



# Epilepsy Digest

An Official Journal of Epilepsy Society of Thailand

**Issue 1** : Epilepsy in special condition

ENTER

สมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย

อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี ชั้น 7 เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย ถนนเพชรบุรีตัดใหม่ แขวงบางกะปิ  
เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310

**Epilepsy Society of Thailand**

7<sup>th</sup> floor, Royal Golden Jubilee Building, Soi Soonvijai, New Petchburi Road,  
Huaykwang, Bangkok, Thailand 10310

Tel. (662) 716-5114 Fax. (662) 716-6004

E-mail: Epilepsy09@gmail.com [www.thaiepilepsysociety.com](http://www.thaiepilepsysociety.com)

## บรรณาธิการแถลง

เรียนสมาชิกสมาคมโรคลมชักฯ และท่านผู้สนใจทุกท่าน

Epilepsy Digest Issue 1 ประจำปี พ.ศ. 2562 เล่มที่ทุกท่านกำลังอ่านอยู่นี้ อยู่ใน theme ของ “epilepsy in special condition” โดยเป็นการรวบรวมเคสกรณีศึกษาที่มีความน่าสนใจในต่างรูปแบบกัน ทั้งในผู้ป่วยเด็กและในผู้ใหญ่ จำนวน 4 เคส จากสถาบันทางการแพทย์หลายแห่งในประเทศไทยและสถาบันทางการแพทย์จากประเทศเยอรมันนี้ ตัวอย่างของผู้ป่วยเหล่านี้หวังว่าจะเป็นจุดเน้นย้ำให้แพทย์ทุกท่านได้มีความสนใจในการที่จะค้นหาหรือรักษาผู้ป่วยของท่านหากมีผู้ป่วยรายใหม่มารับการรักษาโดยมีอาการนำคล้ายคลึงกับในเคสกรณีศึกษา

นอกจากนี้ในจุลสารฉบับนี้ยังมีบทความพิเศษเกี่ยวกับโรคลมชักและภาวะการนอนหลับ โดยเป็นผลงานการเรียบเรียงบทความจาก พ.ญ.กฤติมา อัครวีระเดช แพทย์ประจำบ้านต่อยอดอนุสาชาโรคลมชัก จากสถาบันประสาทวิทยา สำหรับ EEG Quiz ในจุลสารฉบับนี้ก็มีความน่าสนใจ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการนำประวัติของผู้ป่วยมาแปลผลร่วมกับผลของการตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง ต้องขอขอบพระคุณแพทย์ผู้แบ่งปันข้อมูลในเชิงวิชาการทุกท่าน ในทุกๆบทความ มา ณ ที่นี้ด้วย

เนื่องจากปลายเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2562 ที่เพิ่งผ่านไป ทุกท่านคงได้ทราบว่าประเทศไทยได้เป็นเจ้าภาพงานประชุม 33rd International Epilepsy Congress (IEC) มีจำนวนผู้เข้าร่วมประชุมจากกว่า 100 ประเทศทั่วโลก และมีแพทย์หลายท่านจากประเทศไทยได้มีส่วนร่วมในงานประชุมวิชาการครั้งนี้ทั้งในส่วนของนำเสนอผลงานทางวิชาการ การเข้าร่วมประชุม และการดูแลรับรองแขกต่างชาติ ดังนั้นทางสมาคมโรคลมชักฯ จึงใคร่ขอนำภาพบางส่วนจากงานประชุม IEC รวมทั้งภาพจากการจัดประชุมประจำปีของสมาคมโรคลมชักครั้งที่ 23 ซึ่งจัดล่วงหน้า 1 วัน ก่อน IEC มารวบรวมไว้ให้ทุกท่านได้ประทับใจกันอีกครั้งค่ะ

พ.ญ.กมรวรรณ กัตถุญวงศ์ | บรรณาธิการ

### กองบรรณาธิการ Epilepsy Digest

บรรณาธิการ: พ.ญ.กมรวรรณ กัตถุญวงศ์ ผู้ช่วยบรรณาธิการ: พ.ญ.พาสรี สิทินามสุวรรณ

### กองบรรณาธิการ

พ.ญ.อาภาศรี ลุสวัสถ์ | น.พ.ชูศักดิ์ ลิ้มทัย | น.พ.คณิตพงษ์ ปราบพาล | พ.ญ.ศศิวิมล โฆษขุนพันธ์  
พ.ญ.กาญจนา อันวังค์ | น.พ.กฤษณชัย ชมโท | พ.ญ.กนกวรรณ บุญญพิศิษฐ์ | น.พ.ชัยยศ คงคดิธรรม  
น.พ.สรวิศ วีรวรรณ | น.พ.ชาคร จันทรสกุล



## สารบัญ

### บรรณาธิการแถลง

**Invited topic:** Epilepsy and Sleep Related Breathing Disturbance 1 - 6

พ.ญ.กฤติมา อัครวีระเดช

**Interesting case I:** Epilepsy in Hashimoto encephalopathy 7 - 14

พ.ญ.พาสิริ สิทธินามสุวรรณ

**Interesting case II:** Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy Syndrome 15 - 20

พ.ญ.กาญจนา อ้นวงศ์

**Interesting case III:** Epilepsy in chronic kidney disease 21 - 27

น.พ.อภิสิทธิ์ บุญเกิด

**Interesting case IV:** Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis 28 - 30

ผ.ศ.น.พ.กฤษณชัย ชมโท

**EEG quiz** | พ.ญ.อาภาศรี ลุสวัสดี 31 - 34

**Photo gallery** 35 - 46

## Epilepsy and Sleep Related Breathing Disturbance

พ.ญ.กฤติมา อัสววีระเดช

แพทย์ประจำบ้านต่อ ยอดตอน สาขาโรคลมชัก ปีที่ 2 สถาบันประสาทวิทยา

### Epilepsy and obstructive sleep apnea

ภาวะการหายใจผิดปกติระหว่างการนอนหลับ เป็นภาวะที่พบได้บ่อยในประชากรทั่วไป โดยพบว่าร้อยละ 13 ของผู้ชายและร้อยละ 6 ของผู้หญิง มีการหายใจที่ผิดปกติระหว่างการนอนหลับอยู่ในระดับปานกลางถึงรุนแรง ซึ่งหากได้รับการตรวจประเมินด้วย polysomnogram จะพบว่า มีความผิดปกติของ Apnea-Hypopnea Index (AHI)  $\geq 5^*$  ได้ถึงร้อยละ 14 ในผู้ชายและร้อยละ 5 ในผู้หญิง [1] ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญคือ น้ำหนักตัวที่เกินและความผิดปกติของรูปหน้าหรือทางเดินหายใจส่วนบนซึ่งทำให้เกิดการอุดกั้นทางเดินหายใจได้ [2]

\*AHI = Apnea-Hypopnea Index (total apneas + hypopneas per hour of sleep) โดยปกติการตรวจ polysomnogram นั้น จะมีการ scoring apnea/ hypopnea โดยมีเกณฑ์การประเมินตามรูปที่ 1

#### Apnea-Hypopnea Index (Total Apneas + Hypopneas per hour of sleep)

##### Scoring of Apneas

- All of
  - Drop in the peak signal excursion by  $\geq 90\%$  of pre-event baseline using an oronasal thermal sensor, PAP device flow or an alternative apnea sensor
  - The duration of the  $\geq 90\%$  drop in sensor signal is  $\geq 10$  seconds.

| Diagnosis    | AHI   |
|--------------|-------|
| Normal       | <5    |
| Mild OSA     | 5-15  |
| Moderate OSA | 15-30 |
| Severe OSA   | >30   |

##### Scoring of hypopneas

- All of
  - Drop in the peak signal excursion by  $\geq 30\%$  of pre-event baseline using an oronasal thermal sensor, PAP device flow or an alternative apnea sensor
  - The duration of the  $\geq 30\%$  drop in sensor signal is  $\geq 10$  seconds.
  - There is a  $\geq 3\%$  oxygen desaturation from pre-event baseline or the event is associated with an arousal OR there is a  $\geq 4\%$  oxygen desaturation from pre-event baseline



เมื่อเกิดภาวะการหายใจที่ผิดปกติระหว่างการนอนหลับนั้น จะส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดภาวะขาดออกซิเจนชั่วคราว ในเวลากลางคืน (intermittent hypoxia) มีการกระตุ้นระบบประสาทอัตโนมัติ (sympathetic hyperactivity) และรบกวนการนอนหลับลึก ซึ่งส่งผลเสียต่อระบบหลอดเลือดและหัวใจ อารมณ์ที่ผิดปกติ ความจำ และเกิดความ เสี่ยงของ metabolic disorders ต่อไปในอนาคตได้

โดยทั่วไปผู้ป่วยโรคลมชักมีโอกาสที่จะเกิดความผิดปกติจากโรคอื่น ๆ รวม เช่น โรคหลอดเลือดสมอง โรคหัวใจ หรือกระทั่งอาการปวดศีรษะจากไมเกรนได้มากกว่าคนปกติ [4] ซึ่งรวมถึงภาวะการหายใจผิดปกติระหว่างการนอน หลับด้วยเช่นกัน ซึ่งพบได้มากกว่าประชากรปกติถึงสองเท่า มีหลายการศึกษาในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา พบว่าคนไข้ โรคลมชัก มี prevalence ของการเกิด OSA สูงถึงร้อยละ 30-89 แตกต่างกันตามเกณฑ์การวินิจฉัย OSA ซึ่งใช้ AHI เป็นมาตรฐาน (รูปที่2) [5]

TABLE 1 ] Prevalence of OSA in Adults With Epilepsy

| Study/Year                                  | Design                     | Age (y)   | Male [No. (%)]     | Epilepsy Type [No. (%)]                                 | Seizure Control [No. (%)] | OSA Diagnostic Criteria | OSA [No. (%)] |
|---------------------------------------------|----------------------------|-----------|--------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------|---------------|
| Malow et al <sup>37</sup> /2000             | Retrospective uncontrolled | 18-65     | 18 (46)<br>n = 39  | Temporal lobe epilepsy, 39 (100%)                       | Uncontrolled, 6 (40%)     | RDI $\geq 5^{a,b}$      | 13 (33)       |
| Malow et al <sup>38</sup> /2003             | Prospective uncontrolled   | > 18      | NR n = 13          | Focal, 12 (92%); generalized, 1 (8%)                    | NR                        | RDI $\geq 10^{a,b}$     | 6 (46)        |
| Weatherwax et al <sup>39</sup> /2003        | Prospective uncontrolled   | 37-79     | 70 (56)<br>n = 125 | NR                                                      | NR                        | AHI $\geq 5^{a,b}$      | 69 (55)       |
| Foldvary-Schaefer et al <sup>32</sup> /2012 | Retrospective uncontrolled | $\geq 18$ | 44 (34)<br>n = 130 | Focal, 97 (75%); generalized, 27 (21%); unknown, 6 (5%) | Seizure-free, 34 (26%)    | AHI $\geq 10^{a,c}$     | 39 (30)       |
| Phillips et al <sup>40</sup> /2013          | Prospective uncontrolled   | $\geq 18$ | 22 (52)<br>n = 43  | NR                                                      | NR                        | AHI $\geq 5^{a,c}$      | 21 (49)       |
| Maurousset et al <sup>30</sup> /2017        | Prospective uncontrolled   | $\geq 50$ | 16 (59)<br>n = 27  | NR                                                      | NR                        | AHI $\geq 5^{a,c}$      | 24 (89)       |

AHI = apnea-hypopnea index; NR = not reported; RDI = respiratory disturbance index.

<sup>a</sup>Apnea defined by a decrease in airflow or effort to 20% or less of baseline for  $\geq 10$  s.

<sup>b</sup>Hypopnea defined as any reduction in airflow from baseline accompanied with either a  $\geq 4\%$  reduction in oxygen or arousal.

<sup>c</sup>Hypopnea defined as  $\geq 50\%$  reduction in airflow from baseline accompanied with either a  $\geq 3\%$  reduction in oxygen saturation or arousal.

## รูปที่ 2

ในด้านของปัจจัยเสี่ยงการเกิด OSA ในผู้ป่วยโรคลมชัก นอกจากปัจจัยเดิมที่พบได้ในคนทั่วไปแล้วนั้น การศึกษาหนึ่งในปีค.ศ. 2014 พบว่า ปัจจัยเสี่ยงการเกิด OSA สัมพันธ์กับอายุที่มากขึ้น ปัญหาด้านทันตกรรมและจำนวน ยากันชักที่เพิ่มขึ้น ในขณะที่จำนวนครั้งที่ชักนั้นยังไม่ชัดเจน แต่พบว่าในผู้ป่วยที่ยังมีอาการชักต่อเนื่องอยู่มาก มี ความสัมพันธ์กับค่า AHI ที่สูงขึ้น [6]

สมมติฐานที่สำคัญหนึ่ง คือการเกิด OSA มีผลต่อการคุมชักได้หรือไม่ ซึ่งได้มีการศึกษาในผู้ป่วยโรคลมชัก โดยคัดเลือกผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 50 ปี เนื่องจากพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสเกิด OSA ได้สูง โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่คุมชักได้ดีและคุมชักได้ไม่ดีหลังอายุ 50 ปี พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่คุมชักได้ไม่ดี มี AHI สูงและมีปัญหาเรื่องการหายใจระหว่างการนอนหลับ สูงกว่ากลุ่มที่คุมชักได้ดี และเมื่อนำผู้ป่วยกลุ่มนี้ มารักษา OSA ด้วยการใช้ CPAP ในระยะ 8 เดือนถึง 1 ปี พบว่าผู้ป่วยมี AHI ที่ดีขึ้น รวมถึงอาการชักที่ลดลงอีกด้วย แม้ว่าประชากรในกลุ่มนี้จะมีน้อยก็ตาม เนื่องจากผู้ป่วยหลายรายไม่สามารถทนการใช้ CPAP ในระยะยาวได้ [7]

แต่ถึงอย่างไรก็ตาม งานวิจัยหลายชิ้นที่ผ่านมา ก็ค่อนข้างเป็นไปในทางเดียวกันในเรื่องของการใช้ CPAP ในผู้ป่วยโรคลมชัก ว่าหากรักษาอาการ OSA ได้ดีขึ้น อาการชักของผู้ป่วยก็จะลดลง ดังแสดงในรูปที่ 3 [8]

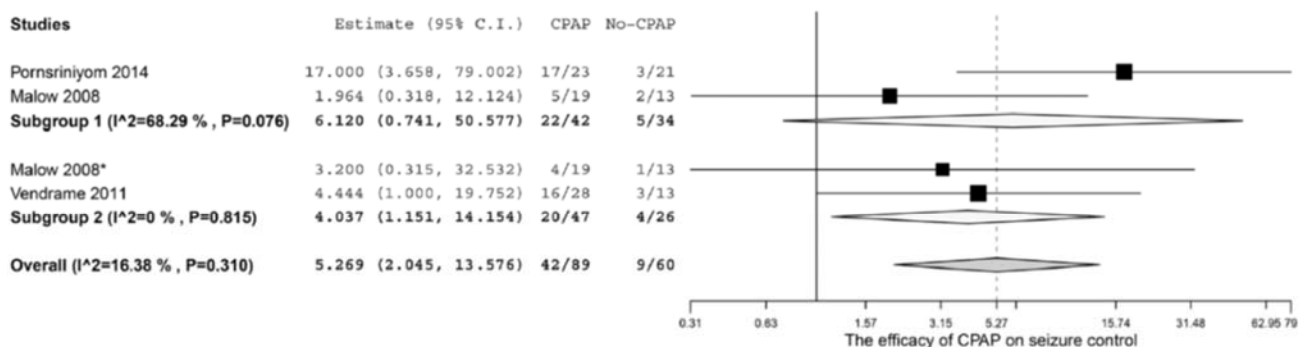


Fig. 3 The efficacy of CPAP on seizure control. Subgroup 1 = 50 % seizure reduction rate. Subgroup 2 = seizure-free rate. CPAP continuous positive airway pressure

### รูปที่ 3

## Epilepsy and SUDEP

SUDEP (sudden unexpected death of epilepsy patients) นับเป็นภาวะที่สำคัญและทำให้ผู้ป่วยโรคลมชักเสียชีวิตก่อนวัยอันควร ผู้ป่วยโรคลมชักมีโอกาสที่จะเกิดภาวะนี้ได้ร้อยละ 35 ในช่วงชีวิต [9] หรือ พบได้ 1.15 คนต่อผู้ป่วยโรคลมชัก 1000 คน [10] เป็นที่น่าสนใจว่าการเกิด SUDEP ส่วนใหญ่ เกิดในท่า prone position และเกิดในระหว่างการนอนหลับ

การศึกษาที่สำคัญในเรื่อง SUDEP คือ MORTEMUS study ซึ่งรวบรวมผู้ป่วยจาก epilepsy monitoring unit จำนวน 160 ที่จากหลายประเทศในยุโรป ออสเตรเลีย และนิวซีแลนด์ รวม 133,788 VEEG พบว่า มีผู้ป่วยเกิด SUDEP ทั้งหมด 16 คน ซึ่ง 14 คนจากจำนวนนี้เกิดในช่วงกลางคืน รายละเอียดคลื่นไฟฟ้าสมอง การหายใจ ภาวะออกซิเจนของผู้ป่วยได้ถูกนำมาประเมิน พบว่าผู้ป่วยที่เกิด SUDEP ส่วนใหญ่ มีภาวะ apnea ในช่วงที่มีอาการและ

ภาวะ SUDEP เกิดหลังจากการชัก GTC ในผู้ป่วยทุกคน รวมถึงผู้ที่ได้รับการ CPR ภายใน 3 นาที ประสบความสำเร็จในการ CPR ทั้งหมด แต่จะไม่สามารถช่วยชีวิตไว้ได้ หากเริ่มต้น CPR นานมากกว่า 10 นาที [11] แม้ว่าในปัจจุบันนี้สาเหตุการเกิด SUDEP นั้นจะยังไม่แน่ชัด แต่ผลจากการศึกษาหลายแห่งช่วยยืนยันว่า การเกิด SUDEP น่าจะมีความสัมพันธ์กับการหายใจที่ผิดปกติ

ในส่วนของการป้องกันการเกิด SUDEP ได้มีผู้เสนอแนะแนวทาง ดังนี้ [5]

### 1. Control seizure

- คุมอาการชักของผู้ป่วยด้วยขนาดยาที่เหมาะสม
- หากผู้ป่วยมีประวัติการชักกลางคืน (nocturnal seizure) มาก อาจพิจารณาเพิ่มขนาดยากันชักในช่วงก่อนนอน เพื่อลดโอกาสการเกิดการชักกลางคืน ซึ่งเป็นความเสี่ยงของการเกิด SUDEP
- พิจารณา pre-surgical evaluation ในผู้ป่วยที่ดื้อต่อยากันชัก (intractable epilepsy)

### 2. Good sleep hygiene

- มีการป้องกันดูแลและใกล้ชิดในระหว่างที่ผู้ป่วยนอน เช่น การใช้อุปกรณ์อิเล็กทรอนิกส์ เพื่อเตือนในช่วงที่ผู้ป่วยมีอาการชัก
- หลีกเลี่ยงทำนอนคว่ำ
- การมี bed partner ซึ่งพบว่า ช่วยลดโอกาสเกิด SUDEP ได้ ในเรื่องของอาการชัก และคอยดูแลเมื่อเกิดอาการชัก

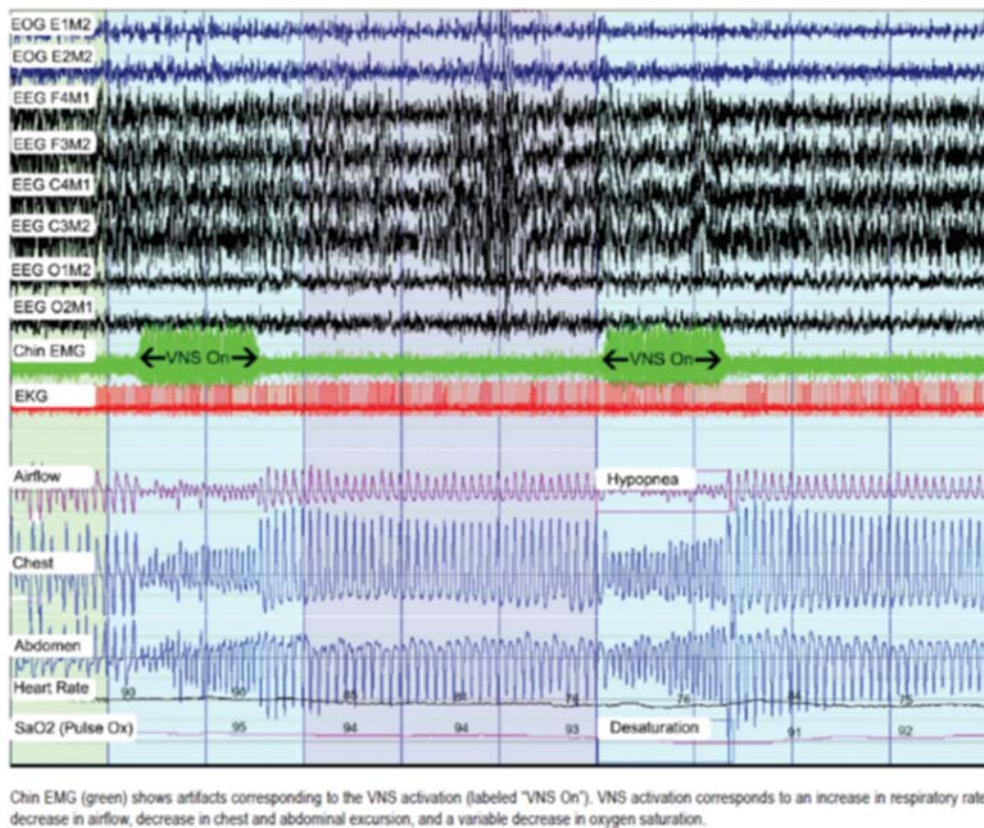
### 3. Others

- การจัดทำที่ถูกต้องหลังจากเกิดอาการชัก คือ จัดในท่านอนหงาย หรือตะแคง เพื่อหลีกเลี่ยงการอุดกั้นทางเดินหายใจ
- หลีกเลี่ยงยาที่ลด seizure threshold เช่น phenylephrine, bupropion, pseudoephedrine

## Vagus nerve stimulation and obstructive sleep apnea

VNS (vagus nerve stimulation) เป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาโรคลมชัก ซึ่งได้รับการยอมรับทั่วโลก อย่างไรก็ตาม การใส่ VNS สามารถเกิดผลข้างเคียงต่อผู้ป่วยได้ เช่น เสียงแหบ เหนื่อย หรือ ไอ รวมถึงการหายใจผิดปกติในระหว่างการนอนหลับ โดยพบว่าการใส่ VNS มีอุบัติการณ์ทำให้เกิด OSA ได้มากกว่าผู้ป่วยโรคลมชักทั่วไปที่ไม่มี VNS โดยพบได้ร้อยละ 43.3 ในกลุ่มที่มี VNS เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มี VNS ที่ร้อยละ 33.4 [12] การใส่ VNS ส่งผลต่อการหายใจ คือ ทำให้ผู้ป่วยหายใจเร็วขึ้น ลด tidal volume ลด respiratory amplitude และ ลด oxygen saturation ดังแสดงในรูปที่ 4





รูปที่ 4 Polysomnogram ของผู้ป่วยที่ใส่ VNS พบว่าในช่วงที่ VNS on มีการอุดกั้นของ airflow และ desaturation

แต่เนื่องจากการใส่ VNS ยังเป็นทางเลือกหนึ่งที่ได้ผลดีในผู้ป่วยโรคลมชัก หากผู้ป่วยมีภาวะการหายใจผิดปกติ แพทย์ผู้ดูแลสามารถช่วยลดการเกิดภาวะเหล่านี้ได้โดย[5]

- เพิ่มระยะเวลา off time โดยเพิ่ม cycling time ได้ถึง 300 msec ในผู้ที่จำเป็น
- ลด stimulation intensity จาก 30 Hz เป็น 20 หรือ 10 Hz
- หลีกเลี่ยงการนอนในท่าคว่ำ (prone position)
- CPAP (rarely effective)
- ปิด VNS ในช่วงเวลานอน โดยใช้อุปกรณ์แม่เหล็ก

## สรุป

ภาวะการหายใจที่ผิดปกติระหว่างการนอนหลับเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคลมชัก การรักษาผู้ป่วยในภาวะนี้ นอกจากจะลดโอกาสเกิดความเสี่ยงต่อโรคอื่นๆในอนาคต แล้วยังสามารถช่วยควบคุมอาการชักของผู้ป่วยไม่ให้เพิ่มมากขึ้น การประเมินผู้ป่วยในกลุ่มนี้ จึงเป็นสิ่งที่แพทย์ควรให้ความสำคัญเพื่อการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคลมชักได้ดียิ่งขึ้นต่อไป



แบบประเมินภาวะการหายใจผิดปกติระหว่างการนอนหลับที่นิยมใช้ในปัจจุบัน ได้แก่ Sleep apnea scale of the sleep disorder questionnaire (SA/SDQ), Epworth Sleepiness Scale และ Insomnia Severity Index (สามารถดาวน์โหลดได้ตามเว็บไซต์)

## เอกสารอ้างอิง

1. Somboon T, Grigg-Damberger MM, Foldvary-Schaefer N. Epilepsy and Sleep-Related Breathing Disturbances, Chest. 2019 Jan 31
2. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. Am J Epidemiol. 2013;177(9):1006-1014
3. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. JAMA. 2004;291(16):2013-2016
4. Weatherburn CJ, Heath CA, Mercer SW, Guthrie B. Physical and mental health comorbidities of epilepsy: population-based crosssectional analysis of 1.5 million people in Scotland. Seizure. 2017;45: 125-131
5. Thapanee Somboon, MD; Madeleine M. Grigg-Damberger, MD; and Nancy Foldvary-Schaefer, DO, Epilepsy and Sleep-Related Breathing Disturbances, chest 2019
6. Foldvary-Schaefer N, Andrews ND, Pornsriniyom D, Moul DE, Sun Z, Bena J. Sleep apnea and epilepsy: who's at risk? Epilepsy Behav. 2012;25(3):363-367
7. Chihorek AM, Abou-Khalil B, Malow BA. Obstructive sleep apnea is associated with seizure occurrence in older adults with epilepsy. Neurology. 2007;69(19):1823-1827
8. Lin Z, Si Q, Xiaoyi Z. Obstructive sleep apnoea in patients with epilepsy: a meta-analysis. Sleep Breath. 2017;21(2):263-270
9. Massey CA, Sowers LP, Dlouhy BJ, Richerson GB. Mechanisms of sudden unexpected death in epilepsy: the pathway to prevention. Nat Rev. 2014;10(5):271-282
10. Thurman DJ, Hesdorffer DC, French JA. Sudden unexpected death in epilepsy: assessing the public health burden. Epilepsia. 2014;55(10):1479-1485
11. Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo SD, et al. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. Lancet Neurol. 2013;12(10): 966-977
12. Zhang Lin<sup>1</sup> & Qi Si<sup>2</sup> & Zou Xiaoyi<sup>1</sup>, Obstructive sleep apnoea in patients with epilepsy: a meta-analysis, Sleep Breath. 2017 May;21(2):263-270.

# Interesting case I

## Epilepsy in Hashimoto encephalopathy

พ.ญ.พาสีร์ สิทธินามสุวรรณ  
แผนกประสาทวิทยา ร.พ.พระมงกุฎเกล้า

ผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 62 ปี

**อาการสำคัญ:** มีอาการเกร็งกระตุกทั้งตัว 2 ครั้ง ก่อนมาโรงพยาบาล

**ประวัติปัจจุบัน:**

2 วันก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยเข้านอนตามปกติ ขณะที่ผู้ป่วยหลับอยู่ บุตรได้ยินเสียงคราง เปิดประตูเห็นผู้ป่วยตาเหลือก ตัวเกร็งเหยียด น้ำลายฟูมปาก บางช่วงแขนกระตุก อาการหายเองใน 2 นาที ไปตรวจ ร.พ.เอกชน แห่งหนึ่ง ตรวจระดับน้ำตาลและออกซิเจนปลายนิ้วพบว่าอยู่ในเกณฑ์ปกติ แพทย์รับไว้สังเกตอาการ 1 คืน ไม่มีอาการชัก ผล CT brain และตรวจเลือดอื่นพบว่าปกติ บุตรขอย้ายมารักษาต่อที่กรุงเทพมหานคร ขณะเดินทาง ผู้ป่วยมีอาการแบบเกร็งกระตุกทั้งตัวอีก 20 นาที ก่อนถึงห้องฉุกเฉิน โดยไม่ได้สังเกตเห็นส่วนใดส่วนหนึ่งของร่างกายเกร็งหรือกระตุกก่อนบริเวณอื่น

แรกรับที่ห้องฉุกเฉิน แพทย์วินิจฉัยว่าชักทั้งตัว ได้รับ diazepam 10 มิลลิกรัมเข้าหลอดเลือด อาการกระตุกหายไป แต่ผู้ป่วยยังคงซึม 10 นาทีต่อมามีอาการชักเกร็งกระตุกใหม่จึงได้ diazepam อีกครั้งหนึ่ง อาการไม่ดีขึ้น 5 นาทีต่อมาแพทย์ใส่ท่อช่วยหายใจและปรึกษาแพทย์ระบบประสาทเพื่อร่วมรักษา

**ประวัติอดีต:** มีโรคประจำตัวคือ เบาหวาน ความดันโลหิตสูง ปฏิเสธอุบัติเหตุและโรคทางระบบประสาท ปฏิเสธโรคทางพันธุกรรมในครอบครัว ผู้ป่วยมีไข้และตับอักเสบไม่ทราบสาเหตุ 1 เดือนก่อน

**ประวัติยาที่รับประทาน:** glipizide 5 มิลลิกรัมต่อวัน, metformin 1 กรัมต่อวัน, amlodipine 5 มิลลิกรัมต่อวัน, vitamin B complex สามเม็ดต่อวัน ไม่มีประวัติสารเสพติดและยาสมุนไพร

**Physical examination ที่ห้องฉุกเฉิน**

Vital sign: T 36.8 °C, pulse 110/min, RR 18/min, BP 145/95 mmHg

GA: intubated, comatose, mildly pale, mild jaundice, mild cyanosis, no edema

HEENT: no lesion, no lymphadenopathy



CVS: normal S1, S2, no murmur

Lungs: clear, no adventitious sound

Abdomen: flat, no mass, no organomegaly

Nervous system:

Comatose with subtle muscle twitching over eyelids and fingers

Pupil 4 mm both reactive to light, no obvious facial palsy

Motor flaccid, withdrawal to painful stimuli

DTR all 2+, no stiffness of neck

Otherwise could not be evaluated

### สรุปปัญหาสำคัญของผู้ป่วย

- ชักครั้งแรก (first seizure), recurrent seizure, prolonged seizure
- Coma
- Underlying diseases: diabetes, hypertension, unexplained hepatitis

### วิเคราะห์ปัญหาผู้ป่วย

ผู้ป่วยมีอาการเกร็งกระตุกทั้งตัว (generalized tonic-clonic convulsion) และไม่รู้สึกตัว เข้าได้กับภาวะชัก (seizure) ซึ่งการชักครั้งนี้เป็นการชักครั้งแรก (first seizure) การวิเคราะห์จากประวัติ ตรวจร่างกาย การตรวจภาพรังสีสมองและการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นไม่พบสาเหตุที่ทำให้ชัก (unprovoked seizure) และผู้ป่วยมีอาการชักซ้ำ จึงเข้าได้กับ recurrent unprovoked seizure การชักซ้ำที่เกิดขึ้นในโรงพยาบาลนั้นเมื่อได้รับยา diazepam แล้วสามารถระงับอาการเกร็งกระตุกได้ชั่วคราว แต่ไม่ฟื้นคืนสติ และกลับมีอาการชักใหม่โดยมีระยะเวลาชักนานขึ้น เข้าได้กับภาวะชักต่อเนื่อง (status epilepticus) ในแบบ convulsive status epilepticus ผู้ป่วยที่เกิดภาวะ status epilepticus จำเป็นต้องได้รับการรักษาและค้นหาสาเหตุอย่างรีบด่วน ดังนั้นการรักษาจึงต้องทำไปพร้อมกับการตรวจค้นทางห้องปฏิบัติการดังแสดงรายละเอียดต่อไป

### การวินิจฉัยแยกโรคและการวินิจฉัยแยกโรค

สาเหตุของ status epilepticus ในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคลมชักมาก่อน อาจเกิดจากความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลางหรือนอกระบบประสาทส่วนกลางก็ได้ เช่น สมองขาดจากอุบัติเหตุ หลอดเลือดในสมองตีบหรือแตก การติดเชื้อที่สมอง การอักเสบของสมองหรือนอกสมองที่รุนแรง ยาบางชนิดหรือสารเสพติดที่กระตุ้นให้ชัก หรือภาวะผิดปกติทางเมตาบอลิกที่รุนแรง

### ผลตรวจเลือดและรังสีวิทยาเบื้องต้น

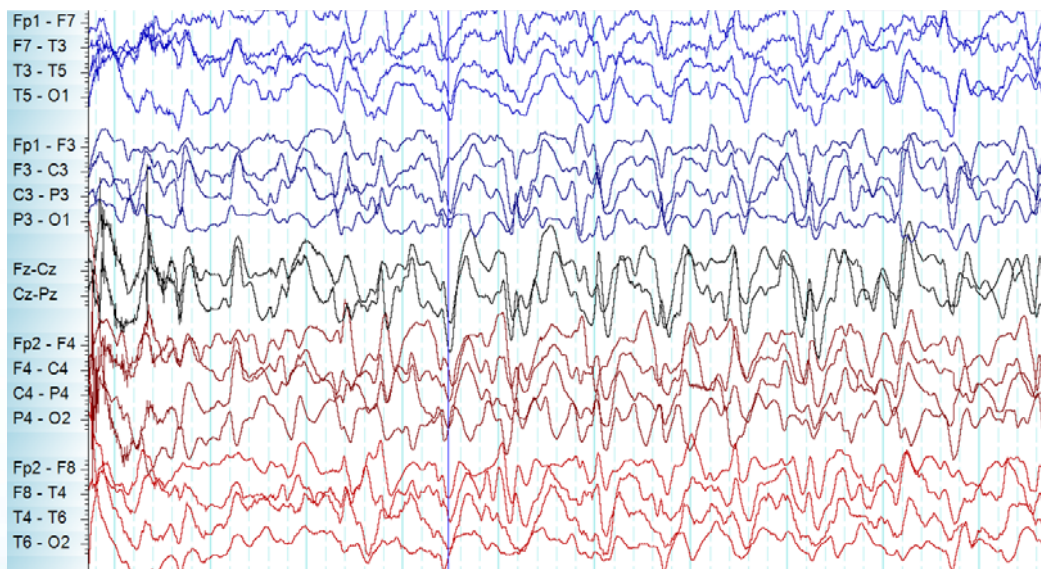
- Capillary blood glucose 130 mg/dL, plasma glucose 142 mg/dL
- CBC: Hct 38%, WBC 13,000/mm<sup>3</sup> (PMN 78%, L 20%, M 2%), platelets 150,000/mm<sup>3</sup>
- BUN 20 mg/dL, Cr 0.8 mg/dL, Na 138 mEq/L, K 3.8 mEq/L, Cl 102 mEq/L, CO<sub>2</sub> 21 mEq/L
- Total bilirubin 1.5 mg/dL, direct bilirubin 0.8 mg/dL, AST 210 U/L, ALT 225 U/L, ALP 90 U/L, albumin 3.8 g/dL, globulins 2.6 g/dL

### การวิเคราะห์และรักษาเบื้องต้น

หลังจากผู้ป่วยได้รับยา diazepam 10 มิลลิกรัม 2 ครั้ง ยังคงมีชักซ้ำและเกิดต่อเนื่อง แพทย์ได้เริ่มยา phenytoin 1,000 มิลลิกรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดภายใน 20 นาที อาการชักหยุดลงหลังได้รับยา แต่ผู้ป่วยยังคงไม่ตอบสนองต่อการเรียกและการกระตุ้น ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นไม่พบความผิดปกติที่เป็นสาเหตุหรือต้องแก้ไข ปัญหาตัวอึกเสวยยังคงเดิม ซึ่งการตรวจหนกก่อนไม่พบสาเหตุ หลังการรักษาเบื้องต้นแล้ว ผู้ป่วยได้เข้ารักษาตัวที่หออภิบาลผู้ป่วยหนัก (ICU) และทำการตรวจรักษาเพิ่มเติมต่อไป

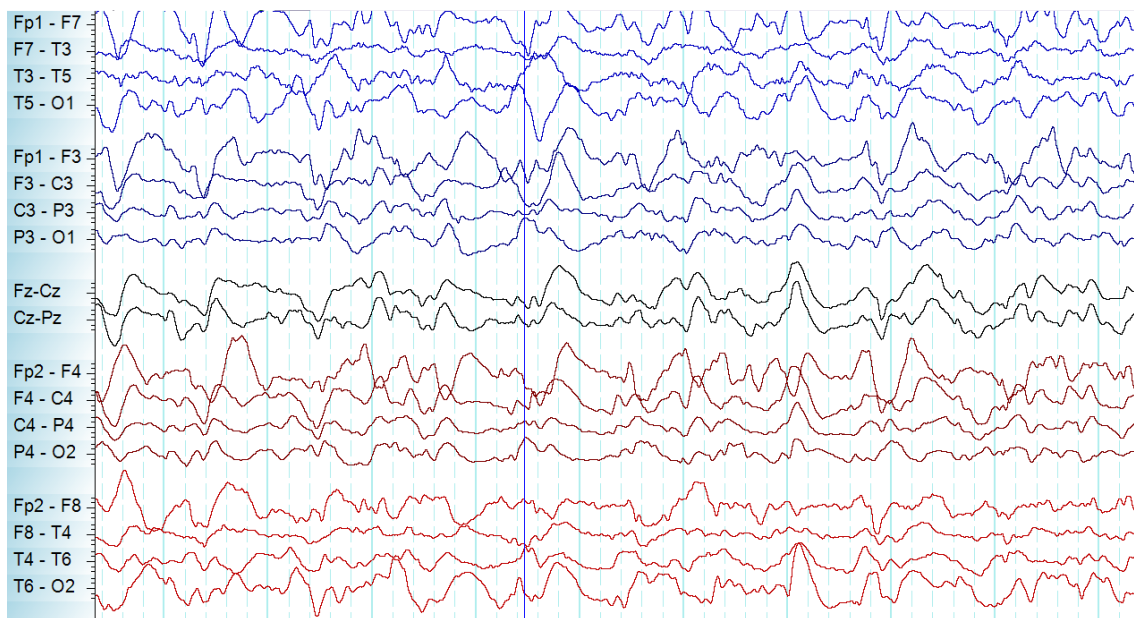
### การตรวจพิเศษเพื่อช่วยวินิจฉัยโรค (ช่วงที่ 1)

- CT brain: normal
- LP: CSF OP 22 cmH<sub>2</sub>O, WBC 8 mm<sup>3</sup> (L 100%), glucose 80 mg/dL, protein 45 mg/dL
  - : gram stain, AFB, India ink: all negative
  - : CSF culture, PCR for herpes virus: pending
- EEG: continuous sharp waves with background slow waves



## การวิเคราะห์และรักษาเพิ่มเติม

ผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองปกติ ลักษณะน้ำไขสันหลังพบความผิดปกติที่ไม่จำเพาะกับโรคและไม่พบเชื้อก่อโรคจากการตรวจเบื้องต้น การตรวจคลื่นสมองพบความผิดปกติแบบชักต่อเนื่องจากสมองทั้ง 2 ข้างแม้ผู้ป่วยไม่มีเกร็งกระตุก จึงวินิจฉัยว่าเป็นภาวะ non-convulsive status epilepticus in comatose patient ซึ่งยังเป็นภาวะฉุกเฉินที่ต้องการการรักษาต่อเนื่องและหาสาเหตุ แพทย์ได้ให้ยา valproate 1,000 มิลลิกรัมทางหลอดเลือดในเวลา 20 นาที หลังจากได้ยา 2 ชั่วโมงผู้ป่วยลืมตาได้เอง ชยับตัวและศีรษะได้ แต่ยังไม่พูดและไม่ทำตามสั่ง แพทย์ทำคลื่นสมองซ้ำเหลือคลื่นชักน้อยลงดังแสดงในรูป แพทย์ให้ยา phenytoin 100 มิลลิกรัมทางหลอดเลือด ทุก 8 ชั่วโมงและ valproate 500 มิลลิกรัมทางหลอดเลือด ทุก 8 ชั่วโมง ขณะเดียวกันได้พิจารณาให้ยา acyclovir 500 มิลลิกรัมทางหลอดเลือด ทุก 8 ชั่วโมง เพื่อรักษาภาวะไวรัสเริมขึ้นสมองโดยการให้ยาไปก่อนระหว่างรอผล herpes virus PCR



วันต่อมาผู้ป่วยยังไม่พูด ไม่มีอาการกระตุก คูสับสนมากขึ้น ชยับไปมา ขึ้นนิ้วไปมาคล้ายมองเห็นอะไรในอากาศ หยิบจับของบนเตียงโดยไม่มีของวางอยู่ แพทย์ทำการตรวจระดับน้ำตาล, electrolytes, magnesium และระดับยา กันชักทั้ง 2 ตัว ผลอยู่ในเกณฑ์ปกติ อาการมีแนวโน้มเป็นตลอดเวลา ได้ทำการตรวจคลื่นสมองซ้ำพบมีคลื่นชักตลอดเวลา จึงได้รับการวินิจฉัยเป็น non-convulsive status epilepticus ชนิด complex partial status epilepticus แพทย์ได้ให้ยากันชักเพิ่มเป็น levetiracetam 1000 มิลลิกรัมทางหลอดเลือด จากนั้นให้ยา phenytoin 100 มิลลิกรัมทางหลอดเลือด ทุก 8 ชั่วโมง, valproate 500 มิลลิกรัมทางหลอดเลือด ทุก 8 ชั่วโมง levetiracetam 500 มิลลิกรัมทางหลอดเลือด ทุก 8 ชั่วโมง, และ acyclovir 500 มิลลิกรัมทางหลอดเลือด ทุก 8 ชั่วโมง 3 ชั่วโมงต่อมาพบว่าอาการสับสนยังไม่ดีขึ้น การตรวจคลื่นสมองไม่พบความเปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้น แพทย์จึงได้เริ่มยา midazolam 5 มิลลิกรัมทางหลอดเลือดทันที และให้ต่อเนื่องด้วยอัตรา 2 มิลลิกรัม/ชั่วโมง และปรับขนาดจนถึง 12 มิลลิกรัม/ชั่วโมง คลื่นสมองจึงเริ่มดีขึ้นแต่ก็ยังคงมีคลื่นชักเป็นช่วง ๆ ผู้ป่วยหลับจากยาและภาวะ prolonged status epilepticus



วันต่อมาผล CSF herpes virus PCR เป็นลบ จึงหยุดยา acyclovir แพทย์พยายามลดยา midazolam ลงทีละ 1 มิลลิกรัม/ชั่วโมง ทุก 12 ชั่วโมง เมื่อลดลงถึง 8 มิลลิกรัม/ชั่วโมง ผู้ป่วยดูสับสนมากขึ้นร่วมกับคลื่นสมองแย่ง จึงคงขนาดยา midazolam 12 มิลลิกรัม/ชั่วโมง ร่วมกับยากันชักชนิดฉีดทั้ง 3 ตัว ในขนาดสูง (phenytoin 300 มิลลิกรัมต่อวัน, valproate 2,000 มิลลิกรัมต่อวัน และ levetiracetam 2,000 มิลลิกรัมต่อวัน)

## การตรวจพิเศษเพื่อช่วยวินิจฉัยโรค (ช่วงที่ 2)

ผู้ป่วยได้รับการตรวจ MRI และ MRA brain, thyroid function test พบว่าปกติ, การตรวจคลื่นสมองยังคงพบคลื่นชักแบบต่อเนื่องแม้ว่าได้ยากันชักหลายขนานและรวมถึงกลุ่มยาสลบ และระหว่างรอผลตรวจ paraneoplastic antibody test และ Hashimoto thyroiditis antibody แพทย์ได้พิจารณาให้ยา methylprednisolone 1 กรัม ฉีดทางหลอดเลือดวันละครั้งรวม 3 วัน อาการผู้ป่วยดีขึ้น เริ่มพูดและทำตามสั่งได้ คลื่นสมองดีขึ้นแต่มีคลื่นชักอยู่บ้าง แพทย์ไม่สามารถลดยา midazolam ได้เนื่องจากอาการและคลื่นสมองยังไม่ปกติ จึงพิจารณาให้ immunoglobulins ทางหลอดเลือด (IVIG) ขนาด 0.5 กรัมต่อวันเป็นเวลา 5 วันร่วมกับ prednisolone 60 มิลลิกรัมต่อวัน จากนั้นอาการของผู้ป่วยดีขึ้นจนเกือบปกติ ในเวลา 1 สัปดาห์สามารถหยุดยา midazolam, ถอดท่อช่วยหายใจ, ผล liver function test และคลื่นสมองกลับมาเป็นปกติหลังได้รับการรักษา

การตรวจ paraneoplastic antibody ให้ผลลบ แต่ anti-TPO (anti-microsomal antibody) เป็นบวก ผู้ป่วยจึงได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Hashimoto encephalopathy ซึ่งมาพบแพทย์ด้วยอาการชักแบบ status epilepticus และตับอักเสบ

## การวางแผนการรักษาในระยะยาว

### การใช้ยา การรักษาจำเพาะ/การให้การรักษาทั่วไป/การให้คำแนะนำ

ผู้ป่วยได้รับยากันชัก 3 ชนิดร่วมกันซึ่งต่อมาสามารถลดยากันชักลงเหลือเพียงชนิดเดียวในเวลา 12 เดือน และได้ลดยา prednisolone เหลือ 10 มิลลิกรัมต่อวัน แพทย์จึงเริ่มยากดภูมิคุ้มกันตัวอื่นที่เป็น steroid sparing agent พบว่าได้ผลดี

## การพบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

### Status epilepticus

หมายถึงภาวะชักต่อเนื่องในระยะเวลาที่นาน หรือเกิดภาวะชักซ้ำจนไม่พบการฟื้นสภาพของความรู้สติในช่วงระหว่างการชัก ในอดีตระยะเวลาระหว่างชักในการวินิจฉัยใช้เกณฑ์ 30 นาที เนื่องจากเป็นระยะเวลาที่ไม่สามารถมีการฟื้นกลับของเซลล์ประสาทที่ถูกทำลาย เมื่อมีการศึกษาข้อมูลมากขึ้นทำให้ทราบว่าภาวะชักชนิด generalized convulsive seizure ส่วนใหญ่จะหยุดได้ภายในระยะเวลา 5 นาที ดังนั้นข้อแนะนำในปัจจุบันถือว่าภาวะ convulsive seizures เกิดต่อเนื่องนานกว่า 5 นาที เป็น convulsive status epilepticus(1)

สำหรับ non-convulsive status epilepticus (NCSE) คือภาวะที่ผู้ป่วยมีการเปลี่ยนแปลงของพฤติกรรมหรือสภาพทางจิตหรือความรู้สึกตัว โดยไม่มีการเกร็งกระตุก ร่วมกับการพบคลื่นชักต่อเนื่องในการตรวจคลื่นสมอง (continuous epileptiform discharges in electroencephalogram, EEG) ภาวะ non-convulsive seizure สามารถพบได้ถึงร้อยละ 20 ในห้องฉุกเฉินและหออภิบาล โดยร้อยละ 50 ของภาวะนี้ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นภาวะชักต่อเนื่องแบบดื้อต่อการรักษา (refractory status epilepticus) (2)

### Refractory status epilepticus (RSE)

หมายถึงภาวะชักต่อเนื่องที่ดื้อต่อการรักษาด้วยยากันชักที่ใช้เป็น first line agent อย่างน้อย 1 ตัว (benzodiazepine) และ second line agent อย่างน้อย 1 ตัว (ยา phenytoin หรือ valproic acid) (2-3) ภาวะ RSE พบได้ร้อยละ 25 และเพิ่มอัตราการเสียชีวิตและพิการ (3) ผู้ป่วยเหล่านี้จำเป็นต้องได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจและเข้ารับการรักษานในหออภิบาล การรักษาระยะถัดไปมักต้องให้ยาในกลุ่มยาสลบ เช่น propofol หรือ midazolam ตัวใดตัวหนึ่ง ปัญหาของการให้ยาในกลุ่มนี้คือความดันโลหิตต่ำ โดยเฉพาะยา propofol แพทย์สามารถพิจารณาให้ยา 2 ตัวร่วมกันในกรณีไม่สามารถควบคุมการชักได้ด้วยยาตัวแรกในขนาดสูง การรักษาในสถานการณเช่นนี้ไม่มีการศึกษาวิจัยที่ชัดเจน แต่มีรายงานผู้ป่วยว่าได้ผลตอบสนองดี แพทย์ผู้ดูแลควรปรึกษาแพทย์เชี่ยวชาญด้านระบบประสาทและลมชัก และพิจารณาติดตามการชักด้วย continuous EEG monitoring (cEEG) ร่วมกับการเอกซเรย์ (CT, MRI) หาความผิดปกติในสมอง

### Autoimmune epilepsy

ภาวะชักหรือโรคลมชักที่มีลักษณะที่จะทำให้สงสัยสาเหตุจากโรคทาง autoimmune ซึ่งอาจเป็น paraneoplastic syndrome หรือ non-paraneoplastic syndrome มีลักษณะรายละเอียดดังนี้

- Multifocal seizures
- High (i.e. daily or weekly) seizure frequency at onset
- AED resistance at onset
- Nonconvulsive status epilepticus
- New-onset refractory status epilepticus (NORSE)
- No history of epilepsy or seizure risk factors in the patient's medical or family history

## Hashimoto encephalopathy

คือโรคที่มีความผิดปกติของสมองที่มีความสัมพันธ์กับภาวะ Hashimoto's thyroiditis โดยจะพบ anti-thyroid antibodies ในปริมาณสูง โรคอาจเป็น ๆ หาย ๆ และในบางครั้งอาจมีอาการดีขึ้นได้เอง เป็นโรคที่พบไม่บ่อยและยังไม่ทราบกลไกการเกิดหรือพยาธิสภาพที่ชัดเจน แต่มีรายงานการพบเซลล์สมองอักเสบและหลอดเลือดอักเสบร่วมด้วย เป็นหนึ่งในกลุ่มโรคที่ตอบสนองต่อสเตียรอยด์ (steroid-responsive encephalopathy) เนื่องจากผู้ป่วยส่วนมากจะมีการตอบสนองต่อการรักษาด้วย steroid หรือ immunosuppressive agent (4)

อาการผิดปกติของภาวะนี้จะค่อย ๆ เกิดภายใน 1-7 วัน แต่อาจมีอาการนานกว่านี้ อาการที่พบได้แก่ บุคลิกภาพเปลี่ยนแปลง (personality changes) พฤติกรรมก้าวร้าว (aggression) หลงผิด (delusional behavior) มีปัญหาสมาธิและความจำ (concentration and memory problems) ซึมหรือสับสน (coma, disorientation) ปวดศีรษะ (headache) หรือ การเคลื่อนไหวผิดปกติ โดยเฉพาะชนิดสะดุ้ง (myoclonus) เสียสมดุลและประสานงานทำให้เซ (ataxia) อ่อนแรง (paralysis) อาการทางจิต (psychosis) การพูดผิดปกติ (aphasia ร้อยละ 80) สั่น (tremor ร้อยละ 80) ชัก (พบร้อยละ 60) ปัญหาการนอน (sleep abnormalities ร้อยละ 55) ภาวะชักต่อเนื่อง (status epilepticus ร้อยละ 20) tremors (ร้อยละ 80) (5)

การตรวจทางห้องปฏิบัติการพบความผิดปกติของฮอร์โมนไทรอยด์ (ร้อยละ 80) โดยมีได้ทั้งแบบ subclinical hypothyroidism (ร้อยละ 35), overt hypothyroidism (ร้อยละ 20), hyperthyroidism (ร้อยละ 5), euthyroid (ร้อยละ 30) และพบภูมิคุ้มกันที่ต่อต้านไทรอยด์ (thyroid antibodies) ได้ 2 ชนิดคือ 1) anti-thyroid peroxidase antibodies (anti-TPO, anti-thyroid microsomal antibodies, anti-M) และ 2) antithyroglobulin antibodies (anti-Tg) มีระดับสูงขึ้นกว่าปกติแต่ระดับของแอนติบอดีไม่ได้สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค พบแอนิเม็ดมีความผิดปกติ (ร้อยละ 55) และ ค่า erythrocyte sedimentation rate สูง (ร้อยละ 25)

น้ำไขสันหลัง อาจพบระดับโปรตีนสูงขึ้น (ร้อยละ 25) อาจพบ antithyroid antibodies ในน้ำไขสันหลังได้ MRI สมองจะไม่พบรอยโรคอื่นๆ เช่นก้อนในสมอง ถ้าทำ SPECT อาจพบการลดลงของเลือดที่มาเลี้ยงสมอง แต่หลอดเลือดของสมองจะปกติ คลื่นสมองพบความผิดปกติได้ร้อยละ 98 แต่ที่พบบ่อยที่สุดเป็นลักษณะที่ไม่จำเพาะกับโรคใด เช่น diffused slow waves หรือ frontal intermittent rhythmic delta activity, triphasic waves, focal slowing, epileptiform abnormalities

ภาวะนี้ต้องวินิจฉัยแยกโรคกับโรคสมองเสื่อมชนิดอื่นเช่น อัลไซเมอร์ (Alzheimer), โรควัวบ้า (Creutzfeldt-Jakob disease, CJD), โรคหลอดเลือดสมอง, โรคลมชัก, โรคปวดศีรษะไมเกรน, โรคจิตเภท, โรคติดเชื้อของระบบประสาทส่วนกลาง โรคสมองอักเสบชนิดอื่นเช่น limbic encephalitis ที่พบได้บ่อยคือ anti-NMDA receptor encephalitis



การรักษานั้นควรเริ่มด้วย prednisolone (50–150 mg/day) หรือ high dose IV methylprednisolone (1 g/day) เป็นเวลา 3–7 วัน ถ้าตอบสนองไม่ดีหรือไม่ตอบสนอง พิจารณาให้ immunosuppressive agents อื่น เช่น azathioprine, cyclophosphamide, chloroquine, methotrexate หรือพิจารณาให้ intravenous immunoglobulins (IVIG) และ plasma exchange ซึ่งการรักษาเหล่านี้ยังไม่มีการศึกษาที่ชัดเจน ในรายที่มีระดับฮอร์โมนไทรอยด์ผิดปกติต้องให้การรักษาร่วมด้วย และถ้ามีอาการชักพิจารณาให้ยากันชัก (6)

## เอกสารอ้างอิง

1. Trinka E, Hannah C, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015;56 (10):1515-1523.
2. Mayer SA, Claassen J, Lokin J, Mendelsohn F, Dennis LJ, Fitzsimmons BF. Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome. *Archives of Neurology*. 2002; 59(2):205-10.
3. Novy J, Logroscino G, Rossetti AO. Refractory status epilepticus: a prospective observational study. *Epilepsia*. 2010;51(2):251-6.
4. Ferracci F, Bertiato G, Moretto G. "Hashimoto's encephalopathy: epidemiologic data and pathogenetic considerations". *Journal of the Neurological Sciences* 2004;217 (2): 165–8.
5. Fujii A, Yoneda M, Ito T, Yamamura O, Satomi S, Higa H, Kimura A, Suzuki M, Yamashita M, Yuasa T, Suzuki H, Kuriyama M. "Autoantibodies against the amino terminal of alpha-enolase are a useful diagnostic marker of Hashimoto's encephalopathy". *J Neuroimmunol* 2005;162 (1–2): 130–6.
6. Castillo P, Woodruff B, Caselli R, et al. "Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis". *Archives of Neurology* 2006;63 (2): 197–202.

## Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy Syndrome

พ.ญ.กาญจนา อ้นวงศ์

University Medical Center Knappschaftskrankenhaus Bochum

Bochum, Germany

ผู้ป่วยหญิง อายุ 45 ปี ถนัดขวา ภูมิลำเนาเยอรมนี

อาการสำคัญ: ผู้ป่วยโรคลมชัก ถูกส่งตัวเพื่อประเมินการผ่าตัด

ประวัติปัจจุบัน และ ประวัติอดีต:

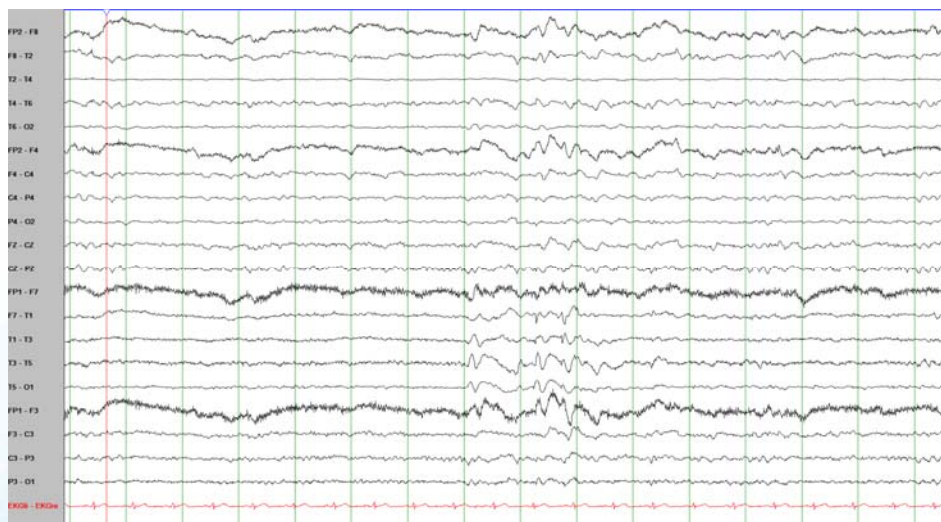
เมื่อผู้ป่วยอายุ 18 เดือน ถูกพบหมดสติ น้ำลายไหล ได้รับการวินิจฉัยจากทางโรงพยาบาลว่าเป็น status epilepticus ภายหลังมีอาการอ่อนแรงซีกซ้าย อาการชักปัจจุบันมี 2 แบบ ได้แก่ 1). แขนขาซ้ายกระตุก ถ้าอาการหนักจะล้ม 2). แขนซ้ายเกร็งกาง ไม่รู้สึกตัวประมาณ 1 นาที เนื่องจากผู้ป่วยมีภาวะ drug resistant และมีอาการ drop attack บ่อยครั้งจากอาการชัก จึงทำให้ต้องนั่งรถเข็นตลอดเวลา จึงได้รับการส่งตัวมาประเมินเพื่อการผ่าตัดทางครอบครัวปฏิเสธประวัติเสี่ยงต่อโรคลมชักอื่นๆ

ตรวจร่างกาย:

พบมีพัฒนาการช้า ร่างกายซีกซ้ายอ่อนแรง

การตรวจเพิ่มเติมใน Epilepsy Monitoring Unit

- มี posterior dominant rhythm ปกติที่สมองซีกซ้าย และพบ continuous slow ที่สมองซีกขวา และพบ sharp waves ในบริเวณ left temporal (รูปที่ 1.1)

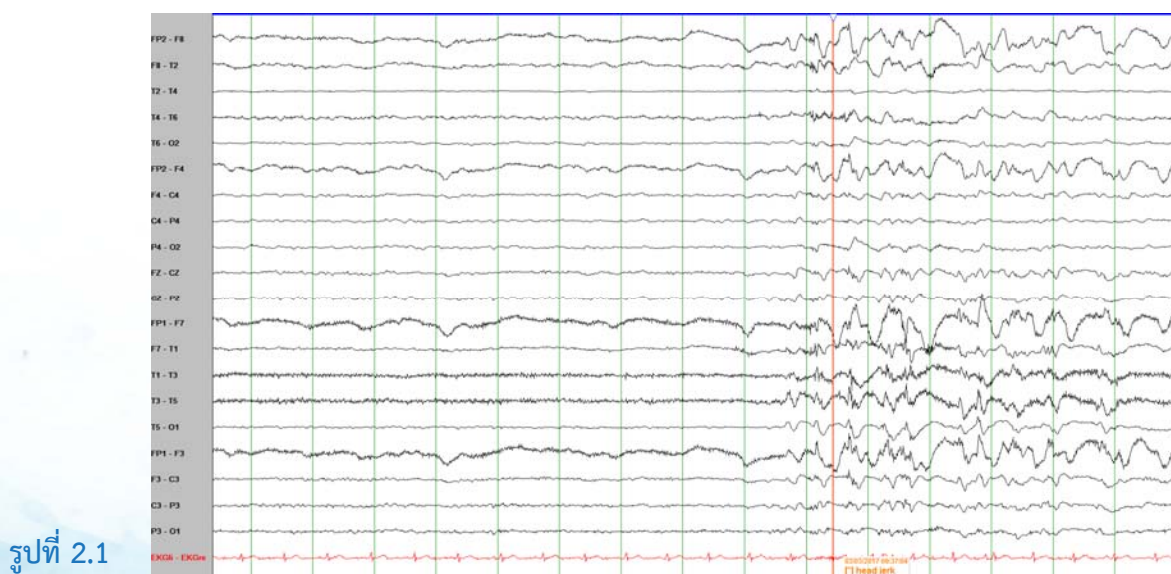


รูปที่ 1.1

- พบอาการชัก 2 แบบคือ แบบที่ 1. อาการกระตุกที่ศีรษะ ขณะมีอาการชักปรากฏ repetitive spikes และ polyspikes ในบริเวณ left temporal และกระจายไปยังบริเวณ bifrontal regions (รูปที่ 2.1) และแบบที่ 2. อาการหันศีรษะไปทางด้านซ้าย และแขนซ้ายเกร็งกาง ขณะมีอาการชักปรากฏ polyspikes ในบริเวณสมองซีกซ้าย ตามด้วย diffuse fast activity บน background suppression (รูปที่ 2.2)
- MRI พบสมองฝ่อ ซีกขวามากกว่าซ้าย (รูปที่ 3)

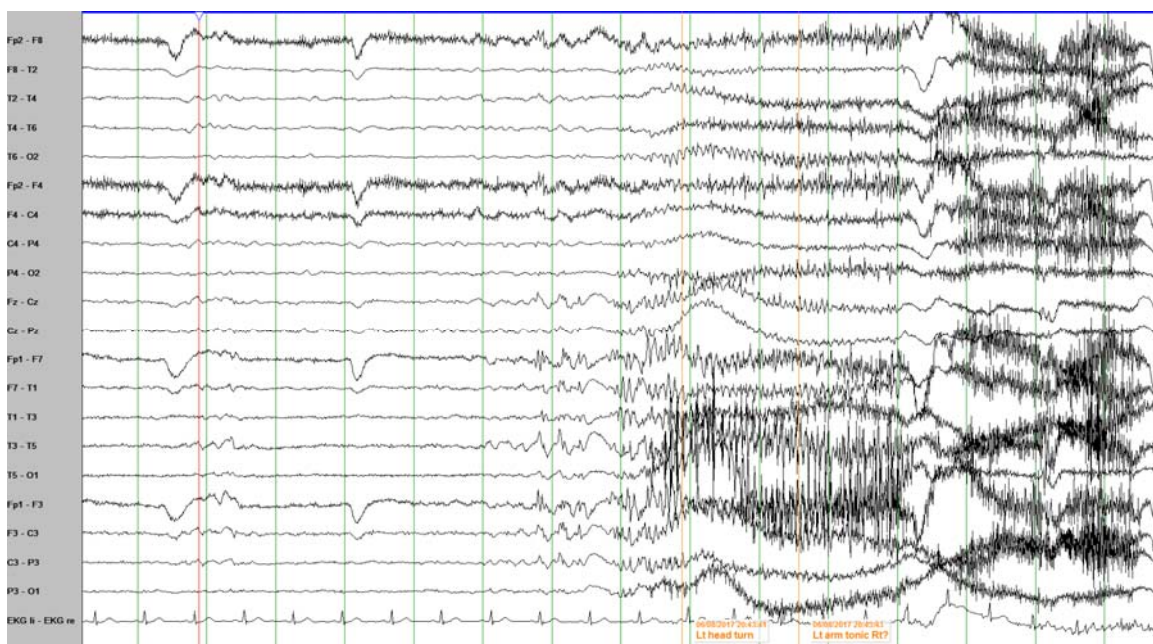
เนื่องจากผู้ป่วยมีข้อมูลจาก semiology, neurological examination และ MRI ที่บ่งชี้ไปทาง focal epilepsy ในขณะที่ EEG ทั้ง ictal และ interictal มีโอกาสที่จะเป็น generalized epilepsy ได้ (ictal และ interictal abnormality เด่นชัดที่ฝั่งซ้าย ซึ่งเป็นซีกที่มีความฝ่อที่น้อยกว่าสมองซีกขวาซึ่งฝ่อมากกว่า conduct electrical abnormality ได้น้อยกว่า แม้ว่าเป็น generalized discharges ด้วยเหตุผลข้างต้น แต่ปรากฏ asymmetry ทำให้เข้าใจได้ว่าเป็น focal onset เนื่องจากข้อมูลจาก scalp EEG ไม่เพียงพอ จึงต้องประเมินเพิ่มเติมด้วย intracranial EEG (รูปที่ 4) โดยมีสมมติฐานที่ว่า ictal EEG แท้จริงน่าจะมี onset ที่สมองซีกขวาซึ่งผิดปกติมากกว่า หากแต่มีเนื้อสมองที่ไม่ดีจึงไม่สามารถ project activity ออกมาได้ดีกว่าสมองซีกซ้าย หากพบ ictal onset ที่สมองซีกขวาและผ่าตัดรอยโรคที่พบดังปรากฏใน MRI ซึ่งเป็นสมองซีกที่ dysfunction อยู่บ้างแล้ว การผ่าตัดอาจช่วยบรรเทาอาการชักลงได้โดยไม่ทำให้ผู้ป่วยทุพพลภาพเพิ่มเติมมากขึ้น

ผลการตรวจ intracranial EEG พบ interictal activity โดยร้อยละ 68 มาจากสมองซีกซ้าย และร้อยละ 32 มาจากสมองซีกขวา และตรวจพบอาการชัก 84 ครั้งใน 6 แบบ ได้แก่ ศีรษะหันซ้ายร่วมกับแขนเกร็งทั้งสองข้าง ศีรษะและไหล่ซ้ายกระตุก ไหล่ซ้ายและแขนกระตุก ศีรษะกระตุกไปทางซ้าย ร่างกายซีกซ้ายกระตุกและล้มลงด้านซ้าย และ ร่างกายและขาซีกซ้ายกระตุก โดยอาการชักทุกชนิด EEG ปรากฏ ictal pattern ชัดเจนที่บริเวณ left perisylvian (SZL1-5) (รูปที่ 5.1, 5.2) เนื่องจากความผิดปกติทั้ง ictal และ interictal หลักๆ มาจากสมองซีกซ้าย ซึ่งเป็นสมองข้างที่ function มากกว่า โดยไม่เป็นไปตามสมมติฐานที่ตั้งไว้ จึงไม่มีการผ่าตัดรักษาในผู้ป่วยรายนี้

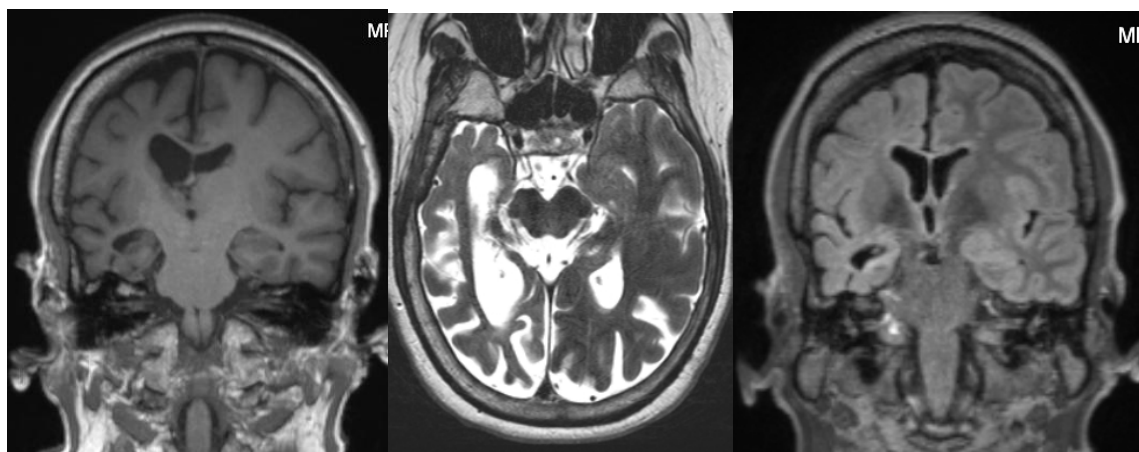




รูปที่ 2.2



รูปที่ 3

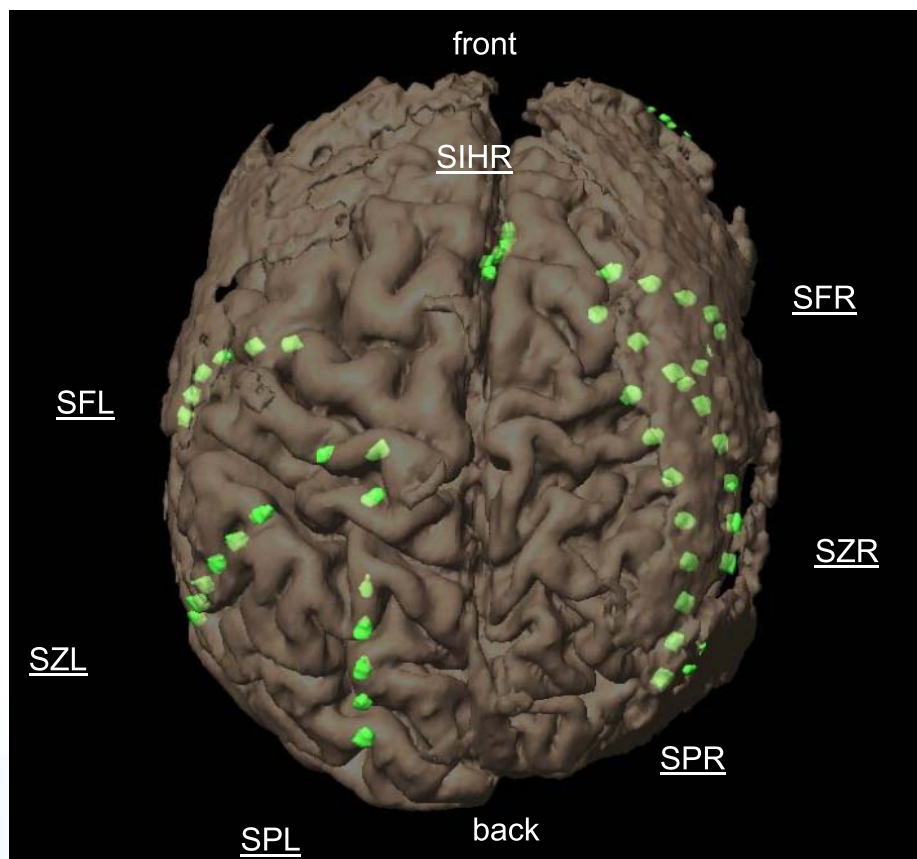


Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy Syndrome (HHE) ได้รับการกล่าวถึงโดย Gastaut and colleagues ในปี ค.ศ. 1960 ในผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 4 ปี ที่มี febrile illness และมาด้วย De novo prolonged unilateral convulsions และภายหลังปรากฏอาการ transient หรือ permanent ipsilateral hemiparesis ร้อยละ 60 ของเด็กกลุ่มนี้ ภายหลังจะเป็นโรคลมชักที่ส่วนใหญ่ยากต่อการรักษา HHE ถูกแบ่งตามสาเหตุได้ดังนี้

1. idiopathic HHE ผู้ป่วยมาด้วยไข้และ extracranial infection ต่อมากลายเป็นโรคลมชัก ส่วนใหญ่เป็นชนิด temporal lobe epilepsy
2. symptomatic HHE ผู้ป่วยมาด้วยไข้โดยมี predisposing intracranial pathology อยู่ก่อน ต่อมากลายเป็นโรคลมชักชนิด symptomatic generalized epilepsy ภาพ MRI ของผู้ป่วยในช่วงแรก (acute) มักพบ unilateral hemispheric swelling และ prominent diffusion restriction ที่ basal ganglia, thalamus และ

internal capsule บ่งชี้ถึงการมี cytotoxic edema และ axonal damage ใน thalamus ภาพ MRI ในช่วงหลังของโรค (chronic) MRI จะพบ global hemiatrophy (cortical necrosis, gliosis, spongiform state) กลุ่มอาการ HHE มีลักษณะที่ใกล้เคียงกับกลุ่มอาการ inflammatory mediated encephalopathy เช่น FIRES (febrile infection-related epilepsy syndrome) และ NORSE (new onset refractory status epilepticus) มีรายงาน HHE สัมพันธ์กับการ microdeletions ของ 1q44 และ 16p13 และ mutation ของ CACNA1A gene

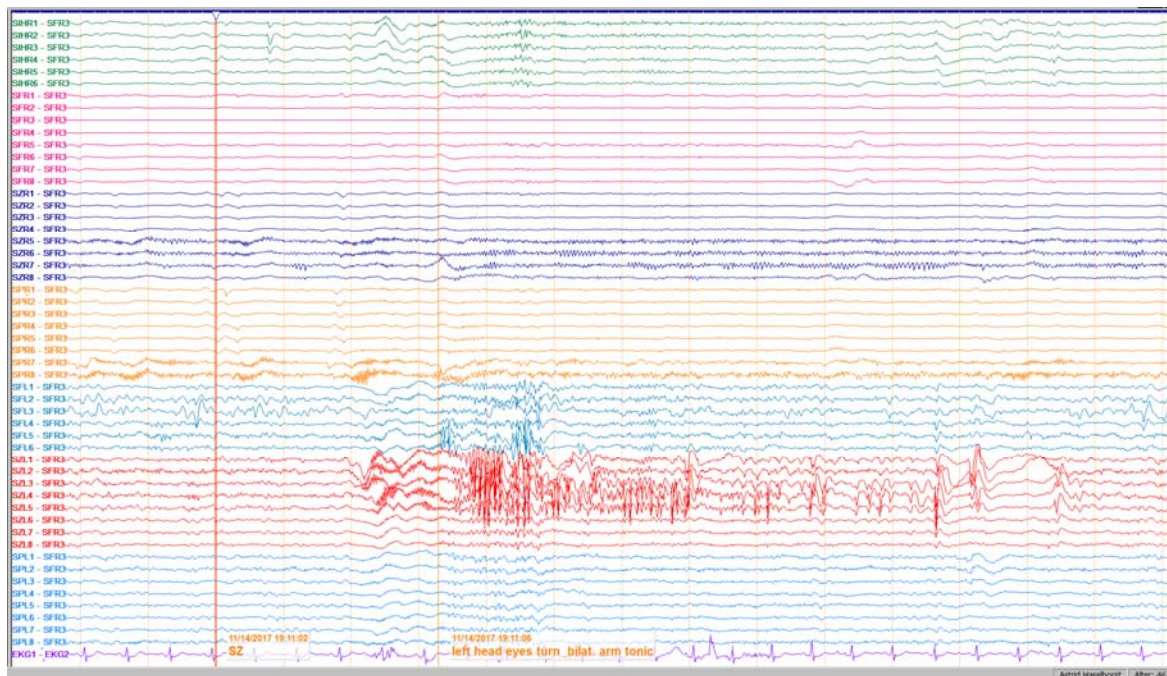
มีรายงานผู้ป่วยผู้ใหญ่ 26 รายเป็นโรคลมชักภายหลัง prolonged febrile seizure และต่อมามี hemiplegia ที่อายุน้อยกว่า 4 ปี ในจำนวนนั้น 12 รายเป็นโรคลมชักชนิด temporal lobe epilepsy 11 ใน 12 ราย พบ hippocampal sclerosis ร่วมกับ concordant scalp video-EEG ที่เหลือ 1 ราย ไม่พบ hippocampal sclerosis แต่ intracranial EEG ยืนยัน ictal onset ที่ mesial temporal ทั้งหมดได้รับการผ่าตัด anterior temporal lobe resections ผู้ป่วยทุกรายไม่มีอาการชักอีกเลยมากกว่า 2 ปี ผู้ป่วย 14 จาก 26 รายข้างต้นได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคลมชักชนิด multifocal หรือ neocortical ผู้ป่วย 11 รายได้รับการประเมินด้วย intracranial EEG ทั้งหมดภายหลังได้รับการผ่าตัดชนิด lobar resection (>1 lobe) โดยมี hemispherectomies จำนวน 2 ราย อีก 3 รายที่เหลือได้รับการผ่าตัด corpus callosotomies รวมด้วย ผู้ป่วย 4 ใน 14 รายนี้ ไม่มีอาการชักอีกเลย



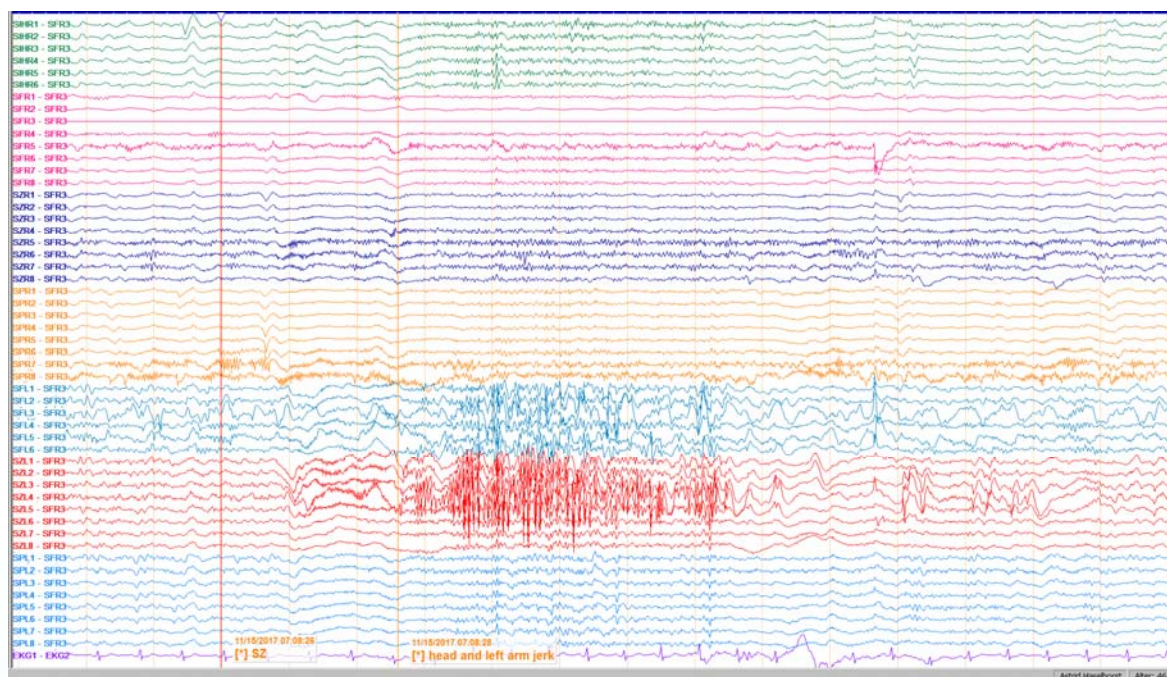
รูปที่ 4



รูปที่ 5.1



รูปที่ 5.2





## เอกสารอ้างอิง

1. Auvin S, Devisme L, Maurage CA, Soto-Ares G, Cuisset JM, Leclerc F, Vallée L. Neuro-pathological and MRI findings in an acute presentation of hemiconvulsion-hemiplegia: a report with pathophysiological implications. *Seizure*. 2007 Jun;16(4):371-6. Epub 2007 Mar 12. 1. *Neurology*. 2012 Jul 3;79(1):e1-4. doi: 10.1212/WNL.0b013e31825dce5f.
2. Tenney JR, Schapiro MB. Child neurology: hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome. *Neurology*. 2012 Jul 3;79(1):e1-4.
3. Iwase T, Yoshida M, Mizuno T, Sato S, Nokura K. An autopsy case of hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome manifesting as cerebral hemiatrophy in an elderly man. *Neuropathology*. 2015 Dec;35(6):592-8.
4. Kim DW, Kim KK, Chu K, Chung CK, Lee SK. Surgical treatment of delayed epilepsy in hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome. *Neurology*. 2008 27;70(22 Pt 2):2116-22.

## Epilepsy in chronic kidney disease

น.พ.อภิสิทธิ์ บุญเกิด

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาริบัติ

ผู้ป่วยชายไทยอายุ 59 ปี อาชีพพนักงานบริษัท

**อาการสำคัญ:** ชัก 5 ครั้งและซึมลงในระยะเวลา 1 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล

**ประวัติปัจจุบัน:**

1 ปีก่อน ช่วงระยะเวลาใกล้ปีใหม่ ผู้ป่วยดื่มเหล้าเกือบทั้งวันในทุกวัน จนกระทั่งในตอนเช้าวันหนึ่ง มีอาการปวดศีรษะมากแบบเฉียบพลัน คลื่นไส้อาเจียนหลายครั้ง หลังจากนั้น 2-3 ชั่วโมงเริ่มมีอาการสับสน ญาติจึงนำส่งโรงพยาบาล ขณะที่รักษาตัวในโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีอาการชักเกร็งกระตุก หน้าซีดขาวและแขนขา ตามองข้างขวา มีอาการหลายครั้ง ได้รับการวินิจฉัยและรักษาภาวะ super-refractory status epilepticus จาก left inferior frontal intracerebral hemorrhage and left fronto-parietal subdural hematoma ในหอผู้ป่วยวิกฤต จนสามารถควบคุมอาการชักได้ และย้ายออกจากหอผู้ป่วยวิกฤตในระยะเวลาประมาณ 1 เดือน ยากันชักของผู้ป่วยที่ได้รับขณะนั้นคือ sodium valproate 2,000 mg/day, topiramate 100 mg/day และ lacosamide 100 mg/day ซึ่งสามารถควบคุมอาการชักได้ ไม่มีอาการชักอีก แพทย์ที่ดูแลจึงทำการปรับยากันชัก ในระหว่างที่ผู้ป่วยมาตรวจที่แผนกผู้ป่วยนอก

การเจ็บป่วยปัจจุบันรอบนี้ ผู้ป่วยมีอาการชักหน้าซีดขาวและแขนขา กระตุก ตามองข้างขวา ตามด้วยชักเกร็งกระตุก 5 ครั้ง ในครึ่งชั่วโมง ชักนานครั้งละ 1-2 นาที โดยที่ช่วงระหว่างที่มีอาการชักแต่ละครั้งผู้ป่วยไม่รู้สึกรู้ตัว ซึมลง ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยและรักษาภาวะ status epilepticus จาก recurrent left inferior frontal and thalamic intracerebral hemorrhage ผู้ป่วยได้ถูกส่งต่อไปยัง intensive care unit และ ได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจและ รักษาภาวะ status epilepticus ด้วย continuous intravenous midazolam, intravenous levetiracetam 1,500mg/day, intravenous lacosamide 100 mg/day จนกระทั่งสามารถควบคุมรักษาภาวะ convulsive และ non-convulsive status epilepticus ได้ แต่ก็ยังคงง่วงซึมตลอดทั้งวัน

**ประวัติอดีต:**

ผู้ป่วยเคยมีประวัติ cerebellar hemorrhage, right thalamic hemorrhage s/p craniotomy and shunt ผู้ป่วยไม่สามารถเดินได้เองเนื่องจากมีอ่อนแรงครึ่งซีกและต้องรับอาหารทาง NG tube

ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น alcoholism, hypertension, chronic kidney disease

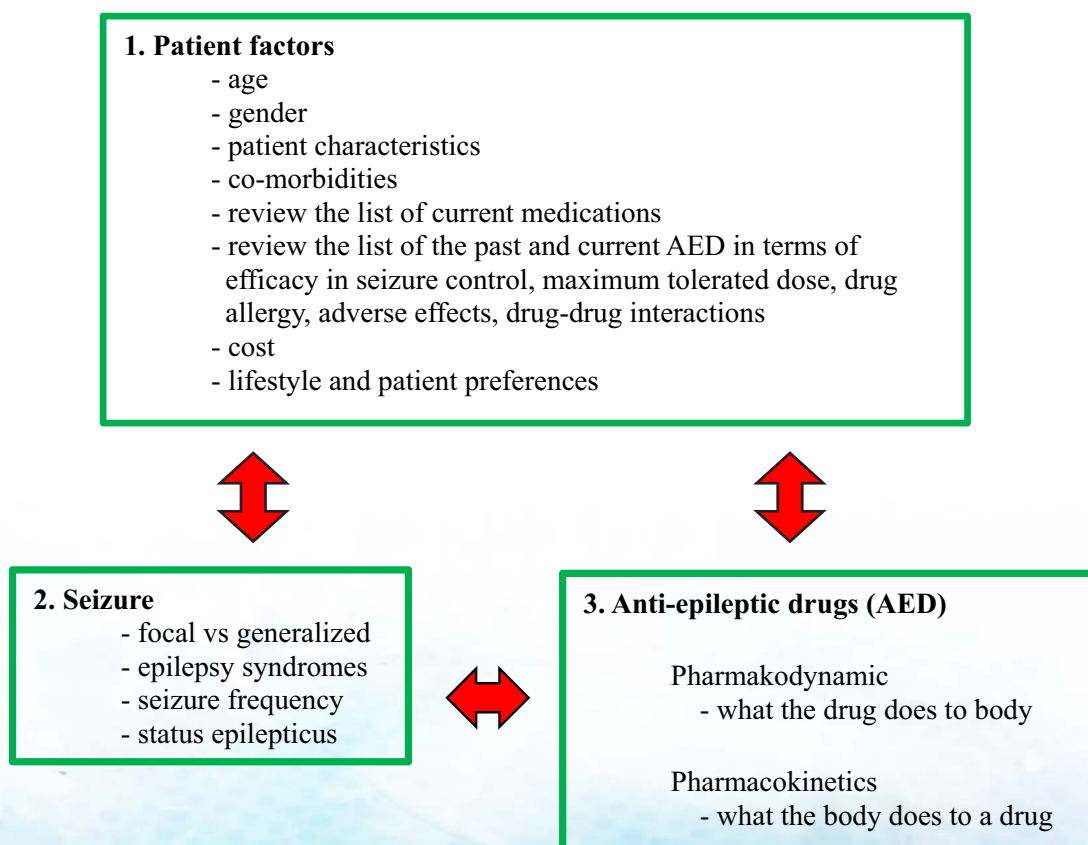
#### Review of current and past anti-seizure medications:

- Lacosamide 100 mg/day มี adverse effects คือ drowsiness, bradycardia of 55-60/min
- Levetiracetam 1,000 mg/day มี adverse effects คือ drowsiness
- Perampanel 12 mg/day มี adverse effects คือ autoimmune hemolytic anemia (AIHA), eosinophilia
- Sodium valproate 2,000 mg/day มี adverse effects คือ drowsiness, thrombocytopenia
- Topiramate 100 mg/day มี adverse effects คือ drowsiness

“ท่านมีแนวทางในการเลือกและปรับยากันชัก อย่างไรในผู้ป่วยรายนี้”

#### การอภิปราย

การพิจารณาเลือกการใช้ anti-epileptic drug (AED) ในผู้ป่วยโรคลมชักจะพิจารณาจากสามปัจจัยหลักร่วมกัน ได้แก่ patient factors, seizure type, และ AED เพื่อเลือกชนิดและขนาดของ AED ที่เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย ดังที่สรุปในรูปภาพ





## Selection of anti-epileptic drug (AED) in epileptic patients with chronic kidney disease (CKD)

การพิจารณาเลือก AEDs ในผู้ป่วย CKD มีหลายปัจจัยที่ควรนำมาพิจารณา ทั้งในแง่ชนิดและขนาดของ AED ที่เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย เนื่องจากภาวะ kidney dysfunction ในผู้ป่วย CKD จะลด renal excretion ของ AED เพิ่มโอกาสในการเกิด AED toxicity และการให้ AEDs ในขนาดที่ไม่พอเพียงภายหลัง dialytic clearance จะทำให้เกิด sub-therapeutic AED level เกิดภาวะ seizure ตามมา เป็นต้น

การเลือกชนิดและขนาดของ AED ที่เหมาะสมใน epileptic patients with CKD แต่ละราย มีความแตกต่างกัน เนื่องจากผู้ป่วยแต่ละรายจะมีข้อมูลทางคลินิกไม่เหมือนกัน ภายหลังจากที่ได้พิจารณาทั้งสามปัจจัยดังกล่าวข้างต้น แนวทางในการเริ่มให้ AED ในผู้ป่วย CKD แนะนำให้เริ่มที่ low dose of AED monotherapy ก่อน จากนั้นค่อยๆเพิ่มขนาดของ AED ตาม clinical profiles ของผู้ป่วยในแต่ละราย, breakthrough seizures, adverse effects of AED, AED level โดยมีเป้าหมายคือ AED ขนาดที่ต่ำที่สุดที่สามารถทำให้เกิดภาวะ seizure freedom, no AED adverse effects และ normal quality of life

## Seizures and CKD

ภาวะ seizures ที่พบในผู้ป่วย chronic kidney disease (CKD) สามารถแบ่งได้เป็นสองรูปแบบ ได้แก่

1. Acute symptomatic seizures in CKD ยกตัวอย่างเช่น acute uremia, hyponatremia, hypoglycemia, antibiotic-induced acute symptomatic seizure, acute subdural hematoma, และ sepsis เป็นต้น หลักการรักษา acute symptomatic seizure คือการหาสาเหตุและรักษาภาวะ acute symptomatic seizure ส่วนการพิจารณาเริ่ม short-term AED หลังการเกิดอาการชักครั้งแรกใน acute symptomatic seizure ขึ้นอยู่กับโอกาสในการเกิด seizure recurrence ในผู้ป่วยแต่ละราย โดย AED ที่สามารถใช้ได้ผลดีในผู้ป่วย acute symptomatic seizures with CKD ในประสบการณ์ของผู้นิพนธ์ ได้แก่ phenytoin, sodium valproate, levetiracetam, และ lacosamide ซึ่งจะเริ่มโดย AED monotherapy และ ปรับขนาดของ AED ตาม kidney function (eGFR) เสมอ ในแง่ของ long-term AED ไม่มีความจำเป็นในผู้ป่วย acute symptomatic seizure ถ้าสาเหตุได้รับการรักษาแล้ว เนื่องจาก acute symptomatic seizure ไม่ใช่ epilepsy

2. Epileptic patient with CKD ในกรณีของ CKD นอกจากข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยในแต่ละรายแล้ว ความรู้เกี่ยวกับเภสัชวิทยามีความสำคัญเช่นกัน ในการเลือกใช้ AED ให้เหมาะสมในผู้ป่วย CKD แต่ละราย เนื่องจาก AED แต่ละตัวมีคุณสมบัติที่แตกต่างกัน

2.1 Hepatic function: ในทางทฤษฎีพบว่าภาวะ kidney dysfunction จะทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ uremic toxins ซึ่ง uremic toxins ดังกล่าวจะทำให้ cytochrome P450 (CYP450) systems ทำงานลดลงซึ่งจะมีผลในกรณีที่ AED นั้นมี AED metabolism ที่ผ่าน CYP450 systems แต่ในเวชปฏิบัติพบว่าผลของ uremic toxins ต่อ CYP450 systems จะไม่เห็นผลมากนักในทางคลินิก เนื่องจากตับมี large hepatic reserve capacity

## 2.2 Kidney function:

2.2.1 AED dose adjustments in CKD ในเวชปฏิบัติ AED ที่ต้องทำการปรับขนาดลดลง (dose reduction) คือ AED ที่มี AED urine excretion > 30%

2.2.2 Protein-binding of AED เป็นปัจจัยที่สำคัญเนื่องจาก free drug (unbound fraction of AED) เป็นส่วนที่มี pharmacological effects ถ้า AED มี protein-bound สูง > 90% และในภาวะ hypoalbuminemia ซึ่งพบได้บ่อยใน CKD จะมี unbound AED สูงขึ้นมากกว่าปกติเมื่อเทียบกับภาวะ normal albuminemia

ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับการทำ hemodialysis (HD) จะมี AED ที่ถูกกำจัดออกไปทาง HD โดยทั่วไป AED ที่ต้องการ post-HD dosing ขึ้นอยู่กับ protein-binding properties และ molecular size ของ AED นั้นๆ

## Recommended anti-seizure medications in epileptic patients with kidney dysfunction

Generalized epilepsy: clobazam, lamotrigine

Focal epilepsy: carbamazepine, clobazam, lamotrigine, phenytoin

## Management in this patient

ผู้ป่วยได้รับการรักษาภาวะ status epilepticus จาก recurrent left inferior frontal and thalamic intracerebral hemorrhage ในหอผู้ป่วยวิกฤต ด้วย continuous intravenous midazolam, intravenous levetiracetam 1,500 mg/day, และ intravenous lacosamide 100 mg/day จนกระทั่งควบคุมอาการชักได้ โดยในระหว่างที่ผู้ป่วยนอนรักษาใน intensive care unit ผู้นิพนธ์ได้พิจารณาเลือก AED ที่เหมาะสมในผู้ป่วยรายนี้ โดยพิจารณาจาก patient factors, seizure type, และ AED โดยเน้นพิจารณา AED ที่สามารถคุม focal seizure with secondary generalization ได้ดี, rapid titration of AED เนื่องจากภาวะ recurrent and impending status epilepticus และ ต้องการ AED ที่ถึง therapeutic level ได้รวดเร็ว, check AED level ได้, และ เหมาะสมสำหรับ co-morbidities ในผู้ป่วยรายนี้ ซึ่งได้แก่ intracerebral hemorrhage, alcoholism, และ chronic kidney disease โดยเลือกยา carbamazepine oral solution ให้ทางสาย NG feeding ผู้ป่วยได้รับการปรับยากันชัก จนกระทั่งมี seizure freedom ด้วย carbamazepine monotherapy 450 mg/day with CBZ level of 8 mcg/ml

## Summary of clinical presentation

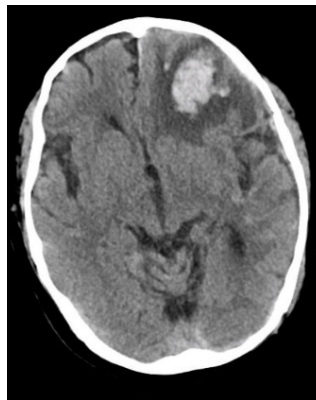
### Seizure types:

1. right face, arm, and leg clonic with secondary generalization
2. status epilepticus

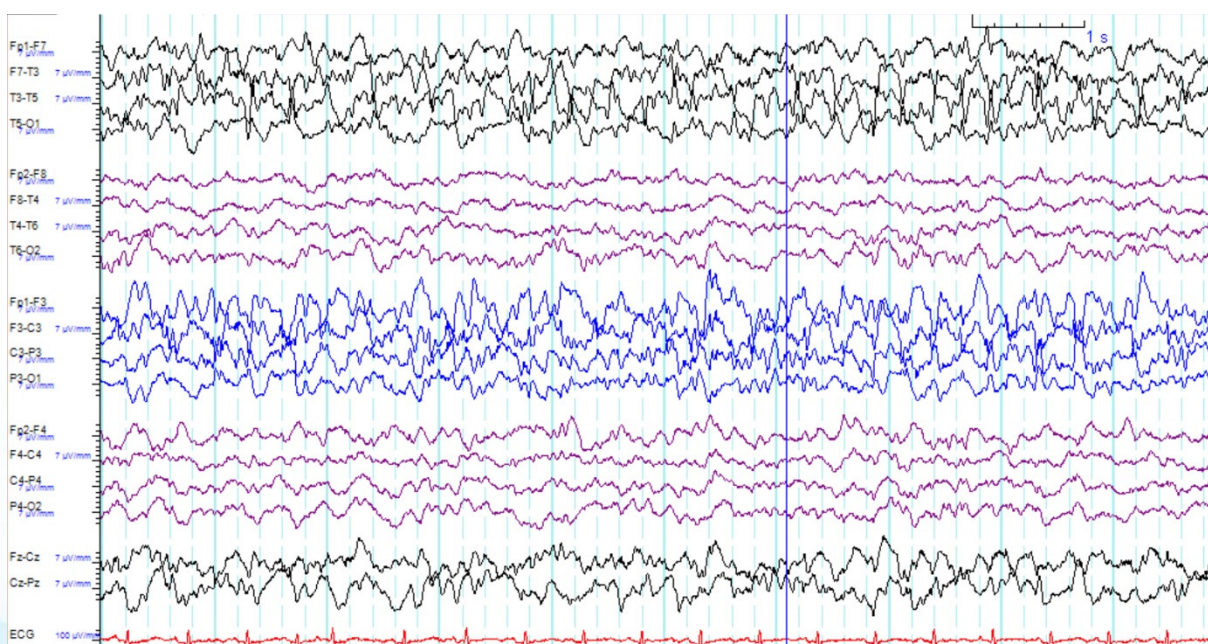
**Comorbidities:** intracerebral hemorrhage, alcoholism, chronic kidney disease stage V

**Previous AEDs including:** lacosamide, levetiracetam, perampanel, sodium valproate, topiramate (drowsiness and some breakthrough seizures)

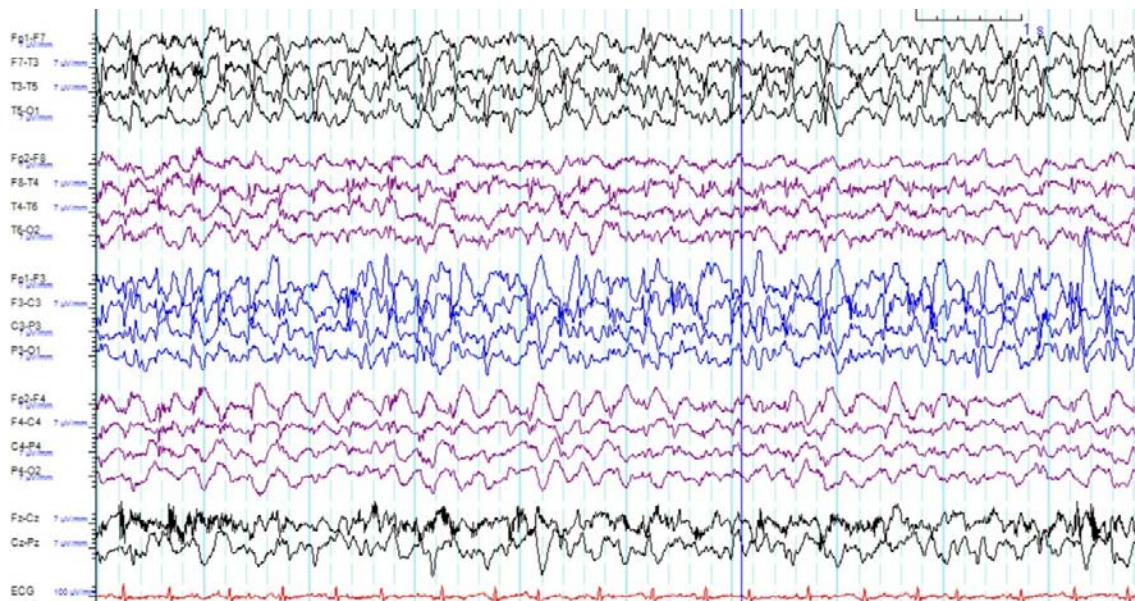
**Neuroimaging:** Brain CT showed left frontal intracerebral hemorrhage



**Electroencephalography (EEG)** แสดงถึง EEG status, generalized and lateralized left hemisphere, maximum left frontal







### Carbamazepine oral suspension (CBZ)

**Clinical use:** focal and secondarily generalized seizures

**Usual dosage in normal adult:** 800-1,200 mg/day in 3-4 divided doses ข้อแนะนำคือควรเขย่า CBZ oral suspension ก่อนให้ยา CBZ แก่ผู้ป่วย โดยแนะนำหลีกเลี่ยงการให้ CBZ oral suspension ร่วมกับยาสารน้ำชนิดอื่น และแนะนำให้ CBZ พร้อมกับการอาหาร

**Maximum recommended dose in normal adult:** 1,600 mg/day

**Dosage in patient with hepatic impairment:** CBZ ส่วนใหญ่ถูก metabolized ที่ตับ ดังนั้นควรใช้ CBZ ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มี liver dysfunction

**CBZ Dosage in patient with kidney dysfunction:** การใช้ CBZ ในภาวะ CKD และ ESRD ไม่มีความจำเป็น ต้องทำการปรับขนาดของยา ถ้ามีการทำงานของตับปกติ ยกเว้นในกรณีที่ผู้ป่วยมี eGFR < 10 mL/min, หรือ ทำ peritoneal dialysis, หรือ hemodialysis แนะนำให้ใช้ 75% ของ dose CBZ ปกติที่ใช้ในผู้ใหญ่ CBZ เป็นยาที่มี คุณสมบัติเป็น lipophilic and high protein-bound AED และ ถูก metabolized หลักที่ตับ ยา CBZ ถูกขับทาง urinary excretion < 1% ดังนั้น CBZ จึงเป็นหนึ่งในตัวเลือกของ AED ที่ดีใน epileptic patient with kidney dysfunction การทำ peritoneal dialysis, hemodialysis มีผลน้อยมากต่อ CBZ การให้ยา supplemental dose หลังการทำ hemodialysis จึงไม่มีความจำเป็น ส่วนการใช้ high-flux continuous renal replacement therapy (CRRT) ในภาวะ CBZ intoxication จะเพิ่มการขับยา CBZ

**Common CBZ-induced renal toxicities:** interstitial nephritis, hyponatremia especially in elderly and patients with kidney dysfunction

**Protein binding:** 75-90%

**Metabolism:** liver by cytochrome P450 3A4

**Half-life elimination:** 12-17 hours ในแง่ของ half-life elimination มีสิ่งที่ต้องทราบ คือ carbamazepine จะมีคุณสมบัติ auto-induction ของ CBZ เอง ในลักษณะ dose-dependent ในช่วงแรก 1-2 สัปดาห์แรก ของการให้ carbamazepine monotherapy หรือกล่าวอีกนัยหนึ่งคือ มีการเพิ่ม CBZ clearance ในช่วงแรกของการให้ยา หรือ ปรับ dose ยา CBZ

**Time to peak:** 1.5 hours

**Urinary excretion:** less than 1%

**Monitoring parameters:** CBC, liver and kidney function tests, serum sodium, CBZ level, HLA-B\*15:02 (ถ้าอยู่ในโรงพยาบาลที่สามารถเจาะ HLA-B\*15:02 ได้ ในปัจจุบันบางโรงพยาบาลสามารถขอผล HLA-B\*15:02 คำนวณได้ภายใน 24-48 ชั่วโมง)

**Drug interaction:** CBZ เป็น hepatic enzyme inducer ดังนั้นอาจจะมี drug-drug interactions กับยาชนิดอื่นได้เช่นกัน

**Therapeutic level:** 4-12 mcg/ml

## Conclusion

การใช้ AED ในผู้ป่วย kidney disease และ/หรือ hepatic disease ต้องพิจารณาจากข้อมูลผู้ป่วยในแต่ละราย รวมถึงความรู้ในแง่ pharmacokinetics ของ AED ปัจจุบันยากันชักที่อยู่ในรูปของ oral solution มีให้เลือกไม่มากนัก ยกตัวอย่างเช่น levetiracetam, phenytoin, sodium valproate, และ carbamazepine โดย CBZ oral suspension เป็นอีกหนึ่งตัวเลือกที่ดีสำหรับ focal seizure with secondary generalization โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วย CKD ดังเช่นกรณีศึกษาของผู้ป่วยที่ผู้นิพนธ์นำเสนอ

# Interesting case IV

## Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis

ผศ.นพ.กฤษณชัย ชมโท

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้ป่วยเด็กหญิงไทย อายุ 8 ปี

**อาการนำ:** มีอาการเกร็งกระตุกทั้งตัว 15 นาทีก่อนมาโรงพยาบาล

**ประวัติปัจจุบัน:** มีอาการไข้ต่ำๆ 7 วัน ร่วมกับไม่เล่นเหมือนเดิม ตอบสนองต่ำลง ต่อมาชักเกร็งกระตุกทั้งตัวมา 15 นาทีมาจนถึงที่โรงพยาบาล อาการชักต่อเนื่องไม่ตอบสนองต่อ intravenous diazepam จึงได้ intravenous phenytoin, phenobarbital, levetiracetam, sodium valproate แต่ยังไม่ตอบสนอง จึงได้ใส่ท่อช่วยหายใจ และเริ่ม continuous midazolam infusion พบว่าสามารถควบคุมอาการชักได้แต่ผู้ป่วยไม่รู้สีกตัว จาก continuous electrography monitoring พบว่าเป็น slow background of low amplitude, multifocal sharp wave และมี electrographic seizures เป็น runs of generalized polyspikes นาน 10-30 วินาที ซึ่งบางครั้งสัมพันธ์กับ tonic seizure จึงได้ propofol infusion ปรับขนาดยาจนไม่มีอาการชัก และ EEG เป็น burst suppression แต่เมื่อลดขนาดยาหลัง 24 ชั่วโมงพบว่ากลับมี electrographic seizure ประกอบกับเริ่มมี propofol infusion syndrome จึงได้หยุด propofol และเริ่ม ketamine infusion จนควบคุมชักได้ นอกจากนี้ ผู้ป่วยยังได้รับ cefotaxime, acyclovir, azithromycin, magnesium, pulse methylprednisolone, perampanel, lacosamide, parenteral ketogenic diet หลังจากนั้น ผู้ป่วยสามารถลดยา continuous infusion ลงจนหยุดได้ในที่สุด

**Provisional diagnosis:** เป็น super-refractory status epilepticus ที่เข้าได้กับ febrile infection related epilepsy syndrome (FIRES)

### Further investigation:

- CBC, electrolytes, calcium, magnesium, renal & liver function ปกติ
- CT scan ไม่พบความผิดปกติ
- cerebrospinal fluid อยู่ในเกณฑ์ปกติ และ viral panel, bacterial culture ไม่พบเชื้อ ผล CSF for immune encephalitis panel และ paraneoplastic panel กลับมาภายหลังว่าปกติ
- ตรวจพบ antithyroid peroxidase (anti-TPO) ในระดับสูง จึงวินิจฉัยว่า steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT) น่าจะเป็นสาเหตุมากที่สุดของ super-refractory status epilepticus ในรายนี้



## New onset refractory status epilepticus (NORSE)

ผู้ป่วยที่เป็น status epilepticus ตั้งแต่ครั้งแรกโดยไม่เคยมีอาการชักมาก่อนนั้น มีเพียงส่วนน้อยที่มีสาเหตุจากโรคลมชัก ส่วนที่เหลือนั้นมักเกิดจากสาเหตุอื่น (acute symptomatic seizures) ซึ่งการตรวจวินิจฉัยอย่างเป็นระบบ และการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการอย่างเหมาะสมให้ครอบคลุมเพียงพอ จะสามารถตรวจพบสาเหตุได้

การส่งตรวจที่จำเป็นรวมถึง blood chemistry, CSF analysis, viral identification, metabolic test, autoimmune screening, test for immune encephalitis and paraneoplastic panels, neuroimaging และ genetic test ตามเหมาะสมในแต่ละราย แต่ถึงกระนั้นในร้อยละ 20-60 ของผู้ป่วย พบว่าข้อมูลอาการ การตรวจร่างกาย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการทั้งหมดเบื้องต้นไม่สามารถหาสาเหตุเพื่อช่วยในการรักษา status epilepticus ได้

### นิยาม

*New onset refractory status epilepticus (NORSE)* คือกลุ่มอาการที่ผู้ป่วยที่มีการชักต่อเนื่องที่ต่อเนื่องการรักษา (refractory status epilepticus) โดยไม่เคยมีโรคลมชักหรือโรคทางสมองและระบบประสาทใดๆมาก่อน และไม่มีสาเหตุจากโครงสร้างสมอง สารพิษ หรือความผิดปกติทาง metabolic อื่นใด สาเหตุที่พบในผู้ป่วยกลุ่มนี้รวมถึงโรคติดเชื้อและ autoimmune disorders ด้วย ในกรณีที่หาสาเหตุไม่พบ เรียกว่า cryptogenic NORSE

*Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIREs)* เป็นกลุ่มย่อยของ NORSE ที่มีอาการไข้มาใน ช่วง 2 สัปดาห์ถึง 24 ชั่วโมงก่อนเกิด refractory status epilepticus โดยอาจมีหรือไม่มีไข้ขณะมี status epilepticus ก็ได้ FIREs สามารถเกิดได้ในทุกอายุโดยเฉพาะในเด็ก โดยไม่รวม prolonged febrile seizure ซึ่งมักเกิดหลังจากมีไข้ไม่ถึง 24 ชั่วโมง และมักไม่เป็น refractory status epilepticus

กลไกการเกิดภาวะ NORSE และ FIREs ถูกตั้งสมมติฐาน ไว้ในปัจจุบันว่าเกิดจากกระบวนการทาง immune โดยมีหลักฐานสนับสนุนว่ามีการสร้าง proinflammatory cytokines และ chemokines มากขึ้นในน้ำไขสันหลัง ผู้ป่วยกลุ่มนี้เมื่อเทียบกับกลุ่มโรคทางระบบประสาทอื่นๆ อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาพิสูจน์ยืนยันว่า proinflammatory cytokines เหล่านี้สัมพันธ์กับการเกิด refractory status epilepticus อย่างไร จึงจำเป็นที่จะต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

## การรักษา

ในปัจจุบันยังไม่มีรักษามาตรฐานที่ได้ผลดีสำหรับ NORSE และ FIRES เพิ่มเติมจากการรักษา refractory status epilepticus โดยทั่วไป จากการศึกษาพบว่ายากันชักมักได้ผลอย่างจำกัด จึงมีการใช้ immune therapies เช่น pulse methylprednisolone, intravenous immunoglobulins (IVIG), plasma exchange กันตามกลไกที่เชื่อกันในปัจจุบัน แต่พบว่าผลการตอบสนองดีแค่ร้อยละ 5-17 และยังมีการใช้ยากดภูมิคุ้มกันกลุ่มอื่น เช่น tacrolimus, rituximab, cyclophosphamide แต่รายงานการศึกษามีจำกัดและผลการตอบสนองยังไม่มีดีเช่นกัน

นอกจาก immune therapy แล้ว ยังมีการใช้การรักษาที่มีกลไก anti-inflammatory เช่น therapeutic hypothermia ซึ่งเป็นรายงานผู้ป่วยจำนวนน้อย แต่ผลการตอบสนองประมาณร้อยละ 60 ส่วน ketogenic diet มีรายงานการใช้อยู่มากพอสมควรโดยผลการตอบสนองดีพอควรที่ร้อยละ 54 นอกจากนี้ ในปัจจุบันยังมีรายงานผลการตอบสนองในผู้ป่วยเฉพาะรายของยาใหม่ เช่น cannabidiol และ anakinra อีกด้วย แต่ทั้งหมดนี้ ยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อยืนยันผลกันต่อไป

## เอกสารอ้างอิง

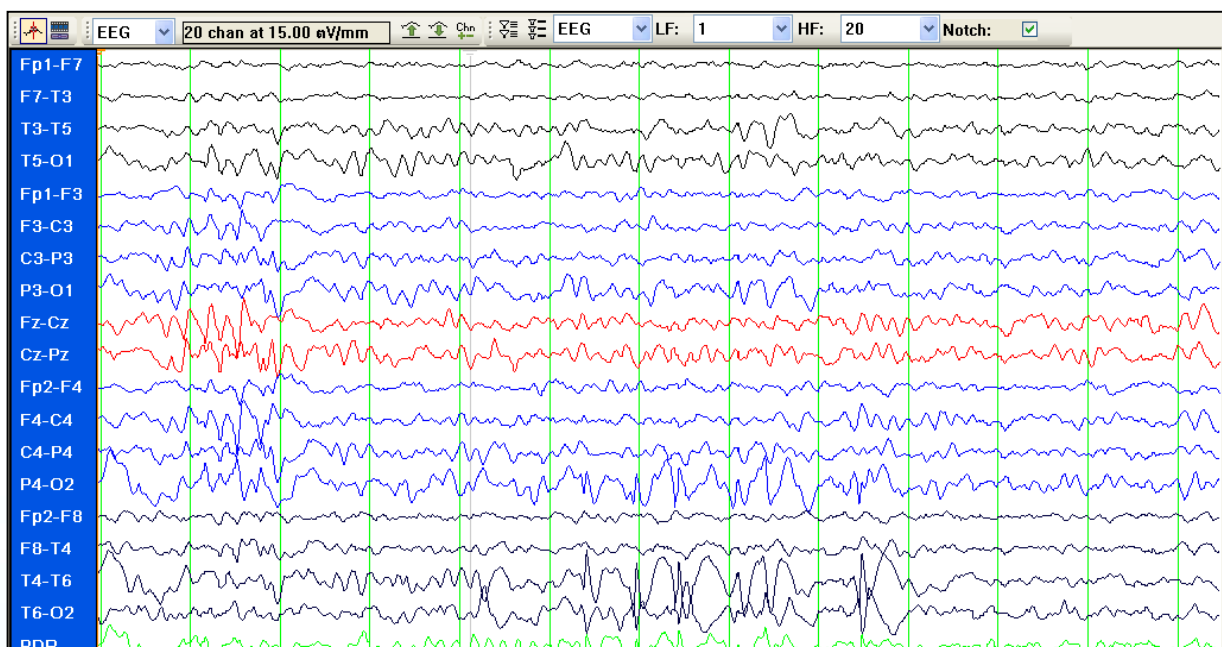
1. Hirsch LJ, Gaspard N, van Baalen A, et al. Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions: *Epilepsia*. 2018 Apr;59(4):739-744.
2. Gaspard N, Hirsch LJ, Sculier C, et al. New-onset refractory status epilepticus (NORSE) and febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): State of the art and perspectives:
3. Gaspard N, Foreman BP, Alvarez V, et al. New-onset refractory status epilepticus: etiology, clinical features, and outcome. *Neurology*.2015;85:1604-13.
4. Kramer U, Chi CS, Lin KL, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): pathogenesis, treatment, and outcome: a multicenter study on 77 children. *Epilepsia*. 2011;52:1956-65.
5. Sakuma H, Tanuma N, Kuki I, et al. Intrathecal overproduction of proinflammatory cytokines and chemokines in febrile infection-related refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86:820-2.

## EEG Quiz

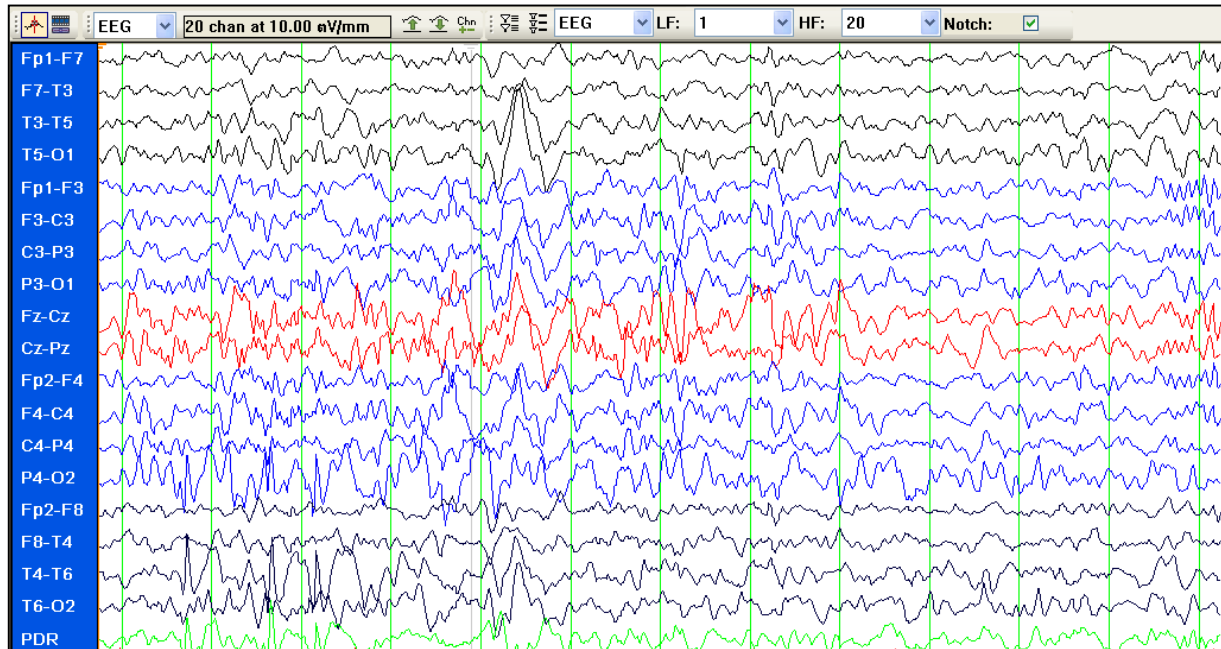
พ.ญ.อาภาศรี ลุสวัสดิ์

กลุ่มงานกุมารประสาทวิทยา สถาบันประสาทวิทยา กทม

A 4-year-old boy has been diagnosed with autistic spectrum disorder since age 2 years old. According to his developmental milestones, he has normal birth and postnatal history. He could speak 2-word-sentences up until 1.5 years old when he went to live with his grandparents. However, no more speech afterward. At 2 years old, his mom brought him to see doctor who advised developmental stimulation for him. At current stage, he can walk and run but communication only with gesture. He has not had any seizure before.







**Question:** What is the most likely diagnosis in this patient?

- A. Dravet syndrome
- B. Landau Kleffner syndrome
- C. Focal symptomatic epilepsy
- D. Electrical status epilepticus during sleep

**Answer: B. Landau Kleffner syndrome**

**Landau-Kleffner syndrome (LKS)** หรือ progressive epileptic aphasia or aphasia with convulsive disorder เป็น epileptic syndrome มีลักษณะอาการทางคลินิกที่สำคัญ คือ acquired aphasia หรือ การไม่พูดโดยเด็กเคยพูดได้มาก่อน ซึ่งในช่วงแรกจะเป็นลักษณะที่เรียกว่า word deafness หรือ auditory verbal agnosia คือไม่เข้าใจความหมายของคำ แต่สามารถได้ยินเสียงทั่วไป เช่น เสียงกระดิ่ง เป็นต้น ประมาณ 3 ใน 4 ของผู้ป่วยมีอาการชักร่วมด้วย ซึ่งอาการชักมักเกิดในช่วงหลับ พบว่าความผิดปกติของสมองอยู่ที่ตำแหน่ง posterior temporal area ส่วน associative auditory cortex สาเหตุของโรคนี้ยังไม่ทราบแน่ชัด

**Age onset** พบในช่วงอายุระหว่าง 2 ถึง 8 ปี อายุเฉลี่ยที่พบบ่อยประมาณ 5 ถึง 7 ปี

**การวินิจฉัย** อาศัยอาการทางคลินิกของเด็กที่มีพัฒนาการถดถอยด้านภาษาร่วมกับการตรวจคลื่นไฟฟ้าสมองซึ่งจะมีลักษณะเป็นแบบ paroxysmal, sleep-activated EEG paroxysms predominating over the temporal or parieto-occipital regions ในผู้ป่วยบางรายอาจพบภาวะ electrical status epilepticus during sleep (ESWS) ได้

**การรักษา** มีการรักษาด้วย ยาสเตียรอยด์ sodium valproate หรือ high dose diazepam และมียากันชักหลายชนิดที่มีการรายงานว่าสามารถรักษาได้ เช่น clobazam, vigabatrin, felbamate ในบางกรณี que ผู้ป่วยมีอาการชักที่คุมไม่ได้ด้วยยากันชัก อาจพิจารณาให้การผ่าตัดแบบ multiple subpial transection นอกจากนี้ยังควรกระตุ้นให้มีการฝึกพูด (speech therapy) และให้รักษาโรคอื่นๆ หากพบความผิดปกติร่วมด้วย เช่น รักษาโรคสมาธิสั้น (attention deficit hyperactive disorder) เป็นต้น

**พยากรณ์โรค** การกลับคืนมาของภาษาในผู้ป่วยชนิดนี้มักจะไม่ค่อยดี โดยเฉพาะกลุ่มที่เริ่มมีอาการตอนอายุน้อย ส่วนอาการชักและคลื่นไฟฟ้าสมองที่ผิดปกติ มักจะดีขึ้นเมื่อผู้ป่วยโตขึ้น หลังจากอายุ 10 ปีเป็นต้นไปประมาณร้อยละ 10-20 ของผู้ป่วย LKS จะยังมีอาการชัก ประมาณร้อยละ 80 ของผู้ป่วยจะยังคงมีความผิดปกติด้านภาษา และผู้ป่วยส่วนหนึ่งจะพบความผิดปกติด้านภาษามากและโดยจะสัมพันธ์กับคลื่นไฟฟ้าสมองที่ยังผิดปกติมากแบบ epileptic pattern ถึงแม้จะได้รับการรักษาด้วยยาหรือการผ่าตัดแล้ว

ผู้ป่วยรายนี้ถูกวินิจฉัยว่าเป็น autism เนื่องจากมีพัฒนาการด้านภาษาที่ผิดปกติ แต่ประเด็นสำคัญที่ทำให้คิดถึง LKS คือการที่ผู้ป่วยเคยพูดได้มาก่อน และไม่มีสาเหตุที่จะทำให้การทำงานของสมองผิดปกติ เช่น อุบัติเหตุ การติดเชื้อในสมองหรือ stroke เป็นต้น ผู้ป่วยได้รับการตรวจคลื่นสมองแบบ overnight VDO-EEG ซึ่งพบว่า ขณะหลับ EEG มี frequent focal epileptic discharges over the right temporo-occipital regions และได้ตรวจ MRI brain พบว่าปกติ ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย sodium valproate โดยติดตามการรักษาด้วย overnight VDO EEG เป็นระยะ พบว่า EEG ค่อยๆดีขึ้น จนปกติที่ 2 ปีหลังจากรักษา สำหรับพัฒนาการของเด็กดีขึ้นบ้าง สามารถสื่อสารเป็นคำเดี่ยว เข้าใจคำสั่งได้มากขึ้น ไม่มีอาการชักเกิดขึ้นตลอดการรักษา



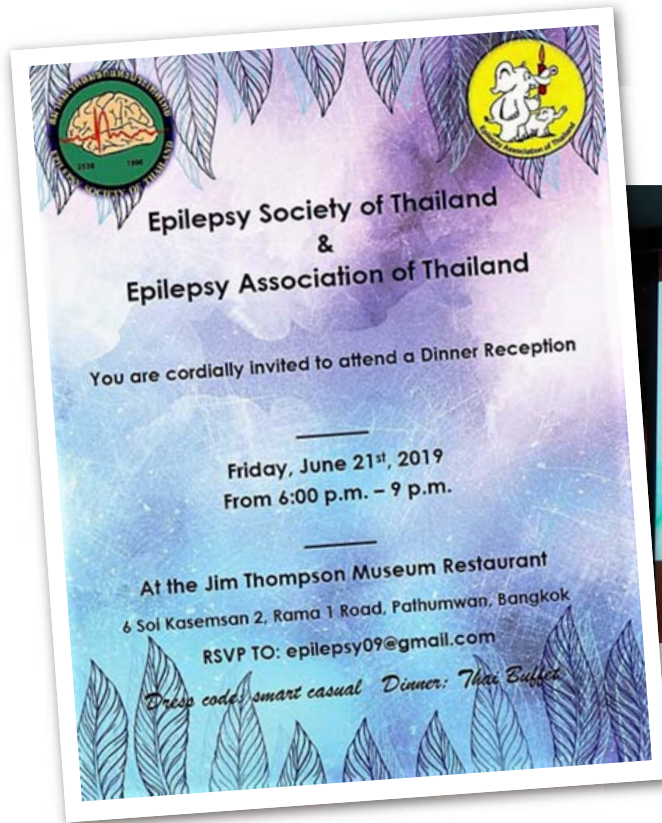


# *Photo Gallery*





ภาพจากงานประชุมประจำปี สมาคมโรคสมองผิดปกติแห่งประเทศไทย ครั้งที่ 23 ซึ่งปีนี้จัดขึ้นวันที่ 21 มิถุนายน พ.ศ. 2562 จัดขึ้นใน Theme: Difficult to treat epilepsies มีวิทยากรชาวต่างชาติ 3 ท่าน ได้แก่ Prof. Ingrid Scheffer และ Prof. Simon Harvey จากประเทศออสเตรเลีย และ Prof. Seung Bong Hong จากประเทศเกาหลีใต้



ในตอนเย็นของคืนวันที่ 21 มิถุนายน พ.ศ. 2562 ทางสมาคมโรคลมชักฯ ได้จัดงาน Dinner Reception ที่ร้านอาหารใน Jim Thompson Museum เพื่อเลี้ยงต้อนรับวิทยากรทั้ง 3 ท่าน ที่ให้เกียรติมาบรรยายในช่วงกลางวัน และยังเลี้ยงต้อนรับแขกต่างชาติดกว่า 40 ท่าน ที่เป็น คณะทำงานของ ILAE และผู้มีส่วนร่วมสำหรับงาน 33rd International Epilepsy Congress ที่จัดขึ้นที่กรุงเทพมหานคร ณ Centara Grand Hotel ในระหว่างวันที่ 22-26 มิถุนายน พ.ศ. 2562 ภาพบางส่วนจากงานเลี้ยงเป็นที่ยืนยันจากแขกในงานถึงการต้อนรับอย่างอบอุ่นและการเป็นเจ้าภาพที่ดีจากทีมสมาคมโรคลมชักฯ



























ภาพจากงาน 33rd International Epilepsy Congress 2019 นั้น รวบรวมไว้เพียง  
แค่บางส่วน ในงาน IEC นี้ ทั้งนี้ท่านนายกสมาคมโรคลมชักฯ ศ.นพ. อนันต์นิตย์ วิสุทธพันธ์  
ได้ร่วมเปิดการประชุมในฐานะประเทศเจ้าภาพ ร่วมกับทีม ILAE ซึ่งในปีที่จัดการประชุมขึ้นใน  
ประเทศไทยครั้งนี้ ILAE ก่อตั้งมาครบ 110 ปี มี President of ILAE ทั้งอดีตและปัจจุบัน  
เข้าร่วมการประชุมครั้งนี้ถึง 5 ท่าน

ในการประชุม IEC นี้แพทย์จากประเทศไทยมีส่วนร่วมในการประชุมทั้งในรูปแบบ  
วิทยากรบรรยาย, ผู้ควบคุมการบรรยาย Chair และ Co-Chair person รวมทั้งผู้แสดง  
ผลงานทั้งแบบ platform และ poster presentation

**ILAE** International League Against Epilepsy **Celebrating 110 Years**

**Presidents**

**110 YEARS**  
1909 - 2019



Samuel Wiebe  
Canada  
2017 - Present

[www.ilae.org](http://www.ilae.org)

|                                                                                                                                    |                                                                                                                                       |                                                                                                                             |                                                                                                                                             |                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>Augusto Tamburini<br>Italy<br>1909 - 1912     | <br>David F Weeks<br>USA<br>1912 - 1914              | <br>William G Lennox<br>USA<br>1935 - 1949 | <br>Macdonald Critchley<br>United Kingdom<br>1949 - 1953 | <br>A Earl Walker<br>USA<br>1953 - 1957                |
| <br>Francis L McNaughton<br>Canada<br>1961 - 1965 | <br>AM Lorentz de Haas<br>Netherlands<br>1965 - 1967 | <br>Jerome K Merlis<br>USA<br>1967 - 1969  | <br>Henri Gastaut<br>France<br>1969 - 1973               | <br>David D Daly<br>USA<br>1973 - 1977                 |
| <br>J Kiffin Penny<br>USA<br>1977 - 1981          | <br>Mogens Dam<br>Denmark<br>1981 - 1985             | <br>Fred E Dreifuss<br>USA<br>1985 - 1989  | <br>Harry Meinardi<br>Netherlands<br>1989 - 1993         | <br>Edward H Reynolds<br>United Kingdom<br>1993 - 1997 |
| <br>Jerome Engel Jr<br>USA<br>1997 - 2001       | <br>Giuliano Avanzini<br>Italy<br>2001 - 2005      | <br>Peter Wolf<br>Denmark<br>2005 - 2009 | <br>Solomon L Moshé<br>USA<br>2009 - 2013              | <br>Emilio Perucca<br>Italy<br>2013 - 2017           |





