



# Epilepsy Digest

An Official Journal of Epilepsy Society of Thailand

**special issue :** genetics and epilepsy

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

จุลสารฉบับนี้ ถือเป็น special issue ของ Epilepsy Digest of Thailand ในช่วงปี ค.ศ.2018 โดยรวบรวมความน่าสนใจเกี่ยวกับโรคลมชักใน Theme ของ genetic epilepsy ไว้ด้วยกันและที่กล่าวหาว่ามีความพิเศษนั้นคือ จุลสารเล่มนี้ถือเป็นครั้งแรกที่ได้รับบทความพิเศษจากนักเขียนรับเชิญต่างชาติ อดีตประธาน International League Against Epilepsy (ILAE), Professor Emilio Perucca ซึ่งท่านเคยเป็นวิทยากรในงานประชุมประจำปีของสมาคมโรคลมชักฯ ถึง 2 ครั้งในหลายปีที่ผ่านมา ท่านมอบบทความเรื่อง “How do genes influence drug response in epilepsy?” ซึ่งหากทุกท่านที่ได้อ่านบทความนี้แล้ว จะรับทราบทำไมเรื่องยีนนั้นถึงมีความสำคัญในช่วงเวลาปัจจุบัน Prof Emilio Perucca ได้เขียนบทความนี้ขึ้นเป็นพิเศษและให้เกียรติประเทศไทยเป็นอย่างมาก ทราบได้จากการที่ท่านใช้เอกสารอ้างอิงในหลายๆ ที่ซึ่งเป็นผลงานมาจากคณะนักวิจัยจากประเทศไทยโดยเฉพาะ

นอกจากนั้นจุลสารฉบับนี้ยังได้รับบทความพิเศษจาก น.พ.ชนินทร์ ลิมวงค์ ผู้ซึ่งเป็น geneticist ที่เปิดมุมมองของแพทย์ทั่วไปเกี่ยวกับการตรวจยีนโรคลมชักในเวชปฏิบัติ ต้องขอกราบขอบพระคุณท่านมา ณ ที่นี้ด้วยค่ะ

Interesting case ที่ในจุลสารฉบับนี้จะนำเสนอ กรณีศึกษาผู้ป่วย 4 รายที่มีความน่าสนใจและนำไปสู่ความเข้าใจที่ดีขึ้นเมื่อนำไปปรับใช้กับผู้ป่วยรายอื่นๆ ใครที่เป็นแฟนพันธุ์แท้ของ EEG quiz ก็สามารติดตามได้อย่างเช่นเคย ต้องขอขอบพระคุณอาจารย์ทุกท่านที่ได้มีส่วนร่วมในงานเขียนเชิงวิชาการของสมาคมโรคลมชักฯ ด้วยค่ะ

ในปี ค.ศ. 2019 นี้ประเทศไทยจะร่วมเป็นเจ้าภาพในการจัด 33rd International Epilepsy Congress (IEC) ในวันที่ 22-26 มิถุนายน ขอท่านผู้สนใจติดตามสารจากนายกสมาคมฯ ได้ที่ข่าวประชาสัมพันธ์ นอกจากนี้ในวันที่ 21 มิถุนายน สมาคมโรคลมชักฯ จะจัดงานประชุมประจำปีครั้งที่ 23 ของสมาคมขึ้นล่วงหน้าด้วย ในครั้งนี้จะมาใน Theme: Difficult to treat epilepsies รายละเอียดการประชุมประจำปีจะได้นำแจ้งท่านสมาชิกและผู้สนใจในลำดับถัดไปใน website ของสมาคมโรคลมชักฯ ค่ะ

พ.ญ.กมรวรรณ กัตถุญวงศ์ | บรรณาธิการ

### กองบรรณาธิการ Epilepsy Digest

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

### กองบรรณาธิการ

พ.ญ.อาภาศรี ลุสวัสต์ | น.พ.ชูศักดิ์ ลิ้มทัย | น.พ.คณิตพงษ์ ปราบพาล | พ.ญ.ศศิวิมล โฆษขุนพันธ์  
พ.ญ.กาญจนา อ้นวงศ์ | น.พ.กฤษณชัย ชมโท | พ.ญ.กนกวรรณ บุญญพิศิษฐ์ | น.พ.ชัยยศ คงคศิริธรรม  
น.พ.สรวิศ วีรวรรณ | น.พ.ชาคร จันทรสกุล

## สารบัญ

### บรรณาธิการแถลง

#### Invited topic I: How do genes influence drug response in epilepsy?

Professor Emilio Perucca 1 - 8

#### Invited topic II: พันธุศาสตร์ของโรคลมชักและการตรวจยีนโรคลมชักในเวชปฏิบัติ

น.พ. ชรินทร์ ลิ้มวงศ์ 9 - 17

#### Interesting case I: 15q duplication syndrome

พ.ญ. สุดา จิรสกุลเดช 18 - 26

#### Interesting case II: Ring chromosome 20

พ.ญ. กาญจนา อ้นวงศ์ 27 - 31

#### Interesting case III: KCNT1 mutation epilepsy

พ.ญ. กมรวรรณ กัตถัญญวงศ์ 32 - 38

#### Interesting case IV: A patient with intermittent short-lasting focal neurological deficits related to SMART syndrome

น.พ. ชูศักดิ์ ลิ้มทัย 39 - 46

#### EEG quiz | ผศ.นพ. ชัยยศ คงคติธรรม

47 - 48

#### Photo gallery

49 - 58

#### ข่าวประชาสัมพันธ์

59 - 60



## How do genes influence drug response in epilepsy?

**Professor Emilio Perucca**

Division of Clinical and Experimental Pharmacology,  
Department of Internal Medicine and Therapeutics,  
University of Pavia, and Clinical Trial Center, IRCCS Mondino Foundation, Pavia, Italy

Address correspondence to: Emilio Perucca, MD, PhD, Division of Clinical and Experimental Pharmacology,  
Department of Internal Medicine and Therapeutics, University of Pavia,  
Via Ferrata 9, 27100 Pavia, Italy, e-mail: perucca@unipv.it

The recognition that genetic factors influence response to medicines goes back to the middle of the last century, when a clear genetic predisposition was identified for several adverse drug reactions, including malignant hyperthermia induced by general anesthetics, prolonged muscular paralysis following administration of succinylcholine, and hemolytic reactions precipitated by a variety of medications in individuals with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency.<sup>(1)</sup> One of the first reports implicating a genetic defect in an altered response to an antiepileptic drug (AED) came in 1964, when Henn Kutt<sup>(2)</sup> described prominent CNS toxicity associated with very high serum phenytoin concentrations (87 µg/mL) in a 24-year-old man started on a moderate dosage of phenytoin. A careful study showed that the high phenytoin concentration was due to impaired ability to metabolize phenytoin, and that the same defect was present in the patient's mother and in one of his four brothers, suggesting that the condition was genetically transmitted. Over the next several decades, our understanding of how genes influence drug response in patients with epilepsy has increased exponentially, to the extent that genetic testing is now becoming an important component of therapeutic decisions.

### Genes involved in the regulation of drug metabolism

Following the original observation by Kutt<sup>(1)</sup>, research on genetic determinants of AED response focused initially on enzymes involved in drug metabolism. There is now extensive evidence that variation in the genes coding for the cytochrome P450 enzymes CYP2C9 and CYP2C19 is a major determinant of the clearance of phenytoin and, to a lesser extent, phenobarbital.<sup>(3,4)</sup> Patients that carry defective CYP2C9 and CYP2C19 alleles show an impaired ability to metabolize these drugs, and require lower doses to achieve an optimal response.

CYP2C19 is also involved in the stereoselective disposition of methylphenobarbital. In fact, individuals carrying defective *CYP2C19* alleles, who represent about 13% of a Thai population<sup>(5)</sup>, show impaired 4-hydroxylation of methylphenobarbital and an increased conversion of methylphenobarbital to the active metabolite phenobarbital, which accumulates in serum at abnormally high concentrations.<sup>(6)</sup> In general, adverse consequences resulting from genetically determined defective AED metabolism can be prevented and managed by direct measurement of serum drug concentrations, coupled with careful monitoring for potential signs and symptoms of toxicity.

Recent observations suggest defects in genes coding for AED metabolism can predispose not only to CNS toxicity, but also to idiosyncratic drug reactions. In particular, a recent case-control study that assessed patients from Taiwan, Malaysia and Japan found that the presence of the *CYP2C9*\*3 allele is associated with a markedly increased risk of developing severe cutaneous reactions to phenytoin (odds ratio 11, 95% confidence interval, 6.2-18).<sup>(7)</sup> Interesting, similar findings were also recently reported from Thailand.<sup>(5,8)</sup>

## Major histocompatibility complex genes and related genes

In 2004, *Nature* published a single-page article from Taiwan reporting the landmark discovery that the *HLA-B\*15:02* allele is strongly associated with the risk of carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome (SJS).<sup>(9)</sup> Several subsequent studies confirmed that the risk of developing carbamazepine-induced SJS and toxic epidermal necrolysis (TEN) is highly correlated with the frequency of the *HLA-B\*15:02* allele in the population.<sup>(3,10)</sup> This frequency is extremely low (<0.5%) in people of European or North Asian (Japanese and Korean) ancestry, but relatively high in people from South and South-East Asia. Specifically, *HLA-B\*15:02* is carried by 1-8% of Chinese<sup>(10,11)</sup>, with a recent study reporting a prevalence of 16% among Thai people.<sup>(12)</sup> Regulatory agencies now recommend testing for *HLA-B\*15:02* before prescribing carbamazepine in Han Chinese and other South Asian ethnic groups, and avoidance of the drug if at all possible in those individuals who are found to carry the allele. Because most cases of SJS/TEN occur within 3 months of initiating carbamazepine, people who have been on carbamazepine for 3 months or longer without ill effects are considered at very low risk even if they carry the *HLA-B\*15:02* allele and can be maintained safely on treatment. Studies have shown that systematic testing for *HLA-B\*15:02* in populations at risk is effective in reducing drastically the incidence of carbamazepine-induced serious cutaneous reactions.<sup>(11)</sup> It has been estimated that in populations at risk the number of person-tests of *HLA-B\*15:02* screening needed to prevent one death from carbamazepine-induced SJS/TEN

is in the order of 1,474 to 8,840, which compares favorably with the number needed to prevent one death from cervical cancer with the PAP smear ( $n = 7,000$ ) or from breast cancer with mammography ( $n = 7,150$ ).<sup>(13)</sup> In the real world, however, the impact of *HLA-B\*15:02* regulations in minimizing the incidence of AED-induced SJS/TEN has probably been less than expected, and data suggest that from a public health perspective screening is cost effective only when associated with interventions to improve clinical decision-making and to implement low-cost point-of-care genotyping.<sup>(14)</sup> A study in Hong Kong, in particular, showed that introduction of the requirement for *HLA-B\*15:02* testing resulted in physicians no longer prescribing carbamazepine in patients with newly diagnosed epilepsy, and switching to other AEDs such as phenytoin which also carry a significant risk of serious cutaneous reactions.<sup>(15)</sup> Individuals who carry the *HLA-B\*15:02* allele also have an increased risk of developing SJS/TEN with other aromatic AEDs such as oxcarbazepine, phenytoin, and lamotrigine.<sup>(3)</sup> In Han Chinese who are *HLA-B\*15:02* -positive, odds ratios (95% confidence interval) for the risk of developing SJS/TEN syndrome have been estimated to be 115.3 (18.2-732.1) for carbamazepine, 80.7 (3.8-1714.4) for oxcarbazepine, 4.3 (1.9-9.4) for phenytoin, and 3.6 (1.1-11.2) for lamotrigine. Based on these data, oxcarbazepine should also be best avoided in these patients, whereas phenytoin and lamotrigine should be used with special caution.

Another major histocompatibility complex allele, *HLA-A\*31:01*, has been associated with an increased risk of experiencing carbamazepine-induced idiosyncratic reactions, including maculopapular skin reactions, SJS/TEN and DRESS syndrome (drug-reaction with eosinophilia and systemic symptoms).<sup>(16)</sup> The *HLA-A\*31:01* allele is relatively common in most ethnic groups, including Europeans and Orientals, but its association with carbamazepine-induced SJS/TEN is weaker compared with the *HLA-B\*15:02* allele. This makes the *HLA-A\*31:01* testing less compelling than *HLA-B\*15:02* testing, as discussed in the guidance paper by Amstutz et al.<sup>(10)</sup> If an individual is tested and found to be positive for *HLA-A\*31:01*, however, carbamazepine should be avoided and consideration should be given to avoid using structurally related AEDs, particularly oxcarbazepine.<sup>(3)</sup>

A number of other HLA alleles have been reported to be associated with an increased risk of developing hypersensitivity reactions to carbamazepine and other AEDs<sup>(3)</sup>, with some of these studies being conducted in Thai populations.<sup>(12,17,18)</sup> The predictive value of testing for these alleles, however, does not appear to be as high as that of testing for *HLA-B\*15:02*. In another recent study, a rare variant in the Complement Factor H-Related 4 (*CFHR4*) gene has been found to be associated with an increased risk of maculopapular skin reactions to phenytoin MPE in Europeans.<sup>(19)</sup> The relevant *CFH* allele, however, seems to be absent in East Asians.

## Epilepsy genes

The last 20 years saw the identification of many gene defects which play a causative role in the pathogenesis of several epilepsy syndromes, with the number of such discoveries increasing exponentially after the advent of next generation sequencing (NGS).<sup>(20)</sup> Discovery of epilepsy genes paves the way to elucidating the underlying functional defects, thereby opening unprecedented opportunities to apply, or to develop, treatments which counteract the mechanisms responsible for the disease in the individual patient. These advances also permit to develop treatments which, unlike currently used antiseizure medications, no longer target the symptoms but address the underlying cause of the epilepsy.<sup>(21)</sup> Ultimately, these approaches will bring precision medicine to be broadly applied to the treatment of epilepsy.<sup>(22)</sup>

In fact, application of precision medicine is already a reality in some genetically determined epilepsies, the best example being use of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy associated with GLUT-1 deficiency. In GLUT-1 deficiency syndrome, mutations in the *SLC2A1* gene result in impaired transport of glucose across the blood-brain barrier and insufficient availability of glucose a source of energy in the CNS, leading to the manifestations of the disease.<sup>(23)</sup> Utilization of the ketogenic diet in these patients provides symptomatic relief by supplying the brain with an alternative source of energy. Other examples of treatments which correct underlying functional defects include pyridoxine (vitamin B6) for epilepsy due to antiquitin (*ALDH7A1*) mutations<sup>(24)</sup>, pyridoxal-5-phosphate for epilepsy due to *PNPO* mutations<sup>(24)</sup>, phenytoin and/or other sodium channel-blocking drugs in epilepsies associated with gain-of-function mutations of the *SCN2A* gene<sup>(24,25)</sup> and the *SCN8A* gene<sup>(26)</sup>, and everolimus for focal epilepsies associated with tuberous sclerosis complex.<sup>(24,27)</sup> In other instances, identification of the causative gene and underlying functional defect permits to identify and avoid AEDs that can have a deleterious effect on the disease: for example, carbamazepine, phenytoin, lamotrigine and other sodium channel-blocking AEDs can exacerbate seizures in epilepsies due to loss-of-function mutations of the *SCN1A* gene, such as Dravet syndrome.<sup>(28)</sup> Not surprisingly, innovative treatments being developed for Dravet syndrome include selective activator of the sodium channel Nav1.1 coded by the mutated *SCN1A* gene.<sup>(29)</sup>



A recent elegant study by Sivapalarajah et al<sup>(30)</sup> has shown that functional defects caused by epileptogenic mutations can potentially be targeted by medications that are already in the market for the treatment of unrelated conditions. Indeed, drug repurposing represents an attractive strategy to develop innovative treatments for genetic epilepsies.<sup>(3,31)</sup> One example is the potential usefulness of memantine, a NMDA receptor antagonist approved for the treatment of Alzheimer's disease, to manage seizures in early onset epileptic encephalopathy secondary to a specific *de novo* missense mutation of the *GRIN2A* gene.<sup>(32)</sup> In electrophysiological studies, Pierson et al<sup>(32)</sup> demonstrated that the mutation identified in an affected individual was associated with increased responsiveness of the NMDA receptor, which could be counteracted by memantine. The same medication was then tried in the same patient, resulting in markedly reduced seizure frequency. Another medication which has received attention for its potential antiseizure activity is the antiarrhythmic agent quinidine. In some patients with epilepsy of infancy with migrating focal seizures (EIMFS), West syndrome and severe forms of autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy (ADNFLE), the epilepsy is known to be caused by gain-of-function *de novo* mutations of the *KCNT1* gene. In vitro, such gain of function is partly reversed by quinidine.<sup>(33,34,35)</sup> However, reports on the clinical usefulness of quinidine in these patients have been conflicting. Some infants and young children with EIMFS have shown a positive response to treatment, whereas in older patients, particularly those with other epilepsy phenotypes, response has not been encouraging.<sup>(36)</sup> In a placebo-controlled double-blind trial of adults and teenagers with ADNFLE, quinidine dosages of 600 to 900 mg/day were found to cause unacceptable cardiac toxicity, and low doses (300 mg/day) had no effect on seizure frequency.<sup>(34)</sup> A possible explanation for these findings is provided, at least in part, by the observation that the degree of responsiveness to quinidine in gain-of-function mutations of *KCNT1* differ depending on the specific type of pathogenic variant.<sup>(35)</sup> In any case, the experience with quinidine illustrates the need for special caution in trying to extrapolate electrophysiological data to the clinical situation, and the pitfalls involved in generalizing anecdotal findings from case reports. The application of precision medicine to epilepsy therapy is gradually becoming a reality, but development of these therapies needs to be guided by sound scientific data, including well designed clinical testing, before application to routine management can be recommended.



## Conclusions

For some time, the application of genetic testing to optimization of epilepsy therapy has lagged behind the progress that has been made in understanding the genetic causes of the epilepsies. However, therapeutic scenarios are changing rapidly, and they are increasingly influenced by results of genetic studies. Much of the early work focused in identifying genetic markers of idiosyncratic drug reactions, with some discoveries, particularly those concerning *HLA-B\*15:02*, having a definite influence on treatment decisions. More recently, exciting advances are being made in unraveling the treatment implications stemming from the discovery of epilepsy genes. The diagnostic yield of genetic testing in epilepsy has now reached impressive figures, being as high as 80% for some conditions such as neonatal epileptic encephalopathies, tuberous sclerosis complex, and metabolic diseases.<sup>(37)</sup> Considerable efforts are being made in industry and academia to develop innovative treatments designed to target the functional consequences of specific gene defects, and there are already a number of conditions where a genetic diagnosis either drives the choice of more effective treatments<sup>(24,38)</sup>, or provides a rationale for initiating clinical trials of repurposed drugs.<sup>(22,24)</sup> As elegantly stated in a recent commentary, *‘while often expensive at the outset, genetic testing has the potential to provide a diagnosis that can avoid unnecessary testing, shorten the time to diagnosis, reduce cost of care, and increase our ability to develop and pursue precision treatments’*.<sup>(37)</sup>

## Acknowledgments and disclosures

This work was not supported by any funding source. The author received speaker's or consultancy fees from Axovant, Biogen, Eisai, GW Pharma, Livanova, Mylan, Sandoz, Sanofi, Sun Pharma, Takeda, UCB Pharma and Xenon Pharma.

## References

1. Perucca E and Richens A. The pathophysiological basis of drug toxicity. *Current Topics in Pathology* 1980;69:18-68.
2. Kutt H, Wolk EM, Scherman R, McDowell F. Insufficient paraphydroxylation as a cause of diphenylhydantoin Toxicity. *Neurology* 1964;14:542-8.
3. Franco V, Perucca E. The pharmacogenomics of epilepsy. *Expert Rev Neurother* 2015;15:1161-70.
4. Franco V, Perucca E. CYP2C9 polymorphisms and phenytoin metabolism: implications for adverse effects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015;11:1269-79.
5. Sukasem C, Tunthong R, Chamnanphon M, et al. CYP2C19 polymorphisms in the Thai population and the clinical response to clopidogrel in patients with atherothrombotic-risk factors. *Pharmgenomics Pers Med* 2013;6:85-91.
6. Kobayashi K, Kogo M, Tani M, et al. Role of CYP2C19 in stereoselective hydroxylation of mephobarbital by human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 2001;29:36-40.
7. Chung WH, Chang WC, Lee YS, et al. Genetic variants associated with phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions. *JAMA* 2014;312:525-34.
8. Su SC, Chen CB, Chang WC, et al. HLA alleles and CYP2C9\*3 as predictors of phenytoin hypersensitivity in East Asians. *Clin Pharmacol Ther* 2018 Sep 30. [Epub ahead of print]
9. Chung WH, Hung SI, Hong HS, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004;428:486.
10. Amstutz U, Shear NH, Rieder MJ, et al. Recommendations for HLA-B\*15:02 and HLA-A\*31:01 genetic testing to reduce the risk of carbamazepine-induced hypersensitivity reactions. *Epilepsia* 2014; 55:496-506.
11. Chen P, Lin JJ, Lu CS, et al. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B\*1502 screening in Taiwan. *N Engl J Med* 2011;364:1126-33.
12. Puangpetch A, Koomdee N, Chamnanphol M, et al. HLA-B allele and haplotype diversity among Thai patients identified by PCR-SSOP: evidence for high risk of drug-induced hypersensitivity. *Front Genet* 2015;5:478.
13. Chen Z, Liew D, Kwan P. Real-world efficiency of pharmacogenetic screening for carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions. *PLOS One* 2014;9 (5):e96990.
14. Chen Z, Liew D, Kwan P. Real-world cost-effectiveness of pharmacogenetic screening for epilepsy treatment. *Neurology* 2016;86:1086-94.
15. Chen Z, Liew D, Kwan P. Effects of a HLA-B\*15:02 screening policy on antiepileptic drug use and severe skin reactions. *Neurology* 2014;83:2077-84.
16. McCormack M, Alfievic A, Bourgeois S, et al. HLA-A\*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med* 2011; 364:1134-43.
17. Koomdee N, Pratoomwun J, Jantararoungtong T, et al. Association of HLA-A and HLA-B alleles with lamotrigine-induced cutaneous adverse drug reactions in the Thai population. *Front Pharmacol* 2017;8:879.
18. Sukasem C, Chaichan C, Nakkrut T, et al. Association between HLA-B Alleles and carbamazepine-induced maculopapular exanthema and severe cutaneous reactions in Thai patients. *J Immunol Res* 2018:2780272. doi: 10.1155/2018/2780272.
19. McCormack M, Gui H, Ingason A, et al. Genetic variation in CFH predicts phenytoin-induced maculopapular exanthema in European-descent patients. *Neurology* 2018;90:e332-41.
20. Helbig I, Heinzen EL, Mefford HC - ILAE Genetics Commission. Primer Part 1-The building blocks of epilepsy genetics. *Epilepsia* 2016;57:861-8.
21. Delanty N, Cavalleri GP. Genomics-guided antiepileptic drug development. *Neurochem Res* 2017;42:2084-8.
22. EpiPM Consortium. A roadmap for precision medicine in the epilepsies. *Lancet Neurology Lancet* 2015;14:1219-28.
23. Pong AW, Geary BR, Engelstad KM, et al. Glucose transporter type I deficiency syndrome: epilepsy phenotypes and outcomes. *Epilepsia* 2012;53:1503-10.

24. Poduri A. When should genetic testing be performed in epilepsy patients? *Epilepsy Curr* 2017;17:16-22.
25. Hadar FH, Eli H, Ayelet L, et al. Lacosamide for SCN2A-related intractable neonatal and infantile seizures. *Epileptic Disord*. 2018;20:440-6.
26. Boerma RS, Braun KP, van den Broek MP, et al. Remarkable phenytoin sensitivity in 4 children with SCN8A-related epilepsy: A molecular neuropharmacological approach. *Neurotherapeutics* 2016;13:192-7.
27. French JA, Lawson JA, Yapici Z, et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2016;388:2153-63.
28. Wirrell EC. Treatment of Dravet syndrome. *Can J Neurol Sci* 2016;43 (Suppl 3):S13-8.
29. Richards KL, Milligan CJ, Richardson RJ, et al Selective NaV1.1 activation rescues Dravet syndrome mice from seizures and premature death. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018;115:E8077-85.
30. Sivapalarajah S, Krishnakumar M, Bickerstaffe H, et al. The prescribable drugs with efficacy in experimental epilepsies (PDE3) database for drug repurposing research in epilepsy. *Epilepsia* 2018;59:492-501.
31. Mirza N, Sills GJ, Pirmohamed M, Marson AG. Identifying new antiepileptic drugs through genomics-based drug repurposing. *Hum Mol Genet* 2017;26:527-37.
32. Pierson TM, Yuan H, Marsh ED, et al. GRIN2A mutation and early-onset epileptic encephalopathy: personalized therapy with memantine. *Ann Clin Transl Neurol* 2014;1:190-8.
33. Milligan CJ, Li M, Gazina EV, et al. KCNT1 gain of function in 2 epilepsy phenotypes is reversed by quinidine. *Ann Neurol* 2014;75:581-90.
34. Mullen SA, Carney PW, Roten A, Ching M, et al. Precision therapy for epilepsy due to KCNT1 mutations: A randomized trial of oral quinidine. *Neurology* 2018;90:e67-e72.
35. McTague A, Nair U, Malhotra S, et al. Clinical and molecular characterization of KCNT1-related severe early-onset epilepsy. *Neurology* 2018;90:e55-e66.
36. Abdelnour E, Gallentine W, McDonald M, et al. Does age affect response to quinidine in patients with KCNT1 mutations? Report of three new cases and review of the literature. *Seizure* 2018;55:1-3.
37. Perry MS, Poduri A. Two studies, one message: High yield of genetic testing in infants and young children with severe epilepsies. *Epilepsy Curr* 2018; 18: 24–26.
38. Peng J, Pang N, Wang Y, et al. Next-generation sequencing improves treatment efficacy and reduces hospitalization in children with drug-resistant epilepsy. *CNS Neurosci Ther* 2018;1–7.



## พันธุศาสตร์ของโรคลมชักและการตรวจยีนโรคลมชักในเวชปฏิบัติ

น.พ.ชนินทร์ ลิ้มวงศ์

หน่วยเวชพันธุศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

### พันธุศาสตร์ของโรคลมชัก

เป็นที่ทราบในปัจจุบันว่าโรคลมชักเป็นโรคที่มีสาเหตุทางพันธุกรรมชนิดพหุปัจจัย (multifactorial genetic disease) ซึ่งมีปัจจัยจากพันธุกรรมร่วมกับสิ่งแวดล้อม การศึกษาในแฝดพบว่าแฝดไข่ใบเดียวกันมีโอกาสเป็นลมชักด้วยกันสูงถึงร้อยละ 67 ในขณะที่แฝดไข่คนละใบมีโอกาสเพียงร้อยละ 17 [ 1 ] และยังพบว่าสมาชิกครอบครัวของผู้ป่วยลมชักชนิดที่เป็นแต่กำเนิดและเป็น generalized idiopathic epilepsy มีอัตราการเกิดลมชักสูงกว่าในกรณี focal onset and post natal epilepsy (incidence ratio = 8 vs 2.5) [ 2 ] ความผิดปกติที่ก่อโรคลมชักนั้นมีทั้งในระดับโครโมโซม ระดับยีน ระดับโปรตีน และในปัจจุบันยังพบว่ามีความผิดปกติที่ระดับการแสดงออกของยีน (epigenetics) ด้วย ลักษณะทางคลินิกที่เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมเหล่านี้แบ่งถึงความหลากหลายอย่างมากของสาเหตุ โดยมีทั้งยีนเดี่ยวก่อให้เกิดหลายโรคหรือภาวะ (one gene-many disease) ยีนเดี่ยวก่อโรคลมชักและความผิดปกติอย่างอื่นๆ (pleiotropic effect) และโรคเดียวเกิดได้จากหลายยีน (locus heterogeneity)

ILAE 2017 classification [ 3 ] มิได้มีจุดประสงค์เพื่อแยกโรคลมชักตามสาเหตุทางพันธุกรรมโดยเฉพาะ ดังนั้นในการแบ่งโรคลมชักดังกล่าว ปัจจัยทางพันธุกรรมจะรวมอยู่ในกลุ่ม genetic, metabolic, structural ก็ได้ บางภาวะจัดเข้าได้หลายกลุ่ม และลักษณะของการชักที่มีหลายแบบอาจจะไม่สามารถแยกตามชนิดของการชักได้ทุกครั้ง สำหรับแพทย์ทางเวชพันธุศาสตร์การประเมินผู้ป่วยโรคลมชักมีหลักการที่ช่วยให้พิจารณาสาเหตุของโรคลมชักได้ดีกว่าการแบ่งโรคลมชักตามลักษณะเพียงเท่านั้น [4,5] การแบ่งกลุ่มของโรคลมชักเพื่อช่วยวินิจฉัยทางพันธุศาสตร์แบ่งได้เป็น

1. อาการโรคลมชักที่พบร่วมกับกลุ่มอาการและโรคทางพันธุกรรม (epilepsy associated with known genetic syndromes) กลุ่มนี้มีโรคอยู่เป็นจำนวนมาก สามารถแบ่งตามความผิดปกติทางพันธุกรรมพื้นฐานเป็นความผิดปกติของโครโมโซม ยีนเดี่ยว ยีนในไมโทคอนเดรีย ก็ได้ กลุ่มของโรคเหล่านี้ที่พบได้บ่อย ได้แก่

- 1.1 Neurocutaneous syndrome ได้แก่ neurofibromatosis, tuberous sclerosis, Sturge-Weber syndrome, Incontinentia pigmenti, linear epidermal nevus syndrome, Goltz syndrome
- 1.2 Inborn error of metabolism ได้แก่ phenylketonuria, GLUT1 deficiency, biotin-thiamine responsive basal ganglia disease, molybdenum cofactor deficiency, Menkes, nonketotic hyperglycinemia, Sanfilippo syndrome, organic academia, peroxisomal disorders, MELAS, MERRF เป็นต้น

1.3 Dysmorphic syndromes มีมากมาย แต่ที่มี epilepsy บ่อยมากเสมอ ได้แก่ Fetal alcohol, DiGeorge, Sotos, Borjeson-Forssmann-Lehmann, Angelman, Coffin Lowry, Coffin Siris เป็นต้น

1.4 Neurodegenerative disease ได้แก่ DRPLA, Rett, Neuronal ceroid lipofuscinosis เป็นต้น

2. อาการโรคลมชักที่พบร่วมกับภาวะการเจริญของสมองที่ผิดปกติแต่กำเนิด (epilepsy associated with congenital brain anomalies) วินิจฉัยได้จาก MRI ได้แก่

2.1 Schizencephaly คือมี hemispheric cleft พบว่าเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *EMX2*, *SIX3*, *SHH* และ *COL4A1*

2.2 Holoprosencephaly มีมากกว่าสิบชนิดย่อย และทุกชนิดมีแบบแผนการถ่ายทอดเป็น autosomal dominant โดยพบ sporadic case ได้ด้วย

2.3 Polymicrogyria รวมทั้ง congenital CMV infection

2.4 Neuronal migration defect, pachygyria, and lissencephaly รวมทั้ง Miller-Dieker syndrome, periventricular heterotopia, subcortical band heterotopia, double cortex, และ Warburg syndrome แบบแผนการถ่ายทอดเป็น autosomal dominant, X-linked dominant with male lethality และ X-linked recessive

3. กลุ่มอาการโรคลมชักที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม (hereditary epilepsy syndromes) ซึ่งแต่เดิมจัดเป็นกลุ่ม idiopathic generalized epilepsy แต่ในปัจจุบันพบว่ามีส่วนสาเหตุทางพันธุกรรมในสัดส่วนที่สูงขึ้นทั้งชนิด familial และ sporadic de novo mutation ดังนั้นในการจัดกลุ่มตาม ILAE 2017 จึงเสนอให้ใช้คำว่า genetic generalized epilepsy (GGE) ในกลุ่มนี้มีทั้งชนิดที่ทราบยีนแล้วและชนิดที่ยังไม่ทราบยีนที่แน่นอน และยังมีความสับสนในการแบ่งกลุ่มทางคลินิก ทำให้บางโรคจัดอยู่ในหลายหมวด ในอนาคตเมื่อสามารถแบ่งตามยีนก่อโรคทั้งหมด การแบ่งกลุ่มย่อยนี้น่าจะหมดไป กลุ่มย่อยที่สำคัญได้แก่

3.1 Generalized epilepsy with febrile seizures มีตำแหน่งยีนที่ทราบ 7 ตำแหน่ง และบางชนิดจัดอยู่ใน 3.2 ด้วย

3.2 Early infantile epileptic encephalopathy (EIEE) มีจำนวนชนิดมากกว่า 40 ชนิด โดยมีลักษณะร่วมคือ มีโรคลมชักร่วมกับความผิดปกติของพัฒนาการ ขนาดของศีรษะ ลักษณะสมองฝ่อ

3.3 Childhood absence epilepsy (ECA) มี 6 ชนิดย่อย ตามยีนก่อโรค

3.4 Juvenile absence epilepsy (EJA) มี 2 ชนิดย่อย ตามยีนก่อโรค

3.5 Juvenile myoclonic epilepsy (EJM) มี 10 ชนิดย่อย พบยีนแล้ว 6 ชนิด

3.6 Familial adult myoclonic epilepsy (FAME) มี 7 ชนิดย่อย ตามยีนก่อโรค

3.7 Progressive myoclonic epilepsy (PME) มี 10 ชนิดย่อย ตามยีนก่อโรค

3.8 Benign familial neonatal seizures (BFNS; include myokymia) มี 3 ชนิดย่อยเกิดจากกลุ่มยีน potassium channel *KCNQ2* และ *KCNQ3*

- 3.9 Benign familial infantile seizures (BFIS) มี 5 ชนิดย่อยเกิดจากยีนที่สำคัญคือ SCN2A, SCN8A, PRRT2
- 3.10 Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy (ENFL) มี 5 ชนิดย่อย ตามยีนก่อโรค ได้แก่ ยีน nicotinic acetylcholine receptor และยีน potassium channel KCNT1
- 3.11 Familial temporal lobe epilepsy (ETL) มี 8 ชนิดย่อย ตามยีนก่อโรค
- 3.12 Generalized tonic-clonic epilepsy alone เดิมจัดอยู่ในกลุ่ม idiopathic generalized epilepsy (IGE) มี 10 ชนิดย่อย ค้นพบยีนแล้ว 9 ยีน และมีความซ้ำซ้อนกับยีนก่อลมชักแบบ 3.1

4. โรคลมชักที่เกิดร่วมกับสาเหตุทางพันธุกรรมอื่นๆ ได้แก่ somatic mosaicism

5. โรคลมชักที่ไม่ได้เกิดจากปัจจัยทางพันธุกรรม

ปัจจุบันด้วยการตรวจเทคนิคใหม่ๆ ทำให้ทราบว่าโรคลมชักที่เกิดจากยีนกลายพันธุ์นั้นไม่จำเป็นต้องถ่ายทอดมาจากบิดามารดา แต่พบการกลายพันธุ์ใหม่ (de novo mutation) ได้เสมอ ซึ่งจะทำให้ไม่สามารถวินิจฉัยได้หรือสงสัยได้จากประวัติครอบครัว

### เทคโนโลยีในการตรวจพันธุกรรมของโรคลมชัก [6,7]

ในอดีตการตรวจยีนก่อโรคลมชักทำได้ยากและไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงการรักษาและองค์ความรู้เกี่ยวกับยีนยังมีจำกัด ทำให้การตรวจซับซ้อน มีโอกาสตรวจไม่พบการกลายพันธุ์สูงและราคาแพง ดังนั้นหากการตรวจทางคลินิกบ่งชี้ syndromic epilepsy ที่มีลักษณะชัดเจน การวินิจฉัยทางคลินิกก็เพียงพอ หรือหากมีการตรวจยีนเดี่ยวที่ทำได้ไม่ยากนักและราคาไม่แพง ผู้ป่วยก็มักจะได้รับการตรวจยืนยัน แต่หากไม่มีอาการใดๆ ที่แสดงถึง dysmorphic syndrome เฉพาะ การตรวจจะไม่สามารถทำได้ ในปัจจุบันภายหลังที่มีการคิดค้นเทคโนโลยีการอ่านรหัสพันธุกรรมที่มีประสิทธิภาพสูง (massively parallel or next generation sequencing, NGS) ทำให้ห้องปฏิบัติการสามารถตรวจหาความผิดปกติในยีนจำนวนมากได้พร้อมๆ กันและในเวลาอันสั้น การตรวจหายีนก่อลมชักจึงได้รับอานิสงส์นี้ เกิดการพัฒนาชุดตรวจ (NGS panel) ที่มีความสามารถวิเคราะห์ยีนก่อโรคลมชักเป็นร้อยยีนได้ในปฏิกิริยาเดียวและในราคาที่ถูกลงจนผู้ป่วยและครอบครัวสามารถทำการตรวจได้ แพทย์จึงมีความสะดวกขึ้นในการตัดสินใจส่งตรวจเพื่อยืนยันยีนก่อโรคลมชักแม้ว่าผู้ป่วยจะไม่มีลักษณะทางคลินิกเฉพาะโรคใดๆ

การตรวจด้วยเทคนิค NGS นี้มีข้อควรระวังคือ มีโอกาสที่จะพบยีนก่อโรคสูงก็จริง แต่การเปลี่ยนแปลงที่พบอาจมีความซับซ้อน กล่าวคือ อาจพบลักษณะการกลายพันธุ์ที่ไม่สามารถระบุความสำคัญได้ว่าก่อโรคหรือไม่ (variant of uncertain significance, VUS) อาจพบการกลายพันธุ์ในยีนอื่นที่ไม่เคยมีรายงานก่อลมชักมาก่อน อาจพบยีนก่อโรคพันธุกรรมอื่นที่ได้ตั้งใจตรวจหาและยังไม่มีอาการ หรือ อาจพบการกลายพันธุ์ในยีนมากกว่าหนึ่งยีน หากพบสถานการณ์ดังกล่าวนี้อาจเกิดความยากลำบากในการสรุปผลตรวจหรือผลตรวจไม่แน่นอนได้ จะเห็นชัดว่าเมื่อการตรวจมีทั้งประโยชน์และข้อจำกัด การตรวจพันธุกรรมจึงมิได้เป็นสิ่งที่จำเป็นในผู้ป่วยทุกรายหรือไม่จำเป็นแม้จะมีความสงสัยสูงว่าลมชักนั้นเกิดจากพันธุกรรม

หากจะส่งตรวจทางพันธุศาสตร์ แพทย์ผู้ส่งจะต้องเลือกชนิดของการส่งตรวจ ดังนี้

- หากอาการแสดงเข้ากับ specific genetic syndrome ควรเลือกส่งการตรวจดีเอ็นเอยีนเดี่ยว หรือ specific gene panel ที่จำเพาะกับกลุ่มอาการที่สงสัย
- หากมีเพียงโรคผลึกที่ไม่มีอาการของกลุ่มอาการทางพันธุกรรมอื่นๆ หรือมีโรคผลึกร่วมกับอาการที่พบบ่อยร่วมกัน เช่น mental deficiency ควรเลือกส่งตรวจ target exome NGS panel for epilepsy
- หากมีโรคผลึกร่วมกับอาการอื่นๆ ที่เด่นชัดซึ่งอาจจะไม่เกี่ยวกับโรคผลึก เช่น อาการของระบบอื่นๆ นอกจากระบบประสาท ควรเลือกส่ง whole exome NGS panel
- หากมีผู้ป่วยมากกว่าหนึ่งคนในครอบครัว การส่งตรวจเป็นคู่ (duo) หรือในกรณีสงสัย autosomal recessive การส่งตรวจพ่อแม่ลูก (trio) จะช่วยให้การแปลผลง่ายขึ้นได้ แต่หากมีข้อจำกัดเรื่องค่าใช้จ่าย อาจใช้การตรวจในผู้ป่วยเพียงคนเดียวก่อน หลังจากนั้นจึงตรวจเปรียบเทียบแบบ target testing กับสมาชิกคนอื่นที่เป็นโรคในครอบครัว
- หากโรคผลึกเกิดในเด็กที่มีความผิดปกติแต่กำเนิดหลายชนิด ควรส่งตรวจโครโมโซมด้วยเสมอและในกรณีที่การตรวจโครโมโซมไม่พบความผิดปกติ ในปัจจุบันอาจพิจารณาส่งตรวจโดยวิธีที่ละเอียดขึ้นคือ chromosome microarray or NGS array

### ขั้นตอนการประเมินทางพันธุกรรมในผู้ป่วยลมชัก

กระบวนการประเมินทางพันธุกรรมเริ่มจากกุมารแพทย์และประสาทแพทย์ และในหลายๆ ครั้งไม่จำเป็นต้องทำโดยแพทย์ทางเวชพันธุศาสตร์ เพราะ NGS for epilepsy กำลังจะเข้ามาเป็นการตรวจที่ประสาทแพทย์สั่งตรวจได้เองในเวชปฏิบัติ ต่อเมื่อมีความสงสัยสูงว่าอาจเกิดจากพันธุกรรมและต้องการการยืนยันความผิดปกติของร่างกาย (birth defect or anomaly) หรือต้องการการตรวจที่นอกเหนือไปจาก NGS หรือมีปัญหาในการแปลผลตรวจ NGS จึงควรปรึกษาหรือส่งต่อแพทย์ทางเวชพันธุศาสตร์ ขั้นตอนการประเมินควรประกอบด้วย การเก็บข้อมูล การตรวจประเมินดังนี้

1. ประวัติครอบครัวอย่างละเอียดเพียงพอ ที่เน้น epilepsy, neuromuscular disease, exercise induced dyskinesia, visual/hearing abnormality, diabetes, mental deficiency, และ parental consanguinity (สนับสนุน autosomal recessive disease)
2. ทักษะการตรวจ major and minor anomaly โดยเฉพาะ skin lesion (Café-au lait macules, nevi, angioma, focal dermal hypoplasia, hypomelanosis), hemiatrophy/hemihypertrophy, skull shape abnormality, abnormal head size, รวมทั้ง syndromic pathognomonic signs เช่น self mutilation, hypopigmentation of hair, stereotypic movements เป็นต้น
3. กรณีตรวจพบลักษณะของกลุ่มอาการทางพันธุกรรม หรือสงสัยเพราะมี multiple or pathognomonic anomaly/signs ควรปรึกษาแพทย์ทางพันธุศาสตร์เพื่อยืนยันการวินิจฉัย



4. กรณีสงสัยโรคพันธุกรรมเมตาบอลิก ให้ตรวจหาความผิดปกติว่าเป็นกลุ่มทางคลินิกใด ได้แก่ carbohydrate disorder รวมทั้ง hypoglycemia with or without ketosis, organic acidemia, lactic acidemia and energy defects, aminoacidopathy, storage disorders, หรืออื่นๆ โดยใช้การตรวจทางเมตาบอลิกทั่วไปเพื่อแยกโรค (plasma amino acid analysis, urine organic acid, serum and CSF lactate, blood spot or plasma carnitine/acylcarnitine profile หลังจากนั้นส่งตรวจ confirmatory specific enzyme analysis และหรือ specific or NGS DNA test
5. หากไม่พบอาการแสดงเฉพาะของกลุ่มอาการพันธุกรรม และหรือ ไม่สงสัยโรคพันธุกรรมเมตาบอลิก ให้พิจารณาข้อบ่งชี้ของการตรวจ NGS หรือดีเอ็นเอเฉพาะโรคว่ามีหรือไม่ (ดูหัวข้อต่อไป) หากมีข้อบ่งชี้ให้ส่งตรวจ NGS หรือ specific DNA test ตามแต่กรณี

### ข้อบ่งชี้ในการตรวจพันธุกรรมในผู้ป่วยโรคลมชัก [7]

ในทางปฏิบัติพบว่าการตรวจวินิจฉัยทางพันธุศาสตร์ด้วย NGS หรือการตรวจดีเอ็นเอเฉพาะโรคสำหรับลมชักบางชนิดมีข้อบ่งชี้เรียงตามลำดับความสำคัญเพื่อการตรวจ ดังนี้

1. โรคลมชักที่มีประวัติครอบครัวเข้ากับยีนเดี่ยว (Mendelian inheritance) และเป็นครอบครัวขนาดใหญ่ ทั้งนี้เพื่อจะนำไปสู่การค้นหาผู้ที่อาจจะเสี่ยงต่อโรคแต่ยังไม่มีอาการ
2. โรคลมชักที่มีประวัติครอบครัวเข้ากับยีนเดี่ยว (Mendelian inheritance) และผู้ปกครองยังมีความต้องการมีบุตรเพิ่มเติม ทั้งนี้เพื่อจะได้ทำนายอัตราการเป็นโรคซ้ำในบุตร หรือใช้เทคโนโลยีทางสุติกรรมเพื่อให้หลีกเลี่ยงบุตรที่เป็นโรคอีก
3. โรคลมชักที่เป็นส่วนหนึ่งของโรคหรือกลุ่มอาการทางพันธุกรรม เพราะการวินิจฉัยโรคที่ชัดเจนจะบ่งบอกถึงอาการอื่นที่อาจจะมีร่วม และพยากรณ์โรค
4. โรคลมชักที่สงสัยการกลายพันธุ์ของ SCN1A (Dravet syndrome), SCN2A, SCN8A, GLUT1, pyridoxine responsive epilepsy ซึ่งอาจมีข้อมูลของยากันชักที่ควรเลือกใช้และที่ควรหลีกเลี่ยง หรือการรักษาเฉพาะอื่นๆ (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ตัวอย่างของยีนก่อโรคลมชักที่มีประโยชน์ทางการรักษาและติดตาม [adapted from ref. 6]

| ยีนก่อโรค                     | กลุ่มอาการหรือโรค                                                            | ประโยชน์จากการทราบยีนก่อโรค                                                                |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>SCN1A</i>                  | Dravet syndrome, migrating epilepsy of infancy                               | หลีกเลี่ยง sodium channel blocker<br>เฝ้าระวัง sudden death in infancy [8]                 |
| <i>KCNQ2</i>                  | Benign epilepsy, epileptic encephalopathy                                    | มีข้อมูลว่าการใช้ยาที่ออกฤทธิ์ที่ potassium channel เช่น ezogabine อาจได้ผลมากกว่าชนิดอื่น |
| <i>GLUT1</i>                  | Glucose transporter deficiency                                               | อาจมีการตอบสนองต่อ ketogenic diet<br>ติดตามอาการ gait abnormality                          |
| <i>ALDH7A1</i><br><i>PNPO</i> | Severe early onset epilepsy                                                  | ให้การรักษาเสริมด้วย pyridoxine                                                            |
| <i>PRRT2</i>                  | Paroxysmal kinesigenic dyskinesia, hemiplegic migraine, infantile convulsion | Carbamazepine และ oxcarbazepine อาจจะได้ผลมากกว่ายาอื่น                                    |

5. โรคลมชักรุนแรงและชนิดที่ไม่ตอบสนองต่อยาหลายชนิด ที่ไม่พบสาเหตุที่ชัดเจนภายหลังการตรวจด้วย MRI/MRS และการตรวจเลือดทางเมตาบอลิก ทั้งนี้การตรวจพบสาเหตุทางพันธุกรรมจะช่วยป้องกันการตรวจเพิ่มเติมราคาแพงอื่นๆอย่างเสียเปล่า

6. โรคลมชักที่ไม่มีประวัติครอบครัวและไม่พบสาเหตุใดๆจากการตรวจอื่นๆ การตรวจอาจไม่มีความจำเป็นในกรณีนี้ โดยเฉพาะในครอบครัวขนาดเล็กที่มีสมาชิกน้อย ไม่มีบุตรเพิ่มและลมชักควบคุมได้ดีด้วยยาเพียงหนึ่งหรือสองชนิด

### การประยุกต์ใช้ผลตรวจพันธุกรรมสำหรับโรคลมชัก

เมื่อตรวจพบการเปลี่ยนแปลงของยีนก่อโรคลมชัก ห้องปฏิบัติการจะรายงานการเปลี่ยนแปลงนั้นในรายงานผลการตรวจ โดยมีระดับความมั่นใจว่าเป็นยีนก่อโรค แบ่งได้เป็น 5 ระดับ [9] ดังนี้

- ระดับที่หนึ่ง มั่นใจว่าก่อโรคแน่นอน (pathogenic) เป็นการกลายพันธุ์ที่เคยมีการรายงานมาแล้ว หรือเป็นชนิดที่ทำให้เกิดโปรตีนที่ผิดปกติอย่างชัดเจน เช่น nonsense or splice site mutation การกลายพันธุ์ระดับนี้ให้ความมั่นใจแก่แพทย์ สามารถแจ้งเป็นผลบวกแก่ผู้ป่วยและครอบครัว และใช้ตรวจสมาชิกในครอบครัวที่ยังไม่มีอาการ รวมทั้งใช้ตรวจในบริบทสุติกรรมในอนาคตได้

- ระดับที่สอง น่าจะก่อโรค (likely pathogenic) มักเป็นการกลายพันธุ์ที่ไม่พบมาก่อนหรือพบน้อย แต่ไม่พบในคนปกติ และลักษณะของการเปลี่ยนแปลงน่าจะมีความสำคัญ สามารถใช้ผลบวกนี้ได้คล้ายกับระดับที่หนึ่ง

- ระดับที่สาม ไม่ทราบความสำคัญแน่นอน (variant of uncertain significance) เป็นการกลายพันธุ์ที่ไม่ทราบว่าก่อโรคหรือไม่ ควรแจ้งผลเป็นการพบการเปลี่ยนแปลงของยีนที่ยังไม่ทราบแน่ชัดสัมพันธ์กับโรคลมชักหรือไม่ และแนะนำให้ตรวจสมาชิกในครอบครัวที่มีโรคลมชักเช่นเดียวกันเปรียบเทียบ หรือติดตามข้อมูลเพิ่มเติมของการกลายพันธุ์ชนิดนี้เป็นระยะต่อไปก่อน

- ระดับที่สี่ ไม่น่าจะก่อโรค (likely benign) เป็นการกลายพันธุ์ที่พบในคนปกติอยู่พอสมควร หรือมีลักษณะของ silent mutation หรือเกิดบริเวณที่ยีนมีความหลากหลายสูง ควรแจ้งผู้ป่วยและครอบครัวว่าไม่พบการเปลี่ยนแปลงที่ก่อโรคลมชัก

- ระดับที่ห้า ไม่ก่อโรค (benign) เป็นการเปลี่ยนแปลงแบบความหลากหลายที่ทราบในฐานข้อมูล ไม่เกี่ยวกับการเกิดโรคแน่นอน มีผลเหมือนกับการกลายพันธุ์ระดับที่สี่

การบอกผลการตรวจแก่ผู้ที่ยังไม่มีอาการนั้น พึงระวังว่าผู้ที่มีพันธุกรรมอาจจะไม่เป็นโรคลมชักเพราะโรคไม่ได้แสดงออกเสมอไป (incomplete penetrance) แพทย์จึงต้องทราบรายละเอียดของพันธุศาสตร์ของโรคก่อนให้คำปรึกษาจากผลการตรวจ การตรวจให้ผลลบในบิดาและมารดาโดยตรวจจากเลือด ไม่สามารถที่จะรับรองว่าจะไม่มีบุตรเป็นโรคซ้ำได้อีก แต่ความเสี่ยงจะลดลงมาก เพราะการตรวจไม่สามารถพบการกลายพันธุ์ในบิดามารดาที่เป็น gonadal mosaicism ได้

จะเห็นได้ว่าการแปลผลนั้นมีความซับซ้อนมากกว่าवलธรรมดา ข้อมูลเกี่ยวกับผลเหล่านี้ควรที่จะอธิบายให้ผู้รับการตรวจทราบก่อนที่จะดำเนินการตรวจ เพื่อลดความไม่สบายใจเมื่อทราบผลตรวจ นอกเหนือจากนั้นหากดำเนินการตรวจแบบ whole exome NGS จะมีข้อมูลของยีนที่ไม่เกี่ยวกับลมชักด้วย กรณีเหล่านี้หากมีการกลายพันธุ์ระดับที่หนึ่งหรือสองในยีนอื่นๆ ก็ควรพิจารณาแจ้งผลแก่ผู้รับการตรวจด้วย โดยเฉพาะยีนที่มีการรักษาและติดตามเฉพาะ เช่น ยีนก่อมะเร็งทางพันธุกรรม ยีนก่อโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะและหัวใจล้มเหลว เป็นต้น

## การให้คำปรึกษาแนะนำเกี่ยวกับความเสี่ยงในครอบครัวในกรณีที่ไม่มีทราบยีนก่อโรค

เนื่องจากการตรวจทางพันธุศาสตร์ไม่สามารถและไม่เหมาะสมที่จะดำเนินการได้ในทุกราย ดังนั้นกรณีที่ไม่มีทราบยีนก่อโรคลมชัก คำแนะนำเกี่ยวกับความเสี่ยงต่อการเกิดซ้ำในครอบครัว ใช้หลักการของ empiric risk counseling โดยอาศัยข้อมูลทางระบาดวิทยา ร่วมกับประวัติครอบครัวและผลการประเมินทางพันธุศาสตร์ ดังนี้

- ความเสี่ยงในพี่น้องของผู้ป่วยลมชักแบบ generalized ที่ไม่มีทราบสาเหตุ และวินิจฉัยก่อนอายุ 15 ปี ประมาณร้อยละ 5 [4]
- ความเสี่ยงในพี่น้องของผู้ป่วยลมชักแบบ generalized ที่ไม่มีทราบสาเหตุ และวินิจฉัยหลังอายุ 35 ปี ไม่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ
- ถ้ามีญาติชั้นที่ 1 มากกว่าหนึ่งคนเป็นลมชัก ความเสี่ยงเพิ่มขึ้นกว่าร้อยละ 5 แต่ไม่เกินร้อยละ 10
- ความเสี่ยงของบุตรเมื่อบิดาหรือมารดามีลมชักไม่ว่าชนิดใดประมาณร้อยละ 5-6
- หากมี parental consanguinity และมีบุตรเป็นโรคลมชักหนึ่งคน บุตรคนอื่นๆ อาจมีความเสี่ยงสูงถึงร้อยละ 25 ทั้งนี้ในความจริงมักจะต่ำกว่านี้เนื่องจาก incomplete penetrance

## บทสรุป

โรคลมชักมีสาเหตุทางพันธุกรรมในสัดส่วนที่สูง และอาจจะไม่มีประวัติครอบครัวเลยก็ได้ จำนวนยีนก่อโรคมียากมาย และลักษณะทางคลินิกมีความซับซ้อน ยีนเดี่ยวก่อหลายกลุ่มอาการ และโรคหนึ่งเกิดได้จากหลายยีน ดังนั้นการตรวจทางคลินิกจะไม่สามารถแยกสาเหตุลมชักในผู้ป่วยจำนวนมากได้ หากไม่มีอาการแสดงจำเพาะ การตรวจคลื่นสมอง หรือการตรวจทางห้องปฏิบัติการทั่วไปและภาพรังสีที่ช่วยวินิจฉัยได้แล้ว ในปัจจุบันการตรวจยีนก่อลมชักด้วยเทคนิค NGS อาจจะมีประโยชน์ทั้งในการวินิจฉัยสาเหตุที่ถูกต้อง ลดการตรวจที่ไม่จำเป็น การลดโอกาสเกิดโรคซ้ำในครอบครัว และอาจเปลี่ยนแปลงชนิดของยากันชัก รวมทั้งอาจช่วยบอกโรคร่วมและพยากรณ์โรคลมชักด้วย แต่ถึงกระนั้นการตรวจชนิดนี้ก็มีข้อจำกัดและควรใช้ในบริบทของการให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์ที่เหมาะสมทั้งก่อนและหลังการตรวจเสมอ โดยยึดข้อบ่งชี้ที่ถูกต้องและเลือกชนิดของการตรวจที่เพียงพอแต่ไม่กว้างจนเกินไป



## เอกสารอ้างอิง

1. Berkovic S, Howell RA, Hay DA, Hopper JL. Epilepsies in twins: genetics of the major epilepsy syndromes. *Ann Neurol* 1998, 43:435-445.
2. Peljto AL, Barker-Cummings C, Vasoli VM, Leibson CL, Hauser WA, Buchhalter JR, Ottman R. Familial risk of epilepsy: a population based study. *Brain* 2014, 137:795-805.
3. Scheffer IE, Berkovic SF, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE Classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017, 58(4): 512-521.
4. Hammans SR. Epilepsy. In: Warner TT, Hammans SR. *Practical Guide to Neurogenetics*. Saunders 2008.
5. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD), {12/5/2018}. World Wide Web URL: <https://omim.org/>
6. Poduri A, Sheidley BR, Shostak S, Ottman R. Genetic testing in the epilepsies. *Nat Rev Neurol* 2014, 10(5):293-9.
7. Berkovic SF. Genetics of Epilepsy in Clinical Practice. *Epilepsy Curr* 2015, 15(4):192-6.
8. Brunklaus A, Dorris L, Ellis R, Reavey E, Lee E, Forbes G, et al. The clinical utility of an SCN1A genetic diagnosis in infantile-onset epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2013, 55(2):154-61.
9. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation of Sequence Variants: A Joint Consensus Recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015, 17(5):405-424.

## 15q duplication syndrome

พ.ญ.สุดา จิรสกุลเดช

กุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

### กรณีศึกษา

ผู้ป่วยเด็กชายไทยอายุ 5 ปี เริ่มมีอาการชักตั้งแต่อายุ 2 เดือน ลักษณะตัวงอเข้าหาลำตัว เกร็งแขนขา 2 ข้าง เป็นช่วงตื่นนอน นาน 30 วินาทีถึง 1 นาที มีอาการ 5-10 ครั้งต่อวัน ได้รับการรักษาด้วยยา sodium valproate 40 mg/kg/day หยุดยาไปเนื่องจากมีปัญหา elevated liver enzyme หลังจากนั้นได้ยา topiramate, phenobarbital และ clonazepam ยังมีอาการชักอยู่จึงส่งตัวมารับการรักษาต่อ

ประวัติอดีต: ปฏิเสธโรคประจำตัวอื่น

ประวัติครอบครัว: มารดาหูไม่ได้ยินสองข้าง (sensory neural hearing loss) ปฏิเสธโรคลมชักและพัฒนาการช้าในครอบครัว

ประวัติคลอด: บุตรคนที่ 1/1 ครบกำหนด ผ่าคลอดเนื่องจาก unfavorable cervix น้ำหนักแรกคลอด 2,930 กรัม Apgar score 9,10 head circumference 35 cm (P75-90) ผู้ป่วยได้รับการส่องไฟเป็นเวลา 2 วันและได้รับยาฆ่าเชื้อเป็นเวลา 7 วันเนื่องจากสงสัยภาวะ sepsis

พัฒนาการ: เริ่มคอแข็ง 6-7 เดือน พลิกคว่ำ 7 เดือน ยังนั่งเองไม่ได้ ไม่คว่ำของ ไม่ส่งเสียง ไม่หันตามเสียง เคยได้รับการตรวจ ABR ผลปกติ

### ตรวจร่างกาย (ที่อายุ 10 เดือน)

General appearance: no overt dysmorphic feature

Body weight was 8.9 Kg (P25-50), head circumference 44 cm (P50)

Vital sign BT 37.2 c, pulse rate 128/min, BP 104/67 mmHg, RR 40/min

Skin: no rash, no birthmark, no hypo-hyperpigmentation

CVS: normal S1S2, no murmur

RS: no dyspnea or tachypnea, normal breath sound

Abdomen: soft, no distension, no organomegaly

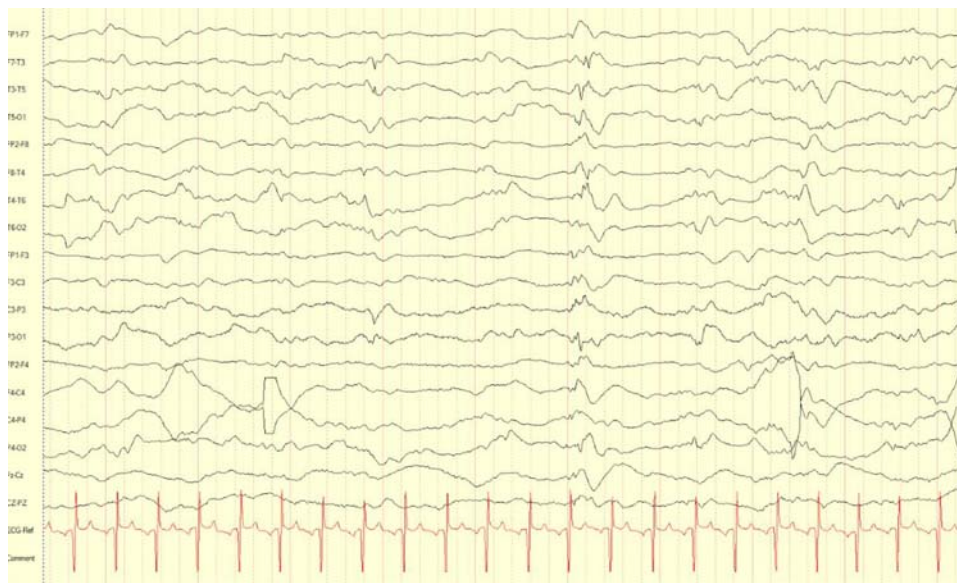
Extremities: no deformity

Neurological examination: active, no eye contact, not follow, not track, pupils 2 mm reactive to light bilaterally, no limitation of extraocular movement, no facial asymmetry

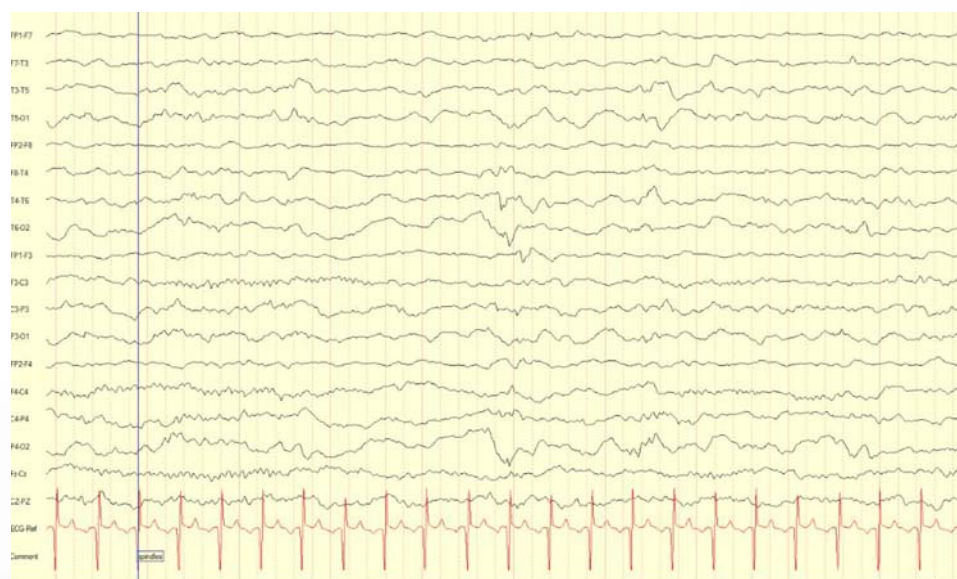
Motor: unable to sit or grasp object, generalized hypotonic, axial and truncal hypotonia, head lag, move all 4 extremities equally

Deep tendon reflex 3+

ผู้ป่วยได้รับการตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง (EEG) ที่อายุ 5 เดือนพบว่า มี generalized background slowing, high amplitude spike waves ที่ P4 T4 T3 และ T5 โดยพบทุก 5 วินาทีตลอดช่วง recording พบมี generalized polyspikes followed by EEG decrement during sleep correlate with arms contraction or left hand clonic movement ไม่พบมี hypsarrhythmia pattern (ภาพที่ 1,2,3) ผลการตรวจคลื่นไฟฟ้าสมองติดตามหลายครั้งพบว่า มี multifocal epileptiform discharges และ electro-clinical seizures video EEG monitoring ครั้งสุดท้ายที่อายุ 3 ปี 5 เดือน พบมี diffuse background delta-theta slowing และมี abundant multifocal epileptiform discharges พบบ่อยโดยเฉพาะที่ left posterior quadrant มี multiple epileptic spasms และ cluster of spasms โดยพบมี high voltage delta with or without overriding beta followed by electro-decrement ขณะที่ มี clinical spasm โดยที่บาง events พบร่วมกับมี right arm tonic extension



ภาพที่ 1 ตัวอย่างคลื่นไฟฟ้าสมองขณะตื่นอายุ 5 เดือน (interictal)



ภาพที่ 2 ตัวอย่างคลื่นไฟฟ้าสมองขณะหลับอายุ 5 เดือน (interictal)

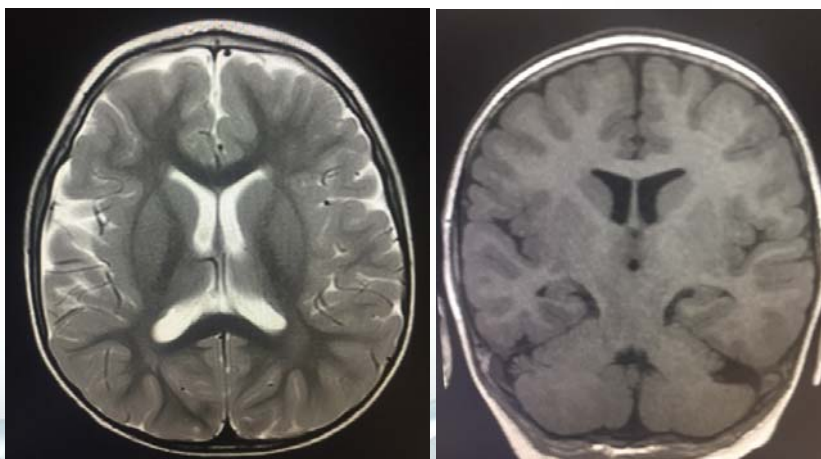




ภาพที่ 3 คลื่นไฟฟ้าสมองขณะอายุ 5 เดือนขณะมีอาการชัก (ictal)

อาการชักของผู้ป่วยยังควบคุมไม่ได้แม้ได้รับยากันชักหลายตัวรวมถึง sodium valproate, phenobarbital, clonazepam, topiramate, vigabatrin, levetiracetam, lamotrigine และ zonisamide ผู้ป่วยไม่มีการตอบสนองต่อ intravenous pyridoxine 100 mg สองครั้ง, oral pyridoxal 5-phosphate 50 mg และ folinic acid 15 mg daily, pyridoxine 100 mg 2 ครั้งต่อวัน แต่ผู้ป่วยรายนี้มีการตอบสนองที่ดีต่อ clonazepam โดยมีจำนวนการชักลดลงอย่างชัดเจน

การตรวจหาสาเหตุเพิ่มเติมได้แก่ electrolytes, liver function test และ plasma organic acid ผลปกติ serum ammonia 78 microgram/dL. urine organic acid พบมี high amount of beta-hydroxybutyric acid น่าจะเป็นจากketosis state ผล arterial lactate สูง 3.7 mM/L (0.5-2.2) ผลการตรวจ lactate ในน้ำไขสันหลังปกติ 1.2 mM/L (0.5-2.2) muscle biopsy ไม่พบมี ragged red fiber, Type II slightly smaller than type I โดยที่ไม่พบมีความผิดปกติอย่างอื่น ผลการตรวจ brain magnetic resonance image ที่อายุ 3 ปี (ภาพที่ 4) ไม่พบมีความผิดปกติยกเว้นมี diffuse brain atrophy โดยเฉพาะที่ bilateral frontal และ anterior temporal lobe



ภาพที่ 4 MRI brain 2/12/2558



การตรวจตาและการตรวจการได้ยินด้วย auditory brainstem response (ABR) พบว่าปกติ ผลการตรวจโครโมโซมพบว่าเป็น 47,XY,+mar karyotype (ภาพที่ 5) ผลการตรวจโครโมโซมของบิดาและมารดาปกติ



ภาพที่ 5 การตรวจโครโมโซมเป็น male karyotype และพบมี marker chromosome

ผู้ป่วยได้รับการตรวจ SNP array base analysis และพบมี 10.54 Mb duplication ที่ long arm ของ chromosome ที่ bands 15q11.1q13.2 from nucleotide 20,071,673 - 30,611,102 encompassing Prader-Willi/Angelman critical region (PWACR) SNP array ยังพบมี 618.82 Kb duplication ที่ long arm of chromosome 15 ที่ band 15q13.3 which included exon 1-3 of CHRNA7 gene

ขณะนี้ผู้ป่วยอายุ 5 ปี มีพัฒนาการล่าช้ามาก มี severe hypotonia ไม่สามารถนั่งได้ ไม่มองตาม ส่งเสียงไม่เป็นคำ ยังมีอาการชักสั้นๆ ตอบสนองดีต่อ clonazepam ผู้ป่วยได้รับการเจาะคอ และ percutaneous endoscopic gastrostomy เนื่องจากมีปัญหาด้านการกลืน

## บทวิจารณ์

ในผู้ป่วยที่มี epileptic spasm มักเริ่มมีอาการชักในช่วงอายุก่อนขวบปีแรกโดยเฉพาะระหว่าง 3 เดือนและ 10 เดือน โดยมักมีอาการหลังตื่นใหม่ๆ อาการชักเป็นชุดๆ คล้ายสะดุ้ง และเด็กอาจมีอาการร้องร่วมด้วย ทำให้อาการคล้ายกับใน colic หรือ gastroesophageal reflux แต่ต่อมาเด็กพบมีพัฒนาการถดถอยร่วมด้วย ดังนั้นควรจะต้องคำนึงถึงโรคกลุ่มนี้เพื่อให้ได้การตรวจวินิจฉัยและเริ่มรักษาอย่างรวดเร็ว สาเหตุในกลุ่มของ symptomatic ได้จากหลายสาเหตุ เช่น ความผิดปกติในโครงสร้างของสมอง ภาวะขาดออกซิเจน โรคทาง metabolic disease โรคหลอดเลือดสมอง neuro-cutaneous syndrome โดยเฉพาะ tuberous sclerosis โรคทางพันธุกรรมเช่น chromosome

abnormality และ genetic mutations ที่สามารถตรวจได้มากขึ้นในปัจจุบัน ดังนั้นในผู้ป่วยที่พบว่า epileptic spasm มีความจำเป็นต้องได้รับการตรวจหาสาเหตุ เช่น การตรวจทาง metabolic disorder การถ่ายภาพสมอง การตรวจทางพันธุกรรม เช่น chromosome study, array-CGH, target single gene testing, epilepsy gene panel, fluorescence in situ hybridization (FISH), whole exome sequencing หรือ mitochondrial genome panel

Wirrell และคณะได้ทำการตรวจทางพันธุกรรมในผู้ป่วย 112 รายที่มี epileptic spasm และพบความผิดปกติร้อยละ 23.5 โดยที่ไม่พบมีสาเหตุชัดเจนหลังจากได้ตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมรวมถึงถ่ายคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าสมอง โดยพบว่ามี variant of unknown significance ร้อยละ 14.8 (1). การศึกษาระยะหลังนี้พบว่ามียีนหลายยีนที่เกี่ยวข้องกับ epileptic spasms เช่น ARX, TSC1 and TSC2, cyclin-dependent kinase-like 5 (CDKL5) (2,3), FOXP2, GRIN1, GRIN2A, MEF2C, SPTAN1, STXP1, sodium channel protein type 1 subunit alpha (SCN1A), sodium channel protein type 2 subunit alpha (SCN2A), huntingtin interacting protein 1 (HIP1), gamma-aminobutyric acid receptor subunit beta 3 (GABRB3) (4,5) และ membrane associated guanylate kinase inverted 2 (MAGI2) (6) ความผิดปกติทางโครโมโซมที่พบร่วมกับ epileptic spasms เช่น trisomy 21 (Down syndrome), deletion 1p36 syndrome, deletion 7q11.23 (Williams syndrome plus), tetrasomy 12p (Pallister-Killian syndrome), deletion 17p13 (Miller-Dieker syndrome) (5,7,8) และ maternal duplication 15q11q13 (duplication 15 q syndrome)

ในผู้ป่วยรายนี้ chromosome study พบว่ามี marker chromosome of unknown origin ซึ่ง marker chromosome ที่พบโดยทั่วไปอาจมี inactive gene หรือ active abnormal genetic part ที่อาจเกี่ยวข้องกับ ความผิดปกติของผู้ป่วย และ marker chromosome นี้ อาจเกิดขึ้นเอง sporadically หรือมาจากพ่อแม่ได้ การตรวจ chromosome study ของทั้งบิดาและมารดาพบว่าปกติ การตรวจขั้นต่อไปอาจเป็น Fluorescence in situ hybridization (FISH) หรือ array-CGH เพื่อช่วยบอกถึงตำแหน่งของ supernumerary chromosome และ extent ของ duplication โดยในผู้ป่วยรายนี้ได้รับการตรวจ array-CGH และพบว่ามี 10.54 Mb duplication บน long arm of chromosome 15 within bands 15q11.1q13.2 นอกจากนี้ยังตรวจพบว่ามี 618.82 Kb duplication บน long arm of chromosome 15 within band 15q13.3 ซึ่งรวมถึง exon 1-3 of CHRNA7 gene พบว่า CHRNA7 encoded alpha 7 subunit of nicotinic acetylcholine receptor สัมพันธ์กับ neuropsychiatric disorder แต่ pathologic significance ในผู้ป่วยรายนี้ยังไม่เป็นที่ทราบชัดเจน

## 15q duplication syndrome

15q duplication เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการ hypotonia, motor delay, intellectual disability, autistic spectrum disorder และ epilepsy ซึ่งพบได้มากกว่า 50% ของผู้ป่วยโดยเฉพาะ epileptic spasm โดยความชุกของโรคไม่ทราบแน่นอน แต่อาจสูงถึง 1:5000 (9)

ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ 15q duplication เกิดจาก maternal isodicentric 15q11q13 supernumerary chromosome ซึ่งจะพบมี 2 extra copy ของ 15q11.2-q13.1 โดยพบมีประมาณร้อยละ 80 และที่เหลือประมาณร้อยละ 20 เป็นผลมาจาก maternal 15q11q13 interstitial duplication ซึ่งจะพบมี 1 extra copy ของ 15q11.2-q13.1 โดยที่ผู้ป่วยกลุ่มแรกจะมีอาการรุนแรงมากกว่า นอกจากนี้ในผู้ป่วย 15q duplication การวินิจฉัยทำได้โดยการพบมีอย่างน้อยหนึ่ง extra maternally derived copy ของบริเวณ Prader-Willi/Angelman critical region (PWACR) ประมาณ 5 Mb ในบริเวณ chromosome 15q11.2-13.1

อาการ hypotonia จะพบร่วมกับ feeding difficulty และ gross motor delay ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะสามารถเดินได้หลังจากอายุสองถึงสามปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะพบมี ataxic gait และมีความผิดปกติทั้ง fine motor และ gross motor skill ผู้ป่วยจะมี global developmental delay โดยมีความผิดปกติด้านสติปัญญาและด้านภาษาในระดับปานกลางถึงรุนแรง เหมือนเช่นในผู้ป่วยรายนี้ (10-12) โดยที่ความรุนแรงจะพบได้น้อยกว่าในกลุ่มที่เป็น maternal 15q11q13 interstitial duplication เทียบกับกลุ่มที่เป็น maternal isodicentric 15q11q13 supernumerary chromosome

อาการชักโดยมากมักจะมีอาการชักหลายแบบรวมถึง epileptic spasm, generalized tonic-clonic, focal, atonic, absence, atypical absence และ myoclonic seizure (13-14) อาการชักมักเริ่มระหว่างอายุ 6 เดือนและ 9 ปี ผู้ป่วย idic15 duplication มักมี epileptic spasm ที่คุมได้ยากและการชักมักเปลี่ยนไปเป็น Lennox-Gastaut syndrome และอาการชักแบบอื่นๆที่อาจควบคุมได้ยาก โดยพบได้มากถึงร้อยละ 40 ของผู้ป่วยที่มีอาการชักแบบ epileptic spasm และในกลุ่มนี้ร้อยละ 90 จะมีอาการชักรูปแบบอื่น โดยที่ผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่อาจมีอาการชักเป็นแบบ focal seizure อย่างเดียวได้ สำหรับผู้ป่วยที่เป็น 15q11q13 interstitial duplication จะพบภาวะชักได้น้อยกว่า

มีรายงานว่าผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางคลื่นไฟฟ้าสมองและภาพถ่ายแม่เหล็กไฟฟ้าสมองแม้จะไม่พบมีอาการชักให้เห็น (14) การรักษาภาวะชักโดยมากมักตอบสนองต่อ broad spectrum anticonvulsants เช่น sodium valproate, rufinamide, zonisamide และ lamotrigine แต่ยา carbamazepine และ oxcarbazepine ก็ใช้ได้ผล บ่งชี้ว่าการชักน่าจะเป็นลักษณะ multifocal seizure มากกว่าจะเป็นแบบ generalize seizure โดยที่ยาในกลุ่ม benzodiazepine มักใช้ไม่ค่อยได้ผลโดยอาจอธิบายได้จากมีความผิดปกติของ GABAergic transmission จาก duplication ของ cluster ของ GABA $\beta$ 3 receptor gene ใน 15q11.2-13 region (13)

อาการอื่นๆที่พบร่วมได้ เช่น mild to moderate dysmorphic feature เช่น upturned nose, flattened nasal bridge, anteverted nostrils, long philtrum, epicanthal fold, downslanting palpable fissures, micrognathia, low set ears, flat occiput, low forehead, high arch-palate, full lips (15-19) นอกจากนี้อาจพบมีพฤติกรรมผิดปกติ เช่น hyperactivity, anxiety และ emotional lability (14-16,20) อาจพบว่ามี psychosis และ sudden unexplained death ร่วมด้วยได้แต่พบได้น้อย (21-22) โดยในกลุ่มนี้การเสียชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้มักจะเกิดขณะนอนหลับและส่วนมากมักพบในวัยรุ่นและผู้ใหญ่ตอนต้นที่มีภาวะชัก

การรักษาจะเน้นเป็น multidisciplinary team เพื่อประเมินเด็กในด้านพัฒนาการช้าทางด้านการเคลื่อนไหวและภาษา และให้ supportive care ทาง occupational therapy, physical therapy, behavioral therapy, psychotropic medications และการให้ยากันชักเพื่อควบคุมภาวะชัก

## บทสรุป

ผู้ป่วยที่เป็นโรคลมชักควรได้รับการหาสาเหตุโดยเฉพาะผู้ป่วยที่เป็น epileptic spasm มีสาเหตุได้จากหลายสาเหตุดังกล่าว อาจพิจารณาการตรวจทาง metabolic การถ่ายภาพสมอง การตรวจทางพันธุกรรม เช่น chromosome study, array-CGH, target single gene testing, epilepsy gene panel, fluorescence in situ hybridization (FISH), whole exome sequencing หรือ mitochondrial genome panel ขึ้นอยู่กับโรคที่คิดถึงในผู้ป่วยแต่ละราย

ผู้ป่วยตัวอย่างตรวจหาสาเหตุของ epileptic spasm พบว่าเป็นจากสาเหตุทางพันธุกรรม โดยที่ 15q duplication syndrome เป็นสาเหตุทางพันธุกรรมกลุ่มอาการหนึ่งแม้พบได้น้อยแต่พบว่ามี epileptic spasm ร่วมด้วย และอาจต้องคิดถึงในผู้ป่วยที่มีอาการ moderate to severe hypotonia, motor delay, intellectual disability, autistic spectrum disorder และ epilepsy โดยเฉพาะ epileptic spasm ผู้ป่วยรายนี้ตรวจโครโมโซมเบื้องต้นพบมี marker chromosome ซึ่งนำไปสู่การตรวจ array-CGH analysis ทำให้ได้การวินิจฉัยโรคในผู้ป่วย การตรวจโครโมโซมเบื้องต้นในผู้ป่วยที่สงสัยโรคที่มีเหตุทางพันธุกรรมจึงยังมีความสำคัญ ควรพิจารณาการตรวจ array-CGH หรือตรวจ FISH เพื่อให้ได้การวินิจฉัยโรคในผู้ป่วยที่เป็น epileptic spasm, developmental delay และพบว่ามี unidentified location of marker chromosome

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณอาจารย์ทนาย ทิสุดจิต, คณาจารย์หน่วยพันธุศาสตร์ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และคณาจารย์หน่วยพันธุศาสตร์ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี



## References

1. Wirrell EC, Shellhaas RA, Joshi C, Keator C, Kumar S, Mitchell WG, et al. How should children with West syndrome be efficiently and accurately investigated? Results from the National Infantile Spasms Consortium. *Epilepsia*. 2015; 56:617–25.
2. Kato M, Das S, Petras K, Sawaishi Y, Dobyns WB. Polyalanine expansion of ARX associated with cryptogenic West syndrome. *Neurology*. 2003;61:267–76.
3. Wallerstein R, Sugalski R, Cohn L, Jawetz R, Friez M. Expansion of the ARX spectrum. *Clin Neurol Neurosurg*. 2008; 110:631–4.
4. Shields WD. Infantile spasms: little seizures. BIG consequences. *Epilepsy Curr*. 2006;6:63–9.
5. Go CY, Mackay MT, Weiss SK, Stephens D, Adams-Webber T, Ashwal S, et al. Evidenced-based guideline update: medical treatment of infantile spasms. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2012;78:1974–80.
6. Marshall CR, Young EJ, Pani AM, Freckmann ML, Lacassie Y, Howald C, et al. Infantile spasms is associated with deletion of the MAGI2 gene on chromosome 7q11.23-q21.11. *Am J Hum Genet*. 2008;83:106–11.
7. Sanmaneechai O, Sogawa Y, Silver W, Ballaban-Gil K, Moshe`SL, Shinnar S. Treatment outcomes of West syndrome in infants with Down syndrome. *Pediatr Neurol*. 2013;48:42–7.
8. Sánchez-Carpintero R, McLellan A, Parmeggiani L, Cockwell AE, Ellis RJ, Cross JH, et al. Pallister-Killian syndrome: an unusual cause of epileptic spasms. *Dev Med Child Neurol*. 2005;47(11):776–9.
9. Kirov G, Rees E, Walters JTR, Escott-Price V, Georgieva L, Richards AL, et al. The penetrance of copy number variations for schizophrenia and developmental delay. *Biol Psychiatry*. 2014;75:378–85.
10. Grammatico P, Di Rosa C, Roccella M, Falcolini M, Pelliccia A, Roccella F et al. Inv dup(15): contribution to the clinical definition of phenotype. *Clin Genet*. 1994;46:233–7.
11. Borgatti R, Piccinelli P, Passoni D, Dalprà L, Miozzo M, Micheli R, et al. Relationship between clinical and genetic features in "inverted duplicated chromosome 15" patients. *Pediatr Neurol*. 2001;24:111–6.
12. Hogart A, Wu D, LaSalle JM, Schanen NC. The comorbidity of autism with the genomic disorders of chromosome 15q11.2-q13. *Neurobiol Dis*. 2010;38:181–91.
13. Conant KD, Finucane B, Cleary N, Martin A, Muss C, Delany M, et al. A survey of seizures and current treatments in 15q duplication syndrome. *Epilepsia*. 2014;55(3):396–402.
14. Al Ageeli E, Drunat S, Delanoë C, Perrin L, Baumann C, Capri Y, et al. Duplication of the 15q11-q13 region: clinical and genetic study of 30 new cases. *Eur J Med Genet*. 2014;57(1):5–14.
15. Battaglia A, Gurrieri F, Bertini E, Bellacosa A, Pomponi MG, Paravatou-Petsotas M, et al. The inv dup(15) syndrome: a clinically recognizable syndrome with altered behavior, mental retardation and epilepsy. *Neurology*. 1997; 48:1081–6.
16. Wolpert CM, Menold MM, Bass MP, Qumsiyeh MB, Donnelly SL, Ravan SA, Vance JM, Gilbert JR, Abramson RK, Wright HH, Cuccaro ML, Pericak-Vance MA. Three probands with autistic disorder and isodicentric chromosome 15. *Am J Med Genet*. 2000;96:365–72.

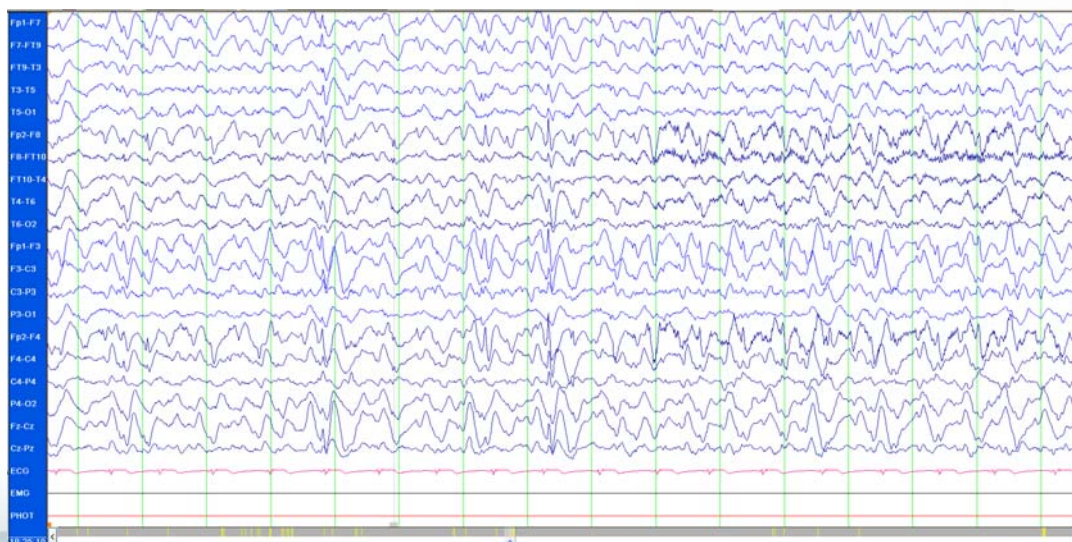
17. Orrico A, Zollino M, Galli L, Buoni S, Marangi G, Sorrentino V. Late-onset Lennox-Gastaut syndrome in a patient with 15q11.2-q13.1 duplication. *Am J Med Genet A*. 2009;149A:1033–5.
18. Hogart A, Wu D, LaSalle JM, Schanen NC. The comorbidity of autism with the genomic disorders of chromosome 15q11.2-q13. *Neurobiol Dis*. 2010;38:181–91.
19. Urraca N, Cleary J, Brewer V, Pivnick EK, McVicar K, Thibert RL, Schanen NC, Esmer C, Lamport D, Reiter LT. The interstitial duplication 15q11.2-q13 syndrome includes autism, mild facial anomalies and a characteristic EEG signature. *Autism Res*. 2013;6:268–79.
20. Piard J, Philippe C, Marvier M, Beneteau C, Roth V, Valduga M, Béri M, Bonnet C, Grégoire MJ, Jonveaux P, Leheup B. Clinical and molecular characterization of a large family with an interstitial 15q11q13 duplication. *Am J Med Genet A*. 2010;152A:1933–41.
21. Devinsky O. Sudden, unexpected death in epilepsy. *N Engl J Med*. 2011;365:1801–11.
22. Wegiel J, Schanen NC, Cook EH, Sigman M, Brown WT, Kuchna I. et al. Differences between the pattern of developmental abnormalities in autism associated with duplications 15q11.2-q13 and idiopathic autism. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2012;71:382–97.

พ.ญ. กาญจนา อันวงศ์

กรณีศึกษา

ผู้ป่วยชายอายุ 16 ปี ถนัดขวา ภูมิลำเนาปากีสถาน จบการศึกษาระดับประถม ไม่ประกอบอาชีพ เริ่มมีอาการชักเมื่ออายุ 13 ปี อาการชักจากประวัติจะเริ่มจากไม่มีอาการนำ จากนั้นตามด้วยหน้าส่าย และจบด้วยอาการชักกระตุกทั้งตัว มีอาการชักเกือบทุกวัน มักเป็นเวลากลางคืน ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยากันชักหลายชนิดที่สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาตินี้ แต่อาการชักไม่หายประกอบกับอายุมากขึ้น 15 ปี จึงได้รับการส่งตัวมายังสถาบันประสาทวิทยา เมื่ออายุ 17 ปี ผู้ป่วยมีประวัติถูกทำร้ายร่างกายเป็นผลให้เกิดการบาดเจ็บที่ศีรษะรุนแรงจนหมดสติไป ครอบครัวปฏิเสธประวัติเสี่ยงต่อโรคลมชักอื่นๆ ตรวจร่างกายไม่พบความผิดปกติทางกายภาพ

หลังจากตรวจติดตามการรักษาแบบผู้ป่วยนอกเป็นระยะเวลาหนึ่ง โดยปรับเปลี่ยนยากันชักหลายชนิดทั้งรุ่นเก่าและรุ่นใหม่พบว่า อาการชักไม่ดีขึ้น ครอบครัวเริ่มบ่นว่าผู้ป่วยมีอาการหวาดกลัวเกินกว่าเหตุ และบางครั้งมีอาการรุนแรงจนทำร้ายคนในครอบครัว เช่น บีบคอพี่สาว ผู้ป่วยได้รับการรับไว้เป็นผู้ป่วยในเพื่อประเมินอาการชักใน epilepsy monitoring unit และพบว่าผู้ป่วยมี posterior dominant rhythms ค่อนข้างช้าที่ 7 Hz พบ focal epileptiform discharges โดยกว่าร้อยละ 80 พบที่ frontal ทั้งสองข้าง (รูปที่ 1.1 และ 1.2) ที่เหลืออยู่ที่ fronto-temporal ทั้งสองข้าง (รูปที่ 2) เช่นกัน ในเวลาหลังพบ epileptiform discharges ช้างต้น ปรากฏต่อเนื่องเกือบตลอดเวลา







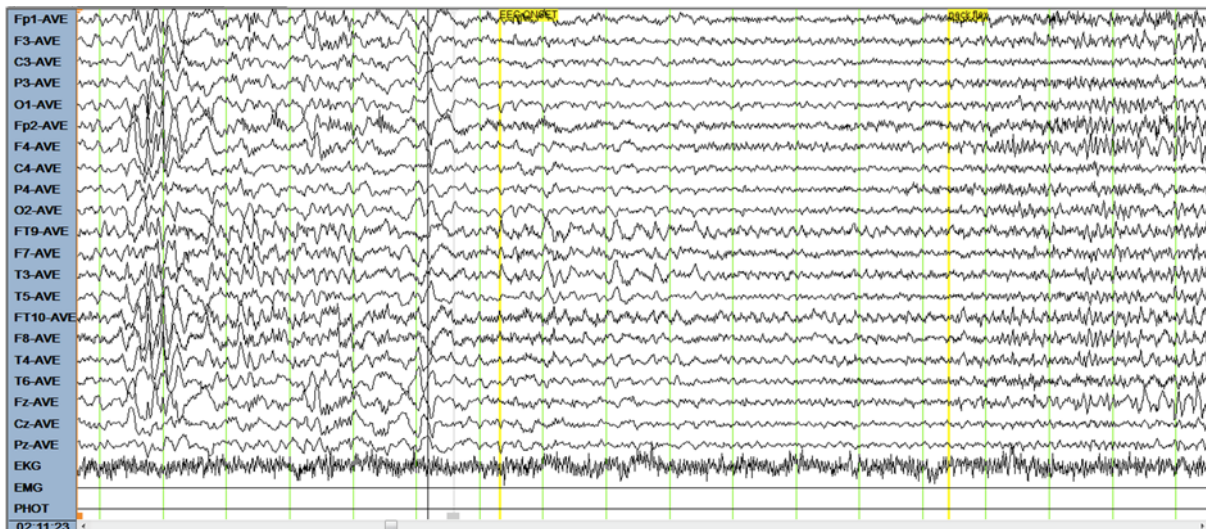
รูปที่ 1.2



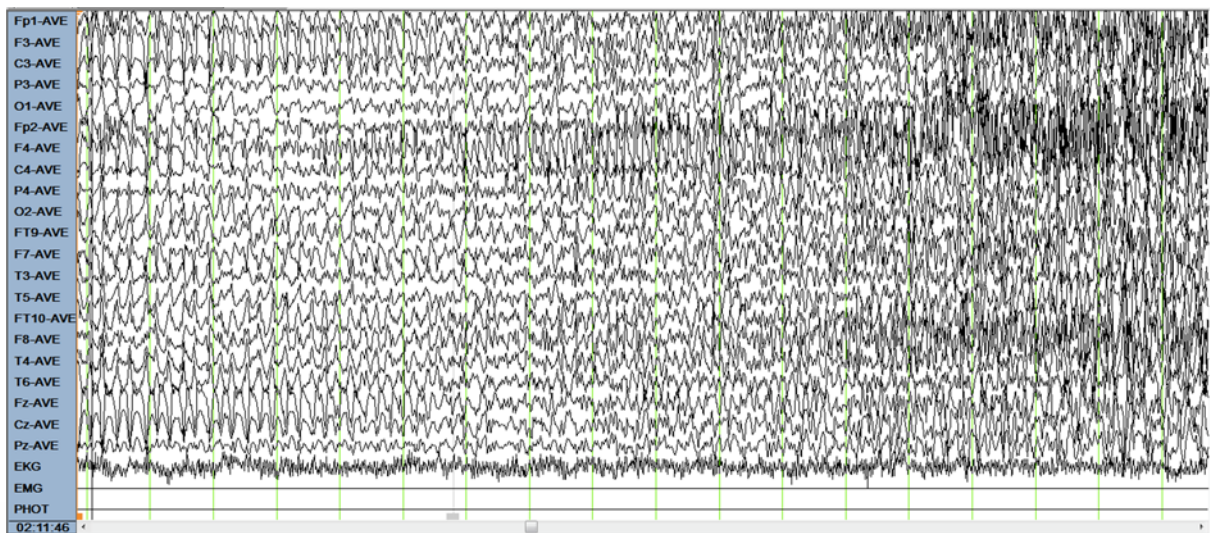
รูปที่ 2



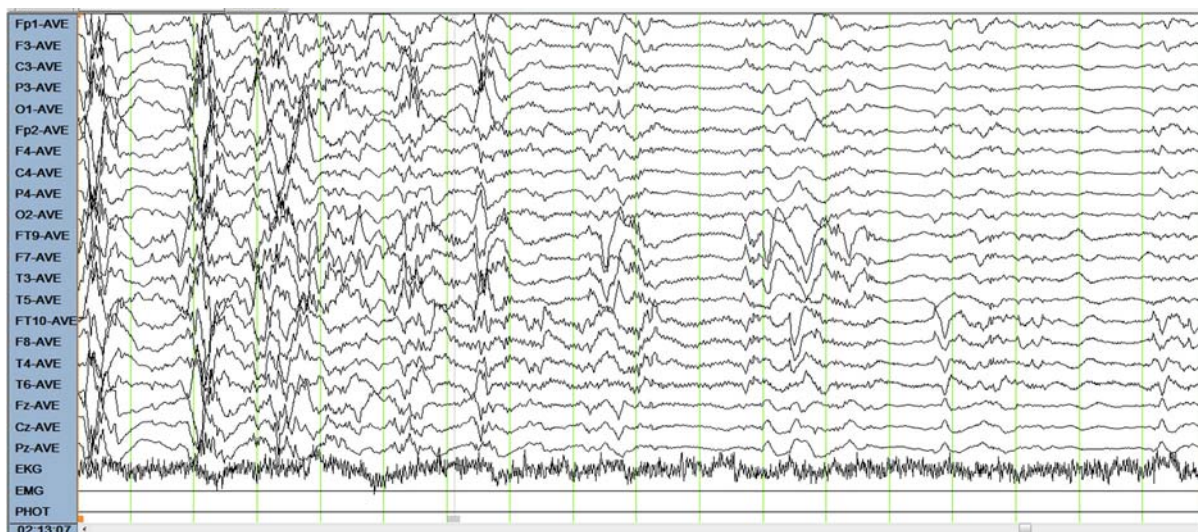
อาการชักจากวิดีโอประกอบด้วย ผู้ป่วยล้มตาคืน มีตาเหลือกขึ้นด้านบน ตามด้วยแขนกระตุกเด่นทางด้านขวา จากนั้นมีอาการเกร็งและกระตุกทั้งตัว อาการชักนานประมาณ 3-6 นาที แขนซ้ายหยุดกระตุกเป็นที่สุดท้าย จากนั้นผู้ป่วยมีอาการสับสนอีก 10 นาที EEG ขณะชักเริ่มจาก arrhythmic delta-alpha activity ที่ fronto-temporal ทั้งสองข้าง เด่นที่ข้างซ้าย (รูปที่ 3.1) ตามด้วย diffuse background attenuation และ diffuse rhythmic fast activity เด่นที่ frontal ทั้งสองข้าง จากนั้น EEG seizures ก็เห็นกระจายไปทั้งสองข้างของสมอง (รูปที่ 3.2) หลังชักพบ postictal slowing ที่บริเวณ fronto-temporal ทั้งสองข้าง เด่นที่ข้างซ้าย (รูปที่ 3.3)



รูปที่ 3.1



รูปที่ 3.2



รูปที่ 3.3

เนื่องจากผู้ป่วยมีข้อมูลจาก video-EEG ที่บ่งชี้ถึง focality ประกอบกับมีภาวะ drug resistance ผลการตรวจจึงถูกไปอภิปรายใน presurgical case conference ผลอภิปรายใน multidisciplinary team สรุปว่าผู้ป่วยมีภาวะ childhood onset intractable frontal lobe epilepsy ร่วมกับภาวะ multiple behavioral problems, mild cognitive impairment และ learning disability จึงคิดถึงภาวะ ring chromosome 20 ควรส่งตรวจเลือดและผิวหนัง ส่วนการรักษารายนี้คงไม่ใช่ surgical candidate เนื่องจากผลต่างๆ ที่ concordant กัน vagus nerve stimulation อาจได้ผลลดความถี่ชักได้ในบางราย ผลการตรวจยีน ในรายนี้พบมี ring chromosome 20 จริง เนื่องจากผู้ป่วยและครอบครัวได้รับอนุญาตให้ลี้ภัยไปยังประเทศที่สาม จึงขอไปรับการรักษายังประเทศดังกล่าวต่อไป

Ring chromosome 20 (R20) เป็นโรคที่พบได้ยาก การวินิจฉัยอาศัยข้อมูลทางคลินิกเป็นหลักได้แก่ refractory seizures with frontal lobe semiology, recurrent nonconvulsive status epilepticus และ characteristic EEG alterations (brief frontal epileptic discharges and long-lasting high-voltage slow waves) อย่างไรก็ตามลักษณะ triad ดังกล่าวมี specificity เพียงร้อยละ 60-80 แต่ sensitivity ถึง 100 เปอร์เซ็นต์ (1) สำหรับภาวะอื่นๆ ที่อาจมีลักษณะทางคลินิกตาม triad นี้ ได้แก่ frontal lobe dysplasia, Lennox-Gastaut syndrome, Dravet syndrome, continuous spike-waves during slow wave sleep syndrome (CSWS) และ ring chromosome 10

ลักษณะอื่นๆ ที่อาจช่วยแยกโรค เช่นถ้าเป็นโรค Dravet syndrome onset มักเกิดขึ้นในขวบปีแรก มี hyperthermia-induced seizures ใน Lennox-Gastaut syndrome มักพบมี atonic seizures และในผู้ป่วย ring chromosome 10 มักพบ delayed growth หรือ genital alteration ร่วมด้วย

ส่วนใน R20 ลักษณะทางคลินิกนอกเหนือ triad ที่ช่วยในการวินิจฉัย เช่น onset พบในช่วงอายุ 2 ถึง 21 ปี (2) การมี ictal fear และ terrifying hallucinations (3) และ rhythmic theta activity pattern ที่ไม่ตอบสนองต่อ eye opening (4) อย่างไรก็ตาม R20 มีบางส่วนที่ตอบสนองกับ combination ของยากันชักทั้งเก่าและใหม่ ketogenic diet และ vagus nerve stimulation (1)

## References

1. Gago-Veiga AB, Toledano R, Garcia-Morales I, Perez-limenez MA, Berner J, Gil-Nagel A. Specificity of electroclinical features in the diagnosis of ring chromosome 20. *Epilepsy & Behav* 2018;80:215–220.
2. Canevini MP, Sgro V, Zuffardi O, Canger R, Carrozzo R, Rossi E, et al. Chromosome 20 ring: a chromosomal disorder associated with a particular electroclinical pattern. *Epilepsia* 1998; 39:942–51.
3. Vignoli A, Bisulli F, Darra F, Mastrangelo M, Barb C, Giordano L, et al. Epilepsy in ring chromosome 20 syndrome. *Epilepsy Res* 2016;128:83–93.
4. Avanzini P, Vaudano AE, Vignoli A, Ruggieri A, Benuzzi F, Darra F, et al. Low frequency mu-like activity characterizes cortical rhythms in epilepsy due to ring chromosome 20. *Clin Neurophysiol* 2014;125:239–49.



## KCNT1 mutation epilepsy

พ.ญ. กมรวรรณ กัตัญญวงศ์

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์

มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

### กรณีศึกษา

**ประวัติปัจจุบัน:** ผู้ป่วยเด็กชายไทยอายุ 12 ปี มารับการรักษาโรคลมชักที่จัดอยู่ในกลุ่ม epileptic encephalopathy (EE) และมีปัญหา drug-resistant epilepsy (DRE)

**Current AED:** Phenobarbital (PB), Lamotrigine (LTG), Lacosamide (LCM), Peramppanel (PER)

**Previous AED:** Vigabatrin (VGB), Valproic acid (VPA), Levetiracetam (LEV), Phenytoin (PHT), Carbamazepine (CBZ), Topiramate (TPM), Clonazepam (CZP)

**อาการชักปัจจุบัน:** มีลักษณะเกร็งของแขน โดยมีแขนขวาเหยียดและแขนซ้ายงอ หันหน้าไปด้านใดด้านหนึ่ง และมีน้ำลาย ระยะเวลาประมาณ 5-10 วินาที โดยเฉลี่ย มีอาการชัก 3-10 ครั้ง/วัน และชัก 5-14 วัน/เดือน

**พัฒนาการ:** มีพัฒนาการที่ช้าในทุกด้าน (global developmental delay) ช่วยเหลือตัวเองไม่ได้ ไม่สบตา ไม่เอื้อมมือคว้าของ มีการติดงอของข้อเข่าและข้อศอก (joint contracture) ไม่สามารถพูดหรือสื่อสารได้

**ประวัติอดีต:** ที่อายุประมาณ 2 เดือนเศษ (25/5/2549) เริ่มมีอาการชักแบบเกร็งแขนและขา 2 ข้าง มีลำตัวบิด มีอาการประมาณครึ่งถึงหนึ่งนาทิจากนั้นมีตากระพริบ เมื่อหยุดจะร้องไห้ เริ่มมีอาการชักมากขึ้นเรื่อยๆ ต่อวัน นอกจากนั้นระยะเวลาก่อนหน้านี้อุปการครองยังสังเกตเห็นว่าผู้ป่วยมีอาการสะดุ้งบ่อยๆ ร่วมด้วย จึงพามาตรวจที่โรงพยาบาล

**ประวัติการคลอด:** คลอดธรรมชาติ เป็นบุตรคนแรกและคนเดียว น้ำหนักแรกคลอดเท่ากับ 2,690 กรัม คะแนน Apgar เท่ากับ 10 และ 10 ที่หนึ่งนาทีและห้านาที

**ประวัติครอบครัว:** ไม่มีประวัติโรคลมชักหรือคนในครอบครัวที่มีพัฒนาการช้า

**การตรวจร่างกาย:** แรกรับที่อายุประมาณ 2 เดือนเศษ มีเส้นรอบศีรษะอยู่ในเกณฑ์ปกติ กระหม่อมหน้า 2x3 cm การเคลื่อนไหวแขนขาทั้งสองข้างเท่ากัน และมี hypertonia และ hyperreflexia ทั่วไป



## การตรวจเพิ่มเติมและการดำเนินโรคในอดีตที่สำคัญ

: urine metabolic screening test = negative

: serum amino acid และ urine organic acid = normal study

: CT brain (อายุ 2 เดือนครึ่ง) normal study

: MRI brain (อายุ 6 เดือน) mild brain atrophy

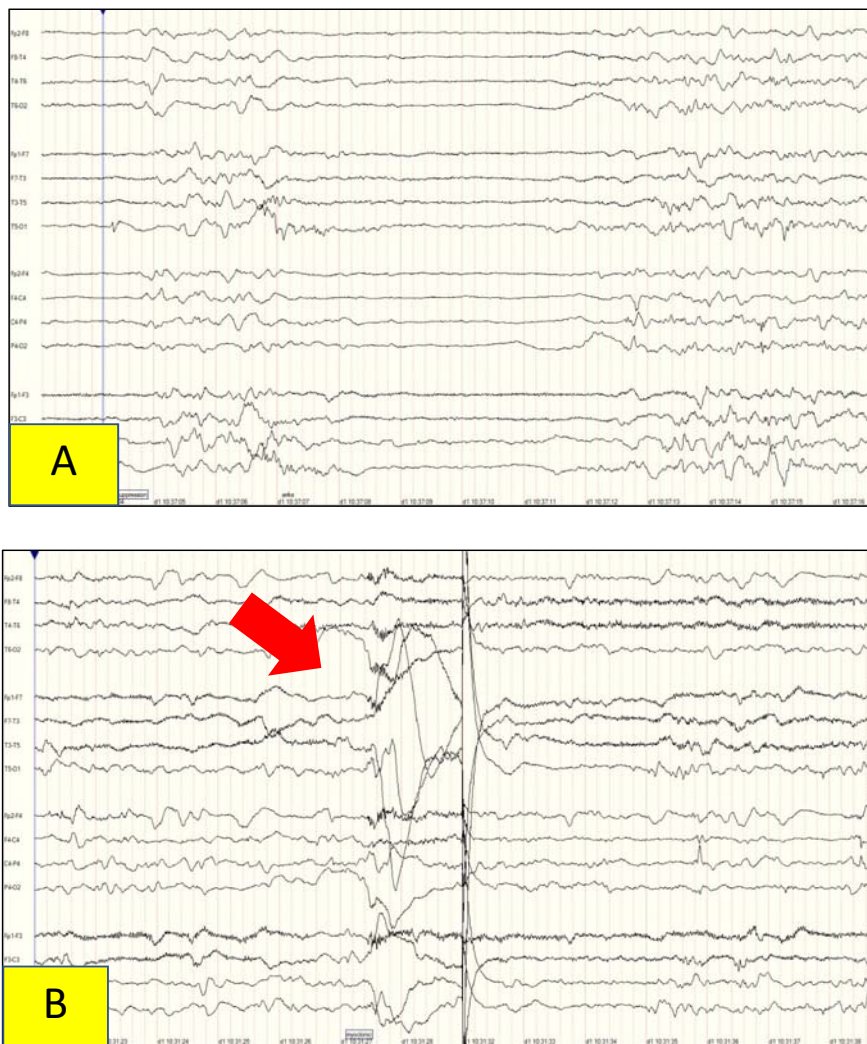
: มี blood lactate สูงเล็กน้อยแต่เมื่อตรวจซ้ำหลายครั้ง เริ่มกลับมาสู่ upper normal limits ที่ 3.28 และ 2.63 mmol/L (0.5-2.2 mmol/L)

: การตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง (EEG) ในอดีต (ตารางที่ 1) EEG เมื่อแรกเริ่ม EEG สามารถจับอาการชักแบบ myoclonic spasms และมี burst-suppression pattern (S-B pattern) แสดงถึงกลุ่ม epileptic encephalopathy (EE) ที่อาจจะเกิดจาก early myoclonic epilepsy (EME) หรือ early infantile epileptic encephalopathy (EIEE-Ohtahara) ได้ แต่การตรวจ EEG ในครั้งถัดมาเริ่มพบ focal seizure จากทั้ง right และ left hemisphere ตัวอย่าง EEG บางส่วนจากการตรวจเมื่ออายุ 2.5 เดือน แสดงดังรูปที่ 1 และตัวอย่าง EEG ที่อายุ 11 เดือนแสดงดังรูปที่ 2 และตัวอย่างคลื่นไฟฟ้าสมองที่อายุ 12 ปี แสดงดังรูปที่ 3

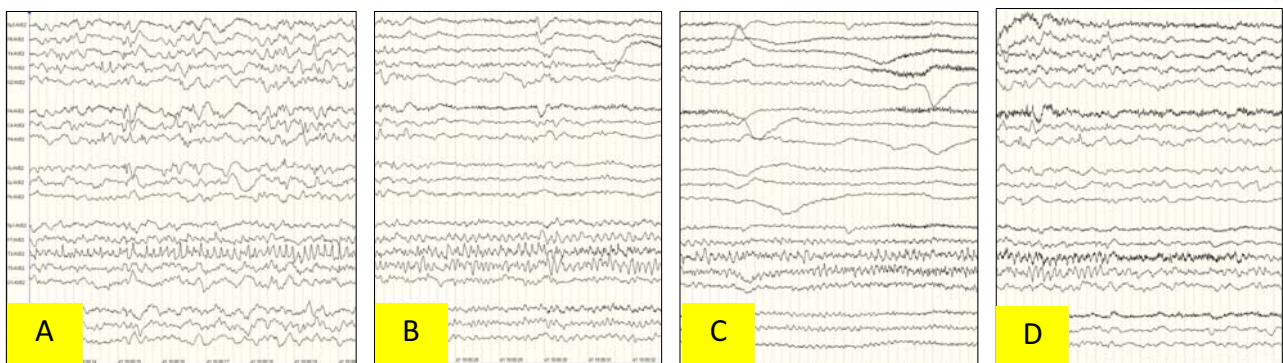
: เมื่อประเทศไทยเริ่มมีการตรวจหาสาเหตุโรคจากสาเหตุความผิดปกติทางพันธุศาสตร์ ผู้ป่วยรายนี้จึงได้เข้าร่วมโครงการและรับการตรวจ trio-WES (trio-whole exome sequencing) เมื่อเดือนมกราคม พ.ศ. 2560 จากศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์ด้านเวชพันธุศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยอยู่ในกลุ่มผู้ป่วยงานวิจัย และเมื่อเดือนมกราคม พ.ศ. 2561 จึงได้ผลการตรวจ ซึ่งพบว่ามี ความผิดปกติที่ *KCNT1* gene (A heterozygous missense c.2717A>G variant (chr9:138670656 A/G, p.Q906R, p.cAg906cGg, p.Gln906Arg)

| EEG at age | 2.5 months                                                   | 2.7 months                                                                    | 3 months                                                                                                                | 4 months                     | 11 months                   | 12 years                          |
|------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|
| AED        | No                                                           | VGB, Vt B6, CZP                                                               | VGB, CZP                                                                                                                | VGB, VPA, CZP                | VGB, VPA, CBZ, CZP          | PB, LTG, LCM, PER                 |
| Background | : Asynchrony,<br>: Asymmetry,<br>: B-S pattern               | : Asynchrony<br>: Discontinuity                                               | : Asynchrony<br>: No B-S pattern                                                                                        | : Asynchrony<br>: Asymmetry  | : B-S pattern               | : asymmetry                       |
| Interictal | : multifocal d/c<br>: short run of sharp wave at R-T and L-T | : multifocal d/c                                                              | : multifocal d/c                                                                                                        | : multifocal d/c             | : multifocal d/c            | : infrequent d/c from L-T, R-FC   |
| Ictal      | : myoclonic spasms                                           | : isolated myoclonic seizure<br>: 2 focal seizures with bilateral involvement | : isolated myoclonic seizure<br>: 3 focal seizures from L-H (L-T, L-T, L-OT)<br>: 2 focal seizures from R-H (R-T, R-OT) | : one focal seizure from R-H | : 7 focal seizures from L-T | : one suspicious of tonic seizure |

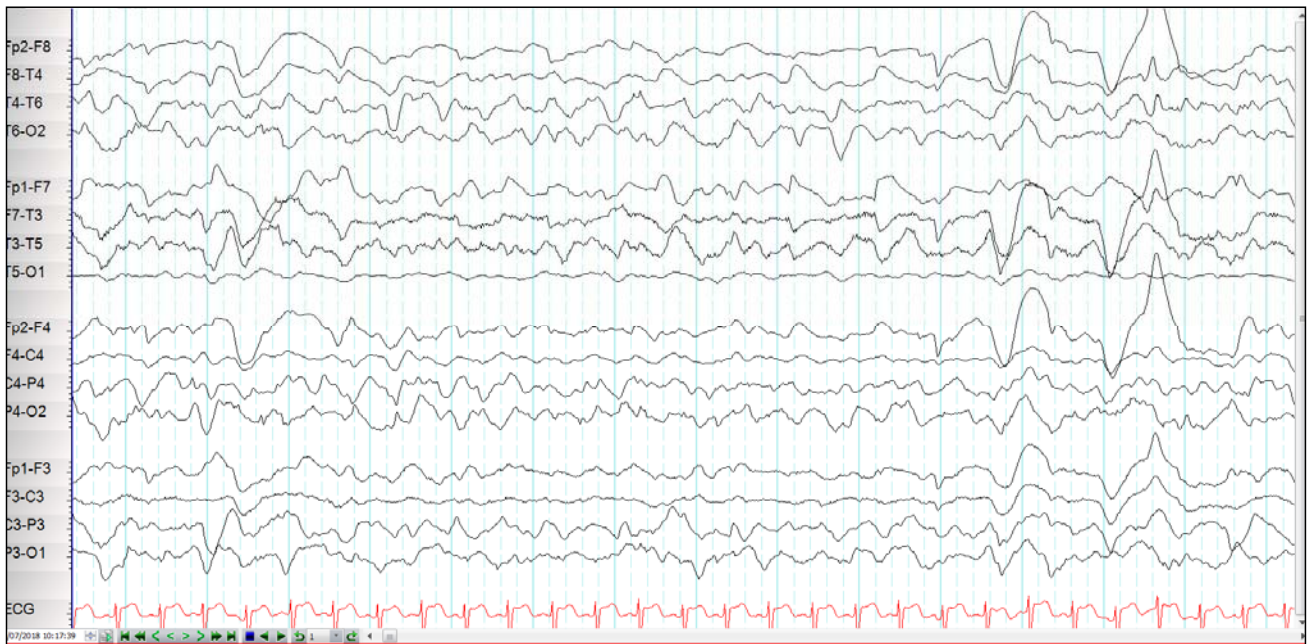
ตารางที่ 1 แสดงผลการตรวจคลื่นไฟฟ้าสมองในช่วงอายุที่แตกต่างกัน B-S pattern = burst-suppression pattern, d/c= epileptiform discharges, H= hemisphere, L = left , R= right, OT= occipitotemporal area, T= temporal area, AED: CZP-clonazepam, CBZ-carbamazepine, LTG-lamotrigine, LCM- lacosamide, PER- perampanel, VGB-vigabatrin, VPA- valproic acid



รูปที่ 1 (A) แสดง Burst-suppression pattern และ (B) แสดง myoclonic spasms (arrow) ที่อายุ 2.5 เดือน



รูปที่ 2 (A-D) แสดง Left temporal focal seizure ที่อายุ 11 เดือน



รูปที่ 3 แสดง slow background for age ที่อายุ 12 ปี

## บทวิจารณ์

ผู้ป่วยรายนี้เริ่มมีอาการชักตั้งแต่วัยเด็กเล็กซึ่งอาการชักแรกเริ่มที่สามารถบันทึกได้จาก EEG จะเป็น epileptic myoclonic spasms และพบ S-B pattern ซึ่งพบทั้งในขณะตื่นและหลับทำให้ epileptic encephalopathy (EE) ที่นึกถึงในผู้ป่วยรายนี้น่าจะจัดอยู่ในกลุ่ม EIEE หรือ EME แม้ตามทฤษฎีทั้งสองโรคนี้น่าจะพบ tonic spasms มากกว่า myoclonic spasms ก็ตาม ใน EIEE มักพบ S-B pattern ได้ทั้งในขณะหลับและตื่น นอกจากนี้ทั้ง EIEE และ EME ยังสามารถพบ focal seizure ได้เช่นกัน ผู้ป่วยรายนี้การตรวจ EEG ในครั้งต่อไปก็พบ focal seizure ที่มาจากสมองทั้งสองข้าง โดยมาจากต่างตำแหน่ง มีลักษณะ focal seizure และ focal seizure with bilateral involvement ซึ่ง focal seizures ที่พบนี้อาจแปลผลได้ว่าเป็นอีกหนึ่งใน seizure type ที่พบใน EIEE หรือ EME หรืออาจจะเป็น seizure type ที่พบได้ใน epileptic syndrome อื่นก็ได้เช่นกัน

การตรวจเบื้องต้นที่อาจเป็นสาเหตุของ EE ได้แก่ urine metabolic screening, serum amino acid และ urine organic acid นั้นผลไม่พบความผิดปกติ รวมถึงภาพถ่ายสมอง CT และ MRI ซึ่ง MRI มีเพียง mild atrophy ไม่พบลักษณะรูปแบบที่คาดว่าจะเกิดความผิดปกติเบื้องต้นได้ มีรายงานว่ากลุ่ม EIEE-Ohtahara นั้นอาจจะพบความผิดปกติของโครงสร้างของสมอง และ EME อาจพบ inborn error of metabolism ได้ แต่การตรวจเพิ่มเติมในเบื้องต้นในผู้ป่วยรายนี้ยังไม่พบสาเหตุของอาการชักที่แท้จริง ดังนั้นจึงคาดเดาได้เพียงว่าอาจมีความผิดปกติเกี่ยวกับยีน ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการปรับยากันชักหลายครั้งและหลายชนิดในหลายโอกาส อาการชักยังไม่สามารถควบคุมได้ เมื่อผู้ป่วยอายุมากกว่าหนึ่งปีขึ้นไปความถี่ของอาการชักของผู้ป่วยเริ่มลดน้อยลงบ้าง



เมื่อความก้าวหน้าทางการแพทย์โดยเฉพาะอย่างยิ่งทางด้านพันธุศาสตร์เริ่มมีบทบาทมากขึ้นในการหาสาเหตุของโรคลมชัก ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการตรวจ trio-WES ซึ่งภายหลังพบว่ามีความผิดปกติของ *KCNT1* (A heterozygous missense c.2717A>G variant in the *KCNT1* gene) โดย variant นี้ยังไม่มีเคยมีรายงานทางการแพทย์มาก่อน แต่ mutation ของยีนนี้เคยมีรายงานผู้ป่วยจากทางประเทศญี่ปุ่นว่าเกี่ยวข้องกับ EIEE14 หรือ autosomal dominant early infantile epileptic encephalopathy-14 และผู้ป่วยมีลักษณะ epilepsy of infancy with migrating focal seizures(1)

เป็นที่ทราบกันว่าสำหรับ epileptic syndrome โดยเฉพาะอย่างยิ่งใน EE นั้น one syndrome สามารถเกิดจากความผิดปกติได้จากหลาย gene mutation และ สำหรับ gene mutation ก็เช่นกันก็อาจทำให้เกิด phenotype ของผู้ป่วยได้หลายแบบ การค้นพบยีนใหม่ๆที่ก่อให้เกิดโรคที่มีลักษณะของอาการชักที่คล้ายคลึงกัน ในบางครั้งอาจทำให้เกิดความยากสำหรับการวินิจฉัยได้ สำหรับความผิดปกติของ *KCNT1* mutation นั้น ในรายงานทางการแพทย์พบว่าสามารถทำให้เกิดลักษณะ phenotype ที่ผิดปกติเกี่ยวกับโรคลมชักและโรคที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาทได้หลายประการ

ตัวอย่างของโรคลมชักและโรคอื่นๆ ที่เกิดจาก *KCNT1* gene mutation ได้แก่(2)

1. Early infantile epileptic encephalopathy (EIEE) หากกล่าวถึง Ohtahara syndrome นั้นจะเป็น epileptic syndrome ที่แต่เดิมอาจหมายถึงหรือเท่ากับ EIEE แต่ปัจจุบันทราบว่า Ohtahara syndrome อาจเป็นเพียงหนึ่งในกลุ่ม EIEE สำหรับ EIEE นั้นข้อมูลจนถึงปีค.ศ. 2016 มียีน EIEE1 ถึง EIEE36 (ด้วยชื่อยีนที่แตกต่างกันไป) และสำหรับยีนที่กล่าวถึงสำหรับ Ohtahara syndrome นั้นได้แก่ EIEE1-4, EIEE7, EIEE11, EIEE19 เป็นต้น โดยที่พบบ่อยที่ประมาณร้อยละ 30 จะเป็นความผิดปกติจาก *STXBP1*(EIEE4) และร้อยละ 20 จาก *KCNQ2* (EIEE7) ร้อยละ 10 จาก *SCN2A* (EIEE11) และยีนรวมถึง *KCNT1* (EIEE14) และยีนอื่นๆอีกมากแต่ยังไม่ทราบอุบัติการณ์ (3-5)

2. Epilepsy of infancy with migrating focal seizures (EIMFS) [หรือชื่อเรียกอื่นๆ malignant migrating partial seizures in infancy (MMPSI) และ migrating partial epilepsy of infancy (MPEI)] มีรายงานจากความผิดปกติของ *KCNT1* ได้ประมาณร้อยละ 50 และจาก *SCN2A* ที่ร้อยละ 25(3) นอกจากนั้นยังสามารถเกิดได้จาก *SCN1A*, *SLC12A5*, *SLC25A22*, *PLCB1*, *TBC1D24* เป็นต้น

3. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy (ADNFE) มีลักษณะของ nocturnal motor seizure ที่มี hyperkinetic movement และมี tonic และ dystonic features ได้ นอกจาก *KCNT1* gene แล้วยังสามารถพบความผิดปกติได้จากยีน *CHRNA4*, *CHRNA2*, *CHRNA2* และ *DEPDC5* และผู้ป่วยกลุ่ม ADNFE นอกจากจะมีอาการชักแล้วยังพบ intellectual disability และ psychiatric disorder ได้ด้วย(6)

4. นอกจากกลุ่มโรคลมชักที่กล่าวถึงด้านบน *KCNT1* gene ยังมีรายงานอยู่บ้างใน West syndrome, EME, multifocal epilepsy, leukodystrophy/leukoencephalopathy

5. มีรายงานของ *KCNT1* gene ในเรื่อง cardiac arrhythmia และ pulmonary hemorrhage



เนื่องจากในผู้ป่วยรายนี้เมื่อตรวจพบว่ามีปัญหาที่ *KCNT1* variant mutation ซึ่งโดยลักษณะของ epileptic syndrome ในรายนี้แม้ในเบื้องต้นทำให้นึกถึง EIEE มากกว่า EIMFS เพราะผู้ป่วยมาโรงพยาบาลด้วยอาการชักแบบ epileptic spasms แต่เมื่อระยะเวลาผ่านไปลักษณะ EEG ของผู้ป่วยกลับมีลักษณะสำคัญที่แสดงถึง focal epilepsy ที่เด่นกว่าชักชนิดอื่น ทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสูงที่จะเป็น EIMFS ได้ นอกจากนั้นยังมีบางรายงานทางการแพทย์ที่พบว่า ลักษณะของ EEG ในโรค EIMFS นั้นนอกจากจะพบ focal seizure ที่มี migrating foci แล้วยังสามารถพบ S-B pattern ได้เช่นกัน มีรายงานผู้ป่วยจากประเทศเกาหลีที่แสดงลักษณะที่เข้าได้กับ EIMFS และภายหลังถึงมีอาการของ epileptic spasms เข้าได้กับ West syndrome ด้วยเช่นกัน ซึ่งผู้นิพนธ์จากรายงานทางการแพทย์นั้นคิดว่า time-specific pattern maturation ของสมองจะทำให้ electro-clinical syndrome แสดงออกได้แตกต่างกัน(7)

เนื่องจาก *KCNT1* gene เป็น sodium-dependent potassium channel กรณิของโรคลมชักที่เกิดจาก *KCNT1* mutation นี้มักจะเกิดจาก gain-of-function mutation สำหรับการรักษาด้วยยากันชักแบบทั่วไปนั้นมักจะไม่ได้ผล มีการนำยาที่ไม่ใช่ยากันชักมาใช้รักษาผู้ป่วย ซึ่งคือยา quinidine โดย quinidine ถือเป็น partial antagonist ต่อ *KCNT1* channel มีรายงานการตอบสนองต่อ quinidine ในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการชักแบบ epileptic spasms(8) และมีรายงานผู้ป่วยโดยเฉพาะในกลุ่ม EIMFS ที่มีทั้งตอบสนอง(9)และไม่ตอบสนองต่อยา quinidine นอกจากนี้ยังมีรายงานทางการแพทย์ที่ให้ข้อสังเกตว่าหากผู้ป่วยที่มีปัญหา *KCNT1* gene mutation หากได้รับการรักษาที่อายุน้อยกว่า 4 ปี จะตอบสนองดีกว่าผู้ป่วยที่เริ่มรักษาที่อายุมากกว่า 4 ปี(10) ในรายงานทางการแพทย์ล่าสุดในปี ค.ศ. 2018 ซึ่งรายงานผู้ป่วยที่อยู่ในช่วงอายุของวัยทารกและมีความผิดปกติจาก *KCNT1* gene แต่กลับไม่ตอบสนองต่อ quinidine ซึ่งเป็นไปได้ว่าระดับยาในสมองในเด็กทารกอาจจะต่ำเกินไปไม่สามารถทำให้เกิด channel blockade ได้(11) ขนาดของยา quinidine sulfate ที่ใช้รักษาโรคลมชักนั้นยังไม่มีมีการสรุปอย่างเป็นทางการ แต่ได้มีการดัดแปลงการใช้ยาชนิดนี้มาจากผู้ป่วยที่มีปัญหาโรคหัวใจหรือโรคไข้มาลาเรีย โดยขนาดที่ใช้จะอยู่ระหว่าง 15-60 mg/kg/day แบ่งให้ 3-4 ครั้ง(9)

สำหรับในผู้ป่วยกรณีศึกษารายนี้ ได้มีการตัดสินใจลองใช้ยา quinidine sulfate (200 mg) ร่วมกับการใช้ยากันชักตัวอื่นๆ (PB, LTG, LCM, PER) โดยเริ่มที่ขนาด 10 mg/kg/day และภายหลังเพิ่มเป็น 15 mg/kg/day โดยมีเฝ้าระวังผลข้างเคียงของ QT prolongation ผลของการรักษาพบว่า ความถี่ของอาการชักต่อวันดูเหมือนจะลดลงเล็กน้อย แต่ภายหลังก็กลับมาที่ความถี่เท่าเดิม เนื่องจากครอบครัวผู้ป่วยมีปัญหาด้านเศรษฐกิจ ไม่สามารถซื้อยา quinidine ที่ต้องสั่งซื้อพิเศษจากต่างประเทศได้ ดังนั้นจึงตัดสินใจไม่รับการรักษาต่อด้วย quinidine ในขนาดที่สูงขึ้น

ดังนั้นสำหรับในผู้ป่วยเด็กที่มีลักษณะ early onset epileptic encephalopathy จึงมีความสำคัญในการพยายามหาสาเหตุของโรคลมชักนั้นๆให้ได้ แม้ขณะที่ความเจริญก้าวหน้าทางการแพทย์มีเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ แต่ปัญหาจากการส่งตรวจทางพันธุศาสตร์ในประเทศไทยนั้นยังอยู่ในวงที่จำกัดและยังมีค่าใช้จ่ายสูง ดังนั้นหากปัญหาในจุดนี้ได้ถูกยกขึ้นให้ผู้บริหารประเทศได้เห็นความสำคัญและหาวิธีที่จะแก้ไขและช่วยเหลือ ในอนาคตคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจจะดีขึ้นได้กว่าเดิม

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ ศ.นพ.วรศักดิ์ โชติเลอศักดิ์ และ ศ.ดร.พญ.กัญญา ศุภพิติพร ที่ให้ความอนุเคราะห์ตรวจ Trio-Whole Exome Sequencing ในผู้ป่วยรายนี้

## References

1. Shimada S, Hirano Y, Ito S, Oguni H, Nagata S, Shimojima K, et al. A novel KCNT1 mutation in a Japanese patient with epilepsy of infancy with migrating focal seizures. *Human genome variation*. 2014;1:14027.
2. Lim CX, Ricos MG, Dibbens LM, Heron SE. KCNT1 mutations in seizure disorders: the phenotypic spectrum and functional effects. *Journal of medical genetics*. 2016;53(4):217-25.
3. McTague A, Howell KB, Cross JH, Kurian MA, Scheffer IE. The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *The Lancet Neurology*. 2016;15(3):304-16.
4. Hwang SK, Kwon S. Early-onset epileptic encephalopathies and the diagnostic approach to underlying causes. *Korean journal of pediatrics*. 2015;58(11):407-14.
5. Shbarou R, Mikati MA. The Expanding Clinical Spectrum of Genetic Pediatric Epileptic Encephalopathies. *Seminars in pediatric neurology*. 2016;23(2):134-42.
6. Moller RS, Heron SE, Larsen LH, Lim CX, Ricos MG, Bayly MA, et al. Mutations in KCNT1 cause a spectrum of focal epilepsies. *Epilepsia*. 2015;56(9):e114-20.
7. Lee EH, Yum MS, Jeong MH, Lee KY, Ko TS. A case of malignant migrating partial seizures in infancy as a continuum of infantile epileptic encephalopathy. *Brain & development*. 2012;34(9):768-72.
8. Fukuoka M, Kuki I, Kawawaki H, Okazaki S, Kim K, Hattori Y, et al. Quinidine therapy for West syndrome with KCNT1 mutation: A case report. *Brain & development*. 2017;39(1):80-3.
9. Bearden D, Strong A, Ehnot J, DiGiovine M, Dlugos D, Goldberg EM. Targeted treatment of migrating partial seizures of infancy with quinidine. *Annals of neurology*. 2014;76(3):457-61.
10. Abdelnour E, Gallentine W, McDonald M, Sachdev M, Jiang YH, Mikati MA. Does age affect response to quinidine in patients with KCNT1 mutations? Report of three new cases and review of the literature. *Seizure*. 2018;55:1-3.
11. Numis AL, Nair U, Datta AN, Sands TT, Oldham MS, Patel A, et al. Lack of response to quinidine in KCNT1-related neonatal epilepsy. *Epilepsia*. 2018;59(10):1889-98.

# A patient with intermittent short-lasting focal neurological deficits related to SMART syndrome

---

Chusak Limotai, M.D.

Chulalongkorn Comprehensive Epilepsy Center of Excellence (CCEC),  
King Chulalongkorn Memorial hospital, The Thai Red Cross Society  
Division of Neurology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

### Case

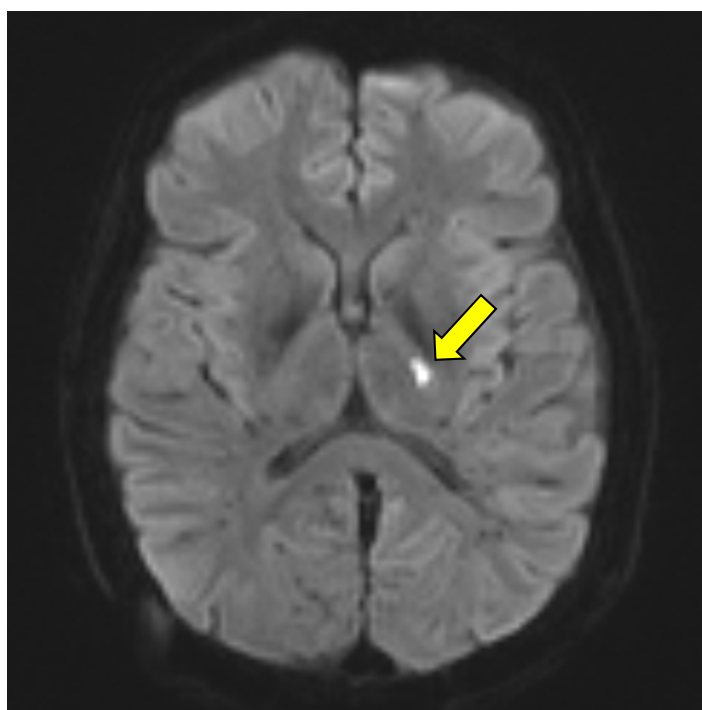
A 33-year-old lady presented with an episode of seizure which occurred three months prior. She noted that at the time she had frequent hiccups lasting few hours, 4 hours thereafter she developed a seizure described as sudden eyeball rolling up, teeth clenching, and involuntary arm/hand movements lasting for 5 minutes. She was confused afterwards lasting for another few hours. Upon admission, she was given intravenous antiepileptic drugs including diazepam, phenytoin, and lacosamide. Capillary glucose (with Dextrostix®) was 76 mg% and serum sodium was 129 mEq/L.

In retrospect, she had uneventful perinatal period and normal developmental milestones. She had one episode of febrile seizure at age 4 years. She had been in good health state until she was 22 years old, where she presented with frequent vomiting, severe headache, and then losing consciousness. Later she was found to have pineal parenchymal tumor. She underwent tumor removal surgery with right occipital transtentorial approach and subsequent left ventriculo-peritoneal shunt due to hydrocephalus. She received chemotherapy and radiation. She had been doing quite well for a year after the surgery. Thereafter, she began having intermittent headache described as throbbing pain, mainly affecting right side of her head, lasting for hours to few days. At times, it was accompanied by blurred vision (resolved by covering one eye) and then within minutes followed by left- or right-sided lip numbness and dysarthria. Then within minutes up to an hour, there would be left hand weakness. All of these symptoms would last up to 3 hours and then gradually

disappeared. These episodes invariably started with blurred vision but with or without the following accompanying symptoms. In several occasions, she had only headache without other symptoms. She had been treated with escalating dose of levetiracetam being up to 500 mg twice daily, but without improvement.

Two months prior, she had transient right hemiparesis and dysarthria. MRI disclosed evidence of acute infarct at posterior limb of left internal capsule, [figure 1](#). Cilostazol (Pletaal SR®) 200 mg per day was given.

Apart from evidence of cerebral infarct, there are also numerous scattered small microbleeds representing radiation-induced vasculopathy seen on both cerebral hemispheres, [figure 2A](#). Single cavernous angioma was seen at right anterior temporal area, [figure 2B](#). A 30-minute electroencephalogram (EEG), performed while she had neither headache nor transient neurological symptoms, revealed continuous focal delta slowing noted over left cerebral hemisphere, principally over left temporo-occipital regions, [figure 3](#). Neither seizure nor epileptiform discharges were seen.



**Figure 1**

Diffusion weighted image showed evidence of acute infarction at posterior limb of left internal capsule



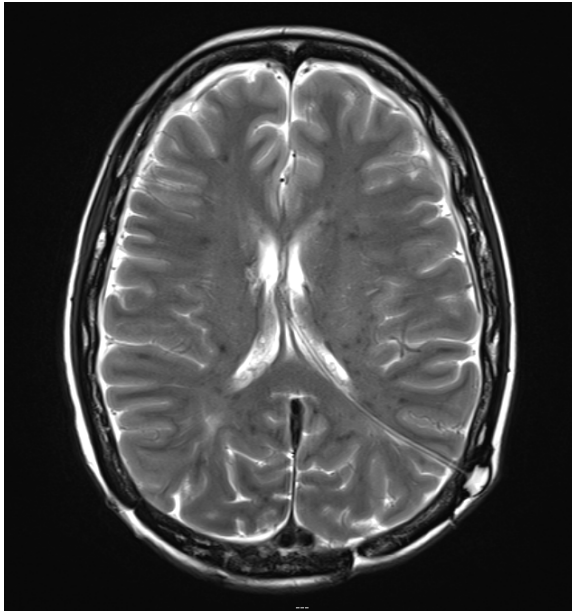


Figure 2 A

Axial T2-weighted image showed numerous scattered small microbleeds representing radiation-induced vasculopathy seen on both cerebral hemispheres



Figure 2 B

Axial T2-weighted image showed single cavernous angioma at right anterior temporal area

In addition to cilostazol and levetiracetam, flunarizine 5 mg per day was added. On the following visit a couple of months thereafter, she reported significant improvement of her headache and episodes of transient numbness/weakness where they were reduced in both frequency and severity. During the last visit about 5 months after taking flunarizine, she has experienced 3 isolated episodes of headache without neurological deficits (i.e. blurred vision, numbness, and weakness). Verapamil 40 mg twice daily was added. Neurological examination revealed unremarkable findings, except for mild pronator drift of right upper extremity and dysarthria.

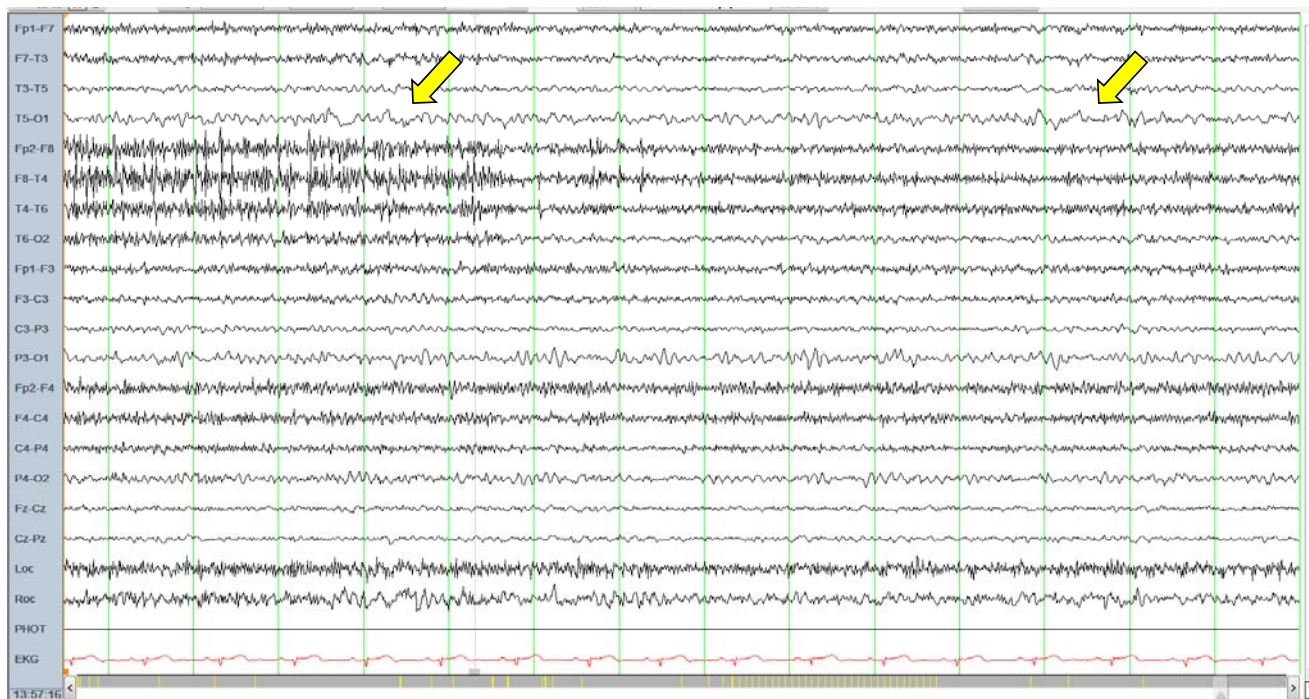


Figure 3

Continuous focal delta slowing noted over left temporo-occipital regions

## Interesting points

### 1. Cranial radiation-induced vasculopathy:

Radiation is a treatment modality frequently used in conjunction with tumor removal surgery in patients with brain tumors. As survival rates of patients with brain tumor improve after more effective treatment available, long-term consequences of cranial radiation has been increasing reported, particularly in children who received external beam radiotherapy at young age (1, 2). These consequences include secondary cerebral tumor formation, brain degeneration, and vasculopathy in the irradiated field (1, 2).

Multiple types of radiation-induced vasculopathy have been reported (3). These included cavernous angioma (2, 4, 5), ischemic stroke, and intracranial hemorrhage related to angioma or due to ruptured fusiform aneurysm (3). Cavernous angioma can be single (4) or multiple (5, 6). Cavernoma consists of berry-like collections of fluid-filled sinusoidal channels lined by endothelium and collagen, with no intervening brain tissue in the core of the lesion. Typical MRI finding is a multinodular *popcorn* morphology with prominent central zones of T1 shortening surrounded by a rim of T2 shortening. The prevalence of post-irradiation cavernoma is between 1.2% and 31% (7-9) which was found to be six times the prevalence in the general population in one study (8). Irradiation may trigger cavernoma production by either triggering growth of a pre-existing but radiologically occult cavernoma (10, 11) or leading to *de novo* formation (11). Endothelium of the capillaries is significantly vulnerable to radiation-induced changes and most vascular tissues respond to injury with upregulation of angiogenic growth factors (12, 13). This is a main factor in the development of radiation-induced microangiopathy (14). In addition, radiation damages the endothelial cells and causes the proliferation of smooth muscle cells, leading to intimal thickening. As a result, radiation induces intraluminal microvessel occlusion and activation of angiogenic growth which produces development of cavernous angiomas (14).

## 2. Stroke-like Migraine Associated with Radiation Therapy (SMART syndrome):

SMART syndrome is an acronym for a rare recognized syndrome as a delayed consequence of cerebral irradiation and consists of reversible, prolonged, unilateral, migrainous neurological symptoms with transient gyriform gadolinium enhancement of the affected cerebral hemisphere and is sometimes accompanied by generalized seizures and ipsilateral EEG slowing (15, 16). Neurological deficits and MRI abnormalities often resolve over a period of several days to weeks. Although most previous reported cases diagnosed with SMART syndrome had transient cortical gadolinium enhancement, very recently Di Stefano et al. reported that among 32 patients with SMART syndrome included from 6 neuro-oncology departments in Italy and France there were 4 patients with short-lasting focal neurological deficits (1-12 hours) whose brain MRI did not show acute abnormalities (17). They thought that this may correspond with amputated episodes of SMART lacking of a radiological correlate. In our case, apart from evidence of radiation-induced vasculopathy, we did not notice acute abnormalities on MRI.

As seen in our case, patients with history of brain irradiation prone not only to “stroke-like” events but also to actual strokes (3, 17), and whether these two groups of conditions are related is still unclear.

Pathophysiology underpinning SMART syndrome has remained inconclusive. Ardicli et al. supported the notion that SMART is a vasculopathy evidenced by increased perfusion on MR perfusion and presence of cortical laminar necrosis (18). This corresponded with former hypothesis that radiation-induced vascular dysfunction secondary to endothelial cell injury leading to an abnormal autoregulatory state (16, 19). Another hypothesis is described as neuronal dysfunction induced by radiation (20-22). Lowered threshold to cortical spreading depression may predispose SMART patients to migraines and focal neurological deficits. However, most recent studies by using continuous EEG monitoring found electrographic seizures or status epilepticus in many cases of SMART syndrome. These studies raised the idea that seizure may underline the pathophysiology of this condition or account for the clinical presentation of the syndrome (23, 24).

Specific treatment for SMART syndrome has not been well established. Anti-platelet and verapamil have been found effective in long-term prophylaxis for preventing recurrences and decreasing the severity of episodes (15, 18, 19, 25, 26). Antiepileptic drugs have been also used in some cases and reported to be effective to control the patient’s symptoms (23, 24). High-dose steroids or steroid pulse therapy have been recently reported to be effective in speeding recovery from headache and neurological deficits (17, 27).



## References

1. Pettorini BL, Park YS, Caldarelli M, Massimi L, Tamburrini G, Di Rocco C. Radiation-induced brain tumours after central nervous system irradiation in childhood: a review. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2008;24(7):793-805.
2. Liu Y, Preston R, Thomas SM, Brackenridge A, Carroll PV. Cerebral cavernoma: an emerging long-term consequence of external beam radiation in childhood. *Clinical endocrinology*. 2010;73(5): 555-60.
3. Kunitaka M, Akai T, Akioka N, Tomita T, Nagai S, Kuroda S. Lacunar Stroke, Cavernous Angioma, and Fusiform Aneurysm Due to Irradiation for Pilocytic Astrocytoma-A Case Report. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2018;27(8):e165-e7.
4. Cha YJ, Nahm JH, Ko JE, Shin HJ, Chang JH, Cho NH, et al. Pathological Evaluation of Radiation-Induced Vascular Lesions of the Brain: Distinct from De Novo Cavernous Hemangioma. *Yonsei medical journal*. 2015;56(6):1714-20.
5. Yamasaki F, Takayasu T, Nosaka R, Kenjo M, Akiyama Y, Tominaga A, et al. The postirradiation incidence of cavernous angioma is higher in patients with childhood pineoblastoma or primitive neuroectodermal tumors than medulloblastoma. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2015;31(6):901-7.
6. Novelli PM, Reigel DH, Langham Gleason P, Yunis E. Multiple cavernous angiomas after high-dose whole-brain radiation therapy. *Pediatric neurosurgery*. 1997;26(6):322-5.
7. Duhem R, Vinchon M, Leblond P, Soto-Ares G, Dhellemmes P. Cavernous malformations after cerebral irradiation during childhood: report of nine cases. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2005;21(10):922-5.
8. Burn S, Gunny R, Phipps K, Gaze M, Hayward R. Incidence of cavernoma development in children after radiotherapy for brain tumors. *Journal of neurosurgery*. 2007;106(5 Suppl):379-83.
9. Lew SM, Morgan JN, Psaty E, Lefton DR, Allen JC, Abbott R. Cumulative incidence of radiation-induced cavernomas in long-term survivors of medulloblastoma. *Journal of neurosurgery*. 2006; 104(2 Suppl):103-7.
10. Maraie JN, Awad IA. Intracranial cavernous malformations: lesion behavior and management strategies. *Neurosurgery*. 1995;37(4):591-605.
11. Larson JJ, Ball WS, Bove KE, Crone KR, Tew JM, Jr. Formation of intracerebral cavernous malformations after radiation treatment for central nervous system neoplasia in children. *Journal of neurosurgery*. 1998;88(1):51-6.
12. Rothbart D, Awad IA, Lee J, Kim J, Harbaugh R, Criscuolo GR. Expression of angiogenic factors and structural proteins in central nervous system vascular malformations. *Neurosurgery*. 1996; 38(5):915-24; discussion 24-5.
13. Kilic T, Pamir MN, Kullu S, Eren F, Ozek MM, Black PM. Expression of structural proteins and angiogenic factors in cerebrovascular anomalies. *Neurosurgery*. 2000;46(5):1179-91; discussion 91-2.
14. Epstein MA, Packer RJ, Rorke LB, Zimmerman RA, Goldwein JW, Sutton LN, et al. Vascular malformation with radiation vasculopathy after treatment of chiasmatic/hypothalamic glioma. *Cancer*. 1992;70(4):887-93.

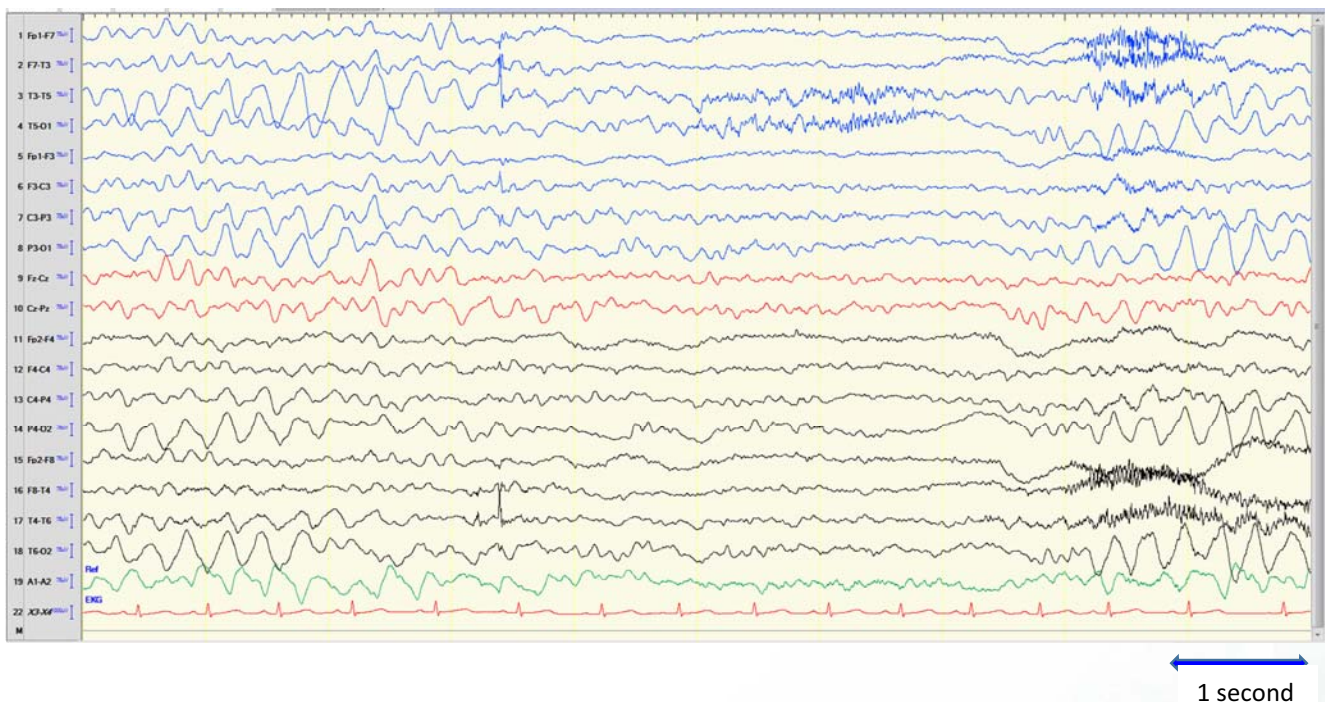
15. Black DF, Bartleson JD, Bell ML, Lachance DH. SMART: stroke-like migraine attacks after radiation therapy. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2006;26(9):1137-42.
16. Black DF, Morris JM, Lindell EP, Krecke KN, Worrell GA, Bartleson JD, et al. Stroke-like migraine attacks after radiation therapy (SMART) syndrome is not always completely reversible: a case series. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2013;34(12):2298-303.
17. Di Stefano AL, Berzero G, Ducray F, Eoli M, Pichiecchio A, Farina LM, et al. "Stroke-like" events after brain radiotherapy: a large series with long-term follow-up. *European journal of neurology*. 2018.
18. Ardicli D, Gocmen R, Oguz KK, Varan A, Yalnizoglu D. Cerebral Hyperperfusion in a Child with Stroke-Like Migraine Attacks after Radiation Therapy Syndrome. *Neuropediatrics*. 2016;47(4): 259-62.
19. Bartleson JD, Krecke KN, O'Neill BP, Brown PD. Reversible, strokelike migraine attacks in patients with previous radiation therapy. *Neuro-oncology*. 2003;5(2):121-7.
20. Kerklaan JP, Lycklama a Nijeholt GJ, Wiggeraad RG, Berghuis B, Postma TJ, Taphoorn MJ. SMART syndrome: a late reversible complication after radiation therapy for brain tumours. *Journal of neurology*. 2011;258(6):1098-104.
21. Gomez-Cibeira E, Calleja-Castano P, Gonzalez de la Aleja J, Sierra-Hidalgo F, Ruiz Morales J, Salvador-Alvarez E, et al. Brain Magnetic Resonance Spectroscopy Findings in the Stroke-like Migraine Attacks after Radiation Therapy (SMART) Syndrome. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging*. 2015;25(6):1056-8.
22. Farid K, Meissner WG, Samier-Foubert A, Barret O, Menegon P, Rouanet F, et al. Normal cerebrovascular reactivity in Stroke-like Migraine Attacks after Radiation Therapy syndrome. *Clinical nuclear medicine*. 2010;35(8):583-5.
23. Fan EP, Heiber G, Gerard EE, Schuele S. Stroke-like migraine attacks after radiation therapy: A misnomer? *Epilepsia*. 2018;59(1):259-68.
24. Jaraba S, Puig O, Miro J, Velasco R, Castaner S, Rodriguez L, et al. Refractory status epilepticus due to SMART syndrome. *Epilepsy & behavior : E&B*. 2015;49:189-92.
25. Armstrong AE, Gillan E, DiMario FJ, Jr. SMART syndrome (stroke-like migraine attacks after radiation therapy) in adult and pediatric patients. *Journal of child neurology*. 2014;29(3):336-41.
26. Shuper A, Packer RJ, Vezina LG, Nicholson HS, Lafond D. 'Complicated migraine-like episodes' in children following cranial irradiation and chemotherapy. *Neurology*. 1995;45(10):1837-40.
27. Jia W, Saito R, Kanamori M, Iwabuchi N, Iwasaki M, Tominaga T. SMART (stroke-like migraine attacks after radiation therapy) syndrome responded to steroid pulse therapy: Report of a case and review of the literature. *eNeurologicalSci*. 2018;12:1-4.

ผศ.นพ. ชัยยศ คงศิริธรรม

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

An 8-year-old right-handed boy with 1-year history of hyperactivity and frequent staring spells has an electroencephalogram performed in order to rule out absence seizures.

EEG is shown with a sensitivity of 15 uV/mm.



## Question

Which of the following is the most likely diagnosis of this EEG finding?

- A: Posterior slow waves of youth
- B: 14 and 6 Hz positive spikes
- C: Rhythmic mid-temporal theta of drowsiness
- D: Rhythmic sharp waves at bilateral parieto-occipital regions
- E: Intermittent rhythmic delta activity, bilateral occipital regions

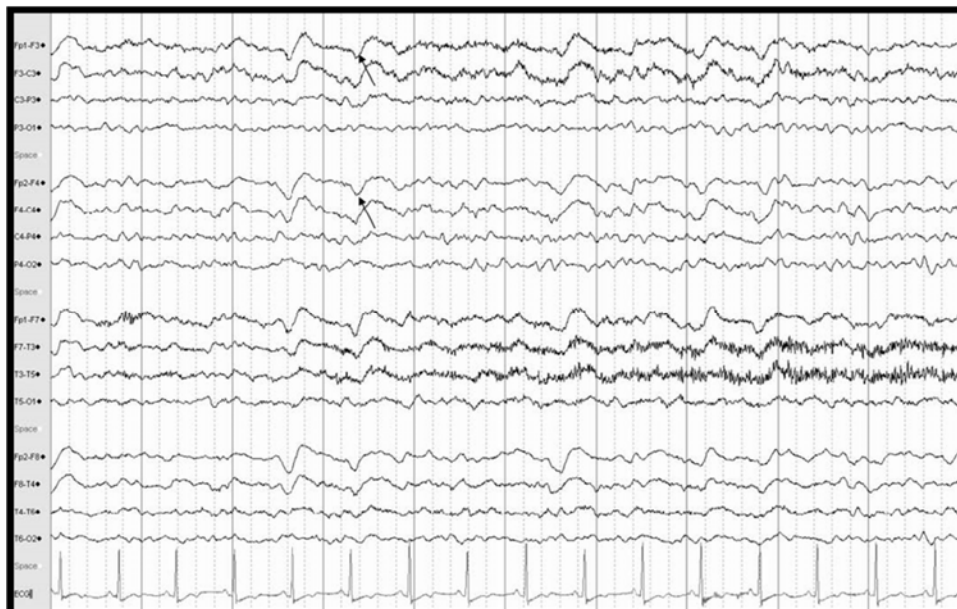


## Answer

### E. Intermittent rhythmic delta activity, bilateral occipital regions หรือ Occipital intermittent rhythmic delta activity (OIRDA)

Intermittent rhythmic delta activity (IRDA) เป็นลักษณะของ คลื่นสมองในช่วงความถี่ 2-4 Hz ที่มี amplitude ปานกลางถึงสูงเกิดขึ้นที่สมองทั้งสองข้าง บางครั้งอาจเห็นกระจายทั่วไปและเกิดขึ้นในขณะตื่น โดยส่วนของสมองที่มี amplitude สูงสุดจะแตกต่างกันในผู้ใหญ่และในเด็กคือในผู้ใหญ่ amplitude จะสูงสุดทางด้านหน้า (frontal) จึงเรียกว่า FIRDA ส่วนในเด็ก amplitude มักจะสูงสุดทางด้านหลัง (occipital) ทำให้เรียกว่า OIRDA ซึ่งทั้ง FIRDA และ OIRDA มักจะไม่มี ความจำเพาะกับสาเหตุหรือความผิดปกติของสมอง เช่นอาจพบใน toxic/metabolic disturbances หรือความผิดปกติต่างๆ เช่น การติดเชื้อ การอักเสบ อุบัติเหตุ โรคของหลอดเลือดสมอง เป็นต้น(1) แต่ในเด็กมีการศึกษาพบว่า OIRDA อาจจะมี ความจำเพาะกับอาการชักหรือโรคลมชักมากกว่าในผู้ใหญ่(2) โดยในผู้ป่วยที่เป็น absence จะมีความถี่ของคลื่นสูงกว่าในผู้ป่วยที่เป็นโรคลมชักแบบเฉพาะที่ บางครั้งก็อาจพบในผู้ป่วยเด็กที่เป็น encephalopathy ได้เช่นกัน

ตัวอย่างของ frontal intermittent rhythmic delta activity (FIRDA)



## References

1. Sharbrough FK. Nonspecific abnormal EEG pattern. In: Niedermeyer E, Lopes da Silva F, editor. Electroencephalography: basic principles, clinical applications and related fields. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 235-254.
2. Watemberg N, Linder I, Dabby R, Blumkin L, Lerman-Sagie T. Clinical correlates of occipital intermittent rhythmic delta activity (OIRDA) in children. Epilepsia. 2007; 48(2): 330-4.





# Photo Gallery

สำหรับภาพถ่ายต่างๆใน Epilepsy Digest ฉบับนี้ ถือเป็นการประมวลกิจกรรมต่างๆทั้งปี ที่ทั้งจัดในนามสมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย รวมทั้งที่ในนามของแต่ละสถาบันการศึกษาที่มีคณะกรรมการของทางสมาคมโรคลมชักฯ เข้าไปมีส่วนช่วยร่วมแรงแข่งขัน

นอกจากนั้นยังมีภาพเก็บตกในงานค่ายผู้ป่วยโรคลมชักทางภาคเหนือเมื่อต้นปี ค.ศ. 2018 และทางส่วนกลาง กทม ปลายปี ค.ศ. 2018 มาให้ร่วมชมร่วมชื่นใจกันด้วย

หากตกหล่นภาพสำคัญจากงานใดๆ ต้องขออภัยเป็นอย่างสูง มา ณ ที่นี้ด้วย



งานประชุมประจำปีสมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย ครั้งที่ 22 จัดขึ้นเมื่อ  
วันที่ 19-20 กรกฎาคม พ.ศ. 2561 วิทยากรคือ Prof Akio Ikeda จาก  
ประเทศญี่ปุ่นและ Prof Lakshmi Nagarajan จากประเทศออสเตรเลีย

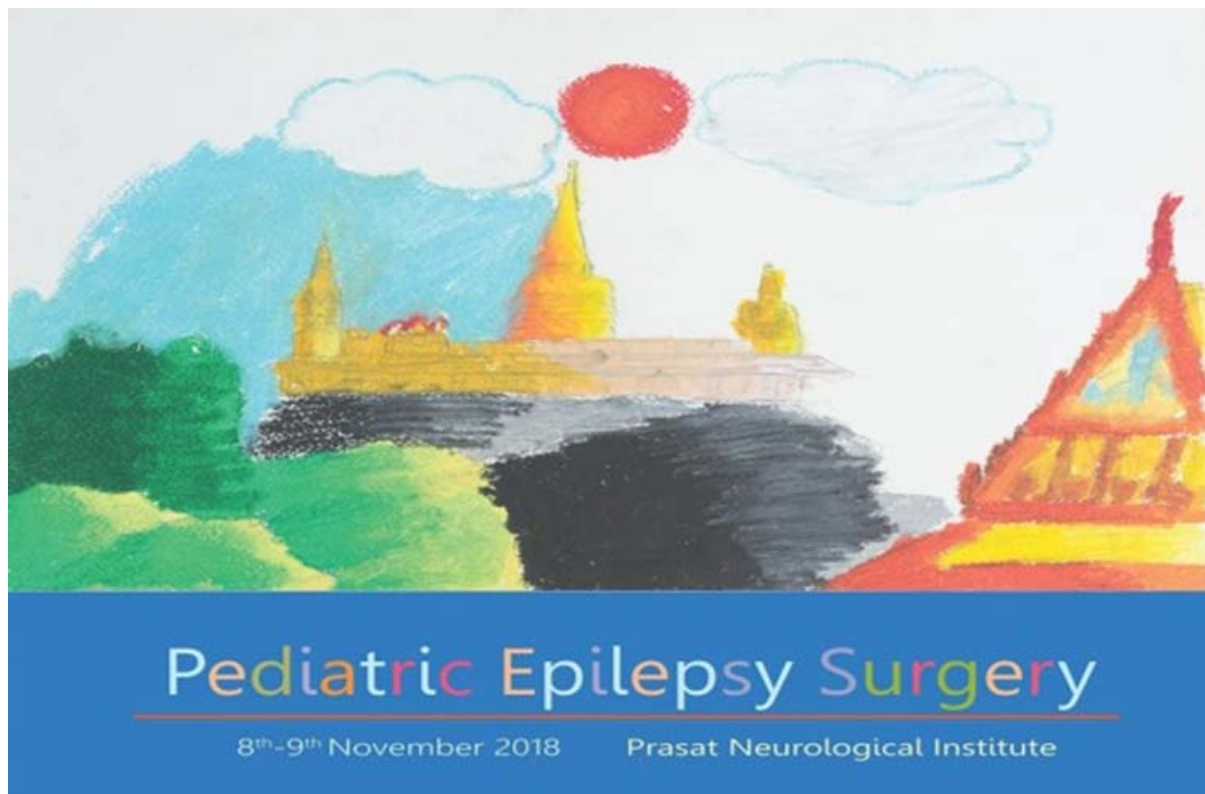






งานการสอน epilepsy course for neurology and pediatric residents ครั้งที่ 9  
วันที่ 8-9 กันยายน พ.ศ. 2561 จังหวัดพระนครศรีอยุธยา โดยในงานเลี้ยงตอนเย็น  
ได้รับเกียรติจาก น.พ. พินิจ หิรัญโชติ บรรยายพิเศษเรื่องกฎหมายที่ควรรู้สำหรับ  
แพทย์ ให้ residents ที่เข้าร่วมอบรมฟัง





งานประชุม Pediatric Epilepsy Surgery ที่จัดขึ้นที่สถาบันประสาทวิทยา กทม เมื่อวันที่ 8-9 พฤศจิกายน พ.ศ. 2561 โดยสถาบันประสาทวิทยาเป็นเจ้าภาพ มี คณะกรรมการของสมาคมโรคลมชักเข้าไปมีส่วนร่วมในการจัดการประชุม รวมถึง เป็นวิทยากรรับเชิญ สำหรับวิทยากรจากต่างประเทศในภาพคือ Prof Ajay Gupta และ Prof William E Bingaman จากประเทศสหรัฐอเมริกา









*Purple Day*



ใช้ชีวิต  
อ้อมมีความสุข  
กับโรคลมชัก

## กิจกรรมค่ายผู้ป่วย โรคลมชัก

ครั้งที่ 9

วันอาทิตย์ที่ 18 มีนาคม 2561  
ณ สวนพฤกษศาสตร์ทวีชล เชียงใหม่

พบกับกิจกรรมมากมาย

- เสวนาเรื่องน่ารู้และนานาชาติ สำหรับผู้ป่วยโรคลมชัก
- คำถามและคำตอบ: ไขข้อข้องใจปัญหาของ ผู้ป่วย และ ญาติผู้ดูแลผู้ป่วยโรคลมชัก
- กิจกรรมสันทนาการ เล่นเกมส์สนุกๆ ชิงของรางวัลมากมาย

ลงทะเบียนฟรีที่  
QR code



หรือติดต่อ คุณศิริกุล ภูมพาน 053-935899  
E-mail: asirikool@gmail.com



ศูนย์โรคมองภาคเหนือ ร่วมกับคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ จัดกิจกรรมค่ายผู้ป่วยโรคลมชัก ประจำปี ครั้งที่ 9 “ใช้ชีวิต อ้อมมีความสุขกับโรคลมชัก” วันที่ 18 มีนาคม พ.ศ. 2561 ณ สวนพฤกษศาสตร์ทวีชล เชียงใหม่





“ใช้ชีวิต สู้มีความสุข  
กับโรคลมชัก”



ชมรมโรคลมชักเพื่อประชาชน จัด epilepsy camp day ครั้งที่ 1  
“ชักอยาก...พาน้องเที่ยว” เมื่อวันที่ 25 พฤศจิกายน พ.ศ. 2561  
ที่พิพิธภัณฑ์วิทยาศาสตร์ ปทุมธานี





“ชักอยาก...  
พาน้องเที่ยว”







## เรียนสมาชิกสมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทยและท่านผู้สนใจทุกท่าน

ในนามของสมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย ผมมีความยินดีที่จะขอเชิญทุกท่านเข้าร่วมกิจกรรมวิชาการครั้งสำคัญนานาชาติระดับโลกคือ 33rd International Epilepsy Conference หรือ 33rd IEC ซึ่งกำลังจะจัดขึ้นที่กรุงเทพฯ ในระหว่างวันที่ 22 – 26 มิถุนายน พ.ศ. 2562

การประชุมวิชาการครั้งนี้ผมได้รับเกียรติเป็นประธานร่วมในคณะกรรมการจัดกิจกรรมวิชาการนานาชาติ ได้กำหนดหัวเรื่องหลักประจำวัน (main session) จำนวน 5 หัวข้อ และหัวเรื่องคู่ขนานอีก 20 หัวข้อร่วมกับกิจกรรมวิชาการอื่นๆ ที่ครอบคลุมวิทยาการที่เกี่ยวข้องกับโรคลมชักในหลายด้าน หลายรูปแบบเช่น การบรรยายกลุ่ม การอภิปรายกลุ่ม การสัมมนาเฉพาะเรื่อง การบรรยายอบรมย่อยจำเพาะเรื่อง การนำเสนอผลงานการวิจัยในรูปแบบต่างๆ ซึ่งวิทยากรรับเชิญจากนานาชาติประเทศทุกท่านเป็นผู้ที่คณะกรรมการฯ ได้คัดสรรแล้วว่าเป็นผู้ที่มีความรู้ความชำนาญในเรื่องนั้นและมาจากทุกทวีปทั่วโลก เพื่อให้ผู้เข้าร่วมประชุมได้รับทราบความคิดเห็นที่หลากหลายทั้งยังมีความทันสมัยสามารถนำไปใช้ในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคลมชักทั้งในปัจจุบันและปูพื้นฐานสำหรับการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นในอนาคตอันใกล้นี้ ผมเชื่อมั่นว่าผู้เข้าร่วมประชุมทุกท่านจะได้รับประโยชน์จากการประชุมระดับโลกในครั้งนี้

เนื่องจากการจัดการประชุมจัดขึ้นในประเทศไทยจึงเป็นโอกาสอันดีที่จะเอื้อต่อทุกท่านให้ได้เข้าร่วมการประชุมโดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายเดินทางไปต่างประเทศเช่นครั้งที่ผ่าน ๆ มา ทั้งยังได้รับทราบข้อมูลโดยตรงจากวิทยากรนานาชาติที่มีความสามารถ เป็นโอกาสดีที่จะได้พบปะวิทยาการและผู้เข้าร่วมประชุมจากนานาชาติ ซึ่งจะประโยชน์ทั้งในด้านการได้รับองค์ความรู้ใหม่ๆ และการสานต่อความร่วมมือต่างๆ ในอนาคต

อนึ่ง ในการประชุมครั้งนี้จะมีการนำเสนอผลงานการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับโรคลมชักและผมได้ทราบว่ามีแพทย์ผู้สนใจหลายท่านได้ร่วมส่งผลงานเข้านำเสนอในการประชุม ซึ่งผลงานการศึกษาทั้งจากประเทศไทยและจากนานาชาติจะเป็นแนวคิดในการทำการศึกษาวิจัยโรคลมชักในประชาชนคนไทยต่อไป สิ่งสำคัญสำหรับการเข้าร่วมประชุมในครั้งนี้อีกประการคือเราทุกคนในฐานะคนไทย จากประเทศเจ้าภาพ จะได้มีโอกาสแสดงให้อาคันตูกะชาวต่างชาติได้เห็นและประทับใจในวัฒนธรรมไทยในหลายๆด้านที่เราทุกคนได้ช่วยสืบสานกันมาจนถึงปัจจุบัน

ท่านที่สนใจสามารถศึกษารายละเอียดการประชุมได้ที่website [www.epilepsycongress.org/iec/](http://www.epilepsycongress.org/iec/)



## 33<sup>RD</sup> INTERNATIONAL EPILEPSY CONGRESS

22-26 JUNE 2019  
BANGKOK, THAILAND

