

## Behavioral Change in Young Women

UW.นรชฎากฤษ์ เกษมกรสิริพย์ อ.พญ.กรรณนิการ์ คงบุญเกียรติี สค.uw.สมศักดิ์ เกียมเก่า  
สาขาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

### ผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 19 ปี นักศึกษา ปีที่ 2 คณะนิติศาสตร์ ภูมิลำเนา จ.หนองคาย

**Chief complaint :** พฤติกรรมเปลี่ยนแปลง 4 วัน  
ก่อนมาโรงพยาบาล

#### **Present illness :**

4 วันก่อนมาโรงพยาบาล เพื่อนสังเกตเห็นว่า  
ผู้ป่วยเริ่มมีพฤติกรรมเปลี่ยนแปลง โดยชอบพูด  
คนเดียว มีอาการเหม่อลอย พูดคุยไม่รู้เรื่อง มี  
หูแว่วบางครั้ง แต่ไม่มีเห็นภาพหลอน ไม่มีอารมณ์  
เศร้า ก่อนหน้านี้ผู้ป่วยนอนหลับได้ดี รับประทาน  
ได้ปกติ ไม่มีอารมณ์ ผิดปกติ การใช้ถ่ายปกติดี  
ไม่มีใช้ยาฟุ่มเฟือย ไม่มีพูดมากผิดปกติ

3 วันก่อน ผู้ป่วยไม่กลับมาอนที่หอพัก  
เพื่อนให้ประวัติว่าผู้ป่วยไปพักที่หอพักกับแฟน  
เก่า ที่เพิ่งเลิกติดต่อกัน โดยในระหว่างที่ผู้ป่วยไม่  
ได้กลับมาพักที่หอพักตัวเองนั้น ผู้ป่วยไม่ได้ติดต่อกับ  
ใครเลย

1 วันก่อน ผู้ป่วยกลับมาพบเพื่อน โดย  
อาการเป็นมากขึ้น พูดคุยสื่อสารไม่เข้าใจมากกว่า

เดิม ไม่ค่อยดูแลตนเอง พูดคนเดียว บางครั้งมี  
เหม่อลอย เพื่อนจึงนำส่งโรงพยาบาล ผู้ป่วยไม่มี  
ไข้ ไม่มีชักเกร็งกระตุกหรือปวดศีรษะ

**Past history :** ปฏิเสธโรคประจำตัวอื่นๆ

ไม่มีประวัติโรคทางจิตเวชมาก่อนและไม่มี  
ประวัติโรคทางจิตเวชในครอบครัว

**Physical examination :** alert, slow response,  
not response to command, echolalia, gen-  
eral examination is within normal limit,

#### **Neurological examination :**

Cranial nerve : pupil 3 mm react to  
light both eyes, no limit EOM, no facial  
palsy, tongue was in midline

Motor : normal tone, motor power  
grade V all, deep tendon reflex 1+all, clonus  
negative, Babinski plantar response

Sensory : intact

#### **Mental examination :**

Orientation :can orientation to time,  
place and person

Memory : intact immediate, short term and long term memory

Fund of information

Speech and language : disorganised speech, no aphasia

Praxis : no apraxia

Calculation : impaired

Visuo-constructional abilities : impaired

Abstract reasoning, sequential process : impaired

ได้รับการรักษาที่หอผู้ป่วยจิตเวช และได้ทำ electroconvulsive therapy แต่อาการไม่ดีขึ้นจึงได้ปรึกษา แผนกอายุรกรรม

## Problem list

Acute behavior change

## Assesment

ผู้ป่วยรายนี้มาด้วยอาการ acute behavior change โดยมีอาการ disorganized speech ร่วมกับมี auditory hallucination แม้จะยังไม่มีความ delusion ก็ตาม โดยในภาพรวมคิดถึงภาวะ psychosis มากที่สุด ซึ่งต้องมาแยกว่า psychosis นี้เกิดจาก organic causes หรือเป็น functional causes (ภาวะทางจิตเวช) หลักการแยกดังตารางที่ 1 สำหรับผู้ป่วยรายนี้ สงสัยว่าภาวะ psychosis เกิดจาก organic causes มากกว่า เนื่องจาก

ผู้ป่วยมีอาการเป็น acute onset ร่วมกับมี cognitive decline เป็น progressive symptoms และ intractability despite adequate therapy ส่วนการตรวจร่างกายไม่พบ focal neurological deficit อื่นๆนอกจากเรื่อง behavior ดังนั้น ภาวะที่ทำให้เกิดอาการจึงน่าจะเป็นภาวะที่ involve cortical function โดยมักจะเป็น diffused process คือ involve cortical โดยรวม หรืออาจเป็นบาง lobe ที่ทำให้พฤติกรรมเปลี่ยนแปลง เช่น frontal lobe หรือ temporal lobe โดย etiology ที่ต้องแยก ในผู้ป่วยที่มีอาการเป็นเร็ว (มีอาการมาภายใน 4 วัน) ต้องคิดถึงภาวะ

1) infection ซึ่งก็ได้แก่ภาวะ encephalitis จาก infection (มักเกิดจาก virus เช่น herpes simplex อาจจะมีประวัติ virus prodrome นำมาก่อนได้)

2) inflammation จากโรคทาง autoimmune (ได้แก่ anti-NMDA encephalitis)

3) metabolic encephalopathy

## การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ

CBC : Hb 11.4, Hct 35, WBC 5,100 (N 44.7,L45.1,M8.5,E1.7,B0.1) Plt 243,000  
MCV 78.7

Blood Chemistry : BUN 8.6, Cr 0.6, Na 140, K 3.6, HCO<sub>3</sub> 22.6, Cl 106, Ca<sup>9.5</sup>, Po 4.2, Mg 2.1

TFT: FT<sub>3</sub> 2.67, FT<sub>4</sub> 1.54, TSH 0.084

LFT: Chol 184 TP 6.8 Alb 4.3 Glo 2.5 TB 0.8

Db 0.2 AST22, ALT26, ALP 56  
 UA: spgr. 1.012 pH 6 WBC 2-3 Epi 5-10, alb -  
 Urine pregnancy test: negative  
 VDRL NR, Anti HIV NR  
 ANA 1:640 (coarse speckle type)  
 ESR 16

ตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น ผลอยู่ในเกณฑ์ปกติ ยกเว้นมี ANA positive 1:640 coarse speckle type แต่ไม่มีหลักฐานอย่างอื่นของโรค systemic lupus erythematosus (SLE)  
 MRI brain : normal study

CSF : open pressure 12 cmH<sub>2</sub>O, RBC 18, WBC 5, protein30, glucose 60 anti-NMDA receptor antibody positive  
 Ultrasonography lower abdomen : normal, not seen ovarian tumor.

**Diagnosis : anti-NMDA encephalitis**

ให้การรักษาด้วย pulse methylprednisolone 1 g intravenous เป็นเวลา 5 วัน และให้ยา prednisolone รับประทานต่อ อาการค่อยๆ ดีขึ้นตามลำดับ พุดคุยรู้เรื่อง ช่วยเหลือตัวเองได้ อ่านหนังสือเรียนได้ และวางแผนจะไปเรียนต่อในเทอมถัดไปได้ สามารถหยุดยา prednisolone ได้

Historical Features Suggesting Neurological Disease in Patients with Psychiatric Symptoms
<p><b>Presence of Atypical Psychiatric Features</b></p> <p>Late or very early age of onset</p> <p>Acute or subacute onset</p> <p>Lack of significant psychosocial stressors</p> <p>Catatonia</p> <p>Diminished comporment</p> <p>Cognitive decline</p> <p>Intractability despite adequate therapy</p> <p>Progressive symptoms</p>
<p><b>History of Present Illness Includes</b></p> <p>New or worsening headache Inattention</p> <p>Somnolence</p> <p>Incontinence</p> <p>Focal neurological complaints such as weakness, sensory changes, incoordination, or gait difficulty</p> <p>Neuroendocrine changes Anorexia/weight loss</p>

Historical Features Suggesting Neurological Disease in Patients with Psychiatric Symptoms
<p><b>Patient History</b></p> <p>Risk factors for cerebrovascular disease, or central nervous system infections</p> <p>Malignancy</p> <p>Immunocompromise</p> <p>Significant head trauma</p> <p>Seizures</p> <p>Movement disorder</p> <p>Hepatobiliary disorders</p> <p>Abdominal crises of unknown cause</p> <p>Biological relatives with similar diseases or complaints</p>
<p><b>Unexplained Diagnostic Abnormalities</b></p> <p>Screening laboratories</p> <p>Neuroimaging studies or possibly imaging of other systems</p> <p>Electroencephalogram</p> <p>Cerebrospinal fluid</p>
ดัดแปลงจาก Bradley's Neurology in Clinical Practice 6th edition

**Table 1** Historical Features Suggesting Neurological Disease in Patients with Psychiatric Symptoms

### Anti-NMDA encephalitis

ในปี ค.ศ. 2005 ได้มีการรายงานผู้ป่วยหญิงอายุน้อย 4 ราย มี syndrome ของ memory deficits, psychiatric symptoms, decreased consciousness และ hypoventilation และต่อมาได้มีการตรวจพบ specific autoantibodies to the N-methyl D-aspartate receptor (NMDAR) ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ซึ่งเป็น antibody ต่อ NR1 subunit of NMDAR

มีการศึกษา multicentre, population-based prospective study of causes of encephalitis in the United Kingdom พบว่าร้อยละ 4 ของผู้ป่วย encephalitis เป็น anti-NMDAR encephalitis

### Clinical manifestation

ผู้ป่วยร้อยละ 70 มี prodrome symptoms ได้แก่ headache, fever, nausea, vomiting, diarrhea หรือ upper respiratory tract symptoms 2-3 วันก่อนมีอาการและมักน้อยกว่า 2

สัปดาห์

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักได้รับการตรวจกับจิตเวช ก่อนเนื่องจาก psychiatric symptoms อาการที่ พบบ่อยได้แก่ anxiety, insomnia, fear, grandiose delusions, hyper-religiosity, mania และ paranoid

อาการอื่นที่พบได้ เช่น social withdrawal, stereotypical behaviour, short term memory loss และ speech problems (reduction of verbal output, echolalia (usually with echopraxia) และ frank mutism) ในเด็กอาการแรก มักเป็น non-psychiatric symptoms เช่น seizures, status epilepticus, dystonia, verbal reduction หรือ mutism อาการทาง behaviours ที่อาจพบได้เช่น hypersexual และ violent (kicking and biting caregivers and parents)

ระยะต่อมาจะมีอาการซึมลงสลับกับช่วงที่ agitation และ catatonia และอาการอื่นได้แก่

*abnormal movements* เช่น oro-lingual-facial dyskinesia เป็นลักษณะที่จำเพาะกับ ตัวโรค, limb and trunk choreoathetosis, oculogyric crisis, dystonia, rigidity และ opisthotonic posture

*autonomic instability* เช่น hyperthermia, tachycardia, hypersalivation, hypertension, bradycardia, hypotension, urinary incontinence, erectile dysfunction,

hypoventilation (อาจต้องใช้ respiratory support ในผู้ป่วยที่ comatose)

*seizure* หรือ *status epilepticus* พบได้ใน ช่วงแรกๆ ต่อมาความถี่และความรุนแรงจะค่อยๆ ลดลง

การตรวจร่างกายจะพบลักษณะของ diffuse encephalopathy

### Diagnostic test

*Cerebrospinal fluid (CSF)* พบผิดปกติ ร้อยละ 80 ของผู้ป่วย มี moderate lymphocytic pleocytosis, normal or mild elevate protein concentration, ร้อยละ 60 พบ CSF-specific oligoclonal band และ NMDAR antibodies positive พบว่า antibodies ใน CSF น่าจะ leakage มาจากใน serum ซึ่งพบว่าเมื่ออาการดีขึ้นจะ พบ antibodies เฉพาะใน serum

*Electroencephalogram (EEG)* พบ non-specific, slow wave and disorganised activity บางครั้งอาจพบ electrographic seizure ได้

*MRI brain* ไม่พบความผิดปกติร้อยละ 50 อีกร้อยละ 50 พบ hypersignal intensity in T2W or FLAIR in hippocampi, cerebellar or cerebral cortex, frontobasal, insular, basal ganglia, brain stem และ spinal cord ได้ ซึ่งเป็น mild หรือ transient abnormality และไม่ จำเพาะ

### Tumor association

มักพบสัมพันธ์กับ ovarian teratoma สำหรับ extraovarian teratoma และ tumor อื่นก็มีรายงานแต่พบน้อยมาก เช่น lung, breast, testicular, thymic, pancreatic, ovarian cancer ซึ่งพบว่าในผู้ป่วยอายุน้อยจะพบ tumor น้อย

กว่าผู้ป่วยอายุมากและมักพบเพศหญิงมากกว่า เพศชาย ดัง *figure 1* แนะนำให้ตรวจหา ovarian teratoma ในผู้ป่วย anti-NMDAR encephalitis โดย pelvic หรือ transvaginal ultrasound, CT scan หรือ MRI

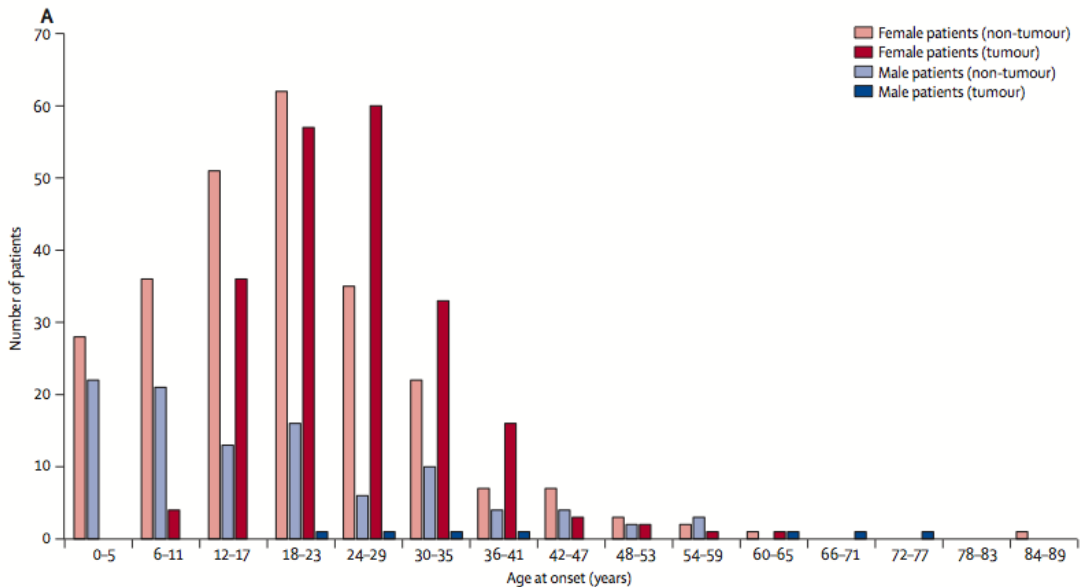


Figure 1 : Patient age at disease onset

### Treatment, Outcome, and Relapse

ผู้ป่วยร้อยละ 75 หายเป็นปกติ หรือมี mild sequelae แนวทางการรักษา anti-NMDAR encephalitis ใช้ immunotherapy ตรวจหา teratoma และให้การรักษา

*First-line Immunotherapy* ได้แก่

1. Corticosteroids : methylprednisolone 1 g/day for 5 days

2. Intravenous immunoglobulin (IVIg) 0.4 g/kg per day for 5 days

3. Plasma exchange

พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ immunotherapy และให้การรักษา teratoma อาการดีขึ้นร้อยละ 80 ในรายที่อาการไม่ดีขึ้นจะพิจารณาให้ second-line immunotherapy

Second-line Immunotherapy ได้แก่

1. Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> every week for 4 weeks + Cyclophosphamide 750 mg/m<sup>2</sup> with the first dose of rituximab then cyclophosphamide monthly ผู้ป่วยอาการดีขึ้น ร้อยละ 65

การกลับเป็นซ้ำ (relapse) พบได้ร้อยละ 20-25 แนวทางการรักษา anti-NMDAR encephalitis แสดงใน figure 2 และ clinical outcome แสดงใน figure 3

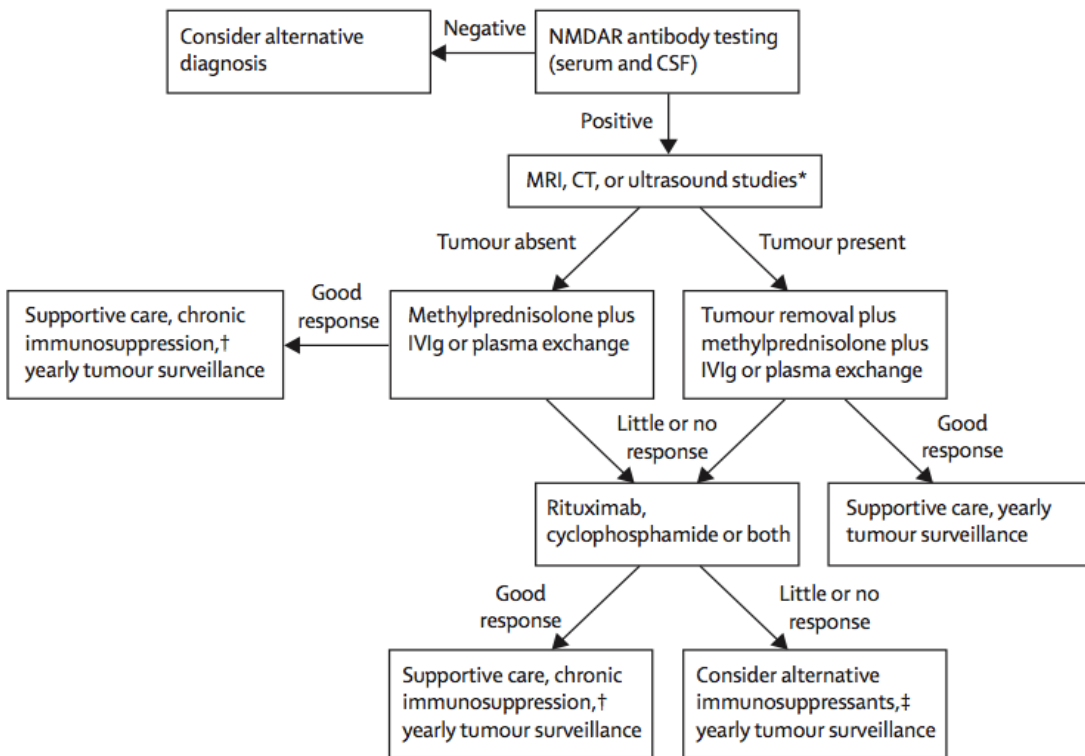
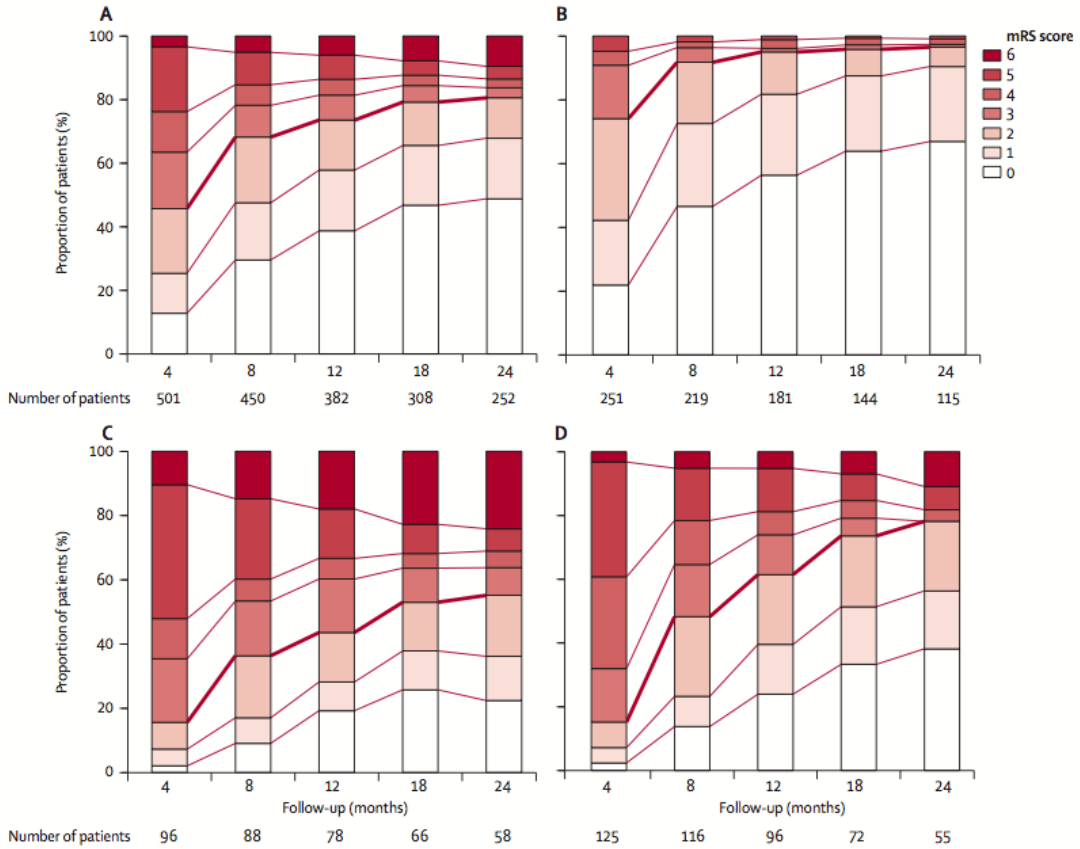


Figure 2 : Proposed algorithm for the treatment of anti-NMDAR encephalitis



**Figure 3 :** Clinical outcome in all patients

- A : patients did not have immunotherapy or tumour removal
- B : patients who responded to first-line immunotherapy (steroids, immunoglobulins, plasmapheresis)
- C : patients who failed first-line immunotherapy and did not receive second-line therapy
- D : patients who failed first-line immunotherapy and received second-line therapy (rituximab, cyclophosphamide, or both; D).

**Process of recovery**

อาการเมื่อดีขึ้นจะเป็นย้อนกลับตามลำดับของอาการตั้งแต่เริ่มป่วย คือ ผู้ป่วยจะค่อยตื่นจากภาวะโคม่าอาการ autonomic function เริ่ม

คงที่ อาการ dyskinesia ลดลง ต่อมาผู้ป่วยจะเริ่มทำตามคำสั่งได้และเริ่มพูดได้ ดัง figure 4 ในระยะแรกผู้ป่วยส่วนใหญ่อาจต้องรักษาอยู่ในโรงพยาบาลนาน 3-4 เดือน



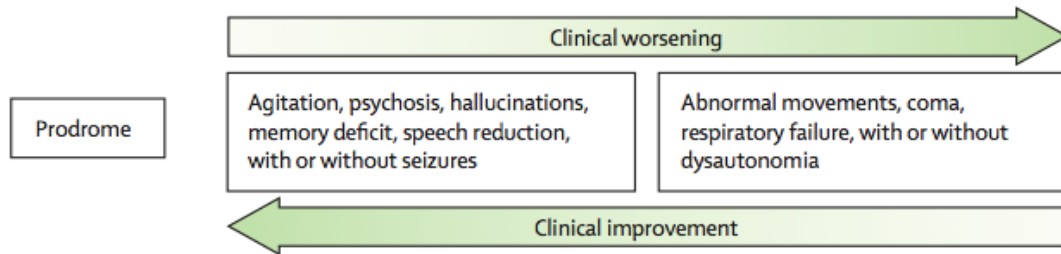


Figure 4: stages of illness and recovery

### สรุป

ให้สงสัยภาวะ anti-NMDA encephalitis ในผู้ป่วยหญิงที่อายุน้อยกว่า 50 ปี โดยเฉพาะเด็ก และวัยรุ่น ที่มีอาการ rapid change of behaviour หรือ psychosis, abnormal postures, movements disorder (mostly orofacial and limb dyskinesias), seizures, มีอาการของ autonomic instability เช่น hypoventilation เป็นต้น ตรวจ CSF พบ lymphocytic pleocytosis หรือ oligoclonal bands ตรวจ brain MRI ปกติ หรือ พบ transient FLAIR or contrast-enhancing abnormalities เล็กน้อย และส่งตรวจ anti-NMDAR antibodies ใน serum หรือ ใน CSF เพื่อให้การวินิจฉัยและให้การรักษาด้วย immunotherapy

### เอกสารอ้างอิง

1. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011 ;10 :63-74.
2. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013; 12: 157-65.
3. Bradley’s Neurology in Clinical Practice 6th edition.