

ประวัติ

นักศึกษาหญิงไทยโสด อายุ 20 ปี ไม่มีโรคประจำตัว มีอาการเกร็งกระตุกทั่วตัว 1 ชั่วโมง ก่อนมาโรงพยาบาล โดย 3 สัปดาห์ก่อน ขณะกำลังนั่งรถเมล์กลับบ้าน ผู้ป่วยรู้สึกว่ามีภาพมัวลง มองเห็นไม่ชัดทั้งสองข้าง ร่วมกับมีอาการเห็นภาพเหตุการณ์ที่เคยเกิดขึ้นจริงในอดีต หลังจากถึงบ้านผู้ป่วยมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน 3-4 ครั้ง หลังจากนั้นผู้ป่วยรู้สึกว่าตาทั้งสองข้างมองไม่เห็น จึงให้มารดานำส่งที่โรงพยาบาล

ขณะมาถึงที่โรงพยาบาล ที่ห้องฉุกเฉิน ผู้ป่วยมีอาการเกร็งกระตุกทั่วตัวทั้งหมด 2 ครั้ง จึงได้รับการรักษาด้วย iv diazepam จึงสามารถควบคุมอาการเกร็งกระตุกได้ หลังจากนั้นได้ทำการตรวจ brain CT scan with contrast (ภาพที่ 1) พบความผิดปกติ คือ bilateral basal ganglion calcification with generalized brain atrophy ได้รับการนัดตรวจ EEG ร่วมกับได้รับยาปรับประทุกันเป็น phenytoin ขณะนั้นตรวจร่างกายไม่พบความผิดปกติชัดเจน หลังจากตื่นดี ผู้ป่วยมีอาการปกติ จึงได้ให้การรักษาแบบผู้ป่วยนอกต่อไป

หลังจากออกจากโรงพยาบาล มารดาให้ประวัติว่าผู้ป่วยมีพฤติกรรมปกติ ยังสามารถไปเรียนที่มหาวิทยาลัยได้ ช่วยเหลือตัวเองได้ปกติ แต่สังเกตว่านอนมากขึ้น จากเดิมเข้านอนเที่ยงคืน ตื่น 9.00 เป็นเข้านอน 21.00 น. ตื่น 9.00 น. ระหว่างนี้ผู้ป่วยรับประทานยาทุกวัน ไม่ขาดยา ไม่มีอาการเกร็งกระตุกซ้ำ

2 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล ขณะกำลังไปงานประชุมที่โรงแรม ผู้ป่วยรู้สึกเวียนหัว จึงออกจากห้องประชุมและโทรศัพท์ให้มารดามารับ ระหว่างคุยโทรศัพท์ มารดาเล่าว่าผู้ป่วยไม่ได้ยินเสียงที่มารดาพูดทางโทรศัพท์ ผู้ป่วยเข้าใจว่าโทรศัพท์เสีย จึงขอยืมโทรศัพท์ของเจ้าหน้าที่โรงแรมเพื่อโทรหา มารดา ซึ่งผู้ป่วยก็ไม่ได้ยินเสียงมารดาเหมือนเดิม แต่เจ้าหน้าที่โรงแรมได้ยินเสียงของมารดาตามปกติ

ขณะที่มารดามารับผู้ป่วย ระหว่างบนรถแท็กซี่ ผู้ป่วยบ่นว่ามีอาการปวดศีรษะ ร่วมกับคลื่นไส้ และมี

A Young Lady with Stroke-like Episodes and Status Epilepticus

จิรพัทธ์ พลับอินทร์,
สฤณณีย์ พงษ์ภักดี

จิรพัทธ์ พลับอินทร์¹, สฤณณีย์ พงษ์ภักดี²

¹แพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ทั่วไป, ²อาจารย์ สาขประสาทวิทยา
กองอายุรกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช

ผู้รับผิดชอบบทความ:

อาจารย์แพทย์หญิงสฤณณีย์ พงษ์ภักดี

สาขประสาทวิทยา กองอายุรกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรุงเทพฯ

อาการตามองภาพไม่เห็นจนกระทั่งถึงบ้าน เมื่อถึงบ้าน มารดาประคองเดินเข้าบ้านได้

ขณะอยู่ที่บ้านไม่นาน ผู้ป่วยเกิดอาการเกร็งกระตุกทั่วตัว มารดาจึงนำส่งโรงพยาบาลอีกครั้ง

ประวัติอดีต

ผู้ป่วยและมารดาปฏิเสธประวัติโรคประจำตัว และปฏิเสธการไข้ยาหรือสารเสพติดอื่นๆ

มีประวัติคลอดก่อนกำหนด ที่ประมาณ 7 เดือน น้ำหนักแรกคลอด 1250 กรัม

รับผู้ป่วยไว้ในโรงพยาบาลราวีติหลังคลอด ประมาณ 2 เดือน ให้ประวัติว่าไม่มีการติดเชื้อแทรกซ้อนเกิดขึ้น

ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น retinopathy of prematurity รักษาโดย cryotherapy

หลังจากนั้นผู้ป่วยมีพัฒนาการสมวัยปกติ ผลการเรียนรู้ดี

ตรวจร่างกาย

Consciousness: drowsiness, cannot follow one-step command

Cranial nerves: pupils 3 mm reactive to light (both eyes), normal eye position, no nystagmus, no facial palsy

Motor: grade at least grade IV+ all extremities

Generalized tonic-clonic seizure (ขณะนอนรอ ดูอาการที่ ER)

Investigations

CBC: WBC 10,370 cells/uL, PMN 87%, L7%, Mo 5%; Hct 43%, Platelet 211,000/uL

Blood chemistry: BUN 8 mg/dL, Cr 0.36 mg/dL, Na 137 mmol/L, K 5.8 mmol/L, Cl 100 mmol/L, HCO₃ 6 mmol/L, Albumin 4.9 g/dL

Calcium 8.8 mg/dL, Phosphorus 3.8 mg/dL, Magnesium 2.36 mg/dL

Arterial blood gas: pH <6.80, pCO₂ 30, pO₂ 284

Lactate 20.1 mmol/L (normal 0-2 mmol/L), Ketone (BHB) 0.7 mmol/L

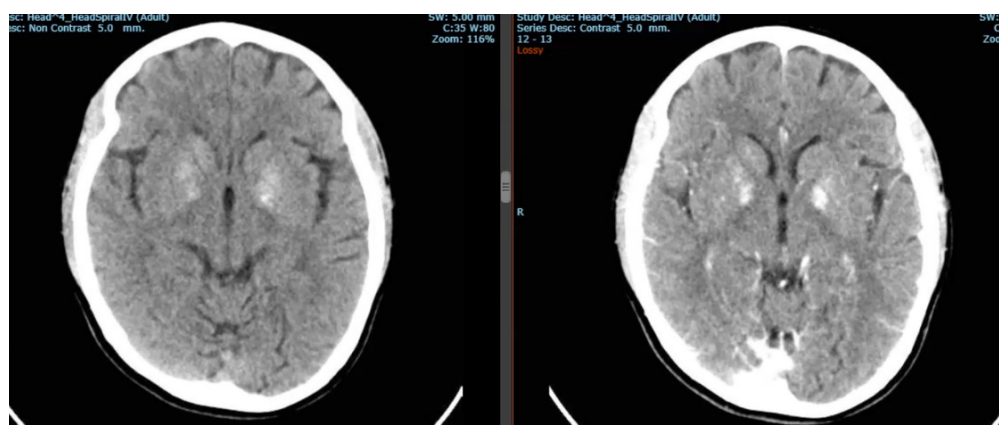
Anti HIV non-reactive, thyroid function test: normal

CSF profile: open pressure 140 mmH₂O, WBC 2 cell/mm³ Neutrophil 0% Lymphocyte 100% RBC 2 cell/mm³, Protein 40 mg/dL, Sugar 84 mg/dL (POCT 102 mg%)

ANA profile 1:40 homogeneous, 1:40 fine speckled, Anti-dsDNA < 1:10, Anti-nRNP: neg, Anti-sm: neg

Serum autoantibody for autoimmune encephalitis: negative

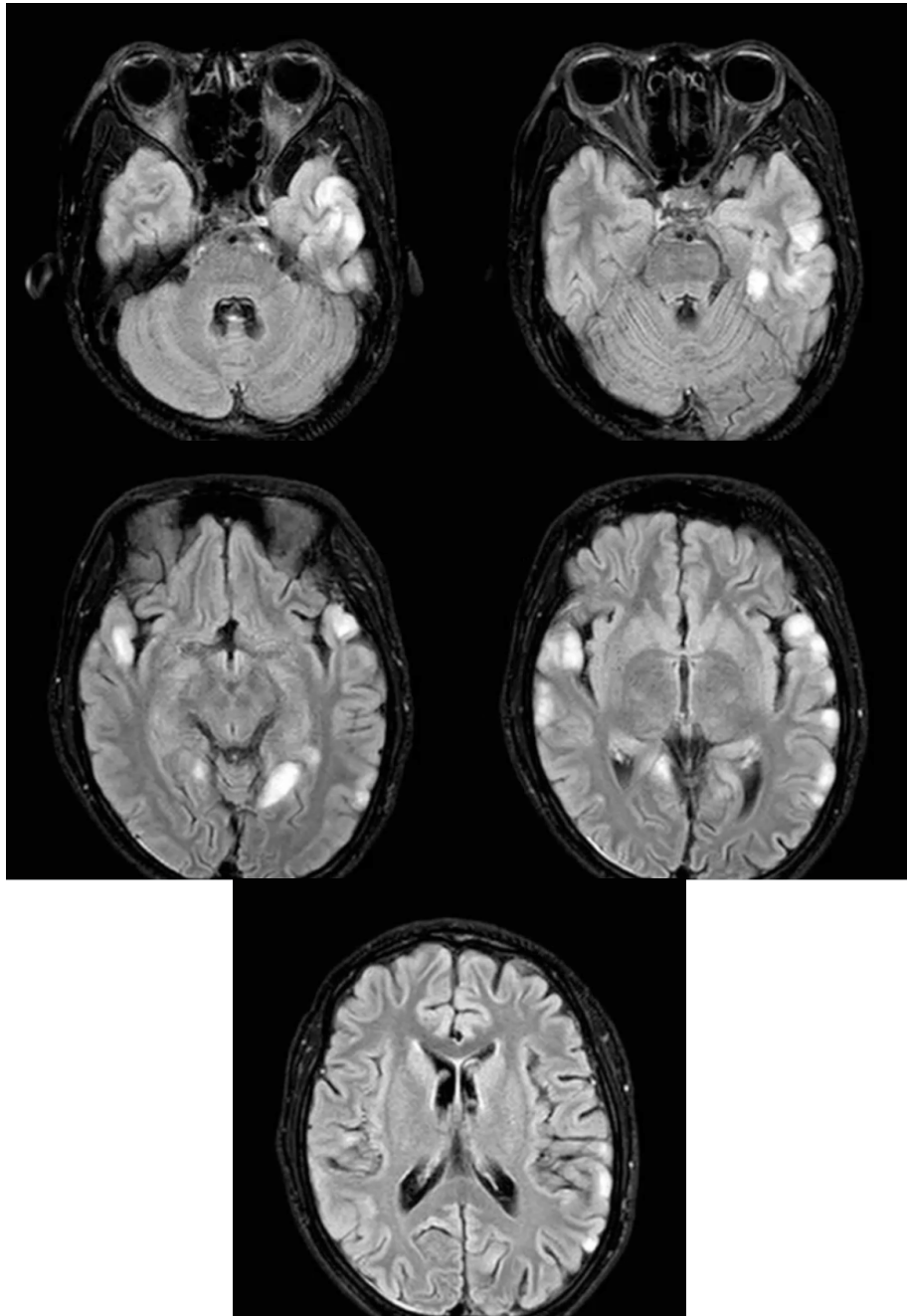
CSF lactate 14.8 mmol/L (while serum lactate 7.5 mmol/L)



ภาพที่ 1 CT brain with contrast (หลังชักครั้งแรก)

Brain CT with contrast: Diffuse brain volume loss, advanced than her age. Bilateral calcification

at basal ganglion. No contrast enhancement or leptomeningeal enhancement is seen.

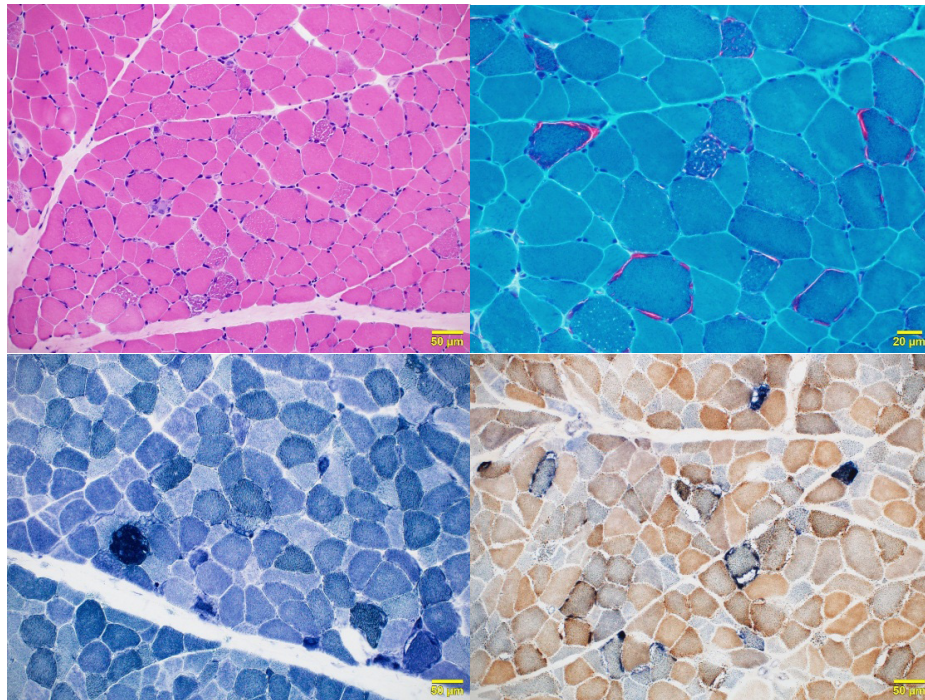


ภาพที่ 2-6 MRI BRAIN (FLAIR) (ปกหลัง)

MRI Brain (หลังนอนโรงพยาบาล 1 วัน)

Multi-focal non-enhancing hypointense T₂&FLAIR lesions with partly restricted diffusion involving gray matter and subcortical white matter of bilateral lateral temporal lobes,

bilateral posteromedial temporal lobes, bilateral inferior parietal lobes and left inferior cerebellar hemisphere. Diffuse brain volume loss, advanced than her age. No evidence of cortical malformation, cortical-based mass or mesial temporal sclerosis.

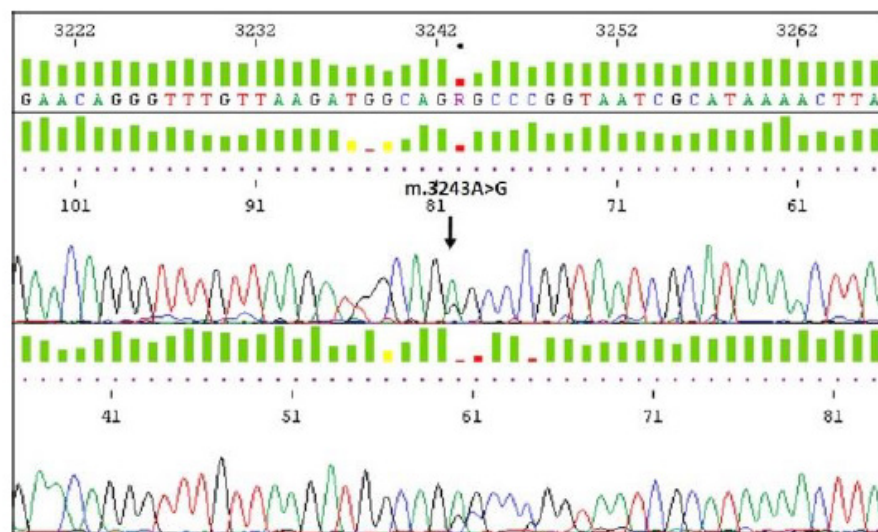


ภาพที่ 7-10 Muscle biopsy (ปกหน้า)

ขอขอบคุณภาพจาก อาจารย์ นพ ธเนศ เทียมกลิ่นจันทร์ สถาบันประสาทวิทยา และ Prof Ichizo Nishino, NCNP, Japan

Muscle biopsy: Moderate fiber size variation is seen. Many ragged red fibers (RRF) are seen. COX activity of RRFs is variable. One SSV is seen. There

is type 2 fiber atrophy. Some type 2C fibers are seen. These finding are compatible with mitochondria myopathy, especially MELAS



ภาพที่ 11 PCR for MELAS mutation

ขอขอบคุณภาพจาก ศ.นพ.ธีรธร พูลเกศ คณะแพทยศาสตร์ รพ.รามาธิบดี

อภิปราย

ผู้ป่วยหญิงอายุน้อยมาด้วยอาการชักมีสาเหตุได้หลากหลาย ทั้งจาก structural lesion, genetic, metabolic disease หรือ autoimmune encephalitis แต่สิ่งที่ช่วยในการวินิจฉัย คือ อาการ ได้แก่ การบ่นตามองไม่เห็นและไม่ได้ยินเสียงพูดของมารดา และ lactate สูง รวมทั้ง bilateral basal ganglion calcification

การมองไม่เห็นโดยไม่พบความผิดปกติของ pupillary reflexes น่าจะเข้าได้กับ cortical blindness ซึ่งหมายถึง occipital lobe lesion

การไม่ได้ยินเสียงมารดาทางโทรศัพท์อาจจะเป็น acute cortical deafness หรือ pure word deafness แต่พิสูจน์ได้ยากเนื่องจากไม่มีรายละเอียดอื่นๆ pure word deafness เป็นอาการที่เกิดจาก bilateral หรือ left superior temporal gyrus ผู้ป่วยจะไม่เข้าใจภาษาพูด ไม่สามารถพูดตาม แต่ยังสามารถได้ยินเสียงอื่นๆ ยังพูดได้ เขียนได้ ส่วน Déjà vu น่าจะบ่งว่าผู้ป่วยมี Temporal lesion

ผู้ป่วยมีอาการซึ่งแสดงถึง multifocal lesions ในสมอง ประกอบกับการตรวจพบ acidosis, high serum Lactate 20.1 mg/dL (ค่าปกติ 0-2 mg/dL) และ brain CT scan ที่พบ bilateral basal ganglion calcification ทำให้นึกถึง mitochondrial disease (MELAS) จึง investigate ต่อด้วยการส่ง genetic test และ muscle biopsy ในทางทฤษฎีสามารถวินิจฉัย MELAS ได้ด้วยการตรวจหา gene mutation แต่เนื่องจากในทางปฏิบัติ การได้ผล gene test ล่าช้ากว่า ผล muscle pathology มาก ในรายนี้จึงทำ muscle biopsy เพื่อการวินิจฉัยและรักษาอย่างรวดเร็ว

MELAS (Mitochondrial Encephalomyopathy with Lactic Acidosis and Stroke-like episodes) เป็นโรคในกลุ่ม mitochondrial disease มีอาการแสดงของหลายอวัยวะทั่วร่างกาย ตั้งแต่ภาวะอาการคล้ายโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน ภาวะชัก ภาวะสมองเสื่อม ภาวะกรดแลคติกคั่งในเลือดมากผิดปกติ กล้ามเนื้ออ่อนแรง ปวดศีรษะ การได้ยินผิดปกติ เบาหวาน และส่วนสูงที่เตี้ยผิดปกติ โดยส่วนใหญ่มักพบ

อาการแสดงครั้งแรกในวัยเด็ก โดยมักมีอาการแสดงครั้งแรกก่อนอายุ 20 ปี ได้ ร้อยละ 65-76 และมีส่วนน้อยร้อยละ 5-8 ที่มีอาการแสดงครั้งแรกก่อนอายุ 2 ปี ร้อยละ 1-6 พบอาการแสดงครั้งแรกหลังอายุ 40 ปี¹⁻³ โดยภาวะอาการคล้ายโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน ผู้ป่วยสามารถมาด้วยอาการแขนขาอ่อนแรงครึ่งซีก (hemiparesis) สื่อสารด้วยภาษาไม่ได้ (motor aphasia) หรืออาการปวดศีรษะ

ปัจจุบันมีรายงานพบผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 40 ปี ซึ่งมาด้วยอาการคล้ายโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันแบบเป็นซ้ำ (recurrent ischemic stroke) ได้เช่นกัน⁴

โดยสาเหตุของ MELAS syndrome เกิดจากความบกพร่องทางพันธุกรรม โดยเกิดการกลายพันธุ์ของยีน m.3243A>G mutation in the MT-TL1 gene encoding tRNA^{Leu(UUR)} ซึ่งพบได้ ร้อยละ 80 ในโรคของ MELAS syndrome โดยมีการกลายพันธุ์แบบอื่นร่วมด้วยเช่นกัน แต่พบได้ไม่บ่อยเท่า^{5,6}

โดยการวินิจฉัยเบื้องต้น ทำได้โดยการวินิจฉัยอาการแสดงต่างๆ ของ MELAS syndrome โดยที่อาการหลักๆ ได้แก่ ชัก กล้ามเนื้ออ่อนแรง stroke-like ปวดศีรษะ กรดแลคติกคั่งในเลือด และซึ่งอาการแสดงต่างๆ เชื่อว่าเกิดจากจากระบบพลังงานล้มเหลวจากการทำงานที่ผิดปกติของไมโทคอนเดรียทั่วร่างกาย¹⁻³

การรักษาในปัจจุบัน ยังไม่มีการรักษาที่ทำให้ภาวะโรคนี้หายขาด เป็นเพียงการรักษาประคับประคอง เช่น การควบคุมอาการชักโดยให้ยากันชัก และมีรายงานว่า การให้ Coenzyme q10 และ L-carnitine มีประโยชน์ในคนไข้บางราย และมีรายงานว่า oral arginine ช่วยลดอุบัติการณ์ของภาวะที่คล้ายโรคสมองขาดเลือดได้⁷⁻¹⁰

ผู้ป่วยรายนี้รักษาตัวในหอผู้ป่วยใน 6 เดือน มี stroke-like episode มีอาการแขนขาอ่อนแรง จนบางช่วงยกแขนขาไม่ได้ มี cognitive function แย่ลง มี status epilepticus มีปัญหาการกลืนอาหาร การหายใจ และ malabsorption ทานอาหารแล้วถ่ายเหลว น้ำหนักลดลงมาก จนในที่สุดต้องให้อาหารทาง Jejunostomy และใส่ tracheostomy ได้ให้การรักษาด้วยยากันชัก และ อื่นๆ

ตามมาตรฐาน รวมทั้งให้ (enteral) L-arginine ในที่สุด ผู้ป่วยดีขึ้นจนกลับบ้านได้ พร้อมกับมีสาย Jejunostomy และ tracheostomy ผู้ป่วยสามารถกลับไปเรียนหนังสือได้ สอบได้คะแนนดี และในที่สุดสามารถถอดสายให้อาหารและ tracheostomy tube ออกในเวลาหลายเดือนต่อมา อาการดีขึ้นตามลำดับ สามารถใช้ชีวิตได้ตามปกติ

MELAS เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของไมโทคอนเดรีย พบได้น้อย มีอาการหลากหลาย และยังไม่มีการรักษาจำเพาะ จึงอาจทำให้การวินิจฉัยและรักษาล่าช้า การสงสัยในกรณี stroke in young adult หรือในผู้ใหญ่ที่มาด้วย cortical blindness, pure word deafness (auditory agnosia) และมีอาการทางสมองหลายตำแหน่ง หรืออาการทางร่างกายหลายระบบ (multifocal brain lesion และ multiorgan dysfunction) จะทำให้คิดถึงโรคในกลุ่ม mitochondrial disease มากขึ้น และนำไปสู่การวินิจฉัยและรักษาได้อย่างรวดเร็วยิ่งขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Yatsuga S, Povalko N, Nishioka J, et al. MELAS: a nationwide prospective cohort study of 96 patients in Japan. *Biochim Biophys Acta* 2012;1820:619-24.
2. Hirano M, Pavlakis SG. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS): current concepts. *J Child Neurol* 1994;9:4-13.
3. Sproule DM, Kaufmann P. Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: basic concepts, clinical phenotype, and therapeutic management of MELAS syndrome [published correction appears in *Ann N Y Acad Sci*. 2009 Apr;1161:601]. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1142:133-58.
4. Sinnecker T, Andelova M, Mayr M, et al. Diagnosis of adult-onset MELAS syndrome in a 63-year-old patient with suspected recurrent strokes – a case report. *BMC Neurol* 2019;19:91.
5. Wong LJ. Pathogenic mitochondrial DNA mutations in protein-coding genes. *Muscle Nerve* 2007;36:279-93.
6. Cheldi A, Ronchi D, Bordoni A, et al. POLG1 mutations and stroke like episodes: a distinct clinical entity rather than an atypical MELAS syndrome. *BMC Neurol* 2013;13:8.
7. Scaglia F, Northrop JL. The mitochondrial myopathy encephalopathy, lactic acidosis with stroke-like episodes (MELAS) syndrome: a review of treatment options [published correction appears in *CNS Drugs*. 2008; 22(1):81]. *CNS Drugs* 2006;20:443-64.
8. Koga Y, Povalko N, Inoue E, et al. Therapeutic regimen of L-arginine for MELAS: 9-year, prospective, multicenter, clinical research. *J Neurol* 2018;265:2861-74.
9. El-Hattab AW, Almannai M, Scaglia F. Arginine and citrulline for the treatment of MELAS syndrome. *J Inborn Errors Metab Screen* 2017;5:10.1177/2326409817697399.
10. Ikawa M, Povalko N, Koga Y. Arginine therapy in mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2020;23:17-22.