

# Abnormal Behavioral and Cognitive Impairment

นพ.วรุฒม์ ชมภูจันทร<sup>1</sup>, อ.นพ.อุษณฤกษ์ เกษมทรัพย์<sup>2</sup>

<sup>1</sup>แพทย์ประจำบ้านสาขาประสาทวิทยา

<sup>2</sup>สาขาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ผู้ป่วยหญิง อายุ 33 ปี ภูมิลำเนา อ.บึงกาฬ จ.บึงกาฬ อาชีพ ขายของเก่า

## ประวัติสำคัญ :

พฤติกรรมเปลี่ยนแปลง 4 เดือน ก่อนมา รพ.

## ประวัติปัจจุบัน :

4 เดือน ก่อนมา รพ. ผู้ป่วยมีพฤติกรรมเปลี่ยนแปลง หลงลืมง่าย โดยลืมเรื่องใหม่ๆ แต่เรื่องเก่าๆ ยังจำได้ วางแผนการทำงานไว้ แต่ทำตามแผนไม่ได้ แต่ยังสามารถช่วยเหลือตัวเองได้ อาบน้ำ แต่งตัว กินอาหารเองได้ เดินได้ ไม่มีแขนขาอ่อนแรง ไม่ชาตามร่างกาย

3 เดือน ก่อนมา รพ. เริ่มมีอาการเดินเซไปด้านขวา ต้องมีคนพยุงเดิน มีวิงเวียนศีรษะ ไม่มีแขนขาอ่อนแรง ลืมความจำระยะสั้น ส่งผลกระทบต่องานมากขึ้น ไม่มีไข้ ไม่มีปวดศีรษะ ไม่มีเสียงดังในหู ไม่มีเห็นภาพซ้อน ไม่มีอุบัติเหตุที่ศีรษะ

2 เดือน ก่อนมา รพ. เริ่มพูดน้อยลง แต่ยังไม่พูดจากรู้เรื่อง เดินน้อยลง บางครั้งไม่ทำตามสั่งไปทำงานนอกบ้านไม่ได้

1 เดือน ก่อนมา รพ. ไม่พูด เหม่อลอย ตอบสนองช้า คิดช้าลง ทำตามสั่งได้บ้างแต่น้อยลง ไม่เดิน ต้องมีคนป้อนอาหาร และอาบน้ำให้ ไม่มีเกร็งกระตุก ไม่มีไข้ ไปโรงพยาบาลใกล้บ้าน ได้ตรวจ MRI brain ผลปกติ จึงมา รพ.ศรีนครินทร์ ขณะนอน รพ.ศรีนครินทร์ คิดถึงภาวะ autoimmune encephalitis จึงได้ส่งตรวจหาสาเหตุเพิ่มเติม และได้ methylprednisolone 1 gm IV วันละครั้ง เป็นเวลา 5 วัน ระหว่างนอนโรงพยาบาล มีอาการชักเกร็งกระตุกทั้งตัว ได้ทำ EEG ผลเป็น generalized slow wave and low voltage, epileptiform discharges were found at temporal area สามารถควบคุมอาการชักได้ อาการอื่นยังทรงตัว จึงได้จำหน่ายผู้ป่วย และนัดฟังผลตรวจที่เหลือ

ผู้ป่วยมาตรวจตามนัด ผู้ป่วยไม่พูด ช่วยเหลือตัวเองไม่ได้ นอนติดเตียง มีแขนขากระตุกทั้งตัวตลอดเวลา และจะกระตุกมากขึ้นเวลาซบถ่าย

## ประวัติอดีต :

- ปฏิเสธโรคประจำตัวมาก่อน
- ปฏิเสธประวัติ IVDU, blood transfusion,

tattoo

- ปฏิเสธประวัติติดเชื้ในสมองมาก่อน
- ปฏิเสธประวัติกินอาหารดิบ
- ปฏิเสธประวัติได้รับวัคซีนก่อนหน้า
- ปฏิเสธประวัติถูกสุนัขกัดมาก่อน และปฏิเสธประวัติเป็นไขหัวตมาก่อน

### Physical examination :

A young woman, drowsiness and generalize myoclonus Vital signs : BT 36.7 °c, RR 18/min, PR 114/min, BP 110/60 mmHg

HEENT : pink conjunctivae, no icteric sclera, no oral ulcer, impalpable lymph node

Heart : normal S<sub>1</sub>S<sub>2</sub>, no murmur

Chest and lungs : normal breath sound, no adventitious sound

Abdomen : soft, not tender, impalpable liver and spleen

Extremities : no pitting edema

Neurological examination :

- Conscious : drowsiness and cannot follow command
- Speech : mute
- Gait : cannot evaluate (bed ridden)
- CN : pupils 3 mm reactive to light both eyes, RAPD negative other cranial nerve cannot evaluate
- Motor : generalize spastic tone and generalized myoclonus ; motor power cannot evaluate

: deep tendon reflex cannot evaluate

- Babinski sign : plantar flexion both sides

- Clonus : negative both sides

- Sensory : cannot evaluate

### สรุปปัญหา :

1. Rapid progressive dementia
2. Generalize myoclonus
3. Seizure

### วิจารณ์ :

ผู้ป่วยหญิง วัย 33 ปี มาด้วยอาการพฤติกรรมเปลี่ยนแปลง หลงลืมง่าย จนส่งผลกระทบต่อการทำงาน อาการเป็นมากขึ้นเรื่อยๆ จนช่วยเหลือตัวเองไม่ได้ภายในระยะเวลา 4 เดือน เริ่มไม่พูด มีอาการชัก มีอาการเกร็งกระตุกของร่างกาย ตรวจร่างกายพบว่ามีอาการผิดปกติเพียง ซีมเล็กน้อย ไม่พูด ไม่ทำตามสั่ง แขนขากระตุกและแข็งเกร็งทั่วๆ โดยก่อนหน้านี้ได้รับการรักษาโดยการให้ methylprednisolone และได้ prednisolone กลับไปกิน แต่อาการไม่ดีขึ้น โดยจากประวัติตรวจร่างกาย พบว่ามี rapid progressive dementia ทำให้คิดถึงโรคทางระบบประสาทดังต่อไปนี้

Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) คิดถึงโรคนี้มากที่สุด เนื่องจาก มีอาการค่อนข้างเร็วในเรื่อง behavioral change และ impair cognitive function และสุดท้ายคนไข้ความจำเสื่อมลง เสียการทรงตัวจนนอนติดเตียง และช่วยเหลือตัวเองไม่ได้เลย มีอาการกระตุกทั้งตัว อาการเลวลงเรื่อยๆ โดยใช้เวลาประมาณ 2-3 เดือน โดยในรายนี้อาจเป็นได้ทั้ง spo-

radic CJD ซึ่งเป็นชนิดที่พบได้มากที่สุด หรือ variant CJD เนื่องจากเป็นในผู้ป่วยอายุน้อย

Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) เนื่องจากโรคนี้ ผู้ป่วยจะมีอาการ behavioral changes ความจำเสื่อม และมีอาการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบ myoclonic jerk ได้ แต่มักมีประวัติติดเชื้อหัด (measle) หรือหลังได้รับวัคซีนป้องกันโรคหัดนำมาก่อน โดยอาจเกิดโรคหลังจากมี measles attack ได้ถึง 2-10 ปี และโรคนี้มักเกิดในผู้ป่วยที่อายุน้อย คือ onset ช่วง วัยเด็ก และ วัยผู้ใหญ่ตอนต้น

Progressive myoclonic epilepsies (PME) เป็นกลุ่มอาการทางระบบประสาทที่มีอยู่หลายชนิด (subtype) ผู้ป่วยจะมาด้วย action myoclonus ได้ และอาการจะเป็นมากขึ้นเมื่อถูกกระตุ้นด้วย เสียง แสง หรือการจับต้อง นอกจากนี้อาจมีอาการอื่นๆ ร่วมด้วย เช่น ความจำเสื่อม เดินเซ และชัก ส่วนใหญ่อาการจะเกิดในช่วงอายุน้อย จนถึงวัยรุ่น แต่ก็อาจเกิดขึ้นได้ในทุกช่วงอายุได้เช่นกัน จะสงสัยภาวะนี้เมื่อผู้ป่วยมี progressive neurologic disability, failure to respond to antiepileptic drug therapy และ การตรวจคลื่นไฟฟ้าสมองจะพบลักษณะ background slowing

Autoimmune encephalitis เป็นภาวะ immune-mediated response ต่อระบบประสาท พบได้หลายชนิดขึ้นอยู่กับชนิดของ receptor ของระบบประสาทที่ถูก antibody มาจับ อาการหลักที่นำมา คือ alter mental status หรือ psychotic features จากนั้นจะมีอาการอื่นๆ ตามมา เช่น ไข้ ปวดเมื่อย ปวดศีรษะ ชัก การเคลื่อนไหวผิดปกติ หรือ autonomic dysfunction ส่วนใหญ่ MRI สมองมักจะไม่มีพบความ

ผิดปกติ โรคในกลุ่มนี้ที่พบได้บ่อย คือ Anti-NMDA receptor encephalitis ซึ่งมีอาการเฉพาะคือ orofacial dyskinesia ในผู้ป่วยรายนี้ยังคิดถึงภาวะนี้ได้ เนื่องจากเป็นเพศหญิง อายุน้อย มีอาการของ psychotic features ร่วมกับมีชัก และทำ MRI brain ไม่พบลักษณะผิดปกติ แต่เนื่องจากอาการของผู้ป่วยเป็นมากขึ้นเรื่อยๆ และไม่มีอาการ orofacial dyskinesia ดังนั้นการวินิจฉัยอาจต้องอาศัย clinical finding อื่นๆ และต้องส่งตรวจ serum และ CSF autoantibody panel ร่วมด้วย

### Investigation :

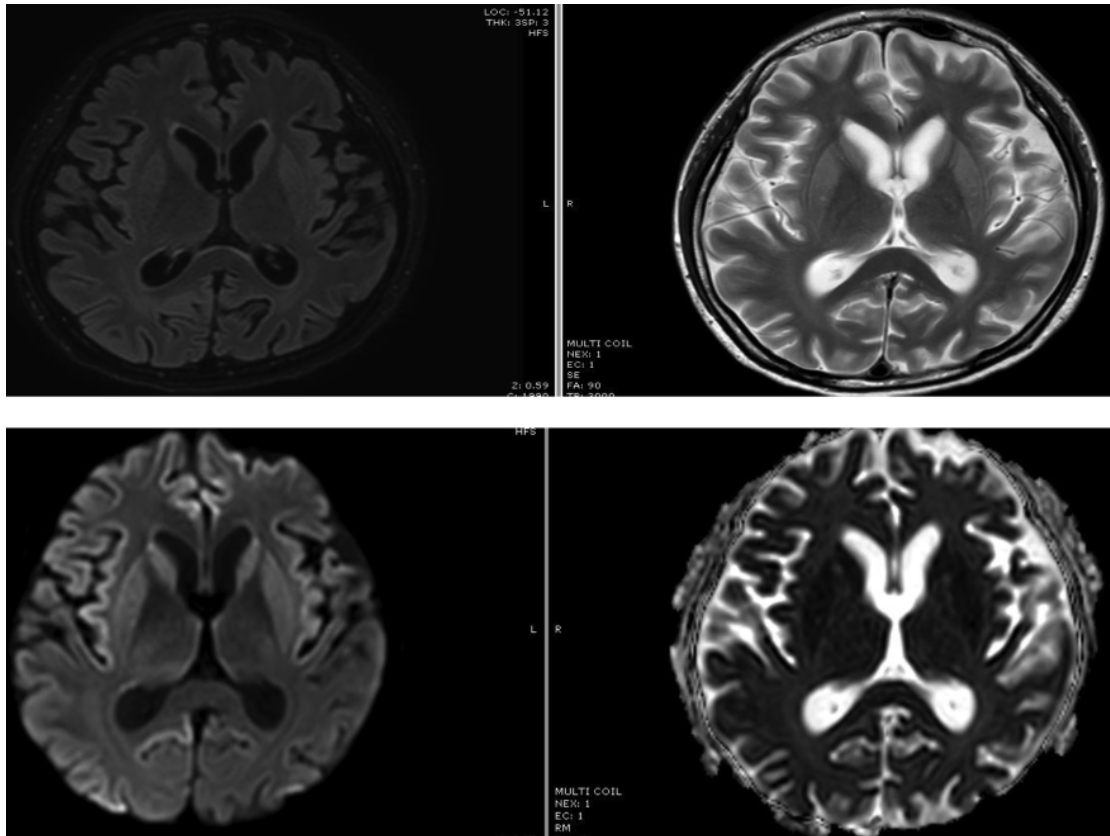
- CBC : Hb 12.0 g/dL, Hct 38.2%, WBC 7,880/uL, N 59%, L 31.7%, M 8%, Eo 0.6%, B 0.7% Plt 350,000 /uL
- Blood chemistry : Cr 0.54 mg/dL, Na 144 mEq/L, K 4.3 mEq/L, HCO<sub>3</sub> 23.8 mEq/L, Cl 101 mEq/L, Ca 8.9 mg/dL, PO<sub>4</sub> 3.9 mg/dL
- Liver function test : chol 170 mg/dL, Alb 4.1 g/dL, Glo 2.4 g/dL, TB 0.7 g/dL, DB 0.4 g/dL, ALT 55 U/L, AST 66 U/L, ALP 60 U/L
- Thyroid function test : TSH 0.535 miu/L, FT3 2.62 pg/dL, FT4 1.13 ng/dL
- Anti-TPO 14.56 iu/ml
- Anti-dsDNA negative
- Anti-HCV negative, Anti-HIV non-reactive
- VDRL non-reactive
- Measle IgM negative, Measle IgG positive
- Autoimmune encephalopathy, basal ganglion and diencephalic dysfunction (anti-

NMDAR, anti-VGKC (Lgi1, Caspr2), anti-GABA<sub>B</sub>R , anti-AMPA, anti-DPPX, ANNA1, ANNA2, ANNA3, anti-GAD, anti-CRMP5, anti-amphiphysin, anti-Ma2, anti-SOX1) : Serum and CSF negative

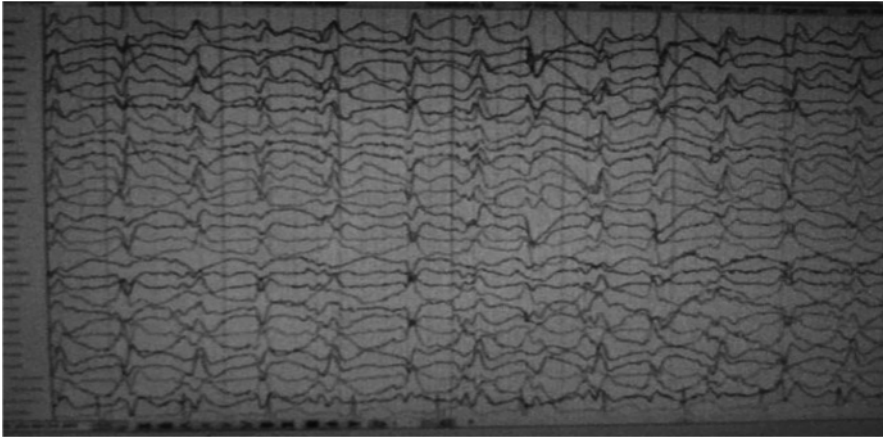
- Cerebrospinal fluid : WBC 0 cell/mm<sup>3</sup>, RBC 15 cell/mm<sup>3</sup>, sugar 72 mg/dL (blood sugar 110), protein 33 mg/dL
- MRI brain : abnormal signal intensity with

restricted diffusion at both caudate nucleus and both putamen, restricted diffusion at bilateral insular cortex and occipital cortex, Creutzfeldt-Jakob disease is not against. Diffuse brain atrophy

- EEG : generalize positive sharp wave both cerebral hemisphere, these finding compatible with CJD



**รูปที่ 1 :** MRI brain FRAIR (ซ้ายบน) T2(ขวาบน) isoADC (ซ้ายล่าง) dADC (ขวาล่าง) พบลักษณะ abnormal signal intensity with restricted diffusion at both caudate nucleus and both putamen, restricted diffusion at bilateral insular cortex and occipital cortex (front-cover page)



รูปที่ 2 EEG: generalize positive sharp wave both cerebral hemisphere

## Conclusion :

จากประวัติ ตรวจร่างกาย รวมถึงผลตรวจ MRI brain ที่พบลักษณะ abnormal signal intensity with restricted diffusion at both caudate nucleus and both putamen, restricted diffusion at bilateral insular cortex and occipital cortex และผล EEG ที่เป็น generalize positive sharp wave both cerebral hemisphere จากลักษณะทั้งหมดนี้ ทำให้คิดถึง Creutzfeldt-Jakob disease มากที่สุด

## สรุป :

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (CJD)

## Creutzfeldt-Jakob disease

Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) เป็นโรค neurodegenerative เกิดจากการสะสมของโปรตีนชนิดหนึ่ง เรียกว่า prion ในเนื้อสมอง อาการของโรคจะเลวลงอย่างรวดเร็ว จนถึงเสียชีวิตเฉลี่ยประมาณ

1 ปี หลังเริ่มแสดงอาการโรคนี้สามารถพบได้ทั่วโลก อุบัติการณ์ประมาณ 1 ต่อ 1 ล้านประชากร โดยจะพบมากขึ้นในคนชนชาติยิวและลิเบีย เกิดในคนไข้ อายุประมาณ 40-70 ปี และพบในเพศชายและหญิงเท่ากัน

ปัจจุบัน Creutzfeldt-Jakob disease ที่ทำให้เกิดโรคในมนุษย์มีอยู่ 4 ชนิด ได้แก่ sporadic CJD (sCJD) คือ โรคสมองฝ่อแบบเกิดขึ้นประปราย genetic CJD (gCJD) คือ โรคสมองฝ่อที่เกิดจากพันธุกรรม variant CJD (vCJD) คือ โรคสมองฝ่อวาเรียนท์ ซึ่งเคยพบความสัมพันธ์เชื่อมโยงกับโรค สมองฝ่อในวัว (โรควัวบ้า; Bovine Spongiform Encephalopathy; BSE) โดยผ่านอาหารที่เป็นเนื้อวัวที่ติดเชือนี้ และ iatrogenic CJD (iCJD) คือ โรคสมองฝ่อที่เกิดจากการรักษา พยาบาล โดยสถานการณทั่วโลก พบว่า sporadic CJD พบมากที่สุดถึงร้อยละ 85 และจนกระทั่งถึงปี พ.ศ. 2551 พบผู้ป่วยโรคสมองฝ่อวาเรียนท์ (vCJD) ทั่วโลก 206 ราย โดยส่วนใหญ่ผู้นั้นอยู่ในสหราชอาณาจักร (166 ราย) ฝรั่งเศส (23 ราย) สาธารณรัฐไอร์แลนด์ (4 ราย) สหรัฐอเมริกา (3 ราย) เนเธอร์แลนด์ (2 ราย) โปรตุเกส (2 ราย) สเปน (2 ราย)

แคนาดา (1 ราย) ญี่ปุ่น (1 ราย) อิตาลี (1 ราย) และ ซาอุดีอาระเบีย (1 ราย) และยังมีรายงานการเกิดโรค gCJD ในครอบครัวในประเทศชิลี อิสราเอล และ สโลวาเกียอีกด้วย ส่วนสถานการณ์โรคในประเทศไทย ยังไม่มีการเก็บรวบรวม ข้อมูลอย่างเป็นทางการ

สาเหตุเกิดจากการเปลี่ยนแปลงที่ผิดปกติของโปรตีนในสมองเอง ทำให้เกิดโปรตีนที่มีรูปร่างที่ผิดปกติ หรือ prion สะสมใน nerve cell เป็นผลทำให้เกิดโรคระบบประสาทเสื่อม หรือ neurodegenerative ขึ้น ส่วนกลไกการเกิด prion ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าเกิดจากการ mutation ของโปรตีนที่มีอายุมากจนทำให้เกิด prion ขึ้น และส่วนหนึ่งเชื่อว่าเกี่ยวข้องกับกรรมพันธุ์ โดยการ mutation ของยีน PRNP และทำให้เกิดโปรตีน prion ขึ้น ซึ่งเกี่ยวข้องกับ genetic CJD (gCJD)

การติดต่อหรือการแพร่ของโรค ยังไม่มีหลักฐานชัดเจนระหว่างมนุษย์สู่มนุษย์ แต่อาจติดต่อได้ในกรณี iatrogenic CJD (iCJD) โดยผ่านหัตถการ หรือ อุปกรณ์ทางการแพทย์ที่ปนเปื้อนเชื้อ การใส่เลือดที่ปนเปื้อน หรือ corneal transplantation เป็นต้น

อาการของโรคมักจะมาด้วยการสูญเสียความจำ (memory loss) ภาวะเสียการสื่อความ (aphasia) และความสามารถในการจัดการ (executive dysfunction) อาการอื่นๆ ที่อาจมีร่วมด้วย เช่น cerebellar dysfunction, constitutional symptoms หรือ behavioral changes และ psychiatric symptoms และ ระยะท้ายของอาการจะมีกล้ามเนื้อกระตุก ร่วมกับอาการผิดปกติของระบบประสาทอื่นๆ

การส่งตรวจและการวินิจฉัย นอกจากประวัติ และตรวจร่างกายแล้ว จำเป็นต้องตรวจอย่างอื่นเพิ่ม

เติมเพื่อแยกโรคหรือภาวะอื่นๆ ที่มีอาการคล้ายกันด้วย มีการตรวจหลายอย่างที่สามารช่วยวินิจฉัย CJD เช่น EEG ซึ่งจะพบลักษณะผิดปกติที่จำเพาะกับโรค การตรวจหาโปรตีน Tau ใน CSF จะพบว่า ratio total Tau/p Tau มากกว่า 25 และล่าสุด ได้มีการตรวจ Real time-Quaking-induced conversion (RT-QuIC) ซึ่งสามารถตรวจ detection โปรตีน prion ใน CSF ได้ ซึ่งมีความไวและความจำเพาะที่สูง การตรวจ MRI สมอง จะพบลักษณะผิดปกติที่อาจเกิดได้ทั้ง สองข้างหรือข้างเดียวกัน บริเวณ Basal ganglia Thalamus (hockey stick sign, pulvinar sign) cortex และ white matter แต่อย่างไรก็ตาม การยืนยันการวินิจฉัยจะต้องทำ brain biopsy หรือ autopsy

ในปัจจุบันยังไม่มีหนทางรักษาโรค ทำได้เพียงการรักษาตามอาการเท่านั้น กรณีที่ผู้ป่วยชักสามารถให้ยากันชัก หรือถ้ามีอาการปวดจากการเกร็งกระตุก สามารถให้ยาระงับปวดได้ และผู้ป่วยประมาณร้อยละ 70 จะเสียชีวิตลงหลังได้รับการวินิจฉัยประมาณ 1 ปี

## บรรณานุกรม

1. Ali R, Baborie A, Lerner AJ. Psychiatric presentation of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a challenge to current diagnostic criteria. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2013; 25:335-8.
2. Appleby B, Manuelidis L. Creutzfeldt-Jakob disease Fact sheet. National Institute of Neurological Disorder and Stroke. NINDS, Publication date May 2018.

3. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011; 10:63-74.
4. Dalmau J, Rosenfeld MR. Autoimmune encephalitis update. *Neuro Oncol* 2014;16: 771-8.
5. David A Hilton. Pathogenesis and prevalence of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *The Journal of Pathology* 2006;208:134-41.
6. David L, Washington H. Control of Communicable Diseases Manual 19<sup>th</sup> Edition. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 49: 1292-3.
7. Dyken PR. Subacute sclerosing panencephalitis. In: *NORD Guide to Rare Disorders*. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, PA. 2003:574-75.
8. Geschwind MD. *Bradley's Neurology in Clinical Practice*. 1st ed. Philadelphia: Book Aid International ;2012.
9. Knupp K, Wirrell E. Progressive myoclonic epilepsies: It takes a village to make a diagnosis. *Neurology* 2014; 82:378-9.
10. Prions and Public Health Office (PPHO). Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID), Division of High-Consequence Pathogens and Pathology (DHCPP) Page last reviewed 2015 July 1.
11. Rabinovici GD, Wang PN, Levin J. First symptom in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2006; 66:286-7.
12. Sang Kun Lee, Soon Tae Lee. The laboratory diagnosis of autoimmune encephalitis. *Journal of Epilepsy Research* 2016;6:45-52.
13. Vincent A. Autoimmune channelopathies: new antibody-mediated disorders of the central nervous system. *F1000 Biol Rep* 2009;1:61.
14. Wendorf KA, Winter K, Zipprich J. Subacute sclerosing panencephalitis: The devastating measles complication that might be more common than previously estimated. *Clin Infect Dis* 2017;65:226-32.