

TRẠNG THÁI ĐỘNG KINH KHÁNG TRỊ KHỞI PHÁT MỚI: BÁO CÁO CA LÂM SÀNG VÀ ĐIỂM Y VẤN

Nguyễn Hồng Quân*, Đặng Xuân Khánh*, Nguyễn Minh Đức*,
Lê Đình An*, Vũ Quỳnh Hương*, Trần Thị Thuý Hằng*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Trình bày một ca bệnh với trạng thái động kinh kháng trị khởi phát mới điều trị thành công tại Khoa Nội thần kinh - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 và điểm qua y văn về bệnh lý này. **Đối tượng và phương pháp:** Báo cáo ca bệnh và tổng quan tài liệu. **Kết quả:** Bệnh nhân phục hồi tốt sau 2 tháng điều trị, thành công nhờ sự kết hợp giữa điều trị theo kinh nghiệm và bằng chứng y học. **Kết luận:** Trạng thái động kinh kháng trị khởi phát mới là một tình trạng bệnh lý hiếm gặp, với tiên lượng nặng, có nguy cơ tiến triển thành trạng thái động kinh siêu kháng trị, tỉ lệ tử vong và tỉ lệ khuyết tật cao. Với bệnh nhân không thể cắt cơn, liệu pháp miễn dịch sau khi đã loại trừ nguyên nhân nhiễm trùng là một lựa chọn hợp lý trong điều trị tình trạng bệnh lý này.

Từ khoá: Trạng thái động kinh kháng trị khởi phát mới.

SUMMARY

NEW-ONSET REFRACTORY STATUS EPILEPTICUS: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Objective: To report the success in treatment of a new-onset refractory status epilepticus case at the neurology department of 108 Central

Military Hospital and to review literature about this rare condition. **Subject and method:** case report, literature review. **Result:** Good outcome at 2-month time base on the combination of experience and evidence. **Conclusion:** New-onset refractory status epilepticus is a rare condition, has poor prognosis, with high risk of transformation in to super refractory status epilepticus, high mortality and morbidity rates. Immunomodulatory therapy is considered in the treatment of the condition.

Keyword: New-onset refractory status epilepticus.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trạng thái động kinh là một tình trạng bệnh lý cấp cứu phổ biến trong chuyên ngành thần kinh, với tỉ lệ mắc bệnh hàng năm lên đến 74 ca bệnh/100.000 [1]. Trong tiếp cận và điều trị trạng thái động kinh, chúng ta ưu tiên kiểm soát cơn động kinh so với việc tìm và điều trị căn nguyên ẩn sau đó. 20-40% các bệnh nhân với trạng thái động kinh sẽ không cắt được cơn hoặc có các cơn động kinh tái diễn sau khi đã điều trị bằng các thuốc cắt cơn bậc 1 và bậc 2, được gọi là trạng thái động kinh kháng trị (Refractory Status Epilepticus - RSE) và cần được điều trị bằng các thuốc cắt cơn truyền tĩnh mạch liên tục. Tuy nhiên, có khoảng 15% các ca bệnh trạng thái động kinh sẽ tiến triển thành trạng thái động kinh siêu kháng trị (Super-refractory Status Epilepticus) [2]. Đó là khi

*Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Hồng Quân

Email: drquana21@gmail.com

Ngày nhận bài: 5.9.2022

Ngày phản biện khoa học: 6.9.2022

Ngày duyệt bài: 16.9.2022

các cơn động kinh tồn tại dai dẳng khi đã điều trị bằng các thuốc an thần (như midazolam, propofol hoặc pentobarbital) trên 24 giờ hoặc tái xuất hiện trong giai đoạn giảm liều sau 24 giờ sử dụng.

Thuật ngữ trạng thái động kinh kháng trị khởi phát mới (NORSE) được đề cập lần đầu vào năm 2005 bởi Wilder-Smith và các cộng sự, mô tả một chùm ca bệnh trạng thái động kinh không có tiền sử động kinh trước đây, và không tìm thấy căn nguyên gây động kinh [3]. Bệnh nhân NORSE thường không có đáp ứng ngay với thuốc chống động kinh. Tỷ lệ tử vong tới trên 30%, tỉ lệ khuyết tật cao, chưa tới 25% bệnh nhân đạt được tình trạng sức khoẻ cơ bản [4]. Tuy nhiên, theo dõi kéo dài sau điều trị, nhiều bệnh nhân sống sót đều có hồi phục một phần. Do đó, điều trị tích cực, kịp thời và kiên trì trong điều trị có thể đem lại kết quả tốt cho bệnh nhân.

II. CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân của chúng tôi là nữ giới, 58 tuổi. Tiền sử khoẻ mạnh, trước đây chưa từng có cơn co giật. Khởi phát bệnh cách vào viện 10 ngày bệnh nhân xuất hiện đau đầu, mệt mỏi, không kèm theo sốt. Trước vào viện 5 ngày xuất hiện các cơn co giật vùng miệng, trong cơn mắt nhắm, tay chân cử động tự phát, trong cơn kích thích không có đáp ứng. Các cơn có thời gian không cố định, kéo dài từ vài phút tới vài giờ, có cơn nghiến răng, cắn vào môi, trong cơn không tiểu dầm. Các cơn có xu hướng dày hơn, bệnh nhân chuyển đến khoa Nội Thần kinh, Bệnh viện 108 trong tình trạng: ý thức lú lẫn, điểm Glasgow 12-13, kích thích đau mở mắt, gạt đúng, không rõ liệt khu trú, không sốt.

2 ngày đầu nhập viện bệnh nhân được cắt cơn bằng thuốc chống co giật, ý thức cải thiện hơn, tỉnh táo, tiếp xúc được, làm theo y lệnh chậm, không có cơn co giật. Từ ngày điều trị thứ 3, bệnh nhân xuất hiện nhiều cơn co giật toàn thể, mỗi cơn kéo dài khoảng 2-3 phút, trong cơn đồng tử giãn, SpO2 tụt thấp, xử trí cắt cơn bằng midazolam tĩnh mạch, bổ xung và nâng liều thuốc chống động kinh nên thành 3 loại (valproate, levetiracetam, topiramate), tần xuất cơn giật giảm, nhưng ý thức giữa các cơn không cải thiện. Từ ngày thứ 4 sau nhập viện, bệnh nhân xuất hiện các cơn dày liên tục, được xử trí theo phác đồ trạng thái động kinh bằng midazolam và valproate truyền tĩnh mạch, tuy nhiên không cắt được cơn.

Kết quả xét nghiệm:

- Công thức máu: Bạch cầu: 9,5 G/l; N: 87%; Hồng cầu: 5,53 T/l; Hb: 124 g/l; Tiểu cầu: 195 G/l.

- Đông máu: D-Dimer: 1972 ng/ml.

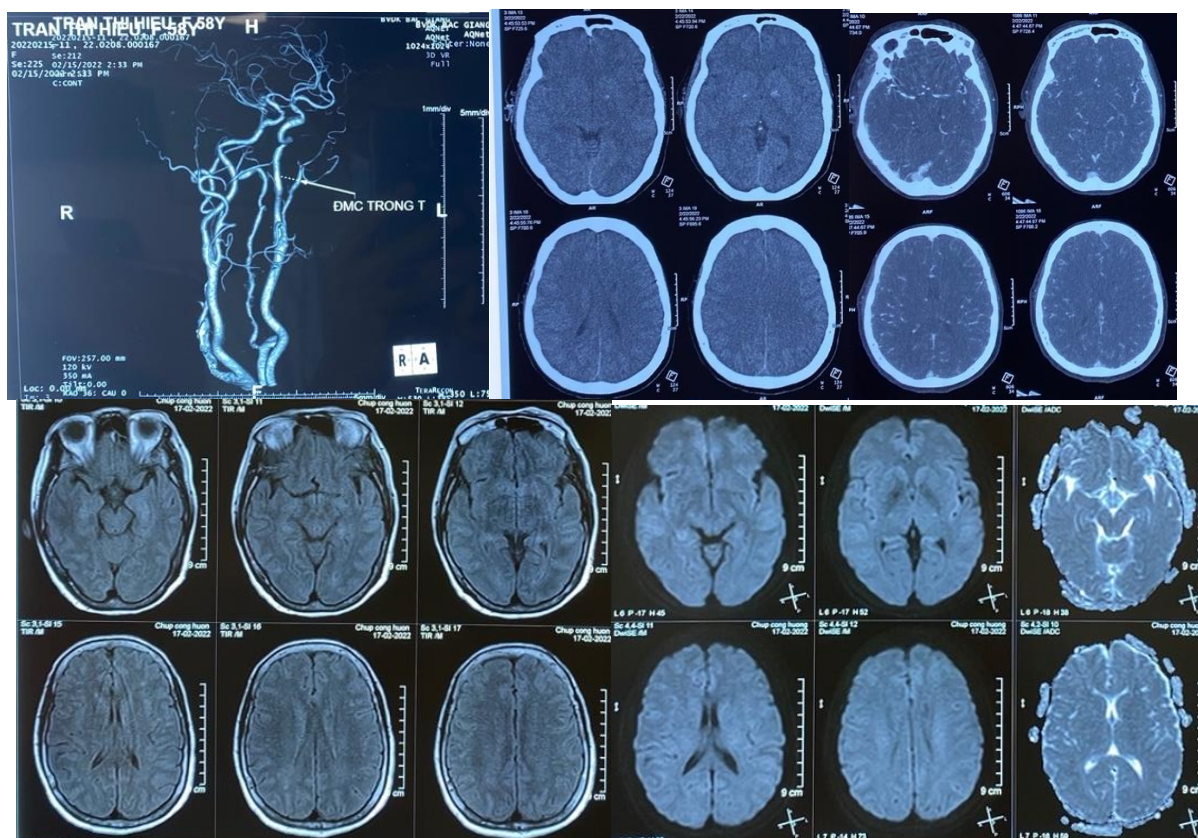
- Sinh hóa máu: Ure: 3,5 mmol/l; Creatinin: 48 µmol/l; GOT: 49 U/l; GPT: 80 U/l; Điện giải đồ: Na/K/Cl: 131/4,6/100 mmol/L.

- RT-PCR SARS-COVID-2: Âm tính

- Cộng hưởng từ não - mạch máu não: chưa phát hiện bất thường nội sọ.

- Cắt lớp vi tính mạch máu não: không thấy bất thường nhu mô, động mạch và xoang tĩnh mạch não.

- Dịch não tủy: HC: 680 TB/mm³, BC: 5 TB/mm³, N: 2%, L: 98%, protein 0,4 g/L, pandy: dương tính, glucose 6,3 mmol/L, PCR EBV, HSV, CMV, VZV, HHV: âm tính, PCR lao: âm tính



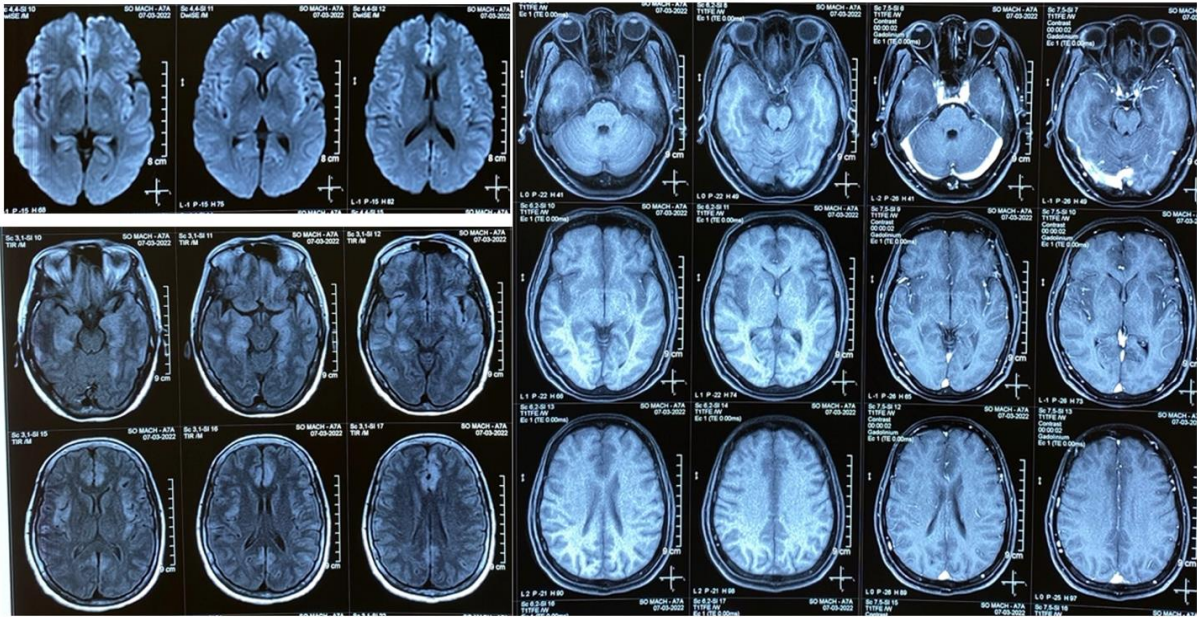
Hình 1: Hình ảnh chụp CLVT não - mạch não và CHT sọ não của bệnh nhân tại thời điểm nhập viện

Bệnh nhân được định hướng chẩn đoán: trạng thái động kinh kháng trị khởi phát mới, theo dõi do viêm não tự miễn, điều trị corticoid liều bolus (methylprednisolon 500mg/ngày trong 5 ngày), sau đó duy trì 1mg/kg/ngày, cắt cơn bằng midazolam truyền tĩnh mạch liên tục, bệnh nhân đáp ứng không hoàn toàn, các cơn động kinh còn dày, chuyển dùng propofol.

Ở ca bệnh này trạng thái động kinh đã trở thành trạng thái động kinh siêu kháng trị, sau khi nâng liều propofol tới 150mcg/giờ đã cắt được cơn co giật vào ngày điều trị thứ 6, hỗ trợ thông khí nhân tạo và điều chỉnh các

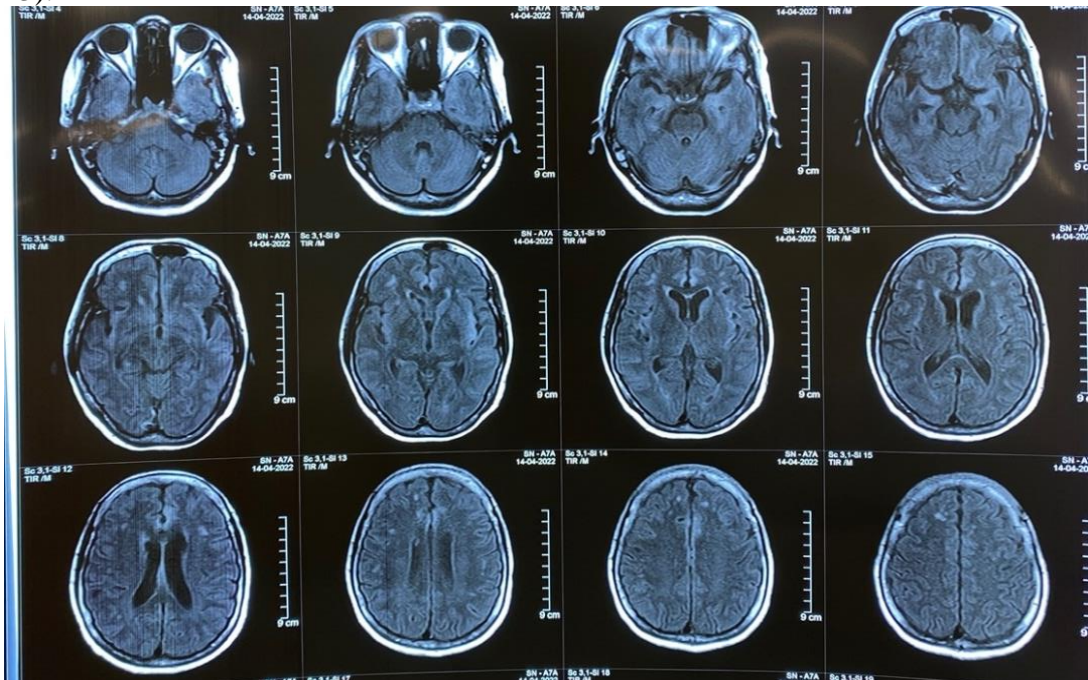
thuốc chống co giật, chăm sóc và dự phòng các biến chứng.

Sau 11 ngày điều trị, bệnh nhân đã cắt được an thần hoàn toàn, lúc này bệnh nhân trong tình trạng hôn mê Glasgow 6-7 điểm, kích thích đau cựa, không mở mắt, sức cơ tứ chi 0-1/5, cơn co giật đã được kiểm soát, tự thở qua mở khí quản. Kết quả MRI sau 3 tuần khẳng định chẩn đoán viêm não của khoa: Tổn thương lan toả, đối xứng vỏ não - dưới vỏ thùy thái dương, trán, đỉnh, chẩm hai bên, tăng tín hiệu trên T2, FLAIR, giảm tín hiệu trên diffusion, hạn chế khuếch tán vùng vỏ não, sau tiêm không ngấm thuốc (hình2).



Hình 2: Phim MRI chụp lại sau 3 tuần điều trị.

Bệnh nhân được bổ sung ức chế miễn dịch bằng mycophenolate mofetil (CellCept®), khởi liều 500mg/ngày, sau 1 tuần nâng liều 1g/ngày, hướng dẫn chăm sóc hô hấp, cho bệnh nhân ra viện về điều trị tại nhà. Kết quả sau 2 tháng điều trị, tái khám: bệnh nhân tỉnh táo, đi lại có người dìu (sức cơ 3-4/5, cắt được cơn co giật hoàn toàn, rút được mỡ khí quản), được tiếp tục theo dõi và điều trị ngoại trú. MRI sau 2 tháng các tổn thương thu nhỏ nhiều so với trước (hình 3).



Hình 3: Phim MRI chụp lại sau 2 tháng điều trị

III. BÀN LUẬN

Trạng thái động kinh kháng trị khởi phát mới là một tình trạng bệnh lý hiếm gặp, với khoảng 200 ca bệnh ở người lớn được báo cáo trên thế giới [5]. NORSE được Wilder-Smith và cộng sự nhắc đến lần đầu tiên năm 2005, trong một chùm 7 ca lâm sàng gặp tại bệnh viện quốc gia Singapore. Các ca bệnh này có đặc điểm chung là nữ giới, trẻ tuổi, có tiền sử khoẻ mạnh, bệnh cảnh lâm sàng là trạng thái động kinh siêu kháng trị, các xét nghiệm cận lâm sàng thường trong giới hạn bình thường và kết cục đều rất nặng nề (5/7 bệnh nhân tử vong, 2 bệnh nhân sống sót trong trạng thái thực vật) [3]. Tình trạng bệnh tương tự cũng đã được ghi nhận trước đó ở trẻ em, có rất nhiều tên gọi được sử dụng như: bệnh não gây động kinh tàn phá ở trẻ em tuổi đi học (Devastating epileptic encephalopathy in school-age children – DESC), viêm não cấp tính với động kinh cục bộ liên tục kháng trị (acute encephalitis with refractory repetitive partial seizures – AERRPS), hội chứng động kinh liên quan đến tình trạng sốt - nhiễm trùng (Febrile infection-related epilepsy syndrome – FIRES).

Có nhiều chùm ca bệnh được mô tả, với số lượng ca bệnh từ 5-12 bệnh nhân [6]. Năm 2009, Costello và cộng sự mô tả chùm 6 ca bệnh NORSE vô căn tại Bệnh viện Đa khoa Massachusetts, Boston, Hoa Kỳ, với tiền sử khoẻ mạnh, tuổi từ 24-36, tỉ lệ nữ:nam là 4:2, số lượng bạch cầu trong dịch não tủy từ 10-46 tế bào/mm³, bất thường trên hình ảnh học ghi nhận được ở 3/6 ca, thời gian điều trị tại

khoa Hồi sức kéo dài từ 9-76 ngày (1 ca bệnh tử vong) [7]. Năm 2015, Khawaja và cộng sự mô tả 11 ca bệnh tại Bệnh viện Birmingham, Alabama, Hoa Kỳ, tuổi từ 21-90, tỉ lệ nữ:nam là 9:2, biểu hiện ban đầu chủ yếu là rối loạn ý thức và co giật, trong số này 8/11 ca có căn nguyên được tìm thấy (viêm não tự miễn, viêm não virus và hội chứng tuần hoàn sau có hồi phục). 8/11 bệnh nhân được điều trị với liệu pháp miễn dịch, 6/8 bệnh nhân này có kết quả tốt (không rơi vào một trong các tình trạng: tử vong, trạng thái thực vật, không có khả năng tự chăm sóc). Nghiên cứu lớn nhất được Gaspard và cộng sự tiến hành trên 130 bệnh nhân từ 13 trung tâm thuộc Hiệp hội nghiên cứu ứng dụng điện não theo dõi trong chăm sóc tích cực (Critical Care EEG Monitoring Research Consortium – CCEMRC) [8]. Tỉ lệ NORSE chiếm 19% các bệnh nhân trạng thái động kinh kháng trị, trong đó 48% các bệnh nhân này sau đó đều tìm được căn nguyên, với 40% là căn nguyên tự miễn, 30% là hội chứng cận u, trong khi căn nguyên nhiễm trùng chỉ chiếm 16%. Tuổi mắc bệnh từ 18-81, với 2 đỉnh mắc bệnh ở 28,5 và 65,5 tuổi. Các bệnh nhân này được điều trị với trung bình 5 thuốc chống động kinh (khoảng giá trị từ 4-11). Tỉ lệ tử vong là 22%, tỉ lệ khuyết tật là 62%. Trong 63 bệnh nhân được theo dõi kéo dài sau đó (trung bình 9 tháng), tình trạng chức năng cải thiện trong 57%.

Năm 2018, tại hội thảo chuyên đề lần thứ 6 về trạng thái động kinh và động kinh cấp tính tổ chức tại Salzburg, Áo, một uỷ ban gồm 18 chuyên gia thần kinh đã đưa ra định

nghĩa đồng thuận về NORSE: đây là một bệnh cảnh lâm sàng, không phải một chẩn đoán đặc hiệu, trên một bệnh nhân không có bệnh động kinh hoặc các tình trạng rối loạn thần kinh có liên quan trước đó, khởi phát trạng thái động kinh kháng trị mà không phát hiện bất cứ nguyên nhân cấp tính hoặc đang hoạt động về cấu trúc, chuyển hoá hoặc nhiễm độc [9]. Đa số bất thường cấu trúc, ngộ độc thuốc và rối loạn chuyển hoá có thể phát hiện trong vài giờ đầu tiên, tuy nhiên, do độ trễ trong thu thập kết quả hình ảnh học và xét nghiệm, thời gian này có thể lên đến 72 giờ. Định nghĩa này bao gồm cả các ca mắc viêm não virus hoặc viêm não tự miễn, kể cả khi các căn nguyên này được xác định trong vòng 72 giờ. FIRES được coi là một dưới nhóm của NORSE, với triệu chứng sốt khởi phát trong vòng 2 tuần tới 24 giờ trước khởi phát trạng thái động kinh kháng trị (tại thời điểm khởi phát trạng thái động kinh có thể sốt hoặc không). Định nghĩa này cũng áp dụng cho mọi độ tuổi chứ không chỉ dừng ở trẻ em.

Năm 2016, các chuyên gia thuộc Hiệp hội Động kinh Hoa Kỳ (American Epilepsy Society) đã đưa ra đồng thuận về các ca bệnh NORSE đáp ứng không hoàn toàn với phác đồ trạng thái động kinh và không tìm thấy căn nguyên gây bệnh, liệu pháp miễn dịch cần được cân nhắc trong tuần đầu tiên sau khi khởi phát, với các lựa chọn đầu tay bao gồm methylprednisolone liều bolus truyền tĩnh mạch, Immunoglobulin truyền tĩnh mạch và thay huyết tương. Với các bệnh nhân không có đáp ứng với các lựa chọn đầu tay,

các liệu pháp miễn dịch thay thế có thể cân nhắc bao gồm rituximab, cyclophosphamide hoặc anakinra truyền tĩnh mạch, cannabidiol và chế độ ăn ketogenic [10].

Bệnh nhân của chúng tôi vào viện trong tình trạng bệnh lý cấp tính, tiến triển. Bệnh khởi phát là các cơn co giật, tuy nhiên cơn không điển hình, chông chéo nhiều loại cơn và nhanh chóng tiến triển thành trạng thái động kinh kháng trị, việc chẩn đoán nguyên nhân và kiểm soát cơn rất khó khăn do tính chất bệnh, do phần lớn các xét nghiệm đều bình thường, tình trạng co giật liên tục, mất ý thức làm che lấp các dấu hiệu lâm sàng về thiếu sót thần kinh khu trú. Quyết định điều trị miễn dịch sớm ngay sau khi loại trừ nguyên nhân nhiễm trùng và tiếp tục duy trì ức chế miễn dịch kết hợp thuốc cắt cơn co giật, chăm sóc và dự phòng tốt các biến chứng dựa trên y văn và kinh nghiệm là phù hợp trong tình huống lâm sàng của bệnh nhân NORSE.

IV. KẾT LUẬN

Trạng thái động kinh kháng trị khởi phát mới là một tình trạng bệnh lý hiếm gặp, tiên lượng rất nặng, có nguy cơ tiến triển thành trạng thái động kinh siêu kháng trị, tỉ lệ tử vong và tỉ lệ khuyết tật cao. Liệu pháp miễn dịch là một lựa chọn lý tưởng khi không cắt được cơn và đã loại trừ nguyên nhân nhiễm trùng có thể đem lại kết quả khả quan cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Leitinger, M., et al. (2020), "Epidemiology of status epilepticus in adults: Apples, pears,

- and oranges - A critical review", *Epilepsy Behav.* 103(Pt A), p. 106720.
2. **Mayer, S. A., et al. (2002)**, "Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome", *Arch Neurol.* 59(2), pp. 205-10.
 3. **Wilder-Smith, E. P., et al. (2005)**, "The NORSE (new-onset refractory status epilepticus) syndrome: defining a disease entity", *Ann Acad Med Singap.* 34(7), pp. 417-20.
 4. **Matthews, E., et al. (2020)**, "New-onset super-refractory status epilepticus: A case series of 26 patients", *Neurology.* 95(16), pp. e2280-e2285.
 5. **Sculier, C. and Gaspard, N. (2019)**, "New onset refractory status epilepticus (NORSE)", *Seizure.* 68, pp. 72-78.
 6. **Mantoan Ritter, L. and Nashef, L. (2021)**, "New-onset refractory status epilepticus (NORSE)", *Pract Neurol.*
 7. **Costello, D. J., Kilbride, R. D., and Cole, A. J. (2009)**, "Cryptogenic New Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) in adults-Infectious or not?", *J Neurol Sci.* 277(1-2), pp. 26-31.
 8. **Gaspard, N., et al. (2015)**, "New-onset refractory status epilepticus: Etiology, clinical features, and outcome", *Neurology.* 85(18), pp. 1604-13.
 9. **Hirsch, L. J., et al. (2018)**, "Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions", *Epilepsia.* 59(4), pp. 739-744.
 10. **Glauser, T., et al. (2016)**, "Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society", *Epilepsy Curr.* 16(1), pp. 48-61.