

Familiární hemiplegická migréna

MUDr. Jiří Mastík

1. neurologická klinika FN u sv. Anny a LF MU, Brno

Familiární hemiplegická migréna (FHM) je vzácné autozomálně dominantní hereditární onemocnění. Jde o první typ migrény s aurou, kde byl prokázán genetický defekt na chromozomu 19 (FHM 1), vzácněji na chromozomu 1 (FHM 2) a chromozomu 2 (FHM 3). V typickém obraze musí být kromě migrenózní cefaley přítomno motorické oslabení a stejné postižení nejméně u 1 příbuzného. Motorické postižení může být charakteru až hemiplegie a může přetrvávat řadu dnů i týdnů. V léčbě se nedoporučují triptany pro jejich mohutný vazokonstrikční efekt, přednost se dává nespecifickým antimigrenikům. U těžšího průběhu je vhodná profylaxe, obdobná s léčbou migrény s aurou. V diferenciální diagnostice je třeba odlišit jiné typy migrény, cévní mozkové příhody, fokální epileptické záchvaty a některá vzácnější dědičná onemocnění typu MELAS a CADASIL. Sporadická hemiplegická migréna má stejný klinický obraz, liší se negativní rodinnou anamnézou.

V závěru jsou přiloženy 2 kazuistiky: rodina s familiární hemiplegickou migrénou a případ ženy se sporadickou hemiplegickou migrénou se zdůrazněním diagnostických úskalí tohoto onemocnění.

I když onemocnění HM má většinou dobrou prognózu s nízkou frekvencí a plnou reverzibilitou záchvatů, mohou některé prolongované záchvaty znamenat pro pacienty značný dyskomfort. Mutace genu ovlivňují uvolňování excitačních aminokyselin a serotoninových neurotransmiterů. Poznatky z oblasti molekulární genetiky (např. DNA analýza) mohou v budoucnu přispět k zavedení účinnější a specifické léčby, než je tomu doposud.

Klíčová slova: familiární hemiplegická migréna, sporadická hemiplegická migréna, migréna s aurou, autozomálně dominantní dědičnost, mutace genu, chromozom.

Familial hemiplegic migraine

Familial hemiplegic migraine (FHM) is a rare autosomal dominant hereditary disease. It is the first type of migraine with aura in which a genetic defect on chromosome 19 (FHM 1) or, more rarely, on chromosome 1 (FHM 2) and chromosome 2 (FHM 3) has been shown. In addition to migraine headache, a typical presentation includes the presence of motor weakness and an identical impairment in at least one relative. The motor impairment may even be hemiplegic in nature and last for days or even weeks. Triptans are not recommended in the treatment for their potent vasoconstrictive effect; nonspecific antimigraine drugs are preferred. When the course is more severe, prophylaxis similar to that in the treatment of migraine with aura is appropriate. The differential diagnosis must distinguish other types of migraine, strokes, focal epileptic seizures and some rare hereditary diseases such as MELAS and CADASIL. Sporadic hemiplegic migraine has the same clinical presentation except for a negative family history.

Also included are two case reports: a family with familial hemiplegic migraine and a case of a woman with *sporadic hemiplegic migraine* with an emphasis placed on the diagnostic pitfalls of this disease.

Even though the prognosis of HM is mostly good with a low frequency and full reversibility of the attacks, some prolonged attacks may be associated with considerable discomfort for the patients. Mutations of the gene affect the release of excitatory amino acids and serotonin neurotransmitters. Knowledge from the field of molecular genetics (e.g. DNA analysis) may, in the future, contribute to introducing a more effective and specific treatment than the one used so far.

Key words: familial hemiplegic migraine, sporadic hemiplegic migraine, migraine with aura, autosomal dominant inheritance, gene mutation, chromosome.

Neurol. pro praxi 2010; 11(6): 400–405

Seznam zkratk

AG – angiografie

ATP1A2 – gen, jehož mutace podmiňuje FHM 2

CACNA1A – gen, jehož mutace podmiňuje FHM 1

CADASIL – cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarkt and leukoencephalopathy

CMP – cévní mozková příhoda

COM – cévní onemocnění mozku

CT – počítačová tomografie

DNA – deoxyribonukleová kyselina

EA2 – epizodická ataxie typ 2

EEG – elektroencefalografie

FHM – familiární hemiplegická migréna

HHT – hereditární hemoragická teleangiektázie

IHS – international Headache Society

JIP – jednotka intenzivní péče

MA – migréna s aurou

MELAS – mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes

MI – migrenózní infarkt

MO – migréna bez aury

MR-DWI – MRI difuze (magnetic resonance – diffusion weighted imaging)

MRI – magnetická rezonance

P-MRI – perfuzní MRI

SCA6 – spinocerebellární ataxie typ 6

SCN1A – gen, jehož mutace podmiňuje FHM 3

SHM – sporadická hemiplegická migréna

SPECT – jednofotonová emisní výpočetní tomografie

Familiární hemiplegická migréna (FHM)

Dle Mezinárodní klasifikace bolestí hlavy IHS (2004) ji řadíme jako podskupinu (1.2.4) Migrény s aurou.

1. Migréna

1.1 Migréna bez aury

1.2 Migréna s aurou

1.2.4 Familiární hemiplegická migréna

1.3 Periodické syndromy v dětském věku předcházející migrénu

1.4 Retinální migréna

1.5 Komplikace migrény

1.6 Pravděpodobná migréna

Definice FHM

Migréna s aurou včetně motorické slabosti a nejméně 1 příbuzný v prvním nebo druhém pokolení se stejným postižením.

Dg. kritéria:

(Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society, 2004):

- A. Nejméně 2 ataky splňující kritéria B a C
- B. Aura sestávající z plně reverzibilní motorické slabosti a nejméně jedné z následujících:
 1. plně reverzibilní zrakové symptomy (pozitivní např. blikající, třepotavá světla, záblesky, skvrny, fortifikace, nebo negativní: výpadky zorného pole, skotomy)
 2. plně reverzibilní senzorické symptomy (pozitivní – bodavé nebo negativní – hypestezie)
 3. plně reverzibilní poruchy řeči, dysfázie
- C. Nejméně dvě z následujících:
 1. nejméně jeden příznak aury rozvíjející se během 5 a více minut a/nebo různé symptomy aury, následující během 5 či více minut
 2. každý příznak aury trvá od 5 minut do 24 hodin
 3. bolest hlavy splňuje kritéria **b–d** migrény bez aury začínající během aury nebo následující auru v průběhu 60 minut:
 - b) záchvat bolesti hlavy, trvající neléčený 4–72 h
 - c) je provázen nejméně 2 z následujících charakteristik:
 1. unilaterální
 2. pulzující
 3. střední či silné intenzity
 4. zhoršuje se běžnou fyzickou aktivitou včetně procházky nebo chůze do schodů.
 - d) je provázen nejméně jedním z následujících příznaků:
 1. nauzea a/nebo zvracení
 2. fotofobie a fonofobie
- D. Nejméně 1 příbuzný v 1. nebo 2. pokolení trpí záchvaty stejného typu
- E. Neprokázalo se jiné onemocnění či příčina

Popis

První popis FHM podal před 100 lety J. M. Clark (1910). FHM je autozomálně dominantní, geneticky heterogenní forma migrény s aurou s velkou variabilitou. Pacienti mohou mít ataky „nehemiplegické“ typické MO či MA (Haan et al., 1997), frekventní bývají zejména senzorické (parestzie a hypestezie na straně hemiparézy), zrakové (neostré vidění, záblesky, fortifikace, skotomy či hemianopsie) a dysfázie (afázie nebo dysartrie). Až u 70 % pacientů bývají příznaky bazilární migrény (Ducros, 2008).

U FHM musí být přítomna motorická aura. Je charakterizovaná motorickým deficitem různého stupně (od hemiparézy až po úplnou hemiplegii) a různého trvání, často déle než obvyklých 60 minut. Vyskytují se těžké záchvaty s prolongovanou motorickou aurou, trvající i několik dnů až týdnů. Pestrý obraz záchvatu FHM může doplňovat febrilní stav, meningismus, epileptické záchvaty, drop ataky, charakteristické jsou poruchy vědomí (zmatenost, somnolence až kóma), zejm. v dětství (Terwindt et al., 1998; Chabriat et al., 2000). Perzistující porucha pozornosti a paměti může trvat týdny až měsíce (Kors et al., 2003). V likvoru nacházíme pleocytózu.

Po příznacích aury se rozvíjí jednostranná pulzující bolest hlavy. Ložiskové příznaky mohou přetrvávat i po odeznění migrény po řadu hodin i dní (Whitty, 1953), dokonce až týdny. A naopak: bolest hlavy může předcházet auru, nebo může i chybět. Rozvoj hemiparézy je pak překotný a stav imituje mozkový infarkt (Whitty, 1986). Tento průběh může přinášet vážný diagnostický problém, pacienti s těžkým záchvatem jsou nezdědka směřováni na JIP, akutní CT či MRI mozku, výjimečně mohou být omylem trombolyzováni.

U většiny pacientů jsou příznaky aury asociované. Všichni pacienti měli kromě hemiparézy parestzie, 88 % zrakovou auru a 44 % poruchy řeči (Bradshaw et Parsons, 1965). Motorická slabost trvala méně než 1 h u 58 % souboru, 1–3 h u 14 %, 3–24 h u 12 % a 1 den až 1 týden u 16 % pacientů. Syndrom se může měnit v závislosti na různých životních obdobích. Pacienti s FHM v adolescenci se mohou vyvinout v MA v dospělosti a MO v pozdějším věku (Stewart et al., 1994). Bolest hlavy může být nejčastěji kontralaterální (47 %), generalizovaná (29 %) nebo ipsilaterální (22 %) k hemiparéze. Před stanovením diagnózy mělo 17 % pacientů 1 ataku, 37 % 2 až 6 a 46 % 7 a více atak (Bradshaw et Parsons, 1965). Dlouhodobé epizody bývají sdruženy s výraznější slabostí až hemiplegií a mají sklon k častějším rekurencím. Interiktálně se může

ve 20–30 % vyskytovat permanentní mozečková symptomatika (nystagmus, ataxie, dysartrie) (Ducros et al., 1999).

Prevalence HM

Dánská studie (Thomsen et al., 2002) udává prevalenci HM 0,01 % s poměrem mužů a žen 1:3 a stejnou prevalenci familiární a sporadické formy. Stejně údaje udává A. Ducros (2008).

Provokace je stejná jako u migrény s aurou, např. některé pokrmy, vůně, cvičení, stres, navíc je popisován vliv opakovaných úderů do hlavy (fotbal) nebo cerebrální angiografie (Chabriat et al., 2000).

Manifestace FHM je většinou časnější než u typické migrény, začíná v 1. či 2. dekádě, podle Ducros et al., (2001) v 11,7 r. Frekvence záchvatů velmi kolísá od každodenní (výjimečně) po méně než 5 záchvatů za život.

Prognóza

Prognóza je dobrá, hemiplegie je plně reverzibilní, frekvence záchvatů je velmi nízká a s věkem ještě klesá. Mozkové infarkty a úmrtí jsou řídkou komplikací hemiplegické migrény. Každé dítě z postižených rodin má 50 % pravděpodobnost zdědění genové mutace, což by mohlo zavedení prenatalního testování odhalit.

Neuroradiologické zobrazovací metody (CT, MRI, AG) jsou u FHM negativní.

V některých rodinách s FHM 1 je popsána atrofie vermis mozečku (Battistini et al., 1999), vzácně či spíše výjimečně byly zachyceny změny MR difúze v důsledku cytotoxického edému v průběhu těžké prolongované ataky FHM1), obvykle kontralaterálně k hemiparéze (Chabriat et al., 2000; Vahedi et al., 2000). Jednadvacetiletý muž, trpící od 3 let na FHM, byl v záchvatu vyšetřen MR difúzí, perfúzní MRI a SPECTem: 2. den (somnolence a pravostranná hemiplegie) byla normální MR-DWI, zatímco P-MRI a SPECT odhalily hyperperfúzi. 9. den (přítomna lehká hemiparéza) zachyceny ještě mírné změny. Vyšetření 24. den již bylo normální (Oberndorfer et al., 2004).

Nejnovější genetické výzkumy umožňují preciznější definici FHM než v minulosti. Byly identifikovány 3 specifické genetické podtypy.

Nejčastější forma (55 % dle Silbersteina a Liptona, 1996) FHM 1 je způsobena mutací genu CACNA1A na chromozomu 19 (locus p 13) (Joutel et al., 1993; 1994; Ophoff, 1994). Ukazuje se, že FHM 1 má velmi často asociaci příznaků migrény bazilárního typu a bolest hlavy je prakticky vždy přítomna. Během ataky FHM mohou být poruchy vědomí (až po kóma), febrilie, CSF

pleocytóza a zmatenost. Ataky FHM 1 mohou být provokovány úrazy hlavy, někdy i banálními (Kors et al., 2001). Přibližně u 20 % rodin s FHM 1 nacházíme chronickou progresivní mozečkovou ataxii, permanentně je pozorován nystagmus a cerebellární příznaky (Ophoff et al., 1996).

U FHM 2 se vyskytuje mutace ATP1A2 genu na chromozomu 1 (vazba na locus q21–q23) (Marconi et al., 2003). FHM 2 je často asociována s nejrůznějšími typy epilepsie a jako taková i neúspěšně léčena (DeFusco et al., 2003).

Jako poslední byl objeven ještě třetí typ FHM 3, kde se účast na migréně přiznává genu SCN1A na chromozomu 2 (v locu q24). (Dichgans et al., 2005). Oterino et al. (2007) to potvrdil na souboru 564 pacientů ze 124 postižených rodin.

Diferenciální diagnóza

Diferenciální diagnóza zahrnuje jednak jiné typy migrény, cévní mozkové příhody, fokální epileptické záchvaty, homocystinurii, MELAS, EA2, SCA6, CADASIL, HHT.

Migréna bez aury: rozlišení obvykle nedělá problém, záchvaty migrény bez aury splňují kritéria Mezinárodní klasifikace bolestí hlavy IHS (2004), především se však liší absencí aury zejména hemiparézy.

Migréna s aurou: záchvaty se zrakovou a senzitivní aurou a případy bazilární migrény mohou někdy znamenat jistý problém v diferenciální diagnostice, nicméně chybí motorický defekt.

Sporadická hemiplegická migréna (SHM): odlišení se opírá o negativní rodinnou anamnézu hemiplegické migrény. Epidemiologické studie prokazují, že má přibližně podobnou prevalenci jako případy FHM. Diagnostická kritéria jsou jinak totožná, někteří rodinní příslušníci mohou mít migrénu s aurou. De Vries et al. (2007) provedl u 39 pacientů se SHM vyšetření na všechny tři geny a našel 1 mutaci genu CACNA1A (FHM 1), 5 mutací ATP1A2 (FHM 2) a 1 polymorfii genu SCN1A (FHM 3). Thomsen et al., (2008) zjišťovali na souboru 105 pacientů se SHM v dánské populaci přítomnost mutace genu CACNA1A a ATP1A2. Nalezli 4 pacienty s DNA mutací genu CACNA1A a stejný počet u genu ATP1A2. Sporadické případy vždy vyžadují neuroradiologické vyšetření a další metody k vyloučení jiné příčiny. LP je nezbytná k vyloučení pseudomigrény s tranzitorní neurologickou symptomatikou a lymfocytární pleocytózou (Goméz-Aranda et al., 1997).

Migrenózní infarkt (MI) může být diferencován na základě CT či MRI průkazu infarktu od plně reverzibilní prolongované migrény (MA či FHM) (Marchioni et al., 1995). U těžkých atak FHM, které napodobují masivní infarkt a. cerebri

media, nezřídka prokážeme rozsáhlý edém hemisféry a těžkou EEG abnormitou. Tyto změny však zpravidla odezní po několika týdnech s plnou úpravou (Whitty, 1953; Joutel et al., 1993). V jiném případě ukázal PET difúzní metabolickou depresi s relativní pleiocytózou v likvoru, jedinečný příklad těžké neuronální dysfunkce. MRI difuze zobrazila rozsáhlou restrikci difuze v bílé hmotě levé hemisféry během prolongované ataky s pravostrannou hemiplegií a hemianopsií. Abnormality na MR-DWI kompletně vymizely 9. den a pacient se plně uzdravil do 3 týdnů (Soman et al., 1999). Tento tranzitorní pokles difuze (DWI) je velmi odlišný od té, která je pozorována při iktu, je zřejmě způsobena abnormálním energetickým metabolismem postižené hemisféry během ataky. Tyto případy svědčí pro to, že u migrény bez cerebrálního infarktu může vzniknout velmi prolongovaný deficit a že časový limit 7 dní dle kritérií Klasifikace IHS (Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society, 2004) je příliš krátký.

Hemiplegie

Může být přítomna u mozkového infarktu nebo krvácení, tranzitorní ischemické ataky, parciálních epileptických záchvatů s elementární motorickou symptomatologií, s Toddovou hemiparézou. Rozhodující roli hraje průkaz deficitu v radiodiagnostických metodách a negativní anamnéza.

Pozitivní rodinná anamnéza pro FHM a průkaz infarktu v zobrazovacích vyšetřeních mluví pro možnost dědičných onemocnění jako MELAS, EA2, SCA6, CADASIL a HHT.

CACNA1A mutace

MELAS (mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes syndrome)

Mitochondriální DNA je exkluzivní buněčný transmitter. U mnoha rodin migreniků se jako příčina onemocnění předpokládá mitochondriální dysfunkce. Všichni pacienti s MELAS trpěli migrénou. MELAS je multisystémová mitochondriální porucha, způsobená mutací mitochondriální DNA, typicky začínající ve věku 2 až 10 let. Nejčastější úvodní příznaky jsou generalizované tonicko-klonické záchvaty, anorexie a opakující se bolesti hlavy se zvracením. Záchvaty se často kombinují se stroke-like epizodami tranzitorní hemiparézy nebo korové slepoty, které mohou být asociovány se stavy alterace vědomí. Dochází k rekurencím a ke kumulaci reziduálních příznaků stroke-like epizod ve smyslu prohlubujícího se motorického

postižení, zrakových, sluchových a kognitivních poruch, často již v období adolescence.

Geneticky příbuzná onemocnění

Dva jiné fenotypy jsou asociovány s odlišnými typy mutací CACNA1A: EA2 a SCA6.

Epizodická ataxie typ 2 (EA2)

Jde také o autozomálně dominantní onemocnění, charakterizované občasnými migrenózními záchvaty a záchvaty ataxie, trvání 15 minut až několika hodin nebo dní, provokace může být emoční nebo fyzický stres, alkohol, káva. Interiktálně je přítomen nystagmus. Popisován terapeutický efekt acetazolamidu.

Spinocerebellární ataxie typ 6 (SCA6)

S pozdně začínající progresivní ataxií asociovanou s expanzí. Někteří pacienti s SCA6 mohou mít migrénu.

CADASIL (Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy)

Je to cévní onemocnění mozku, jež bylo zmapováno na chromozomu 19 u dvou nepříbuzných francouzských rodin (Tournier-Lasserre et al., 1993), a prokázano u několika stovek rodin ve světě (Joutel et al., 1996). Dědičnost je autozomálně dominantní, více než 90 % pacientů má mutaci genu NOTCH3. Onemocnění sestává z řady rekurentních fokálních cerebrálních deficitů, začíná ve středním věku, vede často k demenci, reziduálním motorickým defektům a pseudobulbární parálýze. Migrenózní ataky s aurou se vyskytují ve 30 % a poruchy nálad ve 20 %. Většina z příhod jsou klasické lakunární infarkty. Na MRI se nachází abnormity se zvýšením T2 signálu v bílé hmotě a hypointenzní ložiska v T1 obrazy, připomínající drobné infarkty v hloubi bílé hmoty a bazálních ganglií (Joutel et al., 1996). FHM se od CADASILu liší časnějším začátkem, benigní prognózou a normálním MRI nálezem.

Hereditární hemoragická teleangiektázie (HHT)

Manifestuje se výskytem mnohočetných arteriovenózních malformací. Drobné malformace nebo teleangiektázie často prasknou a pacienti krvácí po nezávažných poraněních. Manifestace onemocnění bývá kolem 12. roku věku spontánní opakovanou epistaxií. Rozsáhlé A-V malformace se projevují závažným krvácením do mozku,

plic nebo zažívacího traktu. Migréna s aurou je referována u 50 % postižených. Dědičnost je autozomálně dominantní.

SCN1A mutace

Příbuzná záchvatová onemocnění od jednoduchých febrilních křečí po generalizované epilepsie s febrilními záchvaty, Dravetův syndrom, juvenilní myoklonická epilepsie. Obvykle jsou tato onemocnění spojena s progresivní demencí. Příbuzné fenotypy jsou pozorovány u myoklonicko-astatické epilepsie, infantilních spasmů a Lennox-Gastautova syndromu.

Léčba

V akutní léčbě se doporučují nespecifická antimigrenika (paracetamoly a kompozitní analgetika, antirevmatika). Opatrnosti je zapotřebí při použití vazokonstrikčních léků, neboť zvyšují riziko cévní mozkové příhody, Ducros (2008) považuje triptany přímo za kontraindikované.

Profylaxe

U frekventních atak jsou doporučovány standardní profylaktické skupiny, běžné v léčbě migrény s aurou (tricyklická antidepresiva, betablokátory, blokátory kalciových kanálů). Ve světle nových patofyziologických pohledů se zdá slibné užití antiepileptik, především topiramátu a valproátů. Off-label se v léčbě doporučuje acetazolamid (Diamox) (Koch et al., 2010). Neuropeptid calcitonin gene related peptide (CGRP) podaný v infuzi, nepůsobil u pacientů s FHM hypersenzitivitu, charakteristickou u pacientů s MA. Může to znamenat, že patofyziologické pochody u FHM probíhají odlišně od běžných typů migrény a nabízí se otázka, zda se CGRP antagonisté mohou účinně začlenit do léčby FHM (Hansen et al., 2008).

Kazuistika I.

Familiární hemiplegická migréna

Žena *1930

Nejstarší žijící postižený člen rodiny. RA: matka (*1901 †1982) trpěla FHM.

Nejmladší ze 3 sourozenců: bratr *1921 neměl migrénu, sestra (*1924 †2008) trpěla na FHM, do 50 roků s velmi častými záchvaty (více jak jednou za měsíc), pak sporadicky. Osobní anamnéza: vdova, důchodce, bývalý kuřák, hypertenze, chronická ICHS se syndromem anginy pectoris, 1992 pro fibrilaci síní s bradykardií zaveden kardiostimulátor, 1998 reimplantace. 1998 plicní embolie. 2004 zjištěn meningeom mozku parasagitálně vpravo frontálně, neurochirurg do-

poručil konzervativní postup. NO: první záchvat FHM v 9 letech s hemiparézou, hemihypestezií a alterací vědomí blíže nespecifikovanou, trvající 11 dní. Vyšetření likvoru a EEG v normě. Druhý záchvat ve 14 letech, frekvence záchvatů postupně narůstala, poslední roky cca 1x za 14–60 dní, při záchvatu užívala ergotamin. Střídal se u ní dvojitý typ záchvatů:

- aura typu hemianopické poruchy zorného pole či hemiparestezií trvání cca 2 hod s následnou pravostrannou hemiparézou s mírnějším průběhem a lehkou smíšenou fatickou poruchou, odezněním do 1 hodiny, zatímco levostranná hemikranie přetrvávala i více dní,
- s levostrannou hemiplegií, které měly těžší průběh včetně prolongovaných pravostranných hemikranií s vomitem.

Regionálním centrem pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy byla zachycena za hospitalizace na 1. interní klinice FN u sv. Anny v Brně, kam byla přijata začátkem března 2006 pro suspekt na cévní mozkovou příhodu. Doplněním objektivní anamnézy uzavřeno neurologickým konziliářem jako ataka FHM se smíšenou fatickou poruchou, pravostrannou hemiparézou, motorickým neklidem a migrenózní cefaleou. Nasazen topiramát, při záchvatu ponechán ergotamin. CT mozku s průkazem mozkové a mozečkové atrofie. Dva roky byla bez záchvatu, jen 2x popsána zrková aura. Další záchvaty začátkem března 2008 a koncem prosince 2008. Druhá hospitalizace na 1. neurologické klinice na přelomu 2008/2009 pro kolapsový stav s bezvědomím, lehkou smíšenou fatickou poruchou a následnou pravostrannou hemiparézou. Od 2. dne bez fatické poruchy, při propuštění přetrvávala frustní pravostranná hemiparéza, CT bez průkazu ischemie. Třetí hospitalizace od konce ledna 2009 pro den trvající pravostranné hemikranie, zhoršení komunikace a hybnosti, tentokrát levostranných končetin. Na CT prokázán hemoragicky transformovaný infarkt v povodí a. cerebri media vpravo s lehkým přetlakem středočárových struktur doleva, sonografické vyšetření bez hemodynamicky významné stenózy. Propuštěna s těžší dysartrií a levostrannou hemiparézou středně těžkého stupně. Etiologicky se nejspíše jednalo o mozkový infarkt aterotrombotické etiologie, dif. dg. migrenózní infarkt. V současnosti pacientka umístěna v LDN, imobilní, s levostrannou hemiparézou těžkého stupně, Wernicke Mannovou kontrakturou a inkontinencí. Záchvat FHM se neopakoval.

Žena * 1954, dcera

První záchvat proběhl v pěti letech, (migréna s hemiparézou), předcházela úraz hlavy na saních. Druhý záchvat v 11 letech za večerního osvětlení v Paříži, v úvodu závratě, bezvědomí, těžký záchvat migrény s hemiparézou. Frekvence nyní 1x za 1–2 roky, oboustranná tepavá bolest hlavy, porucha soustředění, afázie, hemiparéza střídavé lokalizace. Poslední záchvat měla v dubnu t. r. s levostrannou hemiparézou, cca 1x měsíčně mívá záchvaty MO slabší až střední intenzity. Léčba: Topiramat, Ergotamin.

Muž * 1973, I. vnuk

Lešenář, zdravý. Záchvaty od 4 let, do 16 let sporadicky jen 3x, další silný záchvat měl ve 20 letech, kromě migrény a pravostranné hemiparézy 3 dny bezvědomí, hospitalizován v Tišnově, CT a likvor negativní. Nyní frekvence 1x ročně, např. jako řidič kamionu při řízení nemohl PDK ovládat pedály. Poslední záchvat v únoru/2008, migréna (třeštila mu hlava), smíšená afázie, pravostranná hemiparéza a hemihypestézie. Jako provokační faktor udává pocit uvolnění po předchozím vypětí. V záchvatech užíval Ergotamin, někdy bez medikace. Profylaxi nemá.

Muž *1992, 3. vnuk

Učeň, alergie na pyl, jinak zdravý. Od 15 let celkem 5 záchvatů migrény s aurou (s parestéziemi PHK a zrkovou aurou včetně hemianopsie), poslední v únoru 2009. Motorickou aurou nikdy neměl.

Diskuze

Autor popisuje rodinu s výskytem FHM. Nejméně 5 přímých příbuzných (4 ženy a 1 muž) ve 4 generacích byli postiženi typicky probíhajícími záchvaty hemikranií s až několikadenními hemiplegií, afázií a poruchou vědomí. Babička trpěla od 9 let typickými záchvaty FHM s těžkými plně reverzibilními poruchami hybnosti a řeči, v 79 letech se bohužel dostavila komplikace ve smyslu ischemické CMP s trvalým postižením. Na záchvaty FHM trpí i její dcera a vnuk, anamnesticky stejným onemocněním trpěli i její matka a sestra. Všichni postižení členové rodiny byli podrobeni dostupným vyšetřovacím metodám a nebyla neprokázána jiná příčina tranzitorních příznaků. V akutní léčbě byl ponechán ergotamin, v profylaktické léčbě jsme zvolili topiramát.

Třetí vnuk se zatím léčí s migrénou s aurou. Zda i u něj dojde k rozvoji FHM, nelze vzhledem k věku a rodinné anamnéze vyloučit.

Kazuistika II. Sporadická hemiplegická migréna

Žena *1932

Rodinná anamnéza bezvýznamná, bez výskytu migrény. Důchodce, dříve úřednice. Předchodby: hypertenze, hyperlipidemie, ICHS, stp. klinicky němém IM spodní stěny. Od 15 roků záchvaty migrény bez aury, od 33 let v úvodu migrény i porucha řeči (anomie), zraková aura (mžítka) a střídavě pravostranná nebo levostranná homonymní hemianopsie, velmi zřídka, celkem asi 5x, i přechodné ochrnutí pravé ruky. Od května 2007 opakovaně bolest hlavy trvající celý den, asi za hodinu po začátku expresivní fatická porucha, lehká centrální paréza PHK a porucha zraku na pravé polovině zorného pole charakteru vlnění, příznaky aury mizí během 20 minut.

Začátkem června 2007 s těmito příznaky přijata poprvé na 1. neurologickou kliniku FN u sv. Anny, naměřena hypertenze 200/100 mm/Hg, provedeno akutní CT mozku nativně: lehčí mozečková atrofie, elongovanější a. basilaris, drobné hypodenzní ložisko v bazálních gangliích vlevo v rámci starší ischemie, difuzní mozková atrofie, CTAG bez patologie. Sonografické vyšetření magistrálních tepen (extrakraniální duplexní i transkranální vyšetření) bez stenóz v karotickém i vertebrobasilárním řečišti, EEG bez specifické aktivity. Klinicky rychle regredující porucha řeči a paréza PHK. MRI mozku koncem září 2007: vícečetná hyperintenzní ložiska oboustranně v centrum semiovale, kortikosubkortikálně a paraventrikulárně v.s. v rámci postischemicko-degenerativních změn. Lehčí difuzní mozková atrofie, na MR AG je patrná elongovanější a. basilaris. V centru pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy uzavřeno jako sporadická hemiplegická migréna. Záchvat se neopakoval do poloviny července 2008, kdy byl náhlý vznik poruchy řeči charakteru globální afázie, postupně rozvoj centrální monoparézy PHK lehkého stupně, psychomotorický neklid. Podruhé hospitalizována, provedena akutně CT, CTAG a sonografie magistrálních tepen s negativním nálezem. Pro přetrvávání neurologického deficitu a přítomnost rizikových faktorů COM podána i.v. trombolýza v dávce 70 mg Actilyse. Postupná regrese aury do 48 hodin.

Další hospitalizace koncem listopadu 2008 a v polovině ledna 2010 pro další záchvaty. V úvodu popsán záchvat migrény bez aury, postupně lehká pravostranná hemiparéza a lehká smíšená fatická porucha s převahou percepčního deficitu, parciální amnézie

na 2. záchvatový den. Za dva dny po opakované infuzi s manitolem a metamizolem ústup cefaleje, nejdéle přetrvávala frustní paréza PHK.

CT mozku (5. v pořadí): starší ischemické změny v oblasti bazálních ganglií, prostornější komorový systém v rámci mozkové atrofie, leukodystrofické změny periventrikulárně. CT AG bez zřetelných změn.

MRI mozku v polovině dubna 2009 (2. v pořadí): menší ložiskové ischemie v levém caput ncl. caudati, centrum semiovale více vpravo a splývavé ischemicko-degenerativní změny bílé hmoty paraventrikulárně i kortikosubkortikálně oboustranně. Leukodystrofické změny. Difuzní mozková atrofie. MR AG neprokazuje nápadnější patologické změny. Vrchol a. basilaris je poněkud širší.

Extrakraniální sonografické vyšetření magistrálních tepen a transkranální doppler v polovině ledna 2010: normální nález.

Záchvaty SHM původně s frekvencí 1x měsíčně, v září 2008 profylakticky nasazen topiramát. Po vydávkování topiramátu snížena zřetelně frekvence záchvatů (5 záchvatů/19 měsíců), při atace zkoušen nimodipin s Ataralginem.

Diskuze

Sedmdesátiosmiletá žena s četnými rizikovými faktory COM, v letech 2007 až 2010 byla celkem 4x hospitalizovaná na 1. neurologické klinice FN u sv. Anny pro alarmující ložiskový deficit, provázený migrenózní cefaleou. Ložiskový nález byl vždy plně reverzibilní, opakovaně provedená pomocná vyšetření (CT, CT AG, UZ, EEG, MRI) neprokázala závažnější ložiskové cerebrální postižení. V jednom případě byl průběh natolik sugestivní, že stav byl považován za akutní trombotický iktus a přeléčen podáním i.v. trombolýzy. V popředí ložiskových příznaků, tedy příznaků aury, dominuje prakticky vždy těžká fatická porucha, která znemožňuje odebrání správných anamnestických údajů, méně vyjádřeny zrakové příznaky a motorické postižení, které ojediněle bylo až charakteru hemiplegie, většinou ale bývá přítomna jen monoparéza PHK lehkého stupně. Onemocnění začalo v 15 letech typickými záchvaty migrény bez aury, teprve ve 33 letech se objevily první ložiskové projevy aury a až ve stáří byla těmto projevům věnována ze strany lékařů patřičná pozornost. Bylo to patrně proto, že pacientka byla přivezena v záchvatu v rámci cerebrovaskulárního programu na naši kliniku. V diferenciální diagnostice bylo proto nejdříve zvažováno cévní onemocnění mozku, teprve s doplněním anamnézy a vyhodnocením průběhu jsme se utvrdili v závěru, že jde o SHM. Nález lehčích ischemických změn na CT

i MRI má charakter starších změn a nebyla prokázána souvislost se záchvaty SHM, se kterými byla pacientka akutně hospitalizována. Vzhledem k rizikovým faktorům COM a věku pacientky je možné, že kromě záchvatů SHM mohlo dojít nezávisle na těchto i k opakovaným drobným subklinickým mozkovým infarktům. Je známo, že pacienti s migrénou a zejména s migrénou s aurou, včetně hemiplegické, mají vyšší riziko vzniku mozkového infarktu než běžná populace. Migrenózní infarkt při našich hospitalizacích zachycen nebyl.

Léčba HM je kontroverzní vzhledem k převažujícímu fokálnímu postižení provázenému vazokonstrikcí v určitých oblastech mozkové kůry a jen nevýznamné migrenózní bolesti hlavy, provázené vazodilatací. Proto jsme po nedostatečném efektu frovatriptanu upustili od dalšího podávání triptanů, které by mohly naopak fokální příznaky zhoršit, a volili jsme podání nimodipinu s kombinovaným analgetikem. V profylaxi se zdá podání topiramátu jako přínosné.

Závěr

Familiární hemiplegická migréna je vzácné autozomálně dominantní hereditární onemocnění. Jde o první typ migrény s aurou s prokázaným genetickým defektem na chromozomu 19 (FHM 1), vzácněji na chromozomu 1 (FHM 2) a chromozomu 2 (FHM 3).

V typickém obraze musí být kromě migrenózní cefaleje přítomno motorické oslabení a stejné postižení nejméně u jednoho příbuzného. Motorické postižení může být charakteru až hemiplegie a může přetrvávat řadu dnů i týdnů. Prevalence onemocnění je 0,01 %. V léčbě se nedoporučují triptany pro jejich mohutný vazokonstrikční efekt, přednost se dává nespecifickým antimigrenikům. U těžšího průběhu je vhodná profylaxe, obdobná s léčbou migrény s aurou. V diferenciální diagnostice je třeba odlišit jiné typy migrény, cévní mozkové příhody, fokální epileptické záchvaty a některá vzácnější dědičná onemocnění typu MELAS a CADASIL. Odlišit závažná onemocnění nelze bez akutních neuroradiologických zobrazovacích metod.

Sporadická hemiplegická migréna má stejný klinický obraz i přibližně podobnou prevalenci. Odlišení se opírá o negativní rodinnou anamnézu hemiplegické migrény.

V závěru přiloženy 2 kazuistiky: rodina s familiární hemiplegickou migrénou, doloženou ve 4 generacích, a případ ženy se sporadickou hemiplegickou migrénou se zdůrazněním diagnostických úskalí tohoto onemocnění.

I když onemocnění HM má většinou dobrou prognózu s nízkou frekvencí a plnou reverzibilitou záchvatů, mohou některé prolongované záchvaty znamenat pro pacienty významný dyskomfort. Mutace genu ovlivňují uvolňování excitačních aminokyselin a serotoninových neurotransmiterů. Poznatky z oblasti molekulární genetiky (např. DNA analýza) mohou v budoucnu přispět k zavedení účinnější a specifitější léčby, než je tomu doposud. Další možnosti může přinést prenatální testování s časným záchytem onemocnění.

*Podpořeno výzkumným záměrem
MSM 0021622404.*

Literatura

- Battistini S, Stenirri S, Piatti M, Gelfi C, Righetti PG, Rochci R, Giannini F, Battistini N, Guazzi GC, Ferrari M, Carrera P. A new CACNA1A gene mutation in acetazolamide-responsive familial hemiplegic migraine and ataxia. *Neurology* 1999; 53: 38–43.
- Bradshaw P, Parsons M. Hemiplegic migraine, a clinical study. *Q J Med.* 1965; 133: 65–85.
- Clark JM. On recurrent motor paralysis in migraine. *Br Med J.* 1910; 1: 1534–1538.
- De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, Atorino L, Rampoldi L, Morgante L, Ballabio A, Aridon P, Casari G. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na/K pump $\alpha 2$ subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet.* 2003; 33(2): 192–196.
- De Vries B, Freilinger T, Vanmolkot KR, Koenderink JB, Stam AH, Terwindt GM, Babini E, van den Boogerd EH, van den Heuvel JJ, Frants RR, Haan J, Pusch M, van den Maagdenberg AM, Ferrari MD, Dichgans M. Systematic analysis of three FHM genes in 39 sporadic patients with hemiplegic migraine. *Neurology* 2007; 69: 2170–2176.
- Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, Babini E, Lorenz-Depiereux B, Biskup S, Ferrari MD, Herzog J, van den Maagdenberg AM, Pusch M, Strom TM. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet.* 2005; 366: 371–377.
- Ducros A. Familial and sporadic hemiplegic migraine. *Rev Neurol.* 2008; 164(3): 216–224.
- Ducros A, Denier C, Joutel A, Cecillon M, Lescoat C, Vahedi K, Darcel F, Vicaut E, Bousser MG, Tournier-Lasserre E. The clinical spectrum of familial hemiplegic migraine associated with mutations in a neuronal calcium channel. *N Engl J Med.* 2001; 345(1): 17–24.
- Ducros A, Denier C, Joutel A, Vahedi K, Michel A, Darcel F, Madigand M, Guerouaou D, Tison F, Julien J, Hirsch E, Chedru F, Bisgard C, Lucotte G, Després P, Billard C, Barthez MA, Ponsot G, Bousser MG, Tournier-Lasserre E. Recurrence of the T666M calcium channel CACNA1A gene mutation in familial hemiplegic migraine with progressive cerebellar ataxia. *Am J Hum Genet.* 1999; 64(1): 89–98.
- Gómez-Aranda F, Cañadillas F, Martí-Massó JF, Díez-Tejedor E, Serrano PJ, Leira R, Gracia M, Pascual J. Pseudomigraine with temporary neurological symptoms and lymphocytic pleocytosis. A report of 50 cases. *Brain.* 1997; 120: 1105–1113.
- Haan J, Terwindt GM, Ferrari MD. Genetics of migraine. *Neurol Clin.* 1997; 15: 43–60.
- Hansen JM, Thomsen LL, Olesen J, Ashina M. Calcitonin gene-related peptide does not cause the familial hemiplegic migraine phenotype. *Neurology* 2008; 71(11): 841–847.
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society: The International Classification and diagnostic criteria of headache disorders. 2nd edition. *Cephalalgia.* 2004; 24(1): 160.
- Chabriot H, Vahedi K, Clark CA, Poupon C, Ducros A, Denier C, Le Bihan D, Bousser MG. Decreased hemispheric water mobility in hemiplegic migraine related to mutation of CACNA1A gene. *Neurology* 2000; 54: 510–512.
- Jen JC. Familial Hemiplegic Migraine. In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, editors. *GeneReviews* (Internet). 2000–2009.
- Joutel A, Corpechot C, Ducros A, Vahedi K, Chabriot H, Mouton P, Alamowitch S, Domenga V, Cécillon M, Marechal E, Maciazek J, Vayssiere C, Cruaud C, Cabanis EA, Ruchoux MM, Weissenbach J, Bach JF, Bousser MG, Tournier-Lasserre E. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature.* 1996; 383: 707–710.
- Joutel A, Ducros A, Vahedi K, Labauge P, Delrieu O, Pinsard N, Mancini J, Ponsot G, Gouttière F, Gastaut JL, Maciazek J, Weissenbach J, Bousser MG, Tournier-Lasserre E. Genetic heterogeneity of familial hemiplegic migraine. *Am J Hum Genet.* 1994; 55(6): 1166–1172.
- Joutel A, Bousser MG, Bioussé V, Labauge P, Chabriot H, Nibbio A, Maciazek J, Meyer B, Bach MA, Weissenbach J, Lathrop GM, Tournier-Lasserre E. A gene for familial hemiplegic migraine maps to chromosome 19. *Nat Genet.* 1993; 5(1): 40–45.
- Koch HJ, Sykora A, Hausn P. Off-label use of acetazolamide in a patient with familial hemiplegic migraine and concomitant psychotic episode. *Psychiatr Prax.* 2010; 37(3): 148–151.
- Kors EE, Haan J, Giffin NJ, Pazdera L, Schnittiger C, Lennox GG, Terwindt GM, Vermeulen FL, Van den Maagdenberg AM, Frants RR, Ferrari MD. Expanding the phenotypic spectrum of the CACNA1A gene T666M mutation: a description of 5 families with familial hemiplegic migraine. *Arch Neurol.* 2003; 60: 684–688.
- Kors EE, Terwindt GM, Vermeulen FL, Fitzsimons RB, Jardine PE, Heywood P, Love S, Van den Maagdenberg AM, Haan J, Frants RR, Ferrari MD. Delayed cerebral edema and fatal coma after minor head trauma: role of the CACNA1A calcium channel subunit gene and relationship with familial hemiplegic migraine. *Ann Neurol.* 2001; 49: 753–760.
- Marconi R, DeFusco M, Aridon P, Plewnia K, Rossi M, Carapelli S, Ballabio A, Morgante L, Musolino R, Epifanio A, Miceli G, De Michelle G, Casari G. Familial hemiplegic migraine type 2 is linked to 0.9Mb region on chromosome 1q23. *Ann Neurol.* 2003; 53(3): 376–381.
- Marchioni E, Galimberti D, Soragna D, Ferrandi D, Maurelli M, Ratti MT, Bo P, Montalbetti L, Albergati A, Savoldi F. Familial hemiplegic migraine versus migraine with prolonged aura: An uncertain diagnosis in a family report. *Neurology.* 1995; 45: 33–37.
- Oberndorfer S, Wöber C, Nasel C, Asenbaum S, Lahrmann H, Fueger B, Grisold W. Familial hemiplegic migraine: follow-up findings of diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI), perfusion-MRI and (99m Tc) HMPAO-SPECT in a patient with prolonged hemiplegic aura. *Cephalalgia.* 2004; 24(7): 533–539.
- Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, van Eijk R, Oefner PJ, Hoffman SM, Lamerdin JE, Mohrenweiser HW, Bulman DE, Ferrari M, Haan J, Lindhout D, van Ommen GJ, Hofker MH, Ferrari MD, Frants RR. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell.* 1996; 87(3): 543–552.
- Ophoff RA, van Eijk R, Sandkuijl LA, Terwindt GM, Grubben CP, Haan J, Lindhout D, Ferrari MD, Frants RR. Genetic heterogeneity of familial hemiplegic migraine. *Genomics.* 1994; 22(1): 21–26.
- Oterino A, Castillo J, Cayon A, Toriello M, Alfonso A, Ruiz-Alegria C, Quintela E, Pascal J. Is the FHM3 gene SCN1A implicated in migraine? *Cephalalgia.* 2007; 27(Suppl. 6): 577–578.
- Silberstein SD, Lipton RB. Migraine epidemiology. *Neurol Clin.* 1996; 14: 421–434.
- Soman TB, Singhal AB, Wang B. Reversible white matter hyperintensity on diffusion weighted imaging (DWI) in a patient with hemiplegic migraine. *Neurology* 1999; 52: 87.
- Stewart WF, Shechter AL, Lipton RB. Migraine heterogeneity: Disability, pain intensity, attack frequency, and duration. *Neurology* 1994; 44: S24–39.
- Terwindt GM, Ophoff RA, Haan J, Vergouwe MN, van Eijk R, Frants RR, Ferrari MD. Variable clinical expression of mutations in the P/Q-type calcium channel gene in familial hemiplegic migraine. *Dutch Migraine Genetics Research Group. Neurology* 1998; 50: 1105–1110.
- Thomsen LL, Oestergaard E, Bjornsson A, Stefansson H, Fasquel AC, Gulcher J, Stefansson K, Olesen J. Screen for CACNA1A and ATP1A2 mutations in sporadic hemiplegic migraine patients. *Cephalalgia.* 2008; 28: 914–921.
- Thomsen LL, Eriksen MK, Roemer SF, Andersen I, Olesen J, Russell MB. A population-based study of familial hemiplegic migraine suggests revised diagnostic criteria. *Brain.* 2002; 125: 1379–1391.
- Thomsen LL, Olesen J, Russell MB. Familial hemiplegic migraine. *Ugeskr Læger.* 1998; 160(37): 5325–5329.
- Tournier-Lasserre E. Hemiplegic migraine, episodic ataxia type 2, and the others. *Neurology* 1999; 53: 3–4.
- Tournier-Lasserre E, Joutel A, Melki J, Weissenbach J, Lathrop GM, Chabriot H, Mas JL, Cabanis EA, Baudrimont M, Maciazek J, Bach MA, Bousser MG. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps to chromosome 19q12. *Nat Genet.* 1993; 3: 256–259.
- Vahedi K, Denier C, Ducros A, Bousson PV, Levy C, Chabriot H, Haguénau PM, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. CACNA1A gene de novo mutation causing hemiplegic migraine, coma, and cerebellar atrophy. *Neurology* 2000; 55: 1040–1042.
- Whitty CW. Familial hemiplegic migraine. In *Handbook of Clinical Neurology* (F. C. Rose, ed.), Elsevier, New York. 1986: 141–153.
- Whitty CW. Familial hemiplegic migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1953; 16(3): 172–177.

MUDr. Jiří Mastík

1. neurologická klinika FN u sv. Anny
a LF MU, Brno
Pekařská 53, 656 91 Brno
mastik@fnusa.cz

