

Co thắt gập ở trẻ em và bệnh u xơ củ: điều trị với vigabatrin đơn trị như lựa chọn đầu tay

Bs Nguyễn Thanh Thủy
Khoa Nhi, BV Nguyễn Tri Phương

Bệnh U xơ củ của Bourneville là bệnh lý hamartome di truyền theo tính trội với hai gen gây bệnh là TSC1 và TSC2 nằm ở nhiễm sắc thể 9q34 và 16p13(1). Tần suất của bệnh khó đánh giá do có rất nhiều dạng không triệu chứng, hiện nay chưa tìm thấy chất đánh dấu phân tử đặc hiệu cho phép nhận ra các trường hợp này. Biểu hiện lâm sàng đa dạng ở nhiều cơ quan khác nhau (da, võng mạc, não, tim, thận, phổi và xương). Tam chứng cổ điển của bệnh gặp trong ít hơn 50% trường hợp với các tổn thương ở da, trì trệ tâm thần, và động kinh. Các cơn co giật là triệu chứng thần kinh thường gặp nhất xảy ra ở 92% bệnh nhân (2) và thường bắt đầu sớm: 2/3 trường hợp trước 1 tuổi và có thể xuất hiện ngay những tháng đầu tiên. Có sự phối hợp rõ rệt giữa co thắt gập ở trẻ em và bệnh u xơ củ. Bệnh u xơ củ chiếm 10% các căn nguyên của hội chứng co thắt gập ở trẻ em. Các cơn co thắt gập thường báo hiệu khởi đầu bệnh trong gần phân nửa trường hợp. Các bệnh nhân này thường có dự hậu xấu về nhận thức và về việc kiểm soát cơn. Đa số ngưng cơn co thắt gập nhưng rồi cuộc lại bị các cơn co giật kiểu khác (3,4). Các cơn co thắt gập trong bệnh u xơ củ từ lâu đã được xem là một trong các loại cơn khó trị nhất vì chúng đề kháng với các thuốc chống động kinh quy ước. Năm 1990, Chiron và cộng sự báo cáo hiệu quả của vigabatrin trong các cơn co thắt gập và đặc biệt trong bệnh u xơ củ với tỷ lệ đáp ứng đến 85%. Hiệu quả của vigabatrin đạt được trong vòng một tuần đầu điều trị và duy trì về lâu dài ở 55% các bệnh nhân (5,6,7).

Chúng tôi xin trình bày một trường hợp co thắt gập ở trẻ em trong bệnh u xơ củ với các đặc điểm trên lâm sàng, điện não đồ, hình ảnh học và sự đáp ứng với vigabatrin đơn trị như lựa chọn đầu tay trong việc kiểm soát cơn và cải thiện về nhận thức.

Trường hợp lâm sàng

Bé trai Hồ Đăng K. 14 tháng là con 1/1, cha mẹ hoàn toàn bình thường, tiền sử sản khoa bình thường, cân nặng lúc sanh là 2kg7, thuận cả hai tay. Tiền sử gia đình không ghi nhận gì lạ. Phát triển tâm thần vận động bình thường đến 9 tháng tuổi. Từ 14 ngày tuổi em hay có những đợt bị cơn tim nhanh tự hết lúc 6 tháng. Từ 8 tháng tuổi em bắt đầu có những cơn co giật gập đầu mình ở cả 2 bên, đối xứng từ 2 đến 10 loạt cơn mỗi ngày kèm chậm phát triển tâm thần vận động.

Khám lâm sàng ghi nhận có rối loạn hành vi và giao tiếp, không chú ý, không nhìn theo dõi, không phân biệt lạ quen, chậm phát triển trí tuệ và vận động, chưa biết nói, chưa biết đi. Có 3 mảng mất sắc tố ở vùng đùi hông, cẳng tay trái. Soi đáy mắt bình thường.

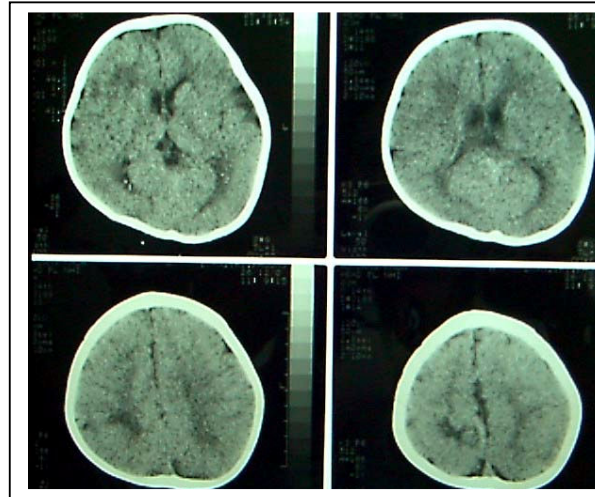
Siêu âm tim bình thường.

Siêu âm bụng phát hiện một nang nhỏ ở thận (P) d= 6mm.

Hình ảnh chụp cắt lớp não (Hình 1) cho thấy hình ảnh đóng vôi bất thường vùng đầu nhân đuôi 2 bên, không bắt cản quang.

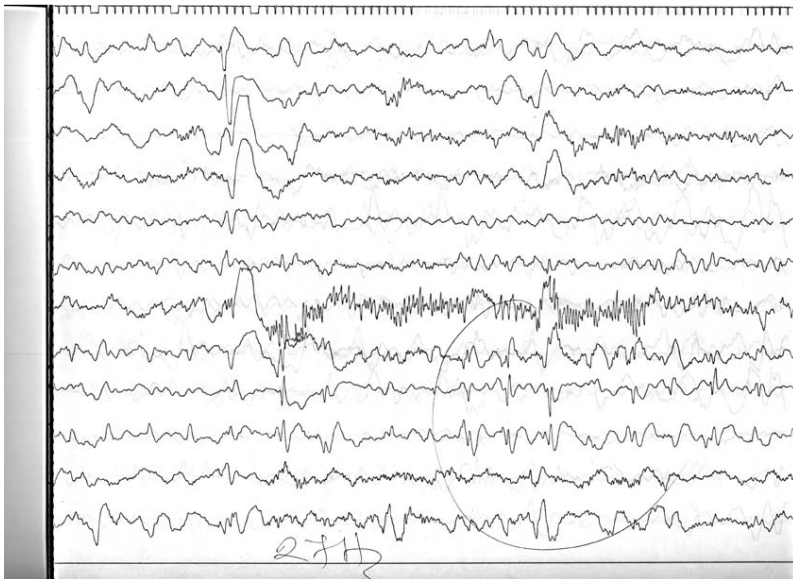


Hình 1. CT scan PL axial: hình ảnh đốm vôi bất thường vùng đầu nhân đuôi 2 bên.

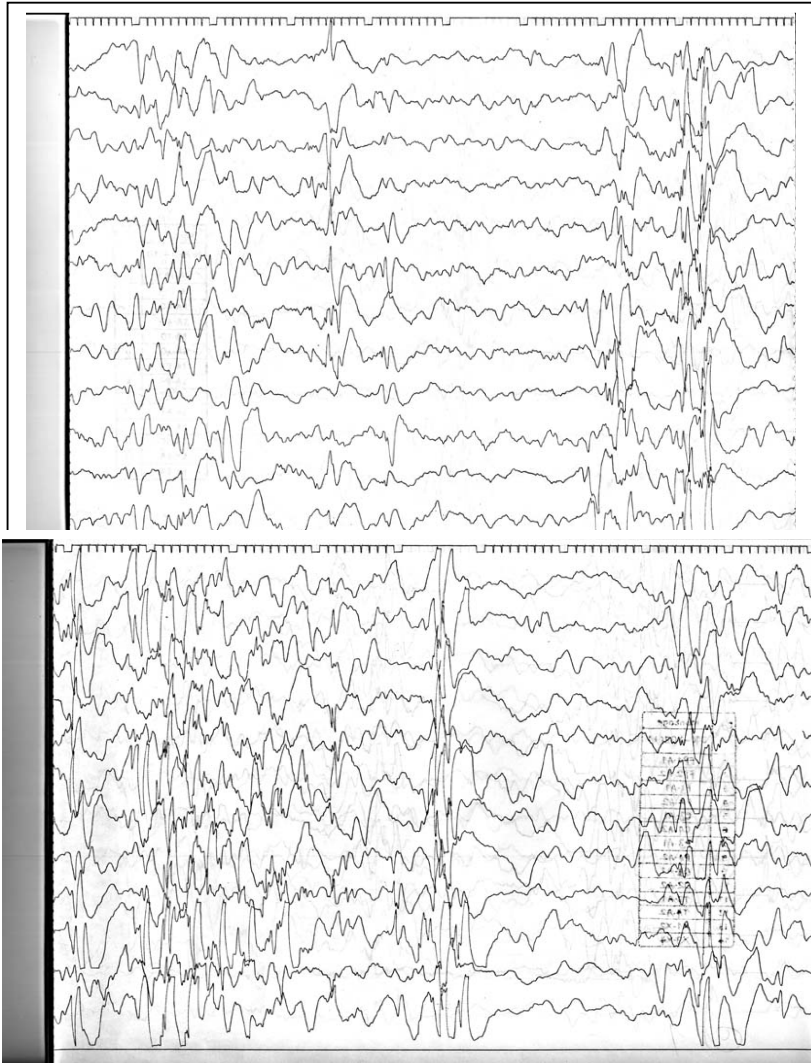


Hình 2. CT scan PL axial: hình ảnh tổn thương chất trắng, giảm đậm độ chất trắng não rải rác vùng trán, đỉnh, chẩm hai bên (P)>(T).

Điện não đồ (EEG) (Hình 3) ngoài cơn lúc thức với các sóng chậm đa ổ ở vùng trán trái và thái dương – chẩm phải và các gai nhọn ở bán cầu (P). Lúc ngủ (Hình 4, 5) các chớp gai sóng lan toả. Bệnh nhân được điều trị với vigabatrin 100mg/kg/ngày.



Hình 3: Điện não đồ ngoài cơn lúc thức cho thấy gai nhọn ở bán cầu (P).



Kết quả

Về lâm sàng em ngưng co giật sau 6 ngày điều trị với vigabatrin. Không có tác dụng phụ nào với vigabatrin được ghi nhận. Sau thời gian theo dõi 24 tháng em không bị tái phát co giật, tiếp xúc với người xung quanh cải thiện, nhưng kém chú ý, nói được câu với ba từ nhưng vốn từ còn nghèo nàn, trì trệ tâm thần nhẹ đang theo học lớp mầm.

Bàn luận

Bệnh u xơ củ là một trong các bệnh lý phacomatose di truyền theo tính trội hay gặp nhất với tỷ lệ đột biến cao và biểu hiện lâm sàng đa dạng. Về bệnh học, đây là bệnh về rối loạn trong sự chuyển di, tăng sinh và biệt hóa của tế bào. Có đến 60 % trường hợp là xảy ra lẻ tẻ tương ứng với các đột biến mới (không bị ảnh hưởng bởi tuổi tác của cha

mẹ). Cha mẹ của bé hoàn toàn khỏe mạnh, do đó có thể đây là đột biến di truyền từ phát ở trẻ và nguy cơ có hơn một đứa con bị bệnh là thấp.

Bé được chẩn đoán bệnh u xơ củ dựa trên các tiêu chuẩn của Ủy ban của Hiệp hội Quốc gia của bệnh u xơ củ của Bourneville (8). Sự hiện diện của ít nhất hai nốt với hóa quanh não thất không bắt cản quang trên hình chụp cắt lớp não là tiêu chuẩn chẩn đoán chính. Các đốm mất sắc tố là dấu hiệu ngoài da xảy ra sớm nhất có thể xuất hiện ngay sau sanh hay trong năm đầu tiên, trung bình vào 5 tháng tuổi. Vị trí chọn lọc thường ở thân và các chi, có dạng bầu dục với bờ răng cưa như hình chiếc lá, số lượng thay đổi từ ba đến mười. Ngoài ra, có thể có các tổn thương ngoài da khác thường được mô tả trong y văn như: các u tuyến bã nhờn của Pringle (thường xuất hiện sau 6 tuổi, ở mũi, hai bên má và đôi khi ở cằm), các u sợi ở móng hay u Koenen, da giống trái cam. Soi đáy mắt có thể thấy các hamartome ở võng mạc hay phacomae, các mảng mất sắc tố ở võng mạc và các đốm giảm sắc tố trên đồng tử. Các rối loạn nhịp tim quanh sinh xảy ra ở bé này có thể do các rhabdomyome ở tim đã không được phát hiện. Các u này thoái triển sau sinh và trên nguyên tắc không triệu chứng ở trẻ lớn và người lớn.. Hình ảnh học có thể cho thấy các nốt cục dưới màng ống nội tủy, các u củ trên vỏ não, các u tế bào hình sao khổng lồ dưới màng ống nội tủy, các bất thường trên chất trắng.

Động kinh và khiếm khuyết trí tuệ là các yếu tố nguy cơ chủ yếu của bệnh u xơ củ, trong đó động kinh chiếm khoảng 75 % và khiếm khuyết trí tuệ ở 50% bệnh nhân u xơ củ. Bé này bị cơn co thắt gấp lúc 9 tháng tuổi là tuổi khởi sự co giật ở đa số trẻ bị u xơ củ (trong khoảng cuối tháng thứ hai và tháng thứ mười một). Tuổi khởi phát co giật và tuổi xuất hiện ổ động kinh trên EEG tùy thuộc định vị của các u củ trên vỏ não, với biểu hiện tương đối sớm hơn ở vùng thái dương-chẩm. Các cơn co thắt gấp ở trẻ này đối xứng, không đi kèm với các cơn cục bộ. EEG ngoài cơn ở đây không có biểu hiện của loạn nhịp sóng cao tần mà chỉ là các gai sóng không đồng bộ đa ổ khác với các trẻ bị hội chứng West cổ điển (9). EEG trong cơn bắt đầu với phóng điện khu trú bởi các gai sóng và đa gai sóng xuất phát từ vùng thái dương, rolando hay vùng chẩm tiếp sau bởi sóng chậm toàn thể không đều rồi đường ghi đột ngột dẹt hẳn xuống. Cuối thời gian theo dõi ở bé này không có các cơn co giật cục bộ vận động hay phức tạp hay toàn thể hóa thứ phát như diễn tiến thường được ghi nhận (10). Vigabatrin được sử dụng tương đối sớm trước 2 tuổi, chỉ 5 tháng sau khi trẻ có các cơn co thắt gấp. Sau 6 ngày điều trị em ngưng co giật hẳn. Trường hợp lâm sàng này xác nhận sự đáp ứng nhanh với vigabatrin đã được nêu ra trong các nghiên cứu (3-7). Sau thời gian theo dõi 24 tháng em không bị tái phát co giật với đơn trị bằng vigabatrin. Trẻ này phát triển tâm thần vận động bình thường trước khi bắt đầu co giật, các cơn co thắt gấp đối xứng riêng lẻ thoáng qua, tần suất cơn thấp, đáp ứng nhanh với điều trị. Đây là các yếu tố có dự hậu thuận lợi (12) nhưng trẻ vẫn có những khiếm khuyết tâm thần kinh nhất định liên quan đến định vị của các u củ của vỏ não, thậm chí khi trẻ không còn lên cơn co giật.

Các rối loạn chức năng tâm thần kinh, nhận thức cũng như rối loạn hành vi có liên quan đến sự trầm trọng của động kinh và các kết quả hình ảnh học. Trẻ bị co thắt gấp thoáng qua và các u củ ở vỏ não định vị ở thùy đỉnh và vùng rolando có thể có trí thông minh bình thường. Ngược lại, trẻ bị co thắt gấp dai dẳng được tiếp trước hay theo sau bởi các cơn cục bộ và với các u củ cả hai bên thường hay bị động kinh kháng thuốc và trì trệ tâm thần nặng. Các trẻ u xơ củ (nhất là khi có các u củ ở vùng đỉnh-thái dương và trán)

có cơn co thắt gấp hay bị tự kỷ (12). Nói chung, ở bệnh nhân này sau khi ngưng cơn co thắt gấp với vigabatrin có trí tuệ, và ứng xử xã hội cải thiện. Chúng tôi không thể loại trừ khả năng vigabatrin có thể có tác dụng đặc biệt có lợi trên chức năng tâm thần, độc lập với tác dụng trên kiểm soát cơn. Các nghiên cứu về mặt lâm sàng và thực nghiệm ở người lớn đã gợi ý rằng vigabatrin có thể góp phần trong việc ngăn ngừa sự suy thoái chức năng nhận thức (13,14,15). Tuy nhiên, sự phát triển về ngôn ngữ tốt hơn các chức năng vận động thị giác và không gian thị giác. Sự trái ngược này phù hợp với sự mất nhận thức về thị giác được ghi nhận ở các bệnh nhân bị cơn co thắt gấp do bệnh u xơ củ hay do các nguyên nhân khác (16).

Kết luận:

Trẻ bị hội chứng co thắt gấp ở trẻ em triệu chứng (như trong bệnh u xơ củ) thường có dự hậu xấu về nhận thức và về việc kiểm soát cơn. Điều trị thuốc chống động kinh thích hợp và nghiêm ngặt ở trẻ bị bệnh u xơ củ và co thắt gấp nên được khuyến cáo. Sự giảm tần suất cơn hay ngưng hẳn cơn co giật là mục tiêu thực tiễn và có thể đạt được giúp cải thiện chất lượng cuộc sống cho trẻ.

Hiệu quả của vigabatrin đơn trị như lựa chọn đầu tay đối với các cơn co thắt gấp trong bệnh u xơ củ trong các nghiên cứu trước đây đã được chứng thực trong trường hợp này qua sự đáp ứng nhanh chóng, ít tác dụng phụ được ghi nhận và sự cải thiện nhanh nhận thức của trẻ.

Tài liệu tham khảo:

1. Kandt RS. Tuberos sclerosi: the next step. J Child Neurol 1993;8:107-10.
2. Gomez MR. Neurologic and psychiatric features. In: Gomez MR. ed. Tuberos sclerosi. New York: Raven Press. 1988:21-36.
3. Aicardi. J and the Coordinating Peer Review Group, the European IS. Vigabatrin group. European experience with use of vigabatrin as first-line monotherapy in Infantile Spasms. Epilepsia, 1995;36:S102.
4. Appleton. R.E and Monteil-Viecca. F. Vigabatrin in infantile spasms. Why add-on? Lancet, 1992; 341:962.
5. Chiron. C, Dulac. O, Luna. D et al : Vigabatrin in infantile spasms. Lancet, 1990; 335:363-364.
6. Chiron. C, Dulac. O, Beaumont. D, Palacios .L, Pajot. N and Mumford. J. Therapeutic trial of vigabatrin in refractory infantile spasms. J Child. Neurol 1991;6: S5259.
7. Chiron. C, Dumas. C, Jambaque. I, Mumford.J, Dulac. O. Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosi. Epilepsy research, 1997;26:389-395.

8. Roach. ES, Smith. M, Huttenlocher. P et al : Diagnostic criteria : tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 1992;7:221-224.
9. Dulac. O, Lemaitre. A, Plouin. P. Maladie de Bourneville aspects cliniques électroencéphalographiques de l'épilepsie dans la première année. *Boll Lega It Epil* 1984;45: 39-42.
10. Stephenson. JPB. A study of tuberous sclerosis seizures using visual recording techniques. *Tuberous sclerosis symposium. Nottingham* 1988; Sept 15-16. (Abst).
11. Curatolo. P, Cusmai R. Autism and infantile spasms in children with tuberous sclerosis. *Dev Med Chil Neurol* 1987b; 29: 550-551.
12. Curatolo. P, Cusmai R, Pruna D. . Tuberous sclerosis: diagnostic and prognostic problems. *Pediatr Neurosci* 1986;12: 123-5.
13. Kalviaanen. R, Aikia. M, Patanen. J, Silvenius. J, Mumford. J, Sakala. M, Riekkinen. P.J. Randomized controlled pilot study of vigabatrin versus carbamazepine monotherapy in newly diagnosed patients with epilepsy: an interim report. *J Child. Neurol.* 1991; 6: S60- S69.
14. Sirvio. J, Ylinen. A, Lahtinen. H, Ronkainen. A, Riekkinen. P, Halonen. T, Riekkinen. P.J. The effects of vigabatrin on learning and memory in nonepileptic rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1991;39: 205-210.
15. Jambaque.J, Chiron. C, Dumas. C, Mumford. J, Dulac. O. Mental and behavioural outcome of infantile epilepsy treated by vigabatrin in tuberous sclerosis patients. *Epilepsy research* 2000; 38:151-160.
16. Jambaque.J, Chiron. C, Dulac. O, Raynaud. C, Syrota. A. Visual inattention in West syndrome: a neuropsychologic and neurofunctional imaging study. *Epilepsia* 1993;34: 692-700.