

Xét nghiệm di truyền trong chẩn đoán và điều trị động kinh vô căn:

Vai trò, triển vọng và thách thức

Vũ Phương Nhung¹, Lê Ngọc Minh¹, Lê Thành Nam¹, Trần Thị Bích Ngọc¹,

Ma Thị Huyền Thương¹, Cao Vũ Hùng², Nguyễn Đăng Tôn^{1*}

¹*Viện Sinh học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam,*

18 Hoàng Quốc Việt, phường Nghĩa Đô, Hà Nội, Việt Nam

²*Trung tâm Thần kinh, Bệnh viện Nhi Trung ương,*

18 ngõ 879, đường La Thành, phường Láng, Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài 6/5/2026; ngày chuyển phản biện 8/5/2026;

ngày nhận phản biện 4/6/2026; ngày chấp nhận đăng 12/6/2026

Tóm tắt:

Động kinh là bệnh lý thần kinh mạn tính phổ biến có cơ chế bệnh sinh phức tạp. Trong đó, yếu tố di truyền đóng vai trò quan trọng, đặc biệt ở nhóm vô căn và khởi phát sớm. Sự phát triển của các công nghệ giải trình tự thế hệ mới như panel gen, giải trình tự toàn bộ vùng mã hóa (WES) và toàn bộ hệ gen (WGS) đã thay đổi đáng kể chiến lược chẩn đoán phân tử. Tỷ lệ phát hiện căn nguyên di truyền đạt từ 20 đến 50% tùy phân nhóm hoặc kỹ thuật xét nghiệm, đặc biệt cao ở nhóm khởi phát sớm hoặc kháng trị. Các gen liên quan tập trung chủ yếu vào chức năng mã hóa kênh ion, dẫn truyền synap, phát triển thần kinh và chuyển hóa. Việc xác định biến thể gây bệnh giúp củng cố chẩn đoán, hỗ trợ lựa chọn điều trị cá thể hóa và tối ưu hóa quản lý người bệnh. Tuy nhiên, thách thức lâm sàng hiện nay vẫn là việc diễn giải biến thể và hạn chế của dữ liệu tham chiếu. Do đó, chuẩn hóa quy trình phân tích cùng việc xây dựng cơ sở dữ liệu di truyền theo quần thể là cần thiết để nâng cao hiệu quả chẩn đoán. Bài báo cập nhật xu hướng xét nghiệm di truyền trong động kinh vô căn, đánh giá hiệu quả chẩn đoán phân tử và bàn luận triển vọng ứng dụng trong y học chính xác.

Từ khóa: biến thể di truyền, điều trị đích, động kinh kháng trị, động kinh vô căn, giải trình tự thế hệ mới.

Chỉ số phân loại: 3.1, 3.3

Genetic testing in the diagnosis and management of idiopathic epilepsy:

Current practice, future prospects and challenges

Phuong Nhung Vu¹, Ngoc Minh Le¹, Thanh Nam Le¹, Thi Bich Ngoc Tran¹,

Thi Huyen Thuong Ma¹, Vu Hung Cao², Dang Ton Nguyen^{1*}

*Tác giả liên hệ: Email: dtnguyen@ib.ac.vn

¹*Institute of Biology, Vietnam Academy of Science and Technology,*

18 Hoang Quoc Viet Street, Nghia Do Ward, Hanoi, Vietnam

²*Centre of Neurology, Vietnam National Children's Hospital,*

18 Alley 879, La Thanh Street, Lang Ward, Hanoi, Vietnam

Received 6 May 2026; revised 4 June 2026; accepted 12 June 2026

Abstract:

Epilepsy is a common chronic neurological disorder with a complex pathogenesis. Genetic factors play a pivotal role in epilepsy, particularly in idiopathic and early-onset forms. Advances in next-generation sequencing technologies, including gene panel sequencing, whole-exome sequencing (WES), and whole-genome sequencing (WGS), have substantially transformed molecular diagnostic strategies for epilepsy. The diagnostic yield of genetic testing ranges from 20 to 50%, depending on the testing approach and clinical subgroup, with the highest yield observed in patients with early-onset or drug-resistant epilepsy. Epilepsy-associated genes predominantly encode ion channels and proteins involved in synaptic transmission, neurodevelopment, and metabolism. Identification of pathogenic variants strengthens the diagnosis, facilitates personalised treatment selection, and optimises patient management. However, the interpretation of genetic variants and the limited availability of reference data remain major clinical challenges. Therefore, standardising analytical workflows and establishing population-specific genetic databases are essential for improving the diagnostic performance of genetic testing. This review summarises current trends in genetic testing for idiopathic epilepsy, evaluates the diagnostic performance of molecular testing, and discusses its potential applications in precision medicine.

Keywords: drug resistant epilepsy, genetic variants, idiopathic epilepsy, next generation sequencing, targeted treatment.

Classification numbers: 3.1, 3.3

1. Đặt vấn đề

Động kinh là một trong những bệnh lý thần kinh phổ biến nhất trên toàn cầu, ảnh hưởng khoảng 0,6-1% dân số, với nguy cơ mắc trong suốt cuộc đời ước tính khoảng 1/26 [1, 2]. Phân loại quốc tế động kinh hiện nay dựa trên những bằng chứng về tuổi khởi phát, loại cơn giật, điện não đồ (electroencephalogram - EEG) và các kết quả hình ảnh học. Động kinh không rõ nguyên nhân (vô căn) được cho là có căn nguyên di truyền. Động kinh bắt nguồn từ sự phóng điện quá mức của các mạng lưới tế bào thần kinh trong não, dẫn đến sự xuất hiện của các cơn cơn giật không có yếu tố kích con. Bệnh đặc trưng bởi sự tái diễn

của các cơn động kinh và EEG bất thường và đột ngột, như các hoạt động sóng nhọn hoặc gai sóng [3]. Cơ chế của hiện tượng này chủ yếu liên quan đến sự mất cân bằng giữa hoạt động kích thích của các neuron glutamatergic (sử dụng glutamate làm chất dẫn truyền thần kinh) và hoạt động ức chế của hệ thống neuron GABAergic (sử dụng GABA - gamma aminobutyric acid làm chất dẫn truyền thần kinh) [4]. Đó là một tình trạng bệnh lý không đồng nhất, bao gồm nhiều thể bệnh và hội chứng khác nhau, với nguyên nhân đa dạng và tiên lượng lâm sàng thay đổi đáng kể giữa các cá thể.

Theo Liên hội Chống Động kinh Quốc tế (International League Against Epilepsy - ILAE), chẩn đoán lâm sàng động kinh thường được xác lập khi người bệnh có từ hai cơn co giật không có yếu tố kích cơn trở lên, cách nhau ít nhất 24 giờ; hoặc có một cơn co giật không do yếu tố kích thích cơn kèm theo nguy cơ cao tái phát các cơn co giật trong tương lai; hoặc khi bệnh nhân được chẩn đoán có một hội chứng động kinh [5]. Dựa trên vị trí khởi phát của cơn, động kinh được phân loại thành động kinh cục bộ (~60%), khởi phát từ các mạng lưới neuron giới hạn trong một bán cầu não, và động kinh toàn thể (~40%), khởi phát đồng thời từ các mạng lưới neuron phân bố hai bên bán cầu, bên cạnh nhóm chưa xác định vị trí khởi phát khi thiếu thông tin lâm sàng hoặc EEG [6]. Ngoài ra, bệnh não phát triển và động kinh (developmental and epileptic encephalopathy - DEE) là một nhóm đặc biệt, hiếm gặp nhưng nặng, thường khởi phát sớm và đi kèm rối loạn phát triển thần kinh, trong đó cả bệnh lý nền và hoạt động động kinh đều góp phần vào tình trạng suy giảm chức năng não [7].

Những tiến bộ trong sinh học phân tử cho thấy nhiều thể động kinh, đặc biệt là động kinh khởi phát sớm, bệnh não động kinh và phát triển, động kinh thể nặng, thường liên quan đến các đột biến gen đơn lẻ hoặc tổ hợp biến thể hiếm có tác động lớn. Về mặt chức năng, các gen này thường tham gia vào điều hòa kênh ion điện thế/phối tử, dẫn truyền synap, quá trình biệt hóa và phát triển hệ thần kinh trung ương, hoặc chi phối một số con đường chuyển hóa đặc hiệu [8]. Tuy nhiên, biểu hiện lâm sàng của các bệnh nhân động kinh rất đa dạng, thậm chí cùng một gen có thể xuất hiện phổ bệnh rộng với mức độ nặng nhẹ khác nhau, đây là yếu tố đặt ra nhiều thách thức trong chẩn đoán, tiên lượng bệnh và hiệu quả điều trị. Sự ra đời của các công nghệ giải trình tự thế hệ mới (next generation sequencing - NGS) đã mở ra khả năng khảo sát đồng thời hàng trăm đến hàng nghìn gen liên quan đến động kinh, giúp tối ưu hóa chi phí và thời gian xét nghiệm. Không chỉ dừng lại ở xác định căn nguyên di truyền, kết quả xét nghiệm còn có thể tác động trực tiếp đến chiến lược điều trị, tư vấn xuyên suốt quá trình hỗ trợ sinh sản và lập kế hoạch quản lý lâu dài cho bệnh nhân và gia đình.

Tuy nhiên, việc triển khai xét nghiệm di truyền trong thực tế vẫn có nhiều vấn đề tồn tại: lựa chọn phương pháp xét nghiệm phù hợp, luận giải biến thể trong mối tương quan với đặc điểm lâm sàng phức tạp, cập nhật dữ liệu và tái phân loại biến thể theo thời gian, đồng thời đảm bảo tư vấn di truyền cho người bệnh trước và sau xét nghiệm. Trong bối cảnh đó, việc tổng hợp và hệ thống hóa các bằng chứng hiện có về vai trò của xét

nghiệm di truyền trong động kinh vô căn là mấu chốt quan trọng nhằm tối ưu hóa ứng dụng của chẩn đoán phân tử trong thực hành lâm sàng. Nhóm tác giả sẽ tổng hợp những xu hướng xét nghiệm di truyền trong động kinh vô căn, hiệu quả chẩn đoán phân tử và tiềm năng ứng dụng trong điều trị chính xác của căn bệnh này.

2. Tổng quan về yếu tố di truyền trong bệnh lý động kinh

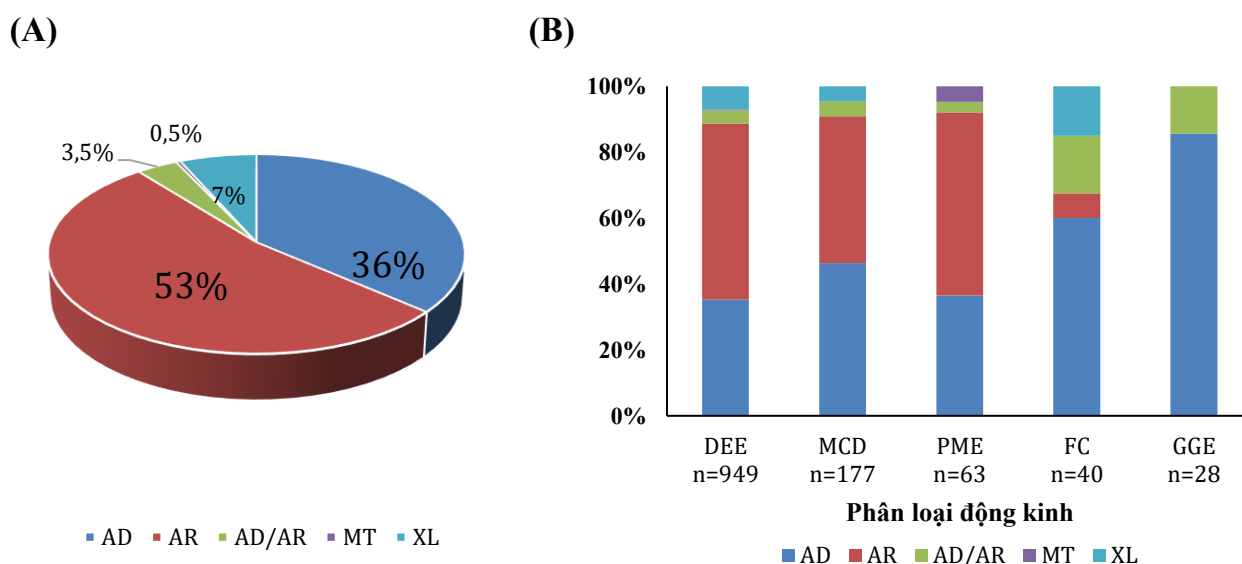
Hiện nay, có năm nhóm nguyên nhân khác nhau gây động kinh, bao gồm: nhiễm trùng, rối loạn chuyển hóa, rối loạn tự miễn dịch, tổn thương cấu trúc não và di truyền [9]. Trên thực tế, các cơ chế bệnh sinh này không hoàn toàn tách biệt mà có thể đồng thời xuất hiện và tương tác với nhau ở cùng một bệnh nhân. Động kinh do nhiễm trùng xảy ra khi ký sinh trùng, vi khuẩn hay virus tấn công vào hệ thần kinh trung ương, gây tổn thương cấu trúc não và phản ứng viêm kéo dài. Động kinh do rối loạn chuyển hóa có nguồn gốc từ các bất thường bẩm sinh hoặc mắc phải (như do nhiễm trùng, chấn thương hoặc biến chứng bệnh lý khác), làm rối loạn sự cân bằng năng lượng của mạng lưới thần kinh-tế bào đệm. Nhóm nguyên nhân tự miễn khi các tự kháng thể kháng lại kháng nguyên thần kinh, dẫn đến rối loạn chức năng và tăng tính kích thích của não bộ. Về nguyên nhân tổn thương cấu trúc, động kinh được xác định khi phát hiện bất thường hình thái não trên hình ảnh học phù hợp với kết quả EEG và thông tin lâm sàng, có thể là bẩm sinh hoặc mắc phải.

Với trường hợp động kinh đã loại trừ tất cả các nguyên nhân mắc phải (động kinh vô căn), yếu tố di truyền được xem xét là nguyên nhân trung tâm. Nhiều bằng chứng cho thấy xét nghiệm và chẩn đoán di truyền hiệu quả với các trường hợp khởi phát sớm, trẻ mắc DEE hoặc bệnh nhân có rối loạn phát triển thần kinh như chậm phát triển trí tuệ hay rối loạn phổ tự kỷ kèm theo [10]. Về mặt di truyền học, động kinh vô căn có thể theo mô hình di truyền đơn gen và mô hình di truyền đa nhân tố [10]. Trong khi động kinh do yếu tố di truyền đa gen còn chưa được làm rõ về cơ chế bệnh sinh thì động kinh có nguyên nhân đơn gen là mục tiêu chính của xét nghiệm di truyền lâm sàng. Loại bệnh động kinh vô căn này do biến thể ở một gen duy nhất và tuân theo các quy luật di truyền Mendel cơ bản như trội hoặc lặn trên nhiễm sắc thể thường, quy luật di truyền liên kết X hoặc di truyền do gen ti thể. Mặc dù mỗi hội chứng động kinh đơn gen thường hiếm gặp, nhưng khi gộp lại, chúng chiếm một tỷ lệ đáng kể trong các trường hợp động kinh có nguyên nhân di truyền. Đặc biệt, nhiều trường hợp DEE là hậu quả của các biến thể *de novo*, phát sinh trong quá trình tạo giao tử hoặc giai đoạn sớm sau thụ tinh. Trong những năm gần đây, sự phát triển mạnh mẽ của công nghệ NGS đã hỗ trợ việc phát hiện gen có liên quan đến động kinh với cơ chế và biểu hiện lâm sàng đa dạng.

Theo dữ liệu Di truyền Mendel trực tuyến ở người (Online Mendelian Inheritance in Man - OMIM), 168 gen được xác định có khả năng gây ra động kinh dưới dạng triệu chứng chính, tiêu biểu như *SCN1A*, *SCN2A*, *MECP2*, *KCNQ2*, *CDKL5*, *PCDH19*, *DEPDC5* và *SYNGAP1* [11]. Bên cạnh đó, 364 gen được ghi nhận là nguyên nhân của các rối loạn phát triển thần kinh, trong đó động kinh xuất hiện như một biểu hiện kèm

theo, bao gồm các gen như *ADGRG1*, *PAFAH1B1*, *DCX*, *ATN1* và *PTCH1*. Ngoài ra, 974 gen khác được xếp vào nhóm liên quan đến các bệnh lý bất thường toàn thân hoặc nhiều hệ thống cơ quan như thiếu phức hợp ty thể, bệnh tim mạch và các rối loạn chuyển hóa, trong đó động kinh hoặc co giật xuất hiện như một biểu hiện thứ phát của bệnh, có thể kể đến như *ABCC8*, *CLN3*, *CPT2*, *NHS* và *ATP7A* [11]. Cơ sở dữ liệu đột biến gen người (Human Gene Mutation Database - HGMD) và PubMed chỉ ra thêm 1440 gen tiềm năng khác cũng được đề xuất có liên quan đến động kinh, phản ánh sự phức tạp trong di truyền của bệnh.

Trong số các gen được báo cáo là gây bệnh, phần lớn được ghi nhận có kiểu di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường (53%), ngoài ra còn có kiểu di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường, liên kết X, ty thể hoặc có thể xuất hiện cả hai kiểu trội và lặn (hình 1A). Đáng chú ý, trong nhóm các gen gây động kinh điển hình, có tới 90% (949/1052) được xác định là gen gây DEE, 17% (177/1052) liên quan đến bất thường phát triển vỏ não (MCD), chỉ có 2,6% số gen (28/1052) gây bệnh động kinh toàn thể di truyền (GGE) (hình 1B).



Hình 1. Phân bố mô hình di truyền và mối liên quan với kiểu hình lâm sàng của các gen động kinh. (A) Mô hình di truyền; (B) Mô hình di truyền theo kiểu hình động kinh. AD (autosomal dominant): trội trên nhiễm sắc thể thường; AR (autosomal recessive): lặn trên nhiễm sắc thể thường; AD/AR (autosomal dominant/recessive): trội/lặn trên nhiễm sắc thể thường; MT (mitochondrial): ty thể; XL (X-linked): liên kết X; DEE: bệnh não động kinh và phát triển; MCD (malformation of cortical development): bất thường phát triển vỏ não; PME (progressive myoclonus epilepsy): động kinh giật cơ tiến triển; FC (focal): cục bộ; GGE (genetic generalized epilepsy): động kinh toàn thể di truyền.

Ở mức độ bệnh sinh, các gen liên quan đến động kinh không hoạt động một cách rời rạc mà tham gia vào những con đường sinh học đặc hiệu (bảng 1). Trong đó, các kênh ion đóng vai trò trung tâm trong việc tạo ra và kiểm soát khả năng kích thích thần kinh. Các kênh ion thần kinh liên quan đến bệnh động kinh di truyền ở người bao gồm các kênh phụ

thuộc điện thế (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} và Cl^-) và phụ thuộc phối tử (thụ thể GABA và thụ thể ACh) [12]. Đáng chú ý, ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy khiếm khuyết trong chuyển hóa năng lượng và chức năng ty thể của tế bào thần kinh (do đột biến các gen mã hóa enzyme chuyển hóa, protein ty thể hoặc điều hòa cân bằng oxy hóa khử) có thể trực tiếp làm tăng tính kích thích mạng lưới thần kinh và khởi phát cơn động kinh [13]. Ngoài ra, các gen gây động kinh còn liên quan đến nhiều cơ chế bệnh sinh khác như rối loạn chức năng của khớp thần kinh, điều hòa biểu hiện gen và các quá trình tăng trưởng tế bào [14]. Bên cạnh đó, các cơ chế biểu sinh như methyl hóa DNA, biến đổi histone và điều hòa RNA không mã hóa có thể làm tăng hoặc ức chế biểu hiện các gen liên quan đến tính kích thích neuron, dẫn truyền khớp thần kinh và chuyển hóa tế bào thần kinh, từ đó định hình cơ chế bệnh sinh cũng như góp phần vào hiện tượng kháng thuốc trong động kinh [15].

Bảng 1 được xây dựng dựa trên cơ sở dữ liệu genes4epilepsy (<https://github.com/bahlolab/genes4epilepsy>) (cập nhật tháng 9/2025).

Bảng 1. Các gen và cơ chế liên quan đến bệnh động kinh vô căn.

Nhóm chức năng	Gen tiêu biểu	Hội chứng liên quan	Tham khảo
Kênh ion phụ thuộc điện thế	Kênh Natri	<i>SCN1A, SCN1B, SCN2A, SCN8A, SCN9A</i>	DS, GEFS+, FFS, EIEE, BFIS
	Kênh Kali	<i>KCNA2, KCNB1, KCNC1, KCNMA1, KCNQ2, KCNT1</i>	EIEE, PME, GEPD, BFNS, NFLE
	Kênh Canxi	<i>CACNA1A, CACNA1H, CACNB4</i>	EIEE, CAE, IGE, JME
	Kênh Clorua	<i>CLCN2</i>	IGE, JAE, JME
Kênh ion phụ thuộc phối tử	Thụ thể GABA	<i>GABRA1, GABRB1, GABRB3, GABRG2</i>	EIEE, CAE, JME, GEFS+, FFS
	Thụ thể ACh	<i>CHRNA4, CHRNA2, CHRNB2</i>	NFLE
	Thụ thể NMDA	<i>GRIN2A, GRIN2B</i>	FESD, EIEE
Chuyển hóa	<i>ALDH7A1, PNPO, BTBD, HLCS, ADSL, ABAT, DPYD, SUOX</i>	Bệnh não động kinh (epileptic encephalopathy - EE), tăng/giảm trương lực cơ, rối loạn co giật nghiêm trọng, động kinh kháng thuốc	[13]
Dẫn truyền thần kinh	<i>PRRT2, STXBP1</i>	DEE ở trẻ sơ sinh, IEES, EMAtS, động kinh nhũ nhi tự giới hạn	
Phiên mã, sửa chữa DNA và tái cấu trúc chromatin	<i>CDKL5, MECP2, CHD2</i>	IEES, DEE, DS, EMAtS	[14]
Tăng trưởng tế bào	<i>NEXMIF, NPRL3, DEPDC5</i>	EMAtS, DEE	
Di truyền biểu sinh	<i>GABRA4, GABRG2, SCN1A, CHD2</i>	TLE, GGE	[15]

*ACh: acetylcholine; BFIS (benign familial infantile seizures): co giật lành tính ở trẻ em có yếu tố gia đình; BFNS (benign familial neonatal seizures): co giật sơ sinh lành tính có yếu tố gia đình; CAE (childhood absence epilepsy): động kinh vắng ý thức ở trẻ em; DEE

(developmental and epileptic encephalopathy): bệnh não động kinh và phát triển; DS (Dravet syndrome): hội chứng Dravet; EIEE (early infantile epileptic encephalopathy): bệnh não động kinh khởi phát sớm ở trẻ sơ sinh; EMaTS (epilepsy with myoclonic-atic seizures): động kinh giật cơ-mất trương lực; FESD (focal epilepsy and speech disorder with or without mental retardation): động kinh cục bộ và rối loạn ngôn ngữ có hoặc không kèm theo chậm phát triển trí tuệ; FFS (familial febrile seizures): co giật do sốt có yếu tố gia đình; GEFS+ (generalized epilepsy with febrile seizures plus): động kinh toàn thể kèm co giật do sốt; GEPD (generalized epilepsy and paroxysmal dyskinesia): động kinh toàn thể và rối loạn vận động kịch phát; GGE (genetic generalized epilepsy): động kinh toàn thể di truyền; IEES (infantile epileptic spasms syndrome): hội chứng co thắt nhũ nhi; IGE (idiopathic generalized epilepsy): động kinh toàn thể vô căn; JAE (juvenile absence epilepsy): động kinh vắng ý thức ở thiếu niên; JME (juvenile myoclonic epilepsy): động kinh giật cơ ở thiếu niên; NFLE (nocturnal frontal lobe epilepsy): động kinh thùy trán về đêm; PME (progressive myoclonic epilepsy): động kinh giật cơ tiến triển; TLE (temporal lobe epilepsy): động kinh thùy thái dương.

3. Các phương pháp xét nghiệm di truyền và tỷ lệ chẩn đoán

Các loại biến thể gây bệnh trong động kinh đơn gen rất đa dạng, bao gồm biến thể đơn nucleotide (single nucleotide variant - SNV), biến thể số lượng bản sao (copy number variation - CNV) như mất đoạn hoặc lặp đoạn, biến thể chèn/xóa nhỏ (insertions/deletions - InDels), biến thể mở rộng đoạn lặp (repeat expansions) và các biến thể tái sắp xếp cấu trúc phức tạp (complex structural rearrangements), xảy ra khi nhiều loại thay đổi cấu trúc lớn của bộ gen xảy ra đồng thời như mất đoạn, lặp đoạn, đảo đoạn hoặc chuyển vị [10, 16]. Sự phát triển nhanh chóng của các kỹ thuật sinh học phân tử và NGS đã mở rộng các cơ hội lựa chọn xét nghiệm di truyền trong bệnh lý động kinh. Mỗi kỹ thuật có phạm vi phát hiện và giá trị chẩn đoán khác nhau. Hiện nay, các xét nghiệm phân tử cho bệnh động kinh chủ yếu nhằm xác định các biến thể gây bệnh dạng SNV hoặc CNV.

Xét nghiệm vi mảng nhiễm sắc thể (chromosomal microarray - CMA) là kỹ thuật khảo sát toàn diện hệ gen đầu tiên được áp dụng trong động kinh, chuyên biệt để phát hiện các CNV lớn trên toàn bộ hệ gen. CMA thường được sử dụng làm xét nghiệm đầu tiên cho bệnh nhân mắc nhiều loại rối loạn phát triển thần kinh, bao gồm cả bệnh nhân động kinh có hoặc không có các kiểu hình phát triển thần kinh khác [17]. CMA hiệu quả nhất khi phát hiện các mất hoặc lặp đoạn đa gen, với tỷ lệ chẩn đoán trung bình khoảng 9%. Một ưu điểm khác của CMA đó là kỹ thuật này có khả năng phát hiện tình trạng mất tính dị hợp tử và lưỡng bội đơn nguồn gốc [18]. Tuy nhiên, các nghiên cứu gần đây đã chỉ ra các xét nghiệm giải trình tự gen động kinh dựa trên NGS có hiệu quả chẩn đoán vượt trội (bảng 2), sẽ được đề cập lần lượt ở dưới đây. Trên thực tế, các báo cáo đã cho thấy chỉ có khoảng 1,5-3% bệnh nhân động kinh nói chung có yếu tố di truyền liên quan đến các CNV.

Giải trình tự toàn bộ vùng mã hóa (whole exome sequencing - WES) được phát triển sau đó như một phương pháp tối ưu hóa chi phí và thời gian, tập trung vào vùng mã hóa protein (chỉ chiếm khoảng 1-2% bộ gen người nhưng chứa khoảng 85% các biến thể gây bệnh đã biết). Phương pháp này lần đầu tiên ứng dụng trong xét nghiệm di truyền đối với hai nhóm bệnh lý của bệnh não động kinh bao gồm: co giật ở trẻ sơ sinh và hội chứng Lenox-Gastaut vào năm 2013 [19]. WES cho phép phát hiện hiệu quả các SNV, đột biến thêm bớt nhỏ trong vùng mã hóa, cũng như một số biến thể intron lân cận ảnh hưởng đến quá trình nối mRNA. Tỷ lệ chẩn đoán trung bình của WES khoảng 24%, cao hơn rõ rệt ở bệnh nhân DEE và những trường hợp có rối loạn phát triển thần kinh đi kèm [18].

Giải trình tự toàn bộ hệ gen (whole genome sequencing - WGS) là phương pháp xét nghiệm toàn diện nhất hiện nay, cho phép phân tích toàn bộ hệ gen người, bao gồm cả vùng mã hóa, vùng không mã hóa (intron, vùng không mã hóa nằm trong gen, vùng không mã hóa giữa các gen) và hệ gen ty thể. WGS cho phép phát hiện đa dạng các loại biến thể như SNV, CNV ở mọi kích thước, các biến thể cấu trúc lớn và một số dạng lặp lại mở rộng ngoài phạm vi giải quyết của WES [10]. Dữ liệu có thể được xem xét lại vào những thời điểm sau đó để nghiên cứu các nguyên nhân di truyền gây động kinh mới. Nhờ phạm vi bao phủ rộng và đồng đều, WGS có tỷ lệ chẩn đoán cao nhất, với năng suất chẩn đoán trung bình khoảng 48%, đặc biệt cao ở các nhóm bệnh nhân DEE [18].

Xét nghiệm đa gen (multigene panel - MGP) là phương pháp nhắm mục tiêu vào một tập hợp các gen đã được chọn lọc liên quan đến động kinh. MGP thường có độ bao phủ sâu và độ tin cậy cao, dễ tiếp cận trong thực hành lâm sàng. Năng suất chẩn đoán trung bình của MGP khoảng 19%, nhưng có sự dao động lớn tùy thuộc vào số lượng gen trong panel, phương pháp sử dụng và đối tượng bệnh nhân [18]. Đồng thời, tuổi khởi phát của bệnh nhân và kích thước của panel gen cũng là một yếu tố dự đoán tích cực về tỷ lệ chẩn đoán cho các panel gen. Các panel lớn (>500 gen) cho thấy tỷ lệ chẩn đoán cao hơn đáng kể. Như vậy, có thể thấy xét nghiệm panel gen đem lại lợi ích trong những ca động kinh khởi phát sớm, bất thường cấu trúc não bẩm sinh. Một số MGP còn tích hợp phân tích CNV hoặc các đột biến tái diễn ở intron và đột biến mở rộng trình tự lặp. Một điểm đáng chú ý là MGP có độ đọc sâu giải trình tự cao hơn so với WES và WGS nên sẽ phù hợp trong việc phát hiện các biến thể khảm mà tần suất allele thấp đã được phát hiện ở một số gen nhất định trước đó [10].

Nhìn chung, tỷ lệ phát hiện nguyên nhân trung bình của các phương pháp xét nghiệm di truyền là khoảng 17%. Tỷ lệ cao hơn rõ rệt ở bệnh nhân mắc DEE (22%) và những trường hợp có rối loạn phát triển thần kinh, trong khi thấp hơn ở động kinh cục bộ [18]. Hiện nay, WES/WGS với panel đa gen (>25 gen) được khuyến cáo sử dụng như xét nghiệm bước một trong các trường hợp động kinh vô căn, tiếp đó là CMA (được bổ sung khi cần thiết); trong đó, WES/WGS được ưu tiên hơn so với panel đa gen khi điều kiện cho phép [20].

Bảng 2. Tổng hợp tỷ lệ chẩn đoán của các phương pháp xét nghiệm trong động kinh vô căn.

Xét nghiệm	Quần thể	Đặc điểm lâm sàng	Số ca dương tính/tổng số bệnh nhân	Tỷ lệ chẩn đoán (%)	Tham khảo
WGS	Canada	DEE và có cơn co giật kháng thuốc	53/197	27	[21]
	Hàn Quốc	Khởi phát sớm (<2 tuổi) và có hình ảnh não bình thường	57/120	48	[22]
	Thụy Điển	Khởi phát sớm (<2 tuổi)	8/19	42	[23]
	Trung Quốc	Trẻ em <18 tuổi	117/320	37	[24]
WES	Úc	DEE	14/30	47	[25]
	Thụy Sĩ	EE/DEE, khởi phát <4,5 tuổi	20/60	33	[26]
	Áo	Động kinh cục bộ không do tổn thương	10/112	9	[27]
	Hoa Kỳ	Trẻ em	35/125	28	[28]
	Trung Quốc	Cơn động kinh liên tục	35/95	37	[29]
	Ấn Độ	Động kinh phức tạp/động kinh kháng thuốc/DEE ở trẻ em (ES gia đình)	68/158	42	[30]
MGP	Nam Ấn Độ	DEE/động kinh kháng thuốc không rõ nguyên nhân và khởi phát sớm (<12 tháng)	25/69	36	[31]
	Đài Loan (Trung Quốc)	Động kinh kháng thuốc khởi phát sơ sinh	9/96	9	[32]
	Đan Mạch	Độ tuổi từ 18 đến 80, 91% đi kèm chậm phát triển trí tuệ	38/200	19	[33]
	Hàn Quốc	Khởi phát sớm (<2 tuổi) và có hình ảnh não bình thường	40/116	34	[22]
	Hoa Kỳ	Trẻ em	18/125	14	[28]
	Thổ Nhĩ Kỳ	Trẻ em từ 0 đến 18 tuổi có biểu hiện co giật hoặc động kinh	81/516	16	[34]
CMA	Thụy Sĩ	EE/DEE, khởi phát <4,5 tuổi	6/63	10	[26]
	Ireland	Người lớn và trẻ em mắc động kinh đi kèm chậm phát triển trí tuệ	2/80	3	[35]
	Hoa Kỳ	Trẻ em	2/125	2	[28]

*WGS (whole genome sequencing): giải trình tự toàn bộ hệ gen, WES (whole exome sequencing): giải trình tự toàn bộ hệ gen mã hóa, MGP (multi gene panel): giải trình tự đa gen, CMA (chromosomal microarray), EE (epileptic encephalopathy): bệnh não động kinh, DEE (developmental and epileptic encephalopathy): bệnh não phát triển và động kinh.

4. Vai trò của chẩn đoán di truyền trong thực hành lâm sàng và quản lý bệnh động kinh

4.1. Điều chỉnh phác đồ điều trị

Tỷ lệ mắc bệnh động kinh ở Việt Nam dao động từ khoảng 0,5 đến 1%, xuất hiện ở mọi lứa tuổi, giới tính. Sử dụng thuốc chống động kinh là cách thức điều trị cơ bản nhất và kiểm soát được các cơn co giật ở 70% trẻ bị động kinh, tuy vậy vẫn có khoảng 30% số bệnh nhi không cắt được các cơn co giật sau khi dùng thuốc và được chẩn đoán động kinh kháng thuốc. Mục tiêu của điều trị bệnh lý động kinh nói chung là kiểm soát tình trạng co giật, cải thiện chức năng nhận thức và tỷ lệ sống của người bệnh (giảm nguy cơ đột tử ở SUDEP). Ngày nay, y học chính xác nhằm mục đích tùy chỉnh điều trị cho một hội chứng động kinh dựa trên căn nguyên di truyền và sự thay đổi phân tử kèm theo biến thể gen được phát hiện. Cách tiếp cận từ khía cạnh bệnh sinh này sẽ cho phép các bác sỹ đưa ra dự đoán chính xác hơn những chiến lược điều trị và có thể tránh tối đa tình trạng bệnh nhân đáp ứng kém với một phương pháp trị liệu chung.

Một số báo cáo tổng hợp đã cho thấy tác động đáng kể của chẩn đoán di truyền đối với quản lý lâm sàng. Một nghiên cứu cắt ngang trên 418 bệnh nhân xét nghiệm với panel gen cho động kinh đã cho thấy kết quả chẩn đoán phân tử đã dẫn tới thay đổi định hướng điều trị ở 50% bệnh nhân và 64,7% trong số đó có cải thiện đáng kể cơn co giật [36]. Dữ liệu này khá tương đồng với những nghiên cứu ở 602 bệnh nhân (trẻ em và người trưởng thành) với 12-80% ca có chẩn đoán phân tử đã điều chỉnh phác đồ điều trị hiệu quả [37]. Đánh giá trên nhóm bệnh nhân động kinh trưởng thành mắc DEE hoặc NDD cho thấy 12-57% số ca bệnh có chẩn đoán phân tử đã dẫn đến thay đổi quyết định điều trị [38, 39]. Trong đó, ảnh hưởng đáng chú ý nhất trong chiến lược điều trị được quan sát thấy ở nhóm bệnh nhân kháng thuốc chống động kinh: có 57,4% ca động kinh kháng thuốc có chẩn đoán di truyền đã đạt được tầm soát lâm sàng sau khi tiếp cận với loại thuốc phù hợp [39].

Một ví dụ điển hình của ứng dụng thông tin di truyền trong việc lựa chọn thuốc điều trị cho bệnh nhân động kinh đó là những trẻ mắc hội chứng Dravet mang biến thể mất chức năng của *SCN1A*. Ở những bệnh nhân này, việc sử dụng AED có tác dụng chẹn kênh cổng điện thế Na^+ như carbamazepine hay phenytoin thường không hiệu quả và thậm chí làm bệnh diễn biến nghiêm trọng hơn, do vậy lựa chọn thay thế như thuốc valproate hay benzodiazepine là phù hợp [40]. Ngược lại, việc sử dụng các thuốc chẹn kênh Natri lại là chiến lược điều trị chính ở những bệnh nhân chẩn đoán mắc EE có mang các đột biến trong các gen *SCN2A* và *SCN8A*. Đặc biệt là ở những bệnh nhân có kiểu hình nghiêm trọng nhất và mang các đột biến gen tăng chức năng trên 2 gen này [41, 42].

Hiệu quả của chế độ ăn keto trong hội chứng thiếu hụt chất vận chuyển glucose cũng là một trường hợp tiêu biểu cho thấy chiến lược điều trị hiệu quả trên cơ sở khiếm khuyết di truyền của bệnh nhân. Tình trạng này là do đột biến trên gen *SLC2A1* (mã hóa chất vận chuyển glucose GLUT1), dẫn đến giảm thiểu vận chuyển glucose qua hàng rào máu não

[43]. Chế độ ăn sinh keto là chế độ ăn nhiều chất béo với hàm lượng carbohydrate thấp, nhằm cung cấp thể keto cho não như một nguồn năng lượng thay thế cho glucose. Do đó, chế độ ăn kiêng này sẽ có hiệu quả trong điều kiện nguồn cung cấp glucose cho não bị suy giảm. Thực tế, việc điều chỉnh thích hợp sự thiếu hụt này sẽ giúp cải thiện cả bệnh động kinh và các triệu chứng thần kinh liên quan (ví dụ: rối loạn vận động và thiếu năng trí tuệ) [44]. Tuy nhiên, việc điều trị này nên được tiến hành sớm sẽ giúp cải thiện đáng kể các triệu chứng và tiên lượng tốt hơn ở trẻ động kinh.

Một trường hợp cho thấy điều trị theo căn nguyên di truyền có triển vọng khác đó là việc sử dụng retigabine (ezogabine) - đây là một chất điều hòa dương tính của kênh ion KCNQ2-5 đối với bệnh nhân mắc bệnh não động kinh liên quan đến gen *KCNQ2* [45]. Retigabine là thuốc có tác dụng mở kênh Kali đầu tiên được sử dụng trong điều trị bệnh động kinh. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy thuốc này có khả năng mở kênh Kali và khôi phục chức năng của kênh này, hiệu quả đối với những bệnh nhân mang đột biến mất chức năng [46]. Tuy nhiên, retigabine đã bị thu hồi khỏi thị trường năm 2017 do những vấn đề liên quan đến biến đổi sắc tố võng mạc, da và niêm mạc. Ezogabine sau đó được triển khai thử nghiệm lâm sàng với bệnh nhi não động kinh mang đột biến trên *KCNQ2* nhưng số mẫu hạn chế [47]. Một chất có tác dụng chặn kênh Kali khác được đề xuất trong tiềm năng điều trị theo hướng y học chính xác ở bệnh nhân động kinh là quinidine. Do có khả năng ức chế *KCNT1* nên thuốc này có tác dụng ổn định màng neuron thông qua chặn dòng Na cần thiết cho khởi đầu và dẫn truyền xung điện [48]. Một số phân tích chức năng đã báo cáo quinidine có khả năng đảo ngược tình trạng rối loạn chức năng của kênh Kali *KCNT1*, những bất thường này gây ra bởi những đột biến có tính chất kích hoạt *KCNT1* [49].

Một ứng dụng khác trong điều trị theo liệu pháp đích có liên quan đến những trường hợp trẻ động kinh phụ thuộc vitamin B6. Đây là nhóm bệnh lý đa dạng với những biến thể được tìm thấy ở nhiều gen khác nhau bao gồm: *ALDH7A1*, *PNPO*, *ALDH4A1*, *PROSC*. Bệnh nhân thường kháng với các thuốc chống động kinh, tuy nhiên các cơn co giật lại được kiểm soát thông qua việc bổ sung vitamin B6 hàng ngày [50, 51].

Bảng 3. Tổng hợp các hướng điều trị đích trong bệnh lý động kinh.

Nhóm chức năng	Tên gen	Cơ chế bệnh sinh	Hướng điều trị	Minh chứng	Tham khảo
Kênh Natri	<i>SCN1A</i> , <i>SCN2A</i> , <i>SCN8A</i>	Bất thường chức năng kênh Natri (tăng hoặc giảm hoạt động)	Chất ức chế kênh Na ⁺ với GOF (Tránh sử dụng thuốc loại này với các biến thể LOF) Tăng hoạt động kênh Na ⁺ với LOF	*, **	[33, 52-54]
Kênh Kali	<i>KCNQ2</i> , <i>KCNQ3</i>	Bất thường chức năng kênh Kali (tăng hoặc giảm hoạt động)	Chất ức chế kênh Natri Chất hoạt hóa kênh Kali: ezogabine, XEN1101, BHV-7000	*, **, ***	[46, 55-58]

Thụ thể ACh	<i>CHRNA4</i> , <i>CHRNA2</i> , <i>CHRNA2</i>	Giảm nhạy cảm của thụ thể nicotinic acetylcholine	Nicotine	*, #	[59, 60]
Chuyển hóa	<i>SLC2A1</i>	Giảm vận chuyển glucose qua hàng rào máu não	Chế độ ăn sinh keto	*	[61, 62]
	<i>PNPO</i> , <i>ALDH7A1</i>	Thiếu hụt vitamin B6, giảm nồng độ GABA tại não	Bổ sung pyridoxin	*,**	[63, 64]
Con đường tín hiệu mTOR	<i>TSC1</i> , <i>TSC2</i>	Giảm hiệu quả ức chế của con đường tín hiệu mTOR	Everolimus, sirolimus (chất ức chế mTOR)	*, **, ***	[65-68]

#: Minh chứng từ thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng N-of-1 (RCT N-of-1). *: Minh chứng từ hồi cứu/tiến cứu ca bệnh/loạt ca bệnh, **: Minh chứng từ nghiên cứu tiền lâm sàng, ***: Minh chứng từ thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng.

Như vậy, những bằng chứng về chức năng cũng như theo dõi điều trị trên lâm sàng bệnh nhân động kinh đã củng cố ý nghĩa của việc sàng lọc biến thể di truyền có thể hỗ trợ định hướng điều trị hiệu quả và cắt cơn co giật. Kết quả xét nghiệm di truyền có thể ảnh hưởng tích cực đến chiến lược điều trị và do đó cải thiện việc chăm sóc bệnh nhân. Theo đó, việc phát triển các loại thuốc mới đặc biệt nhắm vào các đích là protein đột biến và giải quyết có chọn lọc hướng tới cơ chế bệnh sinh phân tử chính xác đã mở ra những phương hướng triển vọng cho các phương pháp trị liệu cá nhân hóa. Cần lưu ý rằng những bằng chứng tổng hợp nói trên chỉ có một số nhỏ có dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, trên thực tế thì hiệu quả lâu dài của việc thay đổi phác đồ điều trị hướng đích như vậy vẫn còn chưa có dữ liệu.

4.2. Ứng dụng trong tiên lượng bệnh và tư vấn di truyền

Bên cạnh ý nghĩa trong quản lý lâm sàng đối với người bệnh (chẩn đoán xác định, định hướng điều trị phù hợp) thì kết quả xét nghiệm phân tử cung cấp bằng chứng cho gia đình người bệnh về tiên lượng bệnh, cảnh báo các bệnh đồng mắc và nguy cơ tái phát. Nghiên cứu được tiến hành trên 152 bệnh nhi động kinh tại Bệnh viện Nhi Boston, Hoa Kỳ (42% là trẻ châu Á) có chẩn đoán di truyền đã cho thấy rõ ý nghĩa trong quản lý lâm sàng đối với nhóm bệnh lý này [37]. Có 73/152 bệnh nhi nhận được lưu ý về việc theo dõi định kỳ bệnh tật đi kèm với động kinh: khuyến cáo siêu âm thận đối với người bệnh mang biến thể gây bệnh trên *KANSL1*, đánh giá thường xuyên chức năng tim khi bệnh nhi mang biến thể gây bệnh trên *SCN1B*. Tiên lượng bệnh cũng được làm rõ ở 42/152 người bệnh mang các biến thể gây bệnh thuộc các gen như *BRAT1* (khả năng tử vong sớm), *PRRT2* (dự đoán lành tính, khả năng hết co giật trong tương lai) và *NHLRC1* (tiên lượng nặng - bệnh Lafora).

Cuối cùng, phát hiện căn nguyên di truyền có tầm quan trọng đặc biệt trong việc tư vấn và giúp đưa ra các quyết định sinh sản, bao gồm chẩn đoán trước sinh hoặc chẩn đoán tiền làm tổ trong những lần mang thai sau này. Thực tế, chẩn đoán di truyền cho phép mỗi cá nhân và gia đình cân nhắc việc tiếp cận với các xét nghiệm di truyền trước sinh như

chọc ối hoặc sinh thiết gai nhau, một số trường hợp khác là tiến hành xét nghiệm di truyền tiền làm tổ. Quá trình tư vấn di truyền luôn được thực hiện trên cơ sở tôn trọng tinh thần tự nguyện, lấy người bệnh và gia đình là trung tâm.

Tại Việt Nam, một số nghiên cứu ban đầu đã cho thấy tiềm năng của ứng dụng chẩn đoán di truyền vào quản lý bệnh động kinh. Một trường hợp hội chứng Stevens-Johnson do dị ứng thuốc chống động kinh ở bệnh nhi mang allele *HLA-B*15:02* đã thể hiện vai trò của di truyền trong việc lựa chọn thuốc phù hợp [69]. Bên cạnh đó, các nghiên cứu trên bệnh nhi mắc hội chứng Dravet và EE sử dụng xét nghiệm Sanger và WES đã xác định các biến thể gây bệnh trên các gen *SCN1A*, *SCN2A* và *SCN8A*,... [70, 71]. Gần đây, biến thể gây bệnh trên gen *KCNT1* cũng đã được ghi nhận ở một bệnh nhi mắc EE, mở ra triển vọng tiếp cận các liệu pháp điều trị đích trong tương lai. Ngoài ra, nghiên cứu trên bệnh nhi mắc hội chứng West cho thấy nhóm có căn nguyên di truyền có tỷ lệ kháng thuốc, chậm phát triển và bất thường cấu trúc não cao hơn, khẳng định vai trò của chẩn đoán phân tử trong hỗ trợ quản lý lâm sàng [72]. Tuy nhiên, các nghiên cứu trong nước hiện chủ yếu được thực hiện trên quy mô nhỏ, số lượng bệnh nhân còn hạn chế và chưa có nhiều dữ liệu đa trung tâm để đánh giá mối tương quan kiểu gen - kiểu hình cũng như hiệu quả của các chiến lược điều trị cá thể hóa ở bệnh nhân động kinh.

5. Những vấn đề tồn tại của sàng lọc di truyền trong bệnh động kinh

5.1. Vai trò của các biến thể không rõ chức năng và vấn đề tái lập phân tích di truyền

Vào năm 2015, Hiệp hội Di truyền Y học và Hệ gen Hoa Kỳ (American College of Medical Genetics and Genomics - ACMG) đã đưa ra hướng dẫn về phân loại quốc tế cho các biến thể di truyền ở người [73]. Trong đó có 5 cấp độ phân loại các biến thể di truyền theo quy luật Mendel: gây bệnh (pathogenic - P), có thể gây bệnh (likely pathogenic - LP), chưa rõ chức năng (variant of uncertain significance - VUS), có thể lành tính (likely benign - LB), lành tính (benign - B).

Khi áp dụng công nghệ WES/WGS hoặc các panel gen mở rộng trong sàng lọc di truyền bệnh lý động kinh vô căn, có một tỷ lệ đáng kể các biến thể được phát hiện là VUS. Đây là tình huống thường xảy ra khi phân tích và diễn giải các bộ dữ liệu lớn, các lý do có thể kể đến như: biến thể hiếm lần đầu phát hiện ở bệnh nhân và chưa từng được báo cáo trên các cơ sở dữ liệu hệ gen người, thiếu dữ liệu tần suất trong cơ sở dữ liệu đặc thù cho quần thể đang nghiên cứu, chưa đủ bằng chứng khoa học để kết luận về chức năng của biến thể mới. Đây là những nguyên nhân trung tâm dẫn tới những khoảng trống bằng chứng nhằm đáp ứng các tiêu chuẩn phân loại theo hệ thống phân loại biến thể ACMG. Trong tương lai, những nghiên cứu với cỡ mẫu lớn, sự tích lũy đa dạng phân nhóm động kinh và đặc biệt là sự chia sẻ dữ liệu giữa các nhóm nghiên cứu trên toàn cầu sẽ giúp khắc phục những vấn đề còn tồn đọng trong quá trình phiên giải các biến thể VUS.

Về lợi ích lâm sàng trực tiếp, các biến thể VUS thường không được sử dụng để đưa ra chẩn đoán di truyền cũng như chưa đủ làm căn cứ cho việc thay đổi kế hoạch điều trị. Việc báo cáo các kết quả VUS cần kèm theo tư vấn di truyền rõ ràng để tránh hiểu nhầm về kết luận của xét nghiệm phân tử. Ngoài ra, các biến thể VUS có thể được tái phân loại thành cấp độ P/LP hoặc B/LB khi: có thêm cập nhật trên hệ thống cơ sở dữ liệu hệ gen người hoặc các báo cáo ca bệnh mới, bổ sung bằng chứng phân ly của biến thể trong gia đình, phân tích chức năng để đánh giá tác động của biến thể đến chức năng của gen... Một số nghiên cứu khuyến cáo việc đánh giá lại các kết quả xét nghiệm di truyền đối với bệnh lý động kinh nên được tiến hành mỗi 2 năm, đặc biệt trước khi chỉ định xét nghiệm phân tử ở phạm vi rộng hơn (ví dụ tái phân tích WES trước khi chỉ định WGS) [74, 75]. Nhiều báo cáo ghi nhận rằng, tái phân tích dữ liệu WES/WGS sau 1-3 năm có thể tăng tỷ lệ chẩn đoán thêm 10-30%. Cụ thể, một nghiên cứu đánh giá việc tái phân tích dữ liệu xét nghiệm trong một nhóm bệnh nhi động kinh cho thấy 67/185 (36,2%) bệnh nhi mang biến thể được tái phân loại trong vòng 5 năm [74]. Một nghiên cứu trên đối tượng bệnh nhân động kinh bao gồm cả người lớn và trẻ em cũng đã báo cáo có 9/86 (10,5%) bệnh nhân sau quá trình tái diễn giải kết quả phân tích đã dẫn tới sự thay đổi trong chẩn đoán và có ý nghĩa lâm sàng [76]. Tương tự, khi hồi cứu lại dữ liệu của 1025 bệnh nhi động kinh tại Hoa Kỳ, 11/85 trẻ mang biến thể VUS đã được tái phân loại thành P/LP, 5 trẻ mang biến thể P/LP mới ở nhóm gen di truyền trội và đặc biệt có 16 trẻ đã có chẩn đoán mới [77]. Việc tái phân tích đòi hỏi hệ thống lưu trữ dữ liệu gốc cũng như quy trình cập nhật cơ sở dữ liệu định kỳ. Đặc biệt cần có đội ngũ chuyên gia di truyền học/di truyền y học sẵn sàng phối hợp chặt chẽ với các bác sỹ lâm sàng nhằm khai thác tối đa đặc điểm lâm sàng chi tiết, bao gồm các dấu hiệu liên quan đến động kinh hay không liên quan đến động kinh, từ đó mới có được luận giải về kiểu gen - kiểu hình phù hợp.

Như vậy, kết quả xét nghiệm NGS nên có giai đoạn tái phân tích nếu ban đầu kết quả là âm tính hoặc phát hiện biến thể VUS. Trong giai đoạn trước và sau khi thực hiện xét nghiệm, người bệnh cũng cần được giải thích và minh bạch về cơ sở khoa học của khả năng thay đổi kết quả theo thời gian.

5.2. Hạn chế trong đặc thù của mỗi kỹ thuật xét nghiệm

Các công nghệ hiện sử dụng trong sàng lọc di truyền đối với bệnh lý động kinh có những giới hạn kỹ thuật đặc thù. WES khảo sát được toàn bộ vùng mã hóa của hệ gen nhưng lại bị giới hạn trong khả năng phát hiện các biến thể sâu trong intron, những thay đổi trong di truyền biểu sinh và các biến thể cấu trúc phức tạp. Trên thực tế, có nhiều nhóm bệnh động kinh đã biết có căn nguyên di truyền nằm ngoài phạm vi của xét nghiệm WES. Ví dụ, bệnh lý động kinh giật cơ ở người trưởng thành có tính chất gia đình (familial adult myoclonic epilepsy - FAME) lại liên quan đến mở rộng đoạn lặp TTTTA ở vùng intron của một trong số các gen: *STARD7*, *YEATS2*, *RAPGEF2*, *MARCHF6*, *SAMD12* và *TNRC6A* [78]. Đối với hội chứng Angelman, nguyên nhân di truyền lại do đột biến gen, mất đoạn ở vùng có liên quan đến methyl hóa tại nhiễm sắc thể số 15 (80% số ca), đòi hỏi

ưu tiên phân tích bằng kỹ thuật khuếch đại đa đầu dò phụ thuộc phản ứng nối - đặc hiệu cho methyl hóa (methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification analysis - MS-MLPA) [79].

Đối với WGS, mặc dù đây là phân tích toàn diện với phạm vi khảo sát trên toàn bộ hệ gen và có khả năng phát hiện cả các biến thể cấu trúc nhưng giá thành cao và đòi hỏi phân tích tin sinh học phức tạp hơn nhiều. Với dữ liệu đầu ra đồ sộ, một thách thức khác của WGS là yêu cầu về nguồn tài nguyên lưu trữ dữ liệu và quan trọng hơn là khả năng đánh giá tính chất gây bệnh của các biến thể nằm trong vùng không mã hóa. Thậm chí, so với WES, các phân tích WGS thường tạo ra lượng lớn các biến thể VUS hơn. Về vấn đề này, phạm vi VUS có thể được thu gọn phần nào nếu như thiết kế giải trình tự trio WGS (bố-mẹ-con) nhằm tạo điều kiện thuận lợi cho việc luận giải mối liên hệ giữa biến thể và kiểu hình lâm sàng của bệnh nhân, đồng thời xác lập mô hình di truyền phù hợp [10].

Công nghệ NGS kết hợp với những cập nhật về yếu tố di truyền gây nên động kinh đã thúc đẩy sự phát triển và ưu thế của MGP với lợi thế về chi phí và thời gian. Tuy nhiên, đối với phương pháp này, trong khi tốc độ phát hiện các gen mới liên quan đến bệnh lý động kinh diễn ra nhanh chóng thì các panel gen lại chỉ có số lượng gen cố định. Bởi vậy, việc lựa chọn xét nghiệm MGP không những đòi hỏi phải đặc hiệu cho phân nhóm bệnh lý động kinh đang tiếp cận mà còn luôn phải cân nhắc về mức độ cập nhật của danh sách gen hiện có.

Đối với các bệnh lý thần kinh nói chung và động kinh vô căn nói riêng, hiện tại chưa có một xét nghiệm “một cho tất cả” mà phạm vi xét nghiệm có thể bao quát toàn bộ các biến thể di truyền gây bệnh. Đặc biệt, khi kết quả phân tích di truyền âm tính thì chưa hoàn toàn loại trừ nguyên nhân di truyền của bệnh lý. Cần kết hợp lâm sàng, cận lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh, và cân nhắc tái đánh giá dữ liệu, việc này cần được kiểm soát và phối hợp bởi đội ngũ chuyên gia liên ngành như đã đề cập ở phần trước.

5.3. Giới hạn trong điều trị đích

Những tiến bộ trong di truyền phân tử đã dần làm sáng tỏ cấu trúc di truyền của bệnh lý động kinh. Mục tiêu của điều trị chính xác cho bệnh động kinh bao gồm kiểm soát tốt cơn co giật, cải thiện chức năng nhận thức, giảm các bệnh lý đồng mắc và cải thiện khả năng sống sót (ví dụ đối với hội chứng SUDEP). Cũng như tất cả các bệnh lý di truyền khác, đối với bệnh động kinh, việc đánh giá hiệu quả và giá trị của xét nghiệm di truyền thực tế luôn đặt kỳ vọng vào khả năng điều chỉnh/đưa ra quyết định trị liệu phù hợp với biến thể được phát hiện ở người bệnh. Đây cũng là câu hỏi lớn về tác động của xét nghiệm đối với quản lý lâm sàng của các bệnh lý di truyền nói chung. Những tiến bộ trong công nghệ giải trình tự gen đã thúc đẩy quá trình phát hiện các protein mất chức năng, ví dụ như các kênh ion, từ đó xác định đích điều trị trong bệnh động kinh. Đồng thời với quá trình này, số lượng các hợp chất/thuốc dùng trong điều trị đích ngày càng mở rộng, ví dụ

như: memantine, retigabine, chất bất hoạt kênh Natri, chất ức chế mTOR-everolimus, quinidine, radiprodil, nicotine [10].

Như đã trình bày ở nội dung trước, dù có khá nhiều định hướng tiếp cận điều trị đích cho động kinh nhưng hầu hết mới chỉ tiến hành nghiên cứu cấp độ *in vitro* hoặc trên mô hình động vật. Những hiệu quả lâm sàng từ thiết kế nghiên cứu có đối chứng khá giới hạn. Đối với everolimus, nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng (pha 3) đã cho thấy, điều trị với everolimus tăng đáng kể hiệu quả giảm co giật ở bệnh nhân động kinh liên quan đến xơ cứng củ, tỷ lệ đáp ứng lên đến 40% [65]. Cho tới nay, everolimus là liệu pháp điều trị đích cho bệnh động kinh duy nhất đã được phê duyệt với bằng chứng hiệu quả loại I, áp dụng tại Hoa Kỳ, châu Âu và một số nước khác [80]. Bên cạnh những ca bệnh cho kết quả điều chỉnh điều trị đích có hiệu quả đối với quinidine, chế độ ăn sinh keto, bổ sung pyridoxine, vẫn có những nhóm bệnh nhân không đáp ứng/đáp ứng không đồng nhất với liệu pháp điều trị chính xác kể trên [81-83].

Cơ chế đi kèm với sự thất bại trong điều chỉnh phác đồ đích này vẫn còn chưa được làm sáng tỏ. Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng là tiêu chuẩn cao nhất để đánh giá hiệu quả điều trị đích, nhưng phương pháp này bộc lộ tính không khả thi đối với những thể động kinh quá hiếm vì không thể tuyển đủ số lượng người bệnh tham gia nghiên cứu. Một vấn đề khác là đa số biến thể hiếm, đặc biệt là các VUS, chưa thể giúp định hình hướng điều trị cụ thể và thường bác sỹ vẫn dựa trên lựa chọn thuốc theo kiểu con của người bệnh. Để có thể áp dụng được kết quả phân tích di truyền trong lâm sàng thì đòi hỏi thực hiện tuần tự nhiều bước quan trọng bao gồm đánh giá tính chất gây bệnh của biến thể/gen ứng viên, đánh giá tác động sinh học của các biến thể gây bệnh đó, lựa chọn được phác đồ và liều lượng thuốc phù hợp dựa trên các đặc tính của hợp chất quan tâm, cuối cùng là giải thích rõ ràng cho bệnh nhân.

Như vậy, việc phát hiện biến thể gây bệnh đem lại lợi ích ở khía cạnh tiên lượng, tư vấn gia đình và đánh giá nguy cơ tái phát; nhưng trong nhiều trường hợp không thay đổi ngay lập tức chiến lược điều trị. Xét đến mục tiêu lớn nhất của xét nghiệm di truyền là hướng đến điều chỉnh phác đồ điều trị thì tính chất ứng dụng lâm sàng của xét nghiệm trên diện rộng cho bệnh lý động kinh hiện vẫn còn đối mặt với nhiều thách thức.

6. Kết luận

Xét nghiệm di truyền đã trở thành một công cụ quan trọng trong chẩn đoán bệnh động kinh vô căn, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân khởi phát sớm và kháng trị. Chẩn đoán phân tử có thể tác động trực tiếp đến chiến lược điều trị thông qua lựa chọn thuốc phù hợp hoặc áp dụng liệu pháp đặc hiệu. Điều này đánh dấu sự chuyển dịch từ điều trị triệu chứng sang tiếp cận có chọn lọc dựa trên cơ chế bệnh sinh. Tuy nhiên, việc diễn giải kết quả xét nghiệm NGS cần tuân thủ các tiêu chuẩn phân loại chặt chẽ và cập nhật định kỳ dữ liệu nhằm tối đa tính chính xác của chẩn đoán phân tử. Trong tương lai, cùng với sự phát triển

của những công nghệ xét nghiệm mới, việc tích hợp dữ liệu di truyền với phổ lâm sàng của bệnh lý sẽ là nền tảng thúc đẩy lộ trình điều trị cá thể hóa trong động kinh.

TIÊU CHÍ SÀNG LỌC VÀ CHỌN LỰA NGUỒN TÀI LIỆU

Nhóm nghiên cứu đã tiến hành tham khảo các ngân hàng dữ liệu PubMed, Scopus, Web of Science và các Tạp chí Quốc gia. Các từ khóa và tổ hợp từ khóa được sử dụng bao gồm: động kinh vô căn, động kinh kháng trị, giải trình tự thế hệ mới, phân loại biến thể, idiopathic epilepsy, resistant epilepsy, epilepsy definition, next generation sequencing, multi-panel sequencing, whole exome sequencing, whole genome sequencing, genetic variants classifications, genetic counseling (cập nhật đến tháng 2/2026). Ngôn ngữ của tài liệu tham khảo là tiếng Anh và tiếng Việt. Các thiết kế nghiên cứu được tham khảo bao gồm: tổng quan tài liệu, nghiên cứu bệnh chứng, nghiên cứu đoàn hệ, thử nghiệm lâm sàng có đối chứng.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được thực hiện với sự tài trợ của Bộ Khoa học và Công nghệ cho đề tài “Nghiên cứu các biến đổi di truyền liên quan đến bệnh động kinh chưa rõ nguyên nhân ở trẻ em Việt Nam” với mã số KC.12.16/21-30. Nhóm tác giả trân trọng cảm ơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] K.M. Fiest, K.M. Sauro, S. Wiebe, et al. (2017), “Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies”, *Neurology*, **88(3)**, pp.296-303, DOI: 10.1212/WNL.0000000000003509.
- [2] D.C. Hesdorffer, G. Logroscino, E. Benn, et al. (2011), “Estimating risk for developing epilepsy: A population-based study in Rochester, Minnesota”, *Neurology*, **76(1)**, pp.23-27, DOI: 10.1212/WNL.0b013e318204a36a.
- [3] J.F. Walter (2020), “Epilepsy - Definition, classification, pathophysiology, and epidemiology”, *Seminars in Neurology*, **40(6)**, pp.617-623, DOI: 10.1055/s-0040-1718719.
- [4] L.R. Shao, C.W. Habela, C.E. Stafstrom (2019), “Pediatric epilepsy mechanisms: Expanding the paradigm of excitation/inhibition imbalance”, *Children*, **6(2)**, DOI: 10.3390/children6020023.
- [5] R.S. Fisher, C. Acevedo, A. Arzimanoglou, et al. (2014), “ILAE official report: A practical clinical definition of epilepsy”, *Epilepsia*, **55(4)**, pp.475-482, DOI: 10.1111/epi.12550.
- [6] R.S. Fisher, J.H. Cross, J.A. French, et al. (2017), “Operational classification of seizure types by the International League against epilepsy: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology”, *Epilepsia*, **58(4)**, pp.522-530, DOI: 10.1111/epi.13670.

[7] I.E. Scheffer, S. Berkovic, G. Capovilla, et al. (2017), “ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology”, *Epilepsia*, **58(4)**, pp.512-521, DOI: 10.1111/epi.13709.

[8] L.A. Martinez, Y.C. Lai, J.L.H. Jr., et al. (2021), “Genetics in epilepsy”, *Neurologic Clinics*, **39(3)**, pp.743-777, DOI: 10.1016/j.ncl.2021.05.005.

[9] J.J.F. Walter, I.E. Scheffer, R.S. Fisher (2018), “The new definition and classification of seizures and epilepsy”, *Epilepsy Research*, **139**, pp.73-79, DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2017.11.015.

[10] I. Krey, K. Platzer, A. Esterhuizen, et al. (2022), “Current practice in diagnostic genetic testing of the epilepsies”, *Epileptic Disorders*, **24(5)**, pp.765-786, DOI: 10.1684/epd.2022.1448.

[11] M.W. Zhang, X.Y. Liang, J. Wang et al. (2024), “Epilepsy-associated genes: An update”, *Seizure*, **116**, pp.4-13, DOI: 10.1016/j.seizure.2023.09.021.

[12] J. Wang, Z.J. Lin, L. Liu, et al. (2017), “Epilepsy-associated genes”, *Seizure*, **44**, pp.11-20, DOI: 10.1016/j.seizure.2016.11.030.

[13] A. Sesse, P. Ladias, C. Kostoulas, et al. (2025), “Metabolic pathways and genes involved in treatable and non-treatable metabolic epilepsies. A comprehensive review and metabolic pathway analysis”, *Metabolic Brain Disease*, **40(3)**, DOI: 10.1007/s11011-025-01562-5.

[14] O.J. Henry, S. Ygberg, M. Barbaro, et al. (2025), “Clinical whole genome sequencing in pediatric epilepsy: Genetic and phenotypic spectrum of 733 individuals”, *Epilepsia*, **66(8)**, pp.2966-2979, DOI: 10.1111/epi.18403.

[15] R. Dwivedi, M. Kaushik, M. Tripathi, et al. (2024), “Unraveling the genetic basis of epilepsy: Recent advances and implications for diagnosis and treatment”, *Brain Research*, **1843**, DOI: 10.1016/j.brainres.2024.149120.

[16] L. Meng, Z. Han, X. Yang, et al. (2025), “Expansion of the epilepsy genotype-phenotype spectrum: Genetic and clinical characterization of 288 children with epilepsy in China”, *Seizure*, **131**, pp.113-120, DOI: 10.1016/j.seizure.2025.06.011.

[17] K.C. Burk, M. Kaneko, C. Quindipan, et al. (2024), “Diagnostic yield of epilepsy - Genes sequencing and chromosomal microarray in pediatric epilepsy”, *Pediatric Neurology*, **150**, pp.50-56, DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2023.10.014.

[18] B.R. Sheidley, J. Malinowski, A.L. Bergner, et al. (2022), “Genetic testing for the epilepsies: A systematic review”, *Epilepsia*, **63(2)**, pp.375-387, DOI: 10.1111/epi.17141.

[19] Epi4K Consortium, Epilepsy Phenome/Genome Project, A.S. Allen, et al. (2013), “De novo mutations in epileptic encephalopathies”, *Nature*, **501(7466)**, pp.217-221, DOI: 10.1038/nature12439.

[20] L. Smith, J. Malinowski, S. Ceulemans, et al. (2023), “Genetic testing and counseling for the unexplained epilepsies: An evidence-based practice guideline of the National Society of Genetic Counselors”, *Journal of Genetic Counseling*, **32(2)**, pp.266-280, DOI: 10.1002/jgc4.1646.

[21] F.F. Hamdan, C.T. Myers, P. Cossette, et al. (2017), “High rate of recurrent de novo mutations in developmental and epileptic encephalopathies”, *American Journal of Human Genetics*, **101(5)**, pp.664-685, DOI: 10.1016/j.ajhg.2017.09.008.

[22] J. Lee, C. Lee, C.S. Ki, et al. (2020), “Determining the best candidates for next-generation sequencing-based gene panel for evaluation of early-onset epilepsy”, *Molecular Genetics and Genomic Medicine*, **8(9)**, DOI: 10.1002/mgg3.1376.

[23] T. Stodberg, T. Tomson, M. Barbaro, et al. (2020), “Epilepsy syndromes, etiologies, and the use of next-generation sequencing in epilepsy presenting in the first 2 years of life: A population-based study”, *Epilepsia*, **61(11)**, pp.2486-2499, DOI: 10.1111/epi.16701.

[24] D. Zou, L. Wang, J. Liao, et al. (2021), “Genome sequencing of 320 Chinese children with epilepsy: A clinical and molecular study”, *Brain*, **144(12)**, pp.3623-3634, DOI: 10.1093/brain/awab233.

[25] E.E. Palmer, D. Schofield, R. Shrestha, et al. (2018), “Integrating exome sequencing into a diagnostic pathway for epileptic encephalopathy: Evidence of clinical utility and cost effectiveness”, *Molecular Genetics and Genomic Medicine*, **6(2)**, pp.186-199, DOI: 10.1002/mgg3.355.

[26] S.M. Papuc, L. Abela, K. Steindl, et al. (2019), “The role of recessive inheritance in early-onset epileptic encephalopathies: A combined whole-exome sequencing and copy number study”, *European Journal of Human Genetics*, **27(3)**, pp.408-421, DOI: 10.1038/s41431-018-0299-8.

[27] M. Krenn, M. Wagner, C. Hotzy, et al. (2020), “Diagnostic exome sequencing in non-acquired focal epilepsies highlights a major role of GATOR1 complex genes”, *Journal of Medical Genetics*, **57(9)**, pp.624-633, DOI: 10.1136/jmedgenet-2019-106658.

[28] A. Rochtus, H.E. Olson, L. Smith, et al. (2020), “Genetic diagnoses in epilepsy: The impact of dynamic exome analysis in a pediatric cohort”, *Epilepsia*, **61(2)**, pp.249-258, DOI: 10.1111/epi.16427.

[29] T. Wang, J. Wang, Y. Ma, et al. (2021), “High genetic burden in 163 Chinese children with status epilepticus”, *Seizure*, **84**, pp.40-46, DOI: 10.1016/j.seizure.2020.10.032.

[30] A. Fasaludeen, M. Jose, U. Aswathi, et al. (2025), “A real-world comparison between the diagnostic yield of trio-whole exome sequencing and proband-only targeted exome sequencing in complex childhood epilepsy”, *Seizure*, **129**, pp.51-54, DOI: 10.1016/j.seizure.2025.03.020.

[31] N. Mitta, R.N. Menon, A. McTague, et al. (2020), “Genotype-phenotype correlates of infantile-onset developmental & epileptic encephalopathy syndromes in South India: A single centre experience”, *Epilepsy Research*, **166**, DOI: 10.1016/j.eplesyres.2020.106398.

[32] C.C. Wu, M.H. Tsai, Y.J. Chu, et al. (2020), “The role of targeted gene panel in pediatric drug-resistant epilepsy”, *Epilepsy & Behavior*, **106**, DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.107003.

[33] K.M. Johannesen, N. Nikanorova, D. Marjanovic, et al. (2020), “Utility of genetic testing for therapeutic decision-making in adults with epilepsy”, *Epilepsia*, **61(6)**, pp.1234-1239, DOI: 10.1111/epi.16533.

[34] A. Sanri, U.Akca, M.B. Mutlu, et al. (2026), “Targeted gene panel testing in pediatric epilepsy: Diagnostic outcomes and expanding genetic insights”, *Brain and Development*, **48(1)**, DOI: 10.1016/j.braindev.2025.104498.

[35] K.A. Benson, M. White, N.M. Allen, et al. (2020), “A comparison of genomic diagnostics in adults and children with epilepsy and comorbid intellectual disability”, *European Journal of Human Genetics*, **28(8)**, pp.1066-1077, DOI: 10.1038/s41431-020-0610-3.

[36] D. McKnight, A. Morales, K.E. Hatchell, et al. (2022), “Genetic testing to inform epilepsy treatment management from an international study of clinical practice”, *JAMA Neurology*, **79(12)**, pp.1267-1276, DOI: 10.1001/jamaneurol.2022.3651.

[37] I. Haviland, C.I. Daniels, C.A. Greene, et al. (2023), “Genetic diagnosis impacts medical management for pediatric epilepsies”, *Pediatric Neurology*, **138**, pp.71-80, DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2022.10.006.

[38] A.B. Corbellini, A.A. Serrano, R.S. Møller, et al. (2022), “Epilepsy genetics and precision medicine in adults: A new landscape for developmental and epileptic encephalopathies”, *Frontiers in Neurology*, **13**, DOI: 10.3389/fneur.2022.777115.

[39] D. McKnight, S.L. Bristow, R.M. Truty, et al. (2022), “Multigene panel testing in a large cohort of adults with epilepsy: Diagnostic yield and clinically actionable genetic findings”, *Neurology Genetics*, **8(1)**, DOI: 10.1212/NXG.0000000000000650.

[40] P. Perucca, E. Perucca (2019), “Identifying mutations in epilepsy genes: Impact on treatment selection”, *Epilepsy Research*, **152**, pp.18-30, DOI: 10.1016/j.eplesyres.2019.03.001.

[41] P.S. Reif, M.H. Tsai, I. Helbig, et al. (2017), “Precision medicine in genetic epilepsies: Break of dawn?”, *Expert Review of Neurotherapeutics*, **17(4)**, pp.381-392, DOI: 10.1080/14737175.2017.1253476.

[42] T. Welzel, V.C. Ziesenitz, S. Waldvogel, et al. (2019), “Use of a personalized phenytoin dosing approach to manage difficult to control seizures in an infant with a

DOI: 10.31276/VJST.2026.3925 Khoa học y - dược | Y học cơ sở; Y học dự phòng
SCN2A mutation”, *European Journal of Clinical Pharmacology*, **75(5)**, pp.737-739, DOI: 10.1007/s00228-019-02629-w.

[43] A. Daci, A. Bozalija, F. Jashari, et al. (2018), “Individualizing treatment approaches for epileptic patients with glucose transporter type1 (GLUT-1) deficiency”, *International Journal of Molecular Sciences*, **19(1)**, DOI: 10.3390/ijms19010122.

[44] S.P. Winesett, S.K. Bessone, E.H.W. Kossoff (2015), “The ketogenic diet in pharmacoresistant childhood epilepsy”, *Expert Review of Neurotherapeutics*, **15(6)**, pp.621-628, DOI: 10.1586/14737175.2015.1044982.

[45] S. Weckhuysen, V. Ivanovic, R. Hendrickx, et al. (2013), “Extending the *KCNQ2* encephalopathy spectrum: Clinical and neuroimaging findings in 17 patients”, *Neurology*, **81(19)**, pp.1697-1703, DOI: 10.1212/01.wnl.0000435296.72400.a1.

[46] J.J. Millichap, K.L. Park, T. Tsuchida, et al. (2016), “*KCNQ2* encephalopathy: Features, mutational hot spots, and ezogabine treatment of 11 patients”, *Neurology Genetics*, **2(5)**, DOI: 10.1212/NXG.0000000000000096.

[47] D. Knight, S. Mahida, M. Kelly, et al. (2023), “Ezogabine impacts seizures and development in patients with *KCNQ2* developmental and epileptic encephalopathy”, *Epilepsia*, **64(7)**, pp.e143-e147, DOI: 10.1111/epi.17627.

[48] R. Dilella, J.C. DiFrancesco, M.V. Soldovieri, et al. (2018), “Early treatment with quinidine in 2 patients with epilepsy of infancy with migrating focal seizures (EIMFS) due to gain-of-function *KCNT1* mutations: Functional studies, clinical responses, and critical issues for personalized therapy”, *Neurotherapeutics*, **15(4)**, pp.1112-1126, DOI: 10.1007/s13311-018-0657-9.

[49] A.L. Numis, U. Nair, A.N. Datta, et al. (2018), “Lack of response to quinidine in *KCNT1*-related neonatal epilepsy”, *Epilepsia*, **59(10)**, pp.1889-1898, DOI: 10.1111/epi.14551.

[50] B. Plecko, M. Zweier, A. Begemann, et al. (2017), “Confirmation of mutations in PROSC as a novel cause of vitamin B ((6))-dependent epilepsy”, *Journal of Medical Genetics*, **54(12)**, pp.809-814, DOI: 10.1136/jmedgenet-2017-104521.

[51] N.S. Yeghiazaryan, F. Zara, G. Capovilla, et al. (2012), “Pyridoxine-dependent epilepsy: An under-recognised cause of intractable seizures”, *Journal of Paediatrics and Child Health*, **48(3)**, pp.e113-e115, DOI: 10.1111/j.1440-1754.2010.01866.x.

[52] E.R. Wengert, P.K. Wagley, S.M. Strohm, et al. (2022), “Targeted augmentation of nuclear gene output (TANGO) of *SCN1A* rescues parvalbumin interneuron excitability and reduces seizures in a mouse model of Dravet syndrome”, *Brain Research*, **1775**, DOI: 10.1016/j.brainres.2021.147743.

[53] Z. Han, C. Chen, A. Christiansen, et al. (2020), “Antisense oligonucleotides increase *Scn1a* expression and reduce seizures and SUDEP incidence in a mouse model

DOI: 10.31276/VJST.2026.3925 Khoa học y - dược | Y học cơ sở; Y học dự phòng
of Dravet syndrome”, *Science Translational Medicine*, **12(558)**, DOI:
10.1126/scitranslmed.aaz6100.

[54] G.M. Lenk, P.J. Nejad, S.F. Hill, et al. (2020), “SCN8A antisense oligonucleotide is protective in mouse models of SCN8A encephalopathy and Dravet syndrome”, *Annals of Neurology*, **87(3)**, pp.339-346, DOI: 10.1002/ana.25676.

[55] T. Pisano, A.L. Numis, S.B. Heavin, et al. (2015), “Early and effective treatment of KCNQ2 encephalopathy”, *Epilepsia*, **56(5)**, pp.685-691, DOI: 10.1111/epi.12984.

[56] Y. Ihara, Y. Tomonoh, M. Deshimaru, et al. (2016), “Retigabine, a Kv7.2/Kv7.3-channel opener, attenuates drug-induced seizures in knock-in mice harboring KCNQ2 mutations”, *PloS One*, **11(2)**, DOI: 10.1371/journal.pone.0150095.

[57] J.A. French, R.J. Porter, E. Perucca, et al. (2023), “Efficacy and safety of XEN1101, a novel potassium channel opener, in adults with focal epilepsy: A phase 2b randomized clinical trial”, *JAMA Neurology*, **80(11)**, pp.1145-1154.

[58] K. Picchione, L. Resnick, M. Bozik, et al. (2024), “Characterization of BHV-7000: A novel Kv7.2/7.3 activator for the treatment of seizures (S29.006)”, *Neurology*, **102(7_supplement_1)**, DOI: 10.1212/WNL.0000000000206250.

[59] J.O. Willoughby, K.J. Pope, V. Eaton (2003), “Nicotine as an antiepileptic agent in ADNFLE: An N-of-one study”, *Epilepsia*, **44(9)**, pp.1238-1240, DOI: 10.1046/j.1528-1157.2003.58102.x-i1.

[60] J. Fox, D.M. Thodeson, A.M. Dolce (2021), “Nicotine: A targeted therapy for epilepsy due to nAChR gene variants”, *Journal of Child Neurology*, **36(5)**, pp.371-377, DOI: 10.1177/0883073820974851.

[61] J. Klepper, C. Akman, M. Armeno, et al. (2020), “Glut1 deficiency syndrome (Glut1DS): State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group”, *Epilepsia Open*, **5(3)**, pp.354-365, DOI: 10.1002/epi4.12414.

[62] C. Sandu, C.M. Burloiu, D.G. Barca, et al. (2019), “Ketogenic diet in patients with GLUT1 deficiency syndrome”, *Maedica (Bucur)*, **14(2)**, pp.93-97, DOI: 10.26574/maedica.2019.14.2.93.

[63] N. Darin, E. Reid, L. Prunetti, et al. (2016), “Mutations in PROSC disrupt cellular pyridoxal phosphate homeostasis and cause vitamin-B(6)-dependent epilepsy”, *American Journal of Human Genetics*, **99(6)**, pp.1325-1337, DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.10.011.

[64] G.J. Basura, S.P. Hagland, A.M. Wiltse, et al. (2009), “Clinical features and the management of pyridoxine-dependent and pyridoxine-responsive seizures: Review of 63 North American cases submitted to a patient registry”, *European Journal of Pediatrics*, **168(6)**, pp.697-704, DOI: 10.1007/s00431-008-0823-x.

[65] J.A. French, J.A. Lawson, Z. Yapici, et al. (2016), “Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study”, *Lancet*, **388(10056)**, pp.2153-2163, DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31419-2.

[66] L. Meikle, K. Pollizzi, A. Egnor, et al. (2008), “Response of a neuronal model of tuberous sclerosis to mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors: Effects on mTORC1 and Akt signaling lead to improved survival and function”, *Journal of Neuroscience*, **28(21)**, pp.5422-5432, DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0955-08.2008.

[67] D.A. Krueger, M.M. Care, K. Agricola, et al. (2013), “Everolimus long-term safety and efficacy in subependymal giant cell astrocytoma”, *Neurology*, **80(6)**, pp.574-580, DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182815428.

[68] D.A. Krueger, A.A. Wilfong, K.H. Bouley, et al. (2013), “Everolimus treatment of refractory epilepsy in tuberous sclerosis complex”, *Annals of Neurology*, **74(5)**, pp.679-687, DOI: 10.1002/ana.23960.

[69] V.K. Nguyen, T.H. Thuc, T.V.A. Nguyen, et al. (2020), “Allergy of carbamazepine a case of Stevens-Johnson”, *Journal of Pediatrics*, **13(5)**, pp.23-28, DOI: 10.52724/tenk.v13i5.5 (in Vietnamese).

[70] N.L.T. Hieu, N.T.M. Thu, L.T.A. Ngan, et al. (2022), “Genetic analysis using targeted exome sequencing of 53 Vietnamese children with developmental and epileptic encephalopathies”, *American Journal of Medical Genetics Part A*, **188(7)**, pp.2048-2060, DOI: 10.1002/ajmg.a.62741.

[71] S.V. Le, P.H.T. Le, T.K.V. Le, et al. (2017), “A mutation in *GABRB3* associated with Dravet syndrome”, *American Journal of Medical Genetics Part A*, **173(8)**, pp.2126-2131, DOI: 10.1002/ajmg.a.38282.

[72] N.M. Duc, N.T.M. Thu, C.B. Bui, et al. (2023), “Genotype and phenotype characteristics of West syndrome in 20 Vietnamese children: Two novel variants detected by next-generation sequencing”, *Epilepsy Research*, **190**, DOI: 10.1016/j.eplesyres.2023.107094.

[73] S. Richards, N. Aziz, S. Bale, et al. (2015), “Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology”, *Genetics in Medicine*, **17(5)**, pp.405-424, DOI: 10.1038/gim.2015.30.

[74] J.A. SoRelle, D.M. Thodeson, S. Arnold, et al. (2019), “Clinical utility of reinterpreting previously reported genomic epilepsy test results for pediatric patients”, *JAMA Pediatrics*, **173(1)**, DOI: 10.1001/jamapediatrics.2018.2302.

[75] S.M. Hiatt, M.D. Amaral, K.M. Bowling, et al. (2018), “Systematic reanalysis of genomic data improves quality of variant interpretation”, *Clinical Genetics*, **94(1)**, pp.174-178, DOI: 10.1111/cge.13259.

[76] Y.L. Jiang, C. Song, Y. Wang, et al. (2020), “Clinical utility of exome sequencing and reinterpreting genetic test results in children and adults with epilepsy”, *Frontiers in Genetics*, **11**, DOI: 10.3389/fgene.2020.591434.

[77] N. Chourasia, R. Vaidya, S. Sengupta, et al. (2024), “A retrospective review of reclassification of variants of uncertain significance in a pediatric epilepsy cohort undergoing genetic panel testing”, *Pediatric Neurology*, **161**, pp.101-107, DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2024.09.009.

[78] L. Peters, C. Depienne, S. Klebe (2021), “Familial adult myoclonic epilepsy (FAME): Clinical features, molecular characteristics, pathophysiological aspects and diagnostic work-up”, *Med. Genet.*, **33(4)**, pp.311-318, DOI: 10.1515/medgen-2021-2100.

[79] B. Kim, Y. Park, S.I. Cho, et al. (2022), “Clinical utility of methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification for the diagnosis of Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome”, *Annals of Laboratory Medicine*, **42(1)**, pp.79-88, DOI: 10.3343/alm.2022.42.1.79.

[80] S. Wang, E. Perucca, S.F. Berkovic, et al. (2025), “Precision therapies for genetic epilepsies in 2025: Promises and pitfalls”, *Epilepsia Open*, DOI: 10.1002/epi4.70065.

[81] D. Xu, S. Chen, J. Yang, et al. (2022), “Precision therapy with quinidine of *KCNT1*-related epileptic disorders: A systematic review”, *British Journal of Clinical Pharmacology*, **88(12)**, pp.5096-5112, DOI: 10.1111/bcp.15479.

[82] C.R. Coughlin II, S.M. Gospe Jr. (2023), “Pyridoxine-dependent epilepsy: Current perspectives and questions for future research”, *Annals of The Child Neurology Society*, **1(1)**, pp.24-37, DOI: 10.1002/cns3.20016.

[83] J. Klepper, H. Scheffer, B. Leiendecker, et al. (2005), “Seizure control and acceptance of the ketogenic diet in GLUT1 deficiency syndrome: A 2- to 5-year follow-up of 15 children enrolled prospectively”, *Neuropediatrics*, **36(5)**, pp.302-308, DOI: 10.1055/s-2005-872843.