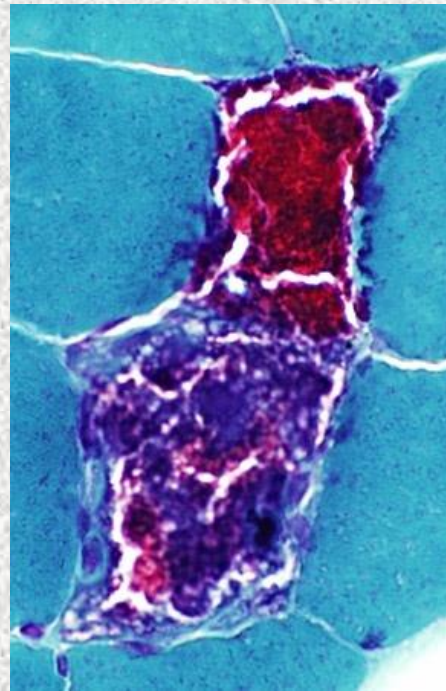
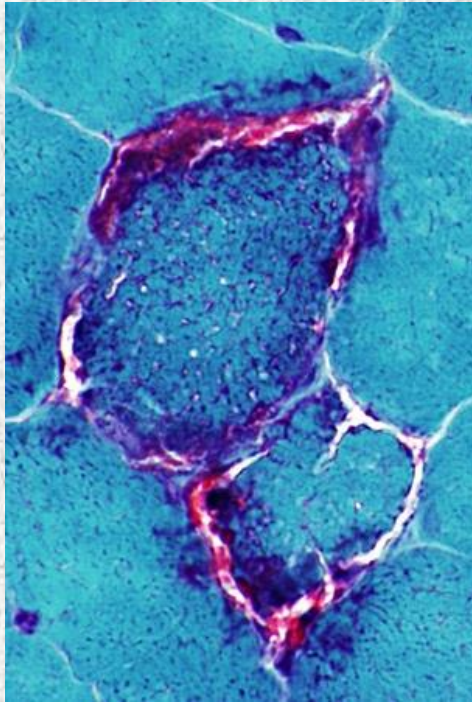
1. Phenylketonuria (PKU)
2. Galactosemia
3. Bệnh Tay-Sachs.
4. Chứng giả thiếu năng cận giáp (pseudohypoparathyroidism)
5. Chứng phụ thuộc vitamin B6 (pyridoxine dependency)
6. Peroxisomal disorders

CÁC RỐI LOẠN ĐA YẾU TỐ

1. Myoclonic-astatic epilepsy
2. Động kinh lành tính trẻ em có sóng nhọn trung tâm thái dương (benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes)
3. Động kinh giật cơ lành tính trẻ sơ sinh (benign myoclonic epilepsy of infancy).
4. Động kinh giật cơ thiếu niên (juvenile myoclonic epilepsy)
5. Động kinh cơn vắng trẻ nhỏ (childhood absence epilepsy).
6. Động kinh cơn vắng thiếu niên (juvenile absence epilepsy)
7. Động kinh nhạy cảm ánh sáng (photosensitive epilepsy)

CÁC BỆNH CỦA TY LẠP THỂ

1. Động kinh giật có có các sợi sợi đỏ bù xù (Myoclonus Epilepsy and Ragged Red Fibers, MERRF)



Nhuộm Gomori trichrome: các sợi cơ "màu đỏ tía bù xù" nằm rải rác (Scattered "ragged red" muscle fibers)

RỐI LOẠN VỀ NHIỄM SẮC THỂ

1. Hội chứng Down.
2. Hội chứng Edwards.
3. Hội chứng Patau.
4. Hội chứng Wolf-Hirschhorn.
5. Hội chứng Angelman.
6. Các bất thường nhiễm sắc thể dạng vòng.

DIỄN GIẢI MỘT KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM GEN

1. Dương tính.
2. Âm tính.
3. Biến thể chưa rõ nghĩa đầy đủ (Variant of Unknown Significance – VUS)

DIỄN GIẢI MỘT KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM GEN

- 1. Dương tính: khẳng định có đột biến gây bệnh.** Có giá trị quan trọng cho điều trị và tiên lượng. Tất cả những người huyết thống bậc một (first degree relatives: con đẻ, anh em ruột, cha mẹ) nên được mời đi xét nghiệm gen.
- 2. Âm tính:**
 - Đột biến gen gây bệnh của bệnh nhân này không nằm trong bộ thử gen đã được thực hiện.
 - Cũng đột biến ở gen đó nhưng ở phần khác của gen, trong khi xét nghiệm gen không bao gồm đoạn gen bị đột biến đó.
 - Động kinh của bệnh nhân này không do di truyền.
- 3. Biến thể chưa rõ nghĩa đầy đủ (VUS)**

DIỄN GIẢI MỘT KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM GEN

1. Dương tính.

2. Âm tính.

3. Biến thể chưa rõ nghĩa đầy đủ (Variant of Unknown Significance – VUS): biến thể gen tìm được không rõ có ý nghĩa gây bệnh hay không.

- Nếu những thành viên khác trong gia đình cũng bị động kinh và cũng có cùng một biến thể, thì rất có thể biến thể đó là nguyên nhân gây bệnh.
- Nếu chỉ duy nhất 1 người bị và biến thể chỉ thấy có ở người đó: bệnh do đột biến, xuất hiện rải rác (sporadic), không phải do di truyền từ cha mẹ (de novo), biến thể đó rất có thể là nguyên nhân gây bệnh.

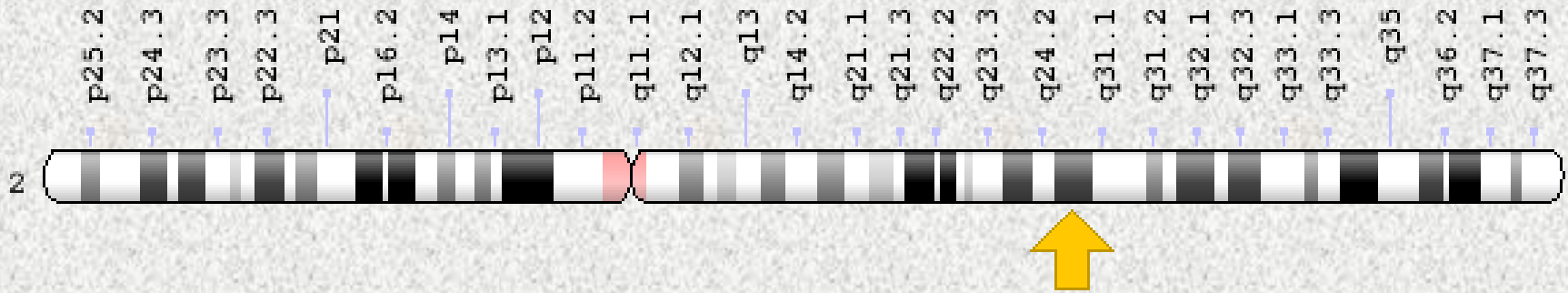
GEFS+ VÀ GEN SCN1A

động kinh toàn thể có các cơn co giật sốt cộng thêm
(Generalized Epilepsy with Febrile Seizures plus)

Gen SCN1A thuộc họ các gen cung cấp thông tin để tạo nên kênh natri, gen SCN1A cấp thông tin cho cấu trúc của tiểu đơn vị alpha của kênh natri NV1.1. ở các neuron trong não. Các bệnh/rối loạn có liên quan:

1. Migraine liệt nửa người gia đình.
2. Động kinh di truyền có co giật sốt cộng thêm (GEFS+).
3. Một biến đổi thông thường, gọi là tính đa hình (polymorphism) của gen *SCN1A*, là ICS5N+5G>A, có liên quan độ an toàn và công hiệu của phenytoin và carbamazepine. Liều quá thấp không đủ công hiệu, nhưng liều quá cao thì nhiều tác dụng phụ

GEFS+ VÀ GEN SCN1A



Vị trí của gen: 2q24.3 = vị trí 24.3 trên nhánh dài (q) của nhiễm sắc thể số 2.

Hiện tại ở Việt Nam đã xét nghiệm gen SCN1A được

GEFS+

1. Động kinh di truyền có kèm co giật sốt (GEFS+) là tập hợp nhiều bệnh động kinh có mức độ nặng nhẹ khác nhau: co giật sốt đơn thuần ở trẻ đang bú và hết lúc 5 tuổi, co giật sốt kèm thêm (febrile seizures plus, FS+) bao gồm cả co giật sốt lẫn động kinh khi không có sốt và kéo dài bệnh vượt quá tuổi thiếu niên.
2. Còn bao gồm hội chứng Dravet (động kinh giật cơ nặng trẻ sơ sinh), gây các cơn co giật nặng hơn, dài hơn, và khó điều trị. Bệnh động kinh nặng dần và hay kèm suy giảm chức năng não.

(hội chứng Dravet đã được nhận biết tại Việt Nam)

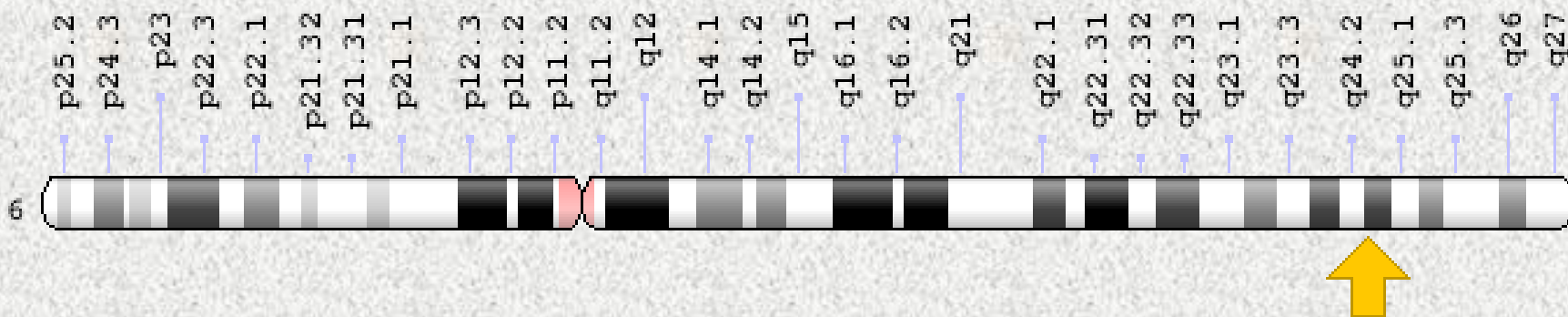
BỆNH LAFORA

1. Động kinh giật cơ tăng tiến, các cơn vắng, và sa sút trí tuệ.
2. Di truyền lặn theo nhiễm sắc thể thường (autosomal recessive).
3. Gen gây bệnh: EPM2A, EPM2B
4. Điều trị: Tránh dùng phenytoin, lamotrigine, carbamazepine, và oxcarbazepine

(Chưa được nhận biết tại Việt Nam ?)

BỆNH LAFORA VÀ GEN EPM2A

1. Gen EPM2A nằm ở vị trí 6q24.3 = nhánh dài (q) của nhiễm sắc thể 6 ở vị trí 24.3
2. Gen EPM2A cấp thông tin tạo ra protein laforin, có vai trò điều hòa sản xuất glycogen. Đột biến gen gây thiếu laforin, không điều hòa được sản sinh glycogen, tạo nên các thể lafora trong neuron



(không rõ khả năng xét nghiệm gen tại Việt Nam)

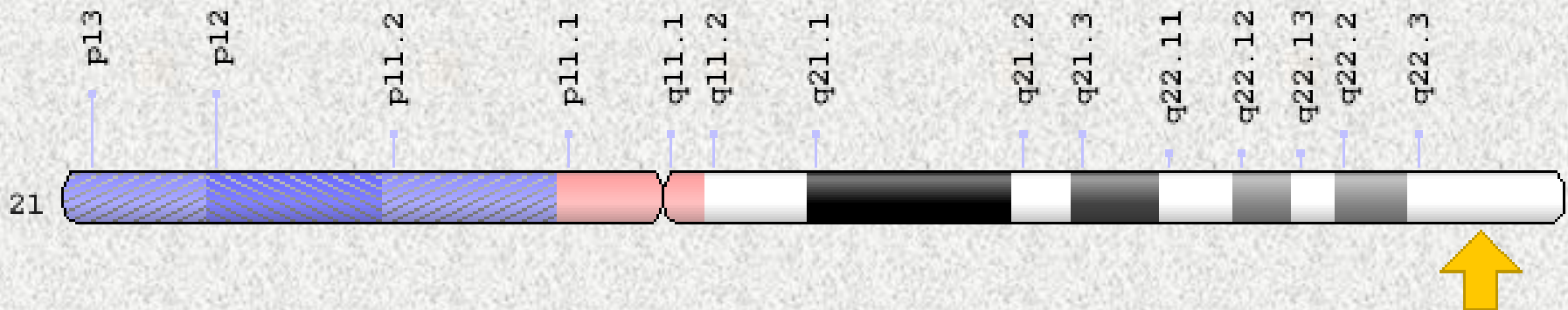
BỆNH UNVERRICHT-LUNDBORG

1. Khởi phát ở độ tuổi trẻ lớn hoặc vị thành niên, bị giật cơ nhạy cảm với ánh sáng (photosensitive myoclonus), các cơn động kinh, thất điều.
2. Di truyền lặn theo nhiễm sắc thể thường (autosomal recessive).
3. Gen gây bệnh: CSTB
4. Điều trị: tránh dùng phenytoin, carbamazepine, lamotrigine, oxcarbazepine, vigabatrin và tiagabine.

(Chưa được nhận biết tại Việt Nam ?)

BỆNH UNVERRICHT-LUNDBORG VÀ GEN CSTB

1. Gen CSTB cung cấp thông tin để tạo protein cystatin B, là một protein có vai trò ức chế các enzymes cathepsins trong lysosome. Do vậy cystatin B có vai trò chống ly giải các protein khác ở lysosome.
2. Vị trí của gen: 21q22.3, = trên nhánh dài (q) của nhiễm sắc thể 21 tại vị trí 22.3



(không rõ khả năng xét nghiệm gen tại Việt Nam)

HỘI CHỨNG WEST

1. Các cơn co thắt trẻ sơ sinh, loạn nhịp cao thể (hypersarrhythmia), bệnh não.
2. Di truyền theo nhiều kiểu khác nhau.
3. Các gen gây bệnh: TSC1, TSC2, CDKL5, ARX, STXBP
4. Điều trị: Vigabatrin cho trẻ bị co thắt sơ sinh có gen TSC

NHỮNG KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM GEN ẢNH HƯỞNG QUYẾT ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

BỆNH	GEN	GỢI Ý CHO ĐIỀU TRỊ
Alpers-Huttenlocher và các bệnh khác liên quan gen POLG	POLG	Tránh dùng valproate do có thể gây ra hoặc làm tăng bệnh gan
Các hội chứng thiếu creatine	SLC6A8, GAMT, GATM	Cho uống creatine (GAMT, AGAT)
GEFS+ và các bệnh khác có liên quan gen SCN1A	SCN1A	Dùng valproate, clobazam, stiripentol, levetiracetam, topiramate. Tránh dùng phenytoin, carbamazepine, và lamotrigine.
Hội chứng thiếu hụt chất vận chuyển glucose typ 1	SLC2A1	Các cơn động kinh đáp ứng với bổ sung pyridoxal 5-phosphate.

- *pyridoxal 5'-phosphate là dạng hoạt hóa của vitamin B6*
- *chế độ ăn ketogenic diet có lợi cho một số bệnh như Hội chứng thiếu hụt chất vận chuyển glucose typ 1 (gen SLC2A1).*

NHỮNG KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM GEN ẢNH HƯỞNG QUYẾT ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

BỆNH	GEN	GỢI Ý CHO ĐIỀU TRỊ
Động kinh phụ thuộc pyridoxine, các cơn đáp ứng với folinic-acid	ALDH7A1	Các cơn động kinh đáp ứng với điều trị có bổ sung thêm vitamin B6 và/hoặc folinic acid
Bệnh Lafora	EPM2A, EPM2B	Tránh dùng phenytoin, lamotrigine, carbamazepine, và oxcarbazepine
Bệnh Unverricht-Lundborg	CSTB	Tránh dùng thuốc ức chế kênh Na (phenytoin, carbamazepine, lamotrigine, oxcarbazepine) và các thuốc GABAergic (cường gamma-aminobutyric acid: vigabatrin và tiagabine), vì có thể làm tăng giật cơ, sa sút trí tuệ, và thất điều.

Folinic acid là một dạng của folic acid, có lợi cho cơ thể mà không cần hoạt hóa bởi men dihydrofolate reductase to be useful to the body.

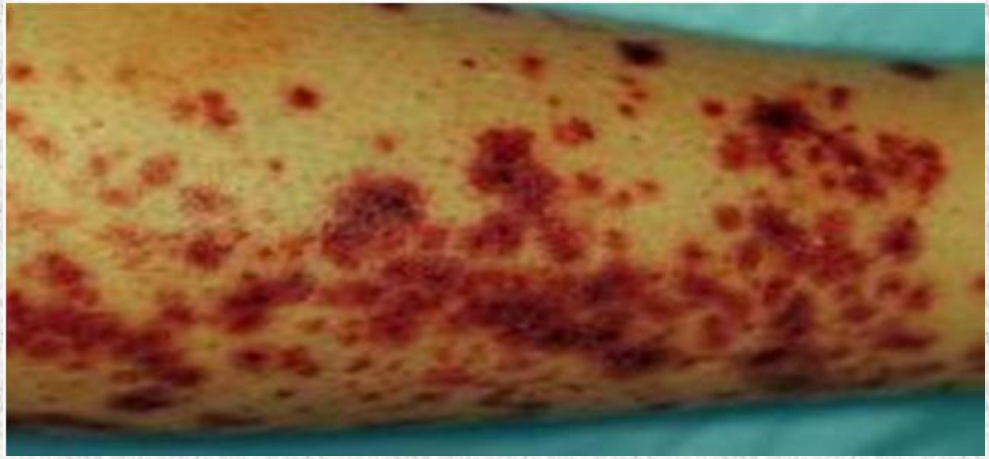
NHỮNG KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM GEN ẢNH HƯỞNG QUYẾT ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

BỆNH	GEN	GỢI Ý CHO ĐIỀU TRỊ
Hội chứng West	TSC1, TSC2, CDKL5 (STK9), ARX, STXBP1, MEF2C	Vigabatrin cho trẻ bị co thắt sơ sinh có gen TSC

GEN HLA-B1502

ẢNH HƯỞNG QUYẾT ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

1. HLA = human leukocyte antigen, là một tập hợp các gen. các gen HLA giúp hệ miễn dịch nhận diện các protein thuộc chính cơ thể mình, phân biệt với các protein lạ (các virus và vi khuẩn).
2. HLA-B có hàng trăm phiên bản, được đánh số (ví dụ HLA-B27), mỗi phiên bản là có rất nhiều allele, ví dụ HLA-B27 có 60 alleles rất giống nhau, được đánh số thứ tự (từ HLA-B*2701 tới HLA-B*2763).
3. Một số biến thể của gen HLA-B có tiềm năng gây hội chứng Stevens-Johnson (Stevens-Johnson syndrome, SJS) hoặc bệnh ly giải hoại tử da nhiễm độc (toxic epidermal necrolysis, TEN). Có thể nguy hiểm tính mạng.

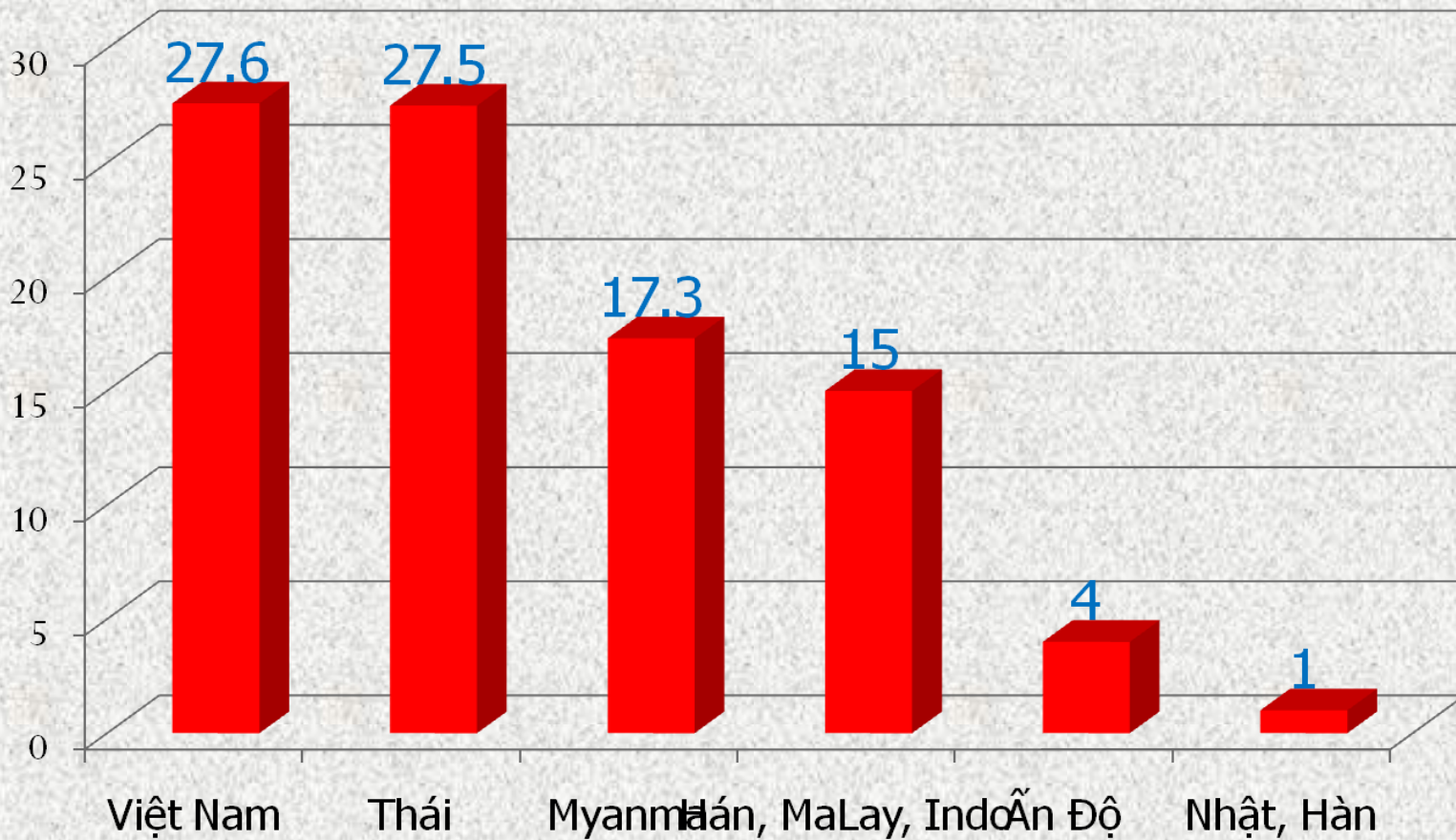


GEN HLA-B1502

ẢNH HƯỞNG QUYẾT ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

4. Biến thể HLA-B*1502 làm tăng nguy cơ bị SJS/TEN ở bệnh nhân dùng carbamazepine.
5. HLA-B*1502 thường gặp nhất ở người Trung Quốc, người Đông Nam Á.
6. Tuy nhiên, cơ chế gây bệnh chưa hoàn toàn rõ, rất nhiều người có biến thể gen HLA có tiềm năng gây SJS/TEN nhưng lại không bị, dù có dùng thuốc có thể gây SJS/TEN. Chứng tỏ còn có yếu tố di truyền và không di truyền khác đóng vai trò phát sinh SJS/TEN.

Tỷ lệ HLA-B*1502 DƯƠNG TÍNH



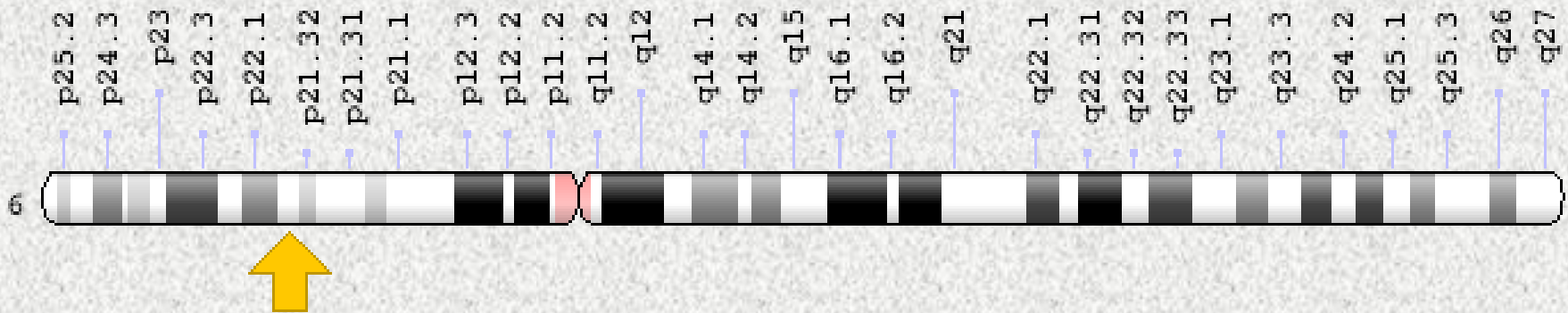
John W Miller: Of Race, Ethnicity, and Rash: The Genetics of Antiepileptic Drug-Induced Skin Reactions. Epilepsy Curr. 2008 Sep; 8(5): 120–121.

*C. Kongmaroeng et al: HLA-B * 15 subtypes in Burmese population by sequence-based typing. 2009 John Wiley & Sons A/S .Tissue Antigens 74, 164–167*

GEN HLA-B1502

ẢNH HƯỞNG QUYẾT ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

Vị trí của gen: 6p21.33, tức nằm trên nhánh ngắn (p) của nhiễm sắc thể 6 ở vị trí 21.33



TÓM TẮT

1. Nhiều trường hợp động kinh có yếu tố di truyền
2. Động kinh có liên quan sốt nên xét nghiệm gen SCN1A, lưu ý cẩn trọng với phenytoin, carbamazepine, và lamotrigine
3. Trước khi dùng carbamazepine nên kiểm tra HLA-B1502, nếu dương tính nên tránh, hoặc dùng rất thận trọng



(Nguyễn Hữu Công)