

Pacientams, sergantiems šeimine hemipleagine migrena, galimi užsitęsę sąmonės pritemimo epizodai

A. Klimašauskienė

VUL Santariškių klinikų
Neurologijos ir
neuroangiochirurgijos klinikos
Neurologijos centras

Santrauka. Šeiminė hemipleginė migrena (ŠHM) yra reta, autosominiu dominantiniu būdu paveldima liga. Ji apibūdinama kaip migrena su aura, kurios metu gali atsirasti parėzės. Nustatyta, kad ŠHM priežastis yra taškinės mutacijos dviejuose genuose – CACNA1A ir ATP1A2. Sergantiesiems ŠHM, skirtingai nuo kitų migrenos tipų, galimos atipinės atakos, kai hemiparėzės užsitęsia arba išsivysto difuzinės encefalopatijos simptomai. Kai kuriems pacientams stebimi smegenėlių pažeidimo požymiai. Jie aprašyti tik turintiems mutaciją CACNA1A gene. Nesant anamnestinių duomenų ar sergančiųjų šeimoje, sunkių atakų su sąmonės sutrikimu diferencinė diagnostika labai sunki.

Mes pateikiame klinikinį atvejį paciento, kuris serga ŠHM su smegenėlių pažeidimu. Ligonis atvežtas į mūsų ligoninę sunkios atakos metu psichomotoriškai sujaudintas, karščiuojantis. Stebėti lengvi meninginiai simptomai. Hemiparėzės nebuvo. Hospitalizacijos metu apie hemipleginės migrenos priepuolius nebuvo žinoma. Ligonis gydytas simptomiškai, taip pat dėl karščiavimo skirti antibiotikai. Būklei pagerėjus, konstatuota ataksija vaikstant ir nistagmas. Sveikdamas pacientas pateikė anamnezę, iš kurios paaiškėjo, kad jam nuo 13 metų kartojasi migrenos atakos su aura, kurios metu būna regos ir kalbos sutrikimai bei hemiparėzės, kartais lengvas sąmonės sumišimas. Ligonio motinai būdavo tokie patys priepuoliai, ji blogai vaikščiojo ir turėjo nistagmą. Senelę taip pat vargino galvos skausmai.

Mes negalėjome atlikti genetinių tyrimų, bet tai, kad pacientui, sergančiam ŠHM, yra pastovūs smegenėlių pažeidimo požymiai, leidžia spėti, kad jis serga 2 tipo ŠHM, o mutacija šiuo atveju tikėtina CACNA1A gene.

Raktažodžiai: šeiminė hemipleginė migrena, CACNA1A genas, smegenėlių pažeidimas, grįžtamoji encefalopatija.

Neurologijos seminarai 2006; 10(29): 173–181

Migrena – tai dažnas pirminių galvos skausmų tipas, dėl jų kenčia 12–20% žmonių. Epidemiologinės studijos įrodė, kad ši liga yra didelė socialinė ir ekonominė problema, ja sergantys žmonės būna nedarbingi per metus vidutiniškai 5,5 darbo dienos. JAV dėl migrena sergančiųjų nedarbingumo praranda apie 1 milijardą dolerių kasmet [1]. Nepaisant didelių migrenos gydymo ir darbingumo sumažėjimo ar netekimo kaštų, yra susiformavusi nuomonė, kad iš esmės ši būklė nėra sunki liga, tai daugiau paciento gyvenimą apsunkinantis, bet nepavojingas susirgimas. Dauguma neurologų ir kitų specialybių gydytojų pritarė, kad migrenos diagnozė jiems asocijuojasi su galvos skausmais besi-

skundžiančiais ambulatorinės medicinos pagalbos grandies pacientais. Jie kartais atvyksta į ligoninių priėmimo skyrius užsitęsęs migrenos priepuolius arba išsivysčius migreninei būklei, bet tai nebūna gyvybei grėsmingos situacijos. Po atliktų neurovizualinių tyrimų, atmetus kitas galvos skausmų priežastis, pagalba paprastai suteikiama priėmimo skyriuje. Tuo tarpu atvykus sunkios būklės ligoniui su sąmonės sutrikimu, esant neaiškiai diagnozei, konsultuojantis neurologas diferencijuoja neuroinfekcijas, galvos smegenų traumas, galvos smegenų kraujotakos sutrikimus, epileptinę būklę, intoksikacijas. Šiuo atveju mintis apie migreną, kaip sunkios paciento būklės priežastį, būtų keistoka. Vis dėlto labai retais atvejais po daugelio atliktų tyrimų gali paaiškėti, kad būtent vienas iš migrenos variantų ir yra ta priežastis, kuri sąlygojo gilų ir užsitęsusių sąmonės sutrikimą.

Migrena skiriama į du pagrindinius tipus: migreną su aura ir migreną be auros. Migrena be auros (MBA) – tai klinikinis sindromas, pasireiškiantis specifiniais galvos

Adresas:

Aušra Klimašauskienė
VUL Santariškių klinikos, Neurologijos centras
Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius
Tel. (8 5) 236 5221
El. paštas: ausra.klimasauskiene@santa.lt

skausmais su juos lydinčiais simptomais. Migrenos su aura (MSA) metu prieš prasidedant galvos skausmams arba jo metu pasireiškia kompleksas neurologinių židinių simptomų. Pagal paskutinius Tarptautinės galvos skausmų asociacijos (TGSA) patvirtintus kriterijus, tai gali būti įvairūs jutiminiai pojūčiai, regos sutrikimas ir kita, bet jei migrenos auros metu atsiranda praeinantys paralyžiai, tada skiriama atskira migrenos forma – hemipleginė migrena (HM), kuri gali būti sporadinė ir šeiminė [2].

Aiškinantis migrenos kilmę, pastaruoju metu daug dėmesio skiriama genetiniams tyrimams. Genetinės epidemiologinės studijos įrodė, kad sergančiojo MBA asmens pirmos eilės giminaičiams rizika sirgti MBA padidėja 1,9 karto, o MSA – 1,4 karto; tuo tarpu ligonio su MSA pirmos eilės giminaičiams rizika sirgti MSA padidėja 4 kartus, bet nepadidėja MBA rizika. Nepaisant tirtų įvairių migrenos paveldimumo variantų (autosominio dominantinio su didesne rizika moterims, galimai susijusio su lytimi, autosominio recesyvinio su 70% geno penetracija, poligeninio), dauguma studijų pateikia išvadas, kad paveldimumo tipas yra įvairus, nėra surastas vienas genas. Vis dėlto jei tipiškos MSA ir MBA metu aiškus paveldimumo tipas nenustatytas, yra viena reta migrenos forma, kuri paveldima klasikiniu Mendelio autosominiu dominantiniu būdu – tai šeiminė hemipleginė migrena (ŠHM) [3]. Tiriant ŠHM gauti genetiniai duomenys priskiriami didžiausiems atradimams galvos skausmų genetikoje, jie gali pakeisti supratimą apie migrenos patogenezę [4].

Šeiminė hemipleginė migrena apibūdinama kaip migrena su aura, kurios metu gali atsirasti paralizės ir bent vienam pirmos arba antros eilės sergančiojo giminaičiui yra migrena su aura, kurios metu stebimos paralizės. Hemipleginės migrenos klinika aprašyta dar 1910 m. Šiuo metu TGSA pateikia tikslius ŠHM diagnostinius kriterijus:

A. Pacientui buvo bent 2 atakos, atitinkančios B ir C kriterijus.

B. Auros metu stebėti grįžtamieji paralyžiai su bent vienu iš šių simptomų:

1. Grįžtamieji regos sutrikimai – pozityvūs (mirgėjimas, žybciojimas, zigzagai akyse) ir / ar negatyvūs simptomai (regos sutrikimas, skotomos).

2. Grįžtamieji jutiminiai simptomai – pozityvūs (tirpimai, daigymai) ir / ar negatyvūs (nejautra).

3. Grįžtamieji kalbos sutrikimai (disfazijos).

C. Bent du iš nurodytų:

1. Bent vienas auros simptomas vystosi palaipsniui ilgiau nei 5 minutes ir / ar skirtingi simptomai vystosi palaipsniui daugiau nei 5 minutes.

2. Kiekvienas auros simptomas trunka ilgiau nei 5 minutes, bet trumpiau nei 24 valandas.

3. Migrenos be auros kriterijus atitinkantys galvos skausmai prasideda per valandą nuo auros pradžios.

D. Bent vienam pirmos ar antros eilės giminaičiui yra šiuos kriterijus atitinkantys priepuoliai.

Atkreiptinas dėmesys, kad kartais gali būti sunku atskirti galūnės pasilpimą nuo nejautos [2].

Šeiminė hemipleginė migrena yra genetiškai heterogeniška. 1996 m. nustatytos keturios mutacijos 19 chromoso-

mos funkciniam CACNA1A geno domene, kuris koduoja nuo įtampos priklausancio P/Q tipo kalcio kanalo 1 subvienetą neuronuose. 2003 m. iširtas antras genas (ATP1A2), susijęs su ŠHM. Jis yra pirmoje chromosomoje ir koduoja Na/K pompos 2 subvienetą [5]. Pagal šiuos genetinius radinius skiriami du ŠHM potipiai: ŠHM 1 ir ŠHM 2. ŠHM 1 atveju mutacija nustatoma CACNA1A gene, o ŠHM 2 – ATP1A2.

Taip pat yra atvejų, kai ŠHM metu nenustatoma nė viena iš šių mutacijų, todėl manoma, kad turėtų egzistuoti dar bent trečiasis lokusas.

Kliniškai skiriama tikroji šeiminė hemipleginė migrena, ji pasitaiko 80% šeimų, ir šeiminė hemipleginė migrena su smegenėlių pažeidimu – 20%. Mutacijos CACNA1A gene nustatomos 50% atvejų ir visais atvejais esant smegenėlių pažeidimui. Ducros ir kt. atliktame tyrime [6] apibendrinti klinikiniai pacientų su ŠHM ir jų šeimos narių su mutacija CACNA1A gene simptomai. Iš viso iširtas 117 asmenų genotipas ir jiems įvertinti klinikiniai simptomai. 104 iš jų pasakojo apie hemipleginės migrenos atakas, o likę buvo jų giminaičiai. Iš viso identifikuotos 9 taškinės mutacijos CACNA1A gene pacientams su ŠHM ir smegenėlių pažeidimu, o dar 3 – sergantiesiems tikrąja ŠHM. Nustatyti šie klinikiniai ŠHM su mutacija CACNA1A gene atakų ypatumai:

1) hemiparezė niekuomet nebūna izoliuota, ji, nepriklausomai nuo sunkumo, visuomet siejasi su jutimų, kalbos ar regos sutrikimais. Dažniausiai kartu su hemiparaze būna jutimų sutrikimai (93%); kalbos sutrikimas (disfazija ar dizartrija) – 83%; regos sutrikimai (scintilijuojanti skotoma, hemianopsijos, neryškus matymas) – 74%;

2) lengvas sąmonės sumišimas ar somnolencija buvo 21% pacientų atakų metu;

3) abipusiai simptomai stebėti 35%;

4) disfazija nepriklausė nuo hemiparezės pusės.

42% ligonių (38-iems) dokumentuotos atipinės atakos, kurios pasireiškė užsitęsusia aura, trukusia iki 5 dienų, arba difuzinės encefalopatijos sindromu. Dauguma pacientų, išsivysčius difuzinės encefalopatijos sindromui, hospitalizuoti į intensyvios terapijos skyrius, įtariant meningoencefalitą, nes kliniškai buvo konstatuotas sąmonės sumišimas arba koma, karščiavimas iki 40 °C, kai kuriems buvo traukuliai. Ši būklė truko iki 6 savaičių, bet visiškai regresavo. 21 pacientui tokios sunkios atakos buvo pirmasis ligos simptomas, 10-čiai jas išprovokavo nesunki galvos smegenų trauma, o dviems – angiografija. Sunkių ŠHM atakų klinikiniai simptomai pateikiami 1 lentelėje.

Pastovūs smegenėlių pažeidimo simptomai nustatyti 62 iš 104 asmenų su hemipleginės migrenos atakomis, tarp jų šeimos narių taip pat stebėti smegenėlių pažeidimo simptomai. Tuo tarpu kitų neurologinių simptomų nenustatyta. Dažniausiai stebėtas nistagmas, rečiau ataksija einant bei ataksija galūnėse, retai – dizartrija. Ataksijos išreikštumas didėjo su amžiumi, bet visi pacientai galėjo vaikščioti patys. Tarp pacientų su ŠHM ir smegenėlių pažeidimu atipinės ir sunkesnės atakos buvo dažnesnės negu tarp sergančiųjų tikrąja ŠHM [6].

1 lentelė. Klinikinių simptomų dažnumas sunkių šeiminės hemipleginės migrenos atakų su sąmonės sutrikimu metu.

Simptomai	Asmenys (n = 38) skaičius (procentai)	Atakos (n = 59) skaičius (procentai)
Somnolencija	14 (37)	20 (34)
Negili koma	14 (37)	18 (31)
Gili koma	6 (16)	10 (17)
Sąmonės sumišimas	22 (58)	27 (46)
Ryškus psichomotorinis sujaudinimas	5 (13)	5 (8)
Kompleksinės klausos ir regos haliucinacijos	4 (11)	5 (8)
Užsitęsusi hemiplegija (> 6 valandų)	30 (79)	53 (90)
Užsitęsusi afazija (> 6 valandų)	23 (61)	25 (42)
Meningizmas	6 (16)	9 (15)
Karščiavimas (net iki 40 °C)	18 (47)	32 (54)
Epilepsijos priepuoliai	3 (8)	10 (17)

Pagal *Ducros A ir kt.* (2001)

Nepaisant šios ligos retumo, vis dėlto galima rasti tokią pacientą, todėl mes norime pateikti atvejį, kai tik išsiaiškinius, kad pacientas serga ŠHM, galėjome nustatyti tikslią ligos diagnozę ir suprasti jo sunkios būklės priežastį.

KLINIKINIS ATVEJIS

Ligonis 49 m. vyras sunkios būklės skubos tvarka buvo atvežtas greitosios medicinos pagalbos brigados į VUL Santariškių klinikų Priėmimo skyrių 2005 m. lapkričio 20 d. 14 valandą. Greitosios medicinos pagalbos gydytojas diagnozavo būklę po traukulių priepuolių, nors jų nestebėjo, bet atvykęs rado nekontaktišką, psichomotoriškai sujaudintą pacientą su nubrozdinimo žymėmis galūnėse, prieš veždamas suleido diazepamą į raumenis. Apžiūrėti ligonį Priėmimo skyriuje buvo sunku dėl psichomotorinio sujaudinimo, kontakto su juo nebuvo, jis blaškėsi. Traukulių nestebėta. Veidas buvo simetriškas, visas galūnes judino vienodai aktyviai, aiškių parezių nebuvo, sausgysliniai refleksai simetriški, patologinių refleksų nebuvo, meniginiai simptomai neryškūs. Ant kelių ir alkūnių matomos nesenos nubrozdinimo žymės. Ligonis karščiuoja – temperatūra – 38,3 °C. Arterinis kraujo spaudimas – 140/80 mmHg. Širdies veikla ritmiška, tachikardija 110 k/min.

Pacientą lydėjo žmona, kuri teigė, kad ligonis 1980 m. turėjęs galvos smegenų traumą su sąmonės netekimu ir kaukolės lūžimu, jis serga migrena, jam būna priepuoliai, kai sutrinka kalba ir atsiranda vienos ar kitos kūno pusės paralyžiai, kurie praeina savaime per kelias valandas, leidžiant eufilino ir B grupės vitaminų. Lyg ir buvusi diagnozuota epilepsija, bet vaistų jis nevartojo. Šį kartą, žmonos nuomone, prasidėjo toks pat priepuolis su kalbos sutrikimu – tai įvyko 2005 m. lapkričio 19 d. po pietų, bet pacientas ilgai neatsigavo, liko nekontaktiškas, neramus, naktį blaškėsi, vartėsi lovoje, buvo iš jos iškritęs, todėl buvo iškviesta greitoji medicinos pagalba. Alkoholio ir jo surogatų vartojimą paciento žmona neigė; apžiūrint alkoholio kvapas nebuvo jaučiamas.

Ligonis dirba mokytoju amatų mokykloje, neįgalumas nepripažintas.

Po apžiūros nustatyta preliminari meningoencefalito diagnozė, taip pat diferencijuota nuo būklės po epilepsijos priepuolio, neatmesta ir galima alkoholinė intoksikacija, nors teigta, kad alkoholis nebuvo vartojamas.

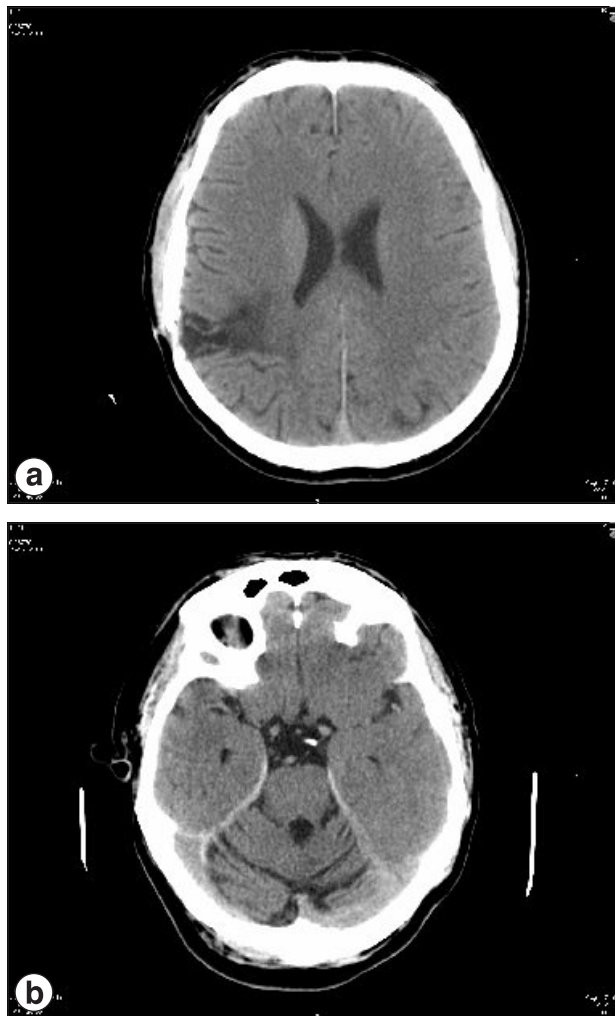
Pacientas hospitalizuotas į Reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyrių, kur atlikus tyrimus nustatyta nedidelė leukocitozė (leukocitų – $14,8 \times 10^9/l$; iš jų neutrofilų – 84,1%, lazdelinių – 6%; segmentuotų – 83%, limfocitų – 6%, monocitų – 5%); kiek didesnis C-reaktyvio baltymo kiekis (12 mg/l, norma < 5 mg/l); alanininė transaminazė, asparagininė transaminazė, šarminė fosfatazė, kreatininas, šlapalas, gliukozė, elektrolitai, krešėjimo rodikliai, šarmų-rūgščių pusiausvyros rodikliai normalūs. Prokalcitonino testas neigiamas (atliekamas įtariant sepsį). Smegenų skystis bespalvis, skaidrus, citozė kiek padidėjusi ($22/mm^3$; iš jų 3 limfocitai, 19 neutrofilų); baltymo kiekis taip pat nežymiai padidėjęs (0,52 g/l, norma 0,22–0,33 g/l).

Krūtinės ląstos rentgenograma – be patologinių pakitimų. Vidaus organų sonoskopinis tyrimas be esminių pakitimų.

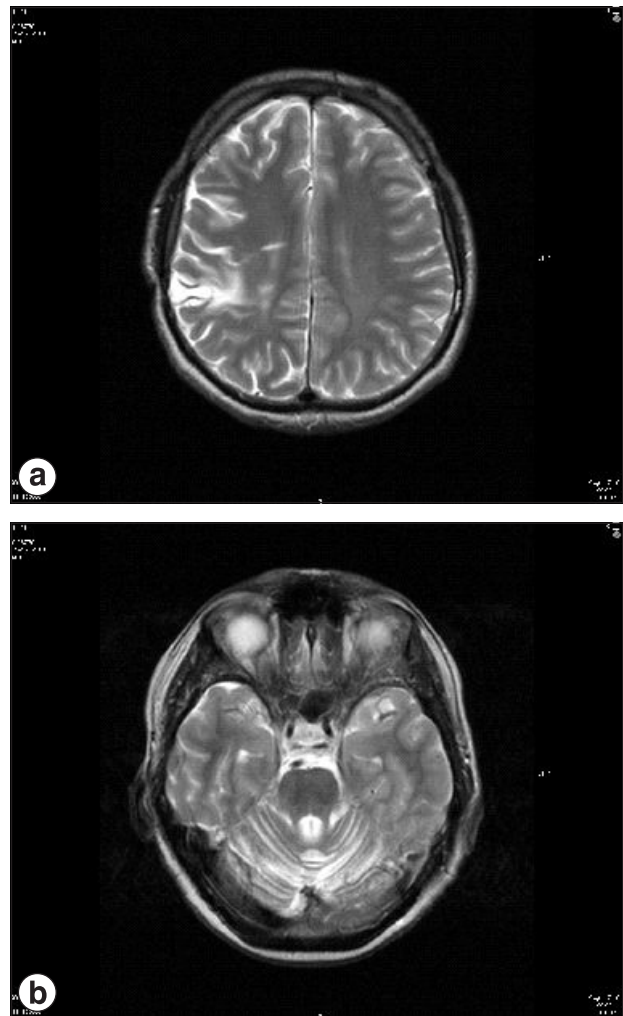
Galvos smegenų kompiuterinė tomografija (KT) atlikta su ir be kontrasto, jos metu buvo matyti dešinėje parietalinėje srityje kauliniai pakitimai po osteoplastinės kranio-tomijos, netaisyklingos formos osteomaliacijos zona. Ryškiai išplėstos smegenėlių bei kirmimo vagos. Išvada: smegenėlių atrofija, encefalomaliacijos zona dešinėje parietalinėje srityje (1 pav.).

Kadangi nebuvo aiškios diagnozės, pradėtas sindrominis gydymas infuzine terapija, vandens-elektrolitų balanso korekcija, skirta manitolio, kraujotaką gerinančių medikamentų ir antibiotikų, negalint atmesti infekcinio susirgimo, bei karbamazepinų, negalint atmesti netraukulinės epilepsinės būklės.

Pacientas, gydant intensyviosios terapijos skyriuje, nustojo karščiuoti, traukulių nebuvo, bet liko nekontaktiškas. Uždegiminiai rodikliai neišryškėjo. Stabilios, bet sunkios būklės perkeltas į Nervų ligų skyrių. Šiame skyriuje



1 pav. Galvos smegenų KT matoma encefalomaliacijos zona dešinėje parietalinėje srityje ir ryški smegenėlių atrofija



2 pav. Galvos smegenų MRT matoma ta pati encefalomaliacijos zona ir atrofiniai smegenėlių pakitimai

tęstas pradėtas sindrominis gydymas, papildomai atlikta encefalograma (EEG), kur stebėti bendriniai difuziniai bioelektrinio aktyvumo pakitimai dešinėje fronto-parieto-temporalinėje srityje (sulėtėjęs bioelektrinis aktyvumas). Epilepsinis paroksizminis aktyvumas neužregistruotas, todėl nutrauktas gydymas karbamazepinu paneigus netraukulinę epileptinę būklę. Atlikta magnetinio rezonanso tomografija, ieškant encefalitinų židinių, bet ji papildomos informacijos nesuteikė, encefalitiniai židiniai neišryškėjo, stebėti tie patys pakitimai, kaip ir KT – encefalomaliacijos zona dešinėje parietalinėje srityje ir išreikštos smegenėlių atrofijos požymiai (2 pav.).

Transkranijinės doplerografijos metu duomenų, būdingų intrakranijinėms stenozėms, arterioveninei malformacijai, vazospazmui, nebuvo, bet nustatyta asimetriška kraujotaka vidinių smegenų arterijų baseinuose: kairėje > dešinėje 24%.

Paciento būklė pamažu pradėjo gerėti. 2005 m. lapkričio 25 d. (7-tą sirgimo dieną) jis pasakė pirmuosius pavienius žodžius, išsitraukė nazogastrinį zondą ir maitinamas pradėjo valgyti, tapo daug ramesnis, apžiūrint pastebėtas ryškus abipusis nistagmas (iki šiol apžiūrai priešinosi, todėl nistagmo įvertinti nebuvo įmanoma). Lapkričio 27 d.

(9-tą sirgimo dieną) ligonis pradėjo prasmingai atsakinėti į paprastus klausimus, vykdyti nesudėtingus paliepiumus, dar liko dezorientuotas laike ir vietoje, nepažino žmonos. Lapkričio 28 d. (10-tą sirgimo dieną) jau kalbėjo pats, skundėsi, kad trūksta žodžių, teigė, kad „atsibudo“ lapkričio 26 d. (8-tą sirgimo dieną). Pacientui pradėjus šnekėti sakiniais, išryškėjo skanduota kalba, o pradėjus vaikščioti – ataksinė eisena, nueiti iki tualetu reikėjo pagalbos. Ligonio būklė toliau pamažu gerėjo, ir jis išrašytas, likus nežymiai skanduotai kalbai ir ataksinei eisenai bei lengvai motorinei afazijai (trūko žodžių kalbant lietuviškai, bet gimtąja rusų kalba šnekėjo gerai) praėjus 15 dienų po hospitalizacijos. Nistagmas nesumažėjo.

Gydymo metu buvo nuolatos tikslinta susirgimų anamnezė, renkant ją iš paciento, papildant jo žmonai, taip pat buvo pateikta keletas išrašų iš ligos istorijų. Paaiškėjo, kad pacientui nuo 13 m. kartoja epizodai, prasidedantys regėjimo sutrikimu vienoje akyje (dalies regos lauko išskritimas arba regos susilpnėjimas), tada jis eina iš darbo namo, nes žino, kad bus priepuolis. Vėliau pamažu sutrinka kalba (nekalba, bet iš dalies supranta) ir išsivysto apie 20 min. trūkantis vienos arba kitos kūno pusės paralyžius. Paralyžiui praėjus, dar lieka kalbos sutrikimas, kuris gali trukti iki

kelių valandų. Praėjus paralyžiui, pastatytas ir vedamas gali nueiti iki tualetu, nors nekalba. Kalbai atsistatant, atsiranda stiprūs galvos skausmai su pykinimu ir vėmimu. Tokie priepuoliai kartojasi 3–4 kartus per metus, jie gali būti silpnesni – kai nutirpsta kuri nors kūno pusė, ir sunkesni – kai pusę paros pacientas nekalba, o žmona jį slaugo – leidžia eufilino ir B grupės vitaminų. Po sunkesnių priepuolių dar kuriam laikui lieka pablogėjusi eisena, bet vis dėlto pacientas ir jo žmona teigia, kad vėliau ataksija progresuoja. Tokie priepuoliai yra buvę ir paciento motinai, ji turėjo nistagmą ir blogai vaikščiojo. Paciento senelę taip pat vargino priepuoliniai galvos skausmai.

17 metų pacientas tirtas stacionare dėl tinkamumo karinei tarnybai, išrašė pažymėta, kad stebimas ryškus horizontalus nistagmas, bet apie ataksiją ir skanduoją kalbą neužsimenama. Taip pat patvirtinama, kad pirmas priepuolis su hemipareze įvyko, kai jam buvo 13 metų. Tuo metu diagnozuota, kad yra liekamieji reiškiniai po persirgto neuroinfekcijos su ryškia neurologine simptomatika, pripažintas netinkamas karinei tarnybai (neuroinfekcijos epizodo pacientas neatsimena ir ją patvirtinančių dokumentų nėra).

21 metų mūsų ligonis patyrė galvos smegenų traumą (sportuojant nukrito štanga ant galvos), bet iš pradžių sąmonės praradęs nebuvo. Jai sutrikus po prieš tai buvusių stiprių galvos skausmų, nusilpus kairiosioms galūnėms, atsiradus karščiavimui, hospitalizuotas į Infekcinę ligoninę po 4 dienų nuo traumos, įtariant meningitą. Kraniogramose pastebėjus lūžimą, toliau gydytas Šv. Jokūbo (I tarybinės klinikinės) ligoninės Neurochirurgijos skyriuje, kur atliktos trys angiografijos ir trepanacija, bet intracerebrinės hematomos nerasta.

Ligonii savaitę neatgaunant sąmonės (nuo traumos praėjus apie 10 dienų) ir neregresuojant parezei, jis buvo perkeltas į RKKL, įtariant auglį. Vėl pakartota angiografija, auglio diagnozė nepatvirtinta. Atlikta EEG, kurioje aprašoma, kad difuziškai pakitusio aktyvumo fone vyrauja pakitimai dešinėje parietokcypitalinėje srityje. Gydytas konservatyviai 15 dienų, išrašytas vaikštantis ir sąmoningas, o diagnozė nustatyta po konsiliumo, manyta, kad pacientui buvo sunki galvos smegenų trauma (kontūzija), ir jis taip pat serga epilepsija.

Būdamas 30 metų pacientas vėl hospitalizuotas į ITKL Neurochirurgijos skyrių dėl naktį atsiradusios dešiniųjų galūnių parėzės ir motorinės afazijos, atlikta kairės pusės karotidinė angiografija – be pakitimų; juosmeninė punkcija – taip pat be pakitimų. Parėzė ir kalba atsistatė, nepažymima, per kiek laiko, bet konstatuojama, kad liko lygsvaros sutrikimai, kurie buvo ir anksčiau, tačiau nuo kada, neaišku, nes prieš 9 metus jie nebuvo aprašyti. Diagnozuota trauminė smegenų liga, liekamųjų reiškinų periodas, simptominė epilepsija.

Vėliau pacientas pas gydytojus nesilankė, įrašų ambulatorinėje kortelėje nėra, vaistų nuo epilepsijos nevartojo.

Įvertinę, kad pacientui yra hemipleginės migrenos kriterijus atitinkantys priepuoliai, šeiminė anamnezė (motina ir senelė turėjo galvos skausmų priepuolius, motinos jie buvo panašūs į mūsų paciento), diagnozavome šeiminę he-

mipleginę migreną su smegenėlių pažeidimu. Kadangi neuroinfekciją, galvos smegenų traumą, epilepsiją atmetėme, konstatavome, kad šį kartą sunkios paciento būklės priežastis taip pat buvo sunki, atipinė migrenos ataka, kuri dar vadinama grįžtamąja encefalopatija.

APTARIMAS

Sunkios atipinės atakos sergantiesiems ŠHM, nepaisant visiško pasveikimo, sukelia daug diferencinės diagnostikos problemų, ypač jei parėzės trunka savaites ar vyrauja traukulinis sindromas. Mūsų pacientas jau anksčiau savo gyvenime gerokai buvo privertęs pamąstyti gydytojus – tai dėl anamnezėje buvusio galvos smegenų traumos epizodo. Nepaisant to, kad tai buvo galvos smegenų kontūzija (KT ir MRT yra matomas likęs encefalomaliacijos židinis), vis tik iš išsaugoto ligos istorijos išrašo aišku, kad gydę neurochirurgai negalėjo paaiškinti paciento būklės sunkumo vien galvos smegenų trauma, o po konsiliumo nusprendė, kad užsitęsusių sąmonės sutrikimą sukėlė epilepsija. Įvertinę ligos eigą ir tuo metu atliktų tyrimų duomenis, manytume, kad galvos smegenų trauma išprovokavo atipinę hemipleginės migrenos ataką su grįžtamosios encefalopatijos sindromu. Išrašė teigiama, kad pacientas hospitalizuotas į Infekcinę ligoninę, įtariant meningitą, sunkios būklės, be sąmonės, su gilia kaire hemipareze. Prieš kelias dienas trauma buvusi be sąmonės netekimo, po kelių dienų atsirado galvos skausmai, ir pacientas neteko sąmonės – t. y. buvo „šviesusis“ periodas po traumos, be to, tikėtina, kad pacientas karščiavo, nes greitosios medicinos pagalbos gydytojas įtarė meningitą. Vis dėlto nepatvirtinti nei meningitas, nei hematoma, kurios radimas paaiškintų sąmonės sutrikimą po „šviesaus“ periodo, atlikus dešinės pusės angiografiją ir trepanaciją bei juosmeninę punkciją. Kadangi paciento būklė liko sunki, prasidėjo kamieniniai traukuliai (?) dešinėje pusėje, atlikta kairės pusės ir pakartota dešinės pusės angiografija, kurios vėl nepatvirtino hematomos buvimo (KT tyrimo prieš 28 m. neturėta). Pacientas, liekantis sąmonės sutrikimui ir kairiajai hemiparezei, toliau tirtas Kauno neurochirurgijos centre (Respublikinė Kauno klinikinė ligoninė). Ten atlikus jau 3–čią dešinės pusės angiografiją, auglio nenustatyta, be to, pacientui labai pagerėjo: traukuliai liovėsi, jis tapo sąmoningas, parėzė regresavo. Manome, kad galvos smegenų traumos išprovokuotos atipinės hemipleginės migrenos atakos metu atsiradusių sąmonės sutrikimą galėjo palaikyti kartotinai atliekamos angiografijos, kurios yra pripažintos paleidžiamuoju atipinių ŠHM atakų veiksniumi.

Nors tikslių genetinių tyrimų mes atlikti negalėjome, įvertinus ligos kliniką, atitikusią ŠHM diagnostinius kriterijus bei smegenėlių pažeidimo simptomus, kurie pagal anamnezę buvo ir paciento motinai (apie senelę duomenų neturime), galima neabejotinai patvirtinti, kad mūsų pacientas sirgo 1 tipo ŠHM, o genetinė mutacija yra CACNA1A gene.

Kodėl pacientams, sergantiems ŠHM, stebimi smegenėlių pažeidimo simptomai, vystosi jų degeneraciniai

pakitimai, ilgai buvo neaišku. Sunku patogenetiškai susieti migreną, smegenėlių degeneraciją, ilgalaikius sąmonės sutrikimo epizodus, jei remsimės įprastiniu supratimu apie migreną, kaip kraujagyslinio tipo galvos skausmus, o auros metu atsirandančių praeinančių neurologinių židinių simptomų pagrindine priežastimi laikysime dėl vazokonstrikcijos išsivysčiusią žievės oligemiją. Genetinių atradimų gausa pastaraisiais metais ir ypač membranų jonių kanalėlių ligų grupės išskyrimas (*channelopathies*) padėjo suprasti, kas sieja kai kuriuos kliniškai labai nepažįstus neurologinius susirgimus ir sindromus.

Dar 1996 m., iškart po to, kai buvo nustatyta, kad mutacijos CACNA1A gene sukelia ŠHM, identifikuotos dvi kitos taškinės mutacijos tame pačiame gene ligonių, sergančių 2 tipo epizodine ataksija (EA2) šeimose, taip pat įrodyta, kad CAG trinukleotidų ekspansija, koduojanti poliglutamino grandinę šio geno karboksilinėje terminalėje, yra 6 tipo spinocerebeliarinės ataksijos (SCA6) su progresuojančia smegenėlių atrofija priežastis. Visos CACNA1A geno mutacijos, susijusios su ŠHM, yra taškinės mutacijos, bet funkciškai reikšmingose kalcio kanalo vietose [3].

Nervų sistemoje nuo įtampos priklausantys kalcio kanalai dalyvauja daugelio esminių neuronų funkcijai procesų reguliacijoje. P/Q tipo nuo įtampos priklausantys kalcio kanalai lokalizuoti presinapsinėje membranoje, taip pat jų yra ant somatodendritinių membranų. Jie reguliuoja glutamato ir kitų neurotransmiterių sekreciją, svarbūs kai kurių neuronų veikimo potencialo iniciacijai dendrituose, augimo konuso ilgėjimui, genų ekspresijai. Šio tipo kalcio kanalai turi didelę reikšmę žievinių neuronų dirglumo reguliacijoje, kiek galėdami daro įtaką žievinei plintančiai depresijai. P/Q tipo nuo įtampos priklausančių kalcio kanalų pažeidimas sukelia gilius neuronų funkcijos sutrikimus įvairiose nervų sistemos vietose [7].

Apie šių kanalų funkcinis efektus sukaupia nemažai duomenų. P/Q tipo kalcio kanalų blokada pilkojoje medžiagoje, esančioje aplink smegenų vandentiekį, palengvina su trišakio nervo stimuliacija susijusį skausmą, modifikuodama skausminių impulsų perdavimą trišakio nervo uodeguotojo branduolio neuronuose, kuriuos aktyvuoja kietojo smegenų dangalo stimuliavimas. Šios srities P/Q tipo kalcio kanalai svarbūs trigeminalinės nocicepcijos moduliacijoje, nes jie kontroliuoja tam tikrų peptidų atsipalaidavimą iš trigeminovaskulinių aferenčių. Jų taip pat yra ir smegenų kamieno branduoliuose, kurie dalyvauja centrinėje nocicepcijos kontrolėje. Šie duomenys įrodo, kad jie svarbūs migrenos patofiziologijoje [8].

P/Q tipo nuo įtampos priklausantys kalcio kanalai yra pagrindiniai smegenėlių Purkinje ląstelių kalcio kanalai, jų pažeidimas sukelia smegenėlių disfunkciją. Dichgans ir kt., naudodami protono magneto rezonanso spektroskopiją, tyrė CACNA1A geno mutaciją iš ŠHM šeimų, turinčių asmenų metabolizmo pokyčius smegenėlėse, taip pat parietalinės ir okcipitalinės skilčių žievėje, t. y. srityse, kurios dalyvauja migreninės auros plitime. Jie nustatė ženklų N-acetil aspartato (neuronų funkcijos žymens) sumažėjimą, padidėjusį mioinozitolio (glijos ląstelių proliferacijos žymens) ir sumažėjusį glutamato kiekį smegenėlių kirmi-

no srityje, bet šių metabolitų kiekis parietalinėje ir okcipitalinėje žievėje buvo normalus. Šie duomenys rodo, kad mutavę kalcio kanalai skirtinguose smegenų regionuose turi skirtingą reikšmę, t. y. esant šio tipo mutacijai metaboliniai pokyčiai smegenyse stebimi tik smegenėlių kirmine. Ypač svarbu tai, kad buvo nustatyta koreliacija tarp N-acetil aspartato lygmens sumažėjimo ir smegenėlių pažeidimo simptomų išreikštumo [8, 9].

Yra pranešimų apie galvos smegenų neuropatologinio tyrimo rezultatus sirgusiems ŠHM su smegenėlių pažeidimu ir mutacija CACNA1A gene. Nustatomas Purkinje ląstelių sunykimas santykinai išliekant granuliuotoms ląstelėms. Dantytasis ir apatinis alyvos branduoliai nepažeidžiami [10].

Genetinių tyrimų dėka tokias kliniškai skirtingas ligas, kaip SCA6, EA2 ir ŠHM, galima vertinti kaip alelines kanalėlių ligas. Kita vertus, yra duomenų, kad ŠHM ir SCA6 yra ne tik alelinės ligos, bet iš esmės ta pati liga su dideliais fenotipiniais skirtumais. Alonso ir kt., ištyrę 15 pacientų iš gausios portugalų šeimos, kuriems buvo hemipleginės migrenos atakos su / be smegenėlių pažeidimo simptomų arba autosominiu dominantiniu būdu paveldima ataksija be migrenos, nustatė tą pačią CACNA1A geno mutaciją (R583Q) [11]. Koh ir kt. aprašo korėjiečių šeimą, kurios kai kurie nariai sirgo SCA6, o kiti EA2. Jiems nenustatyta taškinių mutacijų, būdingų EA2, o visiems rastas pakitęs CAG skaičius, todėl galbūt ir EA2 yra vienas iš tos pačios ligos, kaip ir ŠHM, fenotipinių variantų [12].

Labai įvairi yra ir fenotipinė mutacijų CACNA1A gene išraiška. 2000 m. antroji taškinė mutacija CACNA1A gene (Y1385C) nustatyta berniukui, kuriam kartojo sunkios hemipleginės migrenos atakos su sąmonės sutrikimu, traukuliais ir karščiavimu, trunkančios kelias paras. Ligonis taip pat buvo protiškai atsilikęs, turėjo smegenėlių ataksiją, jam nustatyta smegenėlių ir dešinės pusės galvos smegenų atrofija (nors atakų metu paralyžiaus pusės kisdavo) [13]. Įrodoma, kad sunki, kartais fatališka vėlyvoji galvos smegenų edema po nereikšmingos galvos traumos taip pat susijusi su mutacija CACNA1A gene ir pasitaiko šeimose su ŠHM. Kors ir kt., ištyrę 3 asmenis, išgyvenusius po šios būklės, nustatė specifinę mutaciją (S218L) CACNA1A gene. Du jų buvo kilę iš šeimos su ryškia ŠHM, trečioji buvo sporadine hemiplegine migrena sergančio paciento duktė. S218L mutacija nerasta sveikiems jų šeimų nariams ir didelei grupei kontrolinių asmenų [14]. Japonų autoriai, tirdami tris pacientus su SCA ir buvusiais neaiškiais sąmonės netekimo epizodais, jiems patvirtino mutacijas CACNA1A, bet tik vienam jų hemipleginės migrenos atakos [15].

Dažniausiai pasitaikanti CACNA1A geno taškinė mutacija yra T666M, bet jos fenotipinė išraiška taip pat nėra identiška [14]. Asmenims su šia mutacija, ypač jei jie turi smegenėlių pažeidimo simptomus, yra didžiausia hemipleginės migrenos su sunkiomis atakomis ir koma bei nistagmo tikimybė [6].

Identifikuojamos vis naujos taškinės mutacijos CACNA1A gene [16], todėl gali būti, kad ateityje pagausės ir klinikinių duomenų apie dėl jų išsivystančius neuro-

loginius sutrikimus. Taip pat pasirodo vis nauji pranešimai apie ŠHM su mutacija ATP1A2 gene: tiek klinikinės apžvalgos [17], tiek aptinkamos naujos mutacijos [18].

Mūsų pacientui atliekant MRT ir KT tyrimus buvo matomi smegenėlių atrofijos požymiai. Smegenėlių, ypač jų kirmino srities atrofija, nustatoma ir kitiems šia liga sergantiems asmenims, be to, atrofijos laipsnis nekoreliuoja su klinikiniais simptomais [19, 20].

Taigi ryšys tarp ŠHM ir smegenėlių pažeidimo patvirtinamas genetiškai ir patologinio tyrimo metu.

Kyla abejonų, ar iš tikrųjų, remiantis paskutiniais mokslinių tyrimų duomenimis, reikėtų vertinti ŠHM kaip vieną MSA variantų. Vis dėlto ŠHM klinikinis vaizdas apima daugiau simptomų, ne tik galvos skausmus [8]. Yra ištirti dėl genetinių mutacijų atsirandantys pakitimai, kurie sąlygoja stabilaus neurologinio pažeidimo (smegenėlių ataksijos) vystymąsi, taip pat galimos sunkios atakos, neapsiribojančios galvos skausmais. Nėra įrodymų, kad CACNA1A genas yra susijęs su MBA ir MSA patogenezė. Todėl manoma, kad ŠHM greičiau priklauso simptominių, arba antrinių migrenų grupei, kai migrenos kriterijus atitinkančius galvos skausmų priepuolius sukelia kita priežastis, kaip, pavyzdžiui, CADASIL ir MELAS atveju. Taip pat nepasitvirtino hipotezė, kad CACNA1A geno mutacijos yra pseudomigrenos su limfocitine pleocitoze priežastis, nors yra tam tikrų klinikinių panašumų (epizodinė praeinanti neurologinė disfunkcija, angiografija, kaip paleidžiamasis veiksnys) [21].

Įvertinus besikaupiančius klinikinius ir genetinius duomenis, kurie rodo, kad ŠHM priklauso kanalėlių ligų grupei, pradėta abejoti, ar migreninio tipo galvos skausmų priepuolis šios ligos metu sukeliamas kraujagyslinių mechanizmų. Įprastinė migrenos su aura patogenezės hipotezė teigia, kad migrenos patogenezėje esminiai yra kraujagysliniai mechanizmai, kai išemija dėl vazospazmo sukelia auros simptomus, o vėliau einanti vazodilatacija su kraujagyslių skausmo receptorių aktyvacija – galvos skausmus. Šis modelis blogai paaiškina kai kuriuos su ŠHM susijusius klinikinius fenomenus. Pastaruoju metu tiriant ŠHM patogenetinius mechanizmus, pateikiama hipotezių, kad pirminis yra neuronų funkcijos sutrikimas, po kurio eina galvos smegenų edema. Nagrinėjamas neurogeninis ligos modelis, kai depoliarizuojantis neuroelektrinis ar metabolinis stimulus sukelia plintančią depoliarizacijos bangą su asocijuota hiperoksija ir vazodilatacija. Būtent genetikos laimėjimai tiriant ŠHM pirmiausia atkreipė dėmesį, kad esminis jos patogenezės veiksnys yra jonų transporto disfunkcija [4], tai vėliau patvirtina ir neuroradiologiniai tyrimai. Gutschalk ir kt., tyrę pacientą su ŠHM sunkios atakos metu (užsitęsusi dešinė hemiplegija ir afazija, kuri truko daugiau nei 10 dienų), atlikę magnetoencefalogramą, nustatė jos sulėtėjimą kairiajame pusrutulyje, šie pakitimai normalizavosi paraleliai su klinikiniu pagerėjimu. PET metu stebėtas gliukozės hipometabolizmas kairiojo pusrutulio frontobazalinėje žievės zonoje, uodeguotajame branduolyje ir pagumburyje. MRT su difuzijos-perfuzijos tyrimu buvo normalus, jokių žievės perfuzijos sutrikimų ar vandens slankumo (*water mobility*) pakitimų viso epizodo

metu nenustatyta. Autorių nuomone, šie radiniai įrodo, kad užsitęsusio neurologinio deficito priežastis ŠHM metu yra pirminė neuronų disfunkcija [19]. Oberndorfer ir kt., atlikę MRT su difuzijos perfuzijos tyrimu ir vieno protono emisijos tomografijos tyrimus pacientui HM atakos metu, taip pat nenustatė difuzijos sutrikimų, bet stebėjo hipoperfuziją, kuri visiškai regresavo. Šie autoriai taip pat teigia, kad net ilgai užtrukusi migrenos aura nesusijusi su smegenų išemija [22]. Butteriss ir kt. atliktų kartotinių MRT tyrimų metu nustatė galvos smegenų edemą, intrakranijinių kraujagyslių išsiplėtimą ir sumažėjusią vandens difuziją kontralateralinėje paralyžiui pusėje, kurie vėliau visiškai regresavo. Sumažėjusi vandens difuzija išliko 3 savaites nuo simptomų atsiradimo pradžios. Vandens difuzijos sumažėjimas įprastai atspindi išemizuoto audinio ląstelių paburkimą dėl ATF-azės siurblio sutrikimo, dėl ko padidėja intraląstelinio skysčio kiekis. Tai ankstyvas infarkto žymuo. Kai kuriais atvejais, kaip veninių sinusų trombozė ir ŠHM, šie pokyčiai visiškai regresuoja, nepalikdami jokių radiologinių ar klinikinių negrįžtamo neuronų pažeidimo požymių. Šiuo atveju siūloma hipotezė, kad difuzija sumažėja dėl nevisaverčių kalcio kanalų sutrikusio funkcionavimo, užsitęsęs neuronų depoliarizacijai. Matyt depoliarizaciją palaiko padidėjęs eksitatorinių neurotransmiterių išsiskyrimas, kurie aktyvuoja N-metil -D-aspartato receptorių. Kadangi autorių tirtu paciento pakitimų apimtas plotas smegenyse neatitiko jokios kraujagyslės maitinamos zonos, o sumažėjusi difuzija išliko net 3 savaites, todėl jie mano, kad žievės edema vystėsi ne dėl išeminių mechanizmų, o jos priežastis buvo pirminis pačių neuronų pažeidimas su antriniais kraujagysliniais pokyčiais, kas yra priešinga tradicinei migrenos, kaip kraujagyslinio susirgimo, hipotezei [23].

Remiantis neuroradiologų ir eksperimentinių migrenos modelių tyrimų duomenimis, manoma, kad sąmonės sutrikimo priežastis sunkaus hemipleginės migrenos priepuolio metu, sergant abiem ŠHM tipais, yra pirminė neuronų disfunkcija dėl kalcio kanalėlių funkcijos nevisavertškumo. Kartu pateikiama duomenų, kad vystantis patologiniam procesui galima vėlyvoji vazogeninė smegenų edema [13, 24]. Vėlyvoji smegenų edema sunkų hemipleginės migrenos priepuolį komplikuoja retai, bet tai yra gyvybei pavojinga komplikacija, kuri taip pat prailgina pasveikimą po atakos [24]. Ją šiems pacientams gali provokuoti lengva galvos smegenų trauma [10]. Vėlyvosios smegenų edemos patogenezė nėra aiški, bet įrodoma, kad viena iš patogenetinių grandžių yra hematoencefalinio barjero pralaidumo padidėjimas. Dreier ir kt. atliko kiekybinius MRT tyrimus, naudodami gadolinį pacientui sunkaus priepuolio, kuris pasireiškė galvos skausmais, afazija, dešiniąja hemipareze, karščiavimu, sąmonės sutrikimu, meninginiais reiškiniais, metu. Jau po paros T1 režimu stebėtas smegenų dangalų ir švelnus žievės paryškėjimas kairėje pusėje. Paciento būklei blogėjant (jam prirėkė dirbtinės plaučių ventilacijos dėl kvėpavimo sutrikimo), išliko kairės pusės dangalų paryškėjimas ir išsivystė neryškus smegenų vagų pabrinkimas. 9-tą susirgimo dieną T2 režimu stebėta ryški žievės edema be difuzijos koeficiento pakitimų. Pacientas

pasveiko, o per 17 mėnesių išnyko ir po atakos likę neuro-psichologiniai sutrikimai. Autorių nuomone, galvos smegenų edemos vystymosi eiga įrodo, kad ji nebuvo patogenetinė galvos skausmų ir hemiparezės priežastis. Tuo tarpu pakitimai MRT jau po paros rodė, kad hematoencefalinio barjero pralaidumas padidėjo. Atitinkamu metu eksperimentiniuose migrenos modeliuose su gyvūnais būtent ir stebimas šis pralaidumo padidėjimas dėl plintančios depresijos. Autoriai pateikia versiją, kad turintiems ATP1A2 mutaciją, kuri buvo nustatyta šiam pacientui, sumažėja plintančios depresijos fenomeno slenkstis (plintanti depresija – tai užsitęsusi membranų depolarizacijos būklė) [24]. Eksperimentiniuose modeliuose patvirtinta, kad visos mutacijos ATP1A2 gene labai sumažina Na⁺/K⁺ pompos funkciją astrocituose [25, 26].

Ką būtų galima pasiūlyti šio tipo migrenai gydyti? Kalcio kanalėlių pažeidimas jos metu leistų tikėtis jų blokados veiksmingumo gydant šį susirgimą. Jei hemipleginės migrenos atakos dažnos, yra geras verapamilio veiksmingumas retinant atakų dažnį ir jas lengvinant net tais atvejais, kai įprastiniai migrenos gydymui naudojami medikamentai (amitriptilinas, propranololis, analgetikai, triptanai) neveiksmingi. Skiriamos 120 mg dozės iki 3 kartų per parą. Ataką gali sutrumpinti intraveninė verapamilio infuzija (5 mg per 5 min.) [27]. Esant HM atakoms su koma ar sąmonės sumišimu, kartais gali būti veiksmingas preventinis gydymas acetazolamidu 250 mg du kartus per dieną [28].

Kadangi tokios sunkios atakos su grįžtamosios encefalopatijos sindromu gali būti pirmas ŠHM požymis, neaiškių sąmonės pritemimo atvejų metu, kai jokie tyrimai nepadeda tiksliai nustatyti susirgimo, vertėtų patikslinti šeiminių anamnezę – gal yra sergančiųjų hemipleagine migrena ar asmenų su smegenėlių pažeidimo simptomais. Jei yra galimybė, rekomenduojama tikslinant diagnozę ištirti pacientus, kuriems kartojasi sąmonės sutrikimo epizodai su hemipleģija, ieškant taškinių mutacijų CACNA1A gene, pirmiausia T666M.

Gauta:
2006 09 07

Priimta spaudai:
2006 09 18

Literatūra

- Ambrozaitis A, Budrys V, Daubaras G, ir kt. Klinikinė neurologija. Vilnius: UAB „Vaistų žinios“, 2003.
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, Second Edition. Cephalalgia 2004; 24(Suppl 1).
- Montagna P. The physiopathology of migraine: the contribution of genetics. Neurol Sci 2004; 25: 93–6.
- Kors EE, Vanmolkot KR, Haan J, Frants RR, et al. Recent findings in headache genetics. Curr Opin Neurol 2004; 17: 283–8.
- Vanmolkot KR, Kors EE, Hottenga JJ, Terwindt GM, et al. Novel mutations in the Na⁺, K⁺-ATPase pump gene ATP1A2 associated with familial hemiplegic migraine and benign familial infantile convulsions. Ann Neurol 2003; 54: 360–6.
- Ducros A, Denier Ch, Joutel A, Cecillon M, et al. The clinical spectrum of familial hemiplegic migraine associated with mutations in neuronal calcium channel. N Engl J Med 2001; 345: 17–24.
- Flink MT, Atchison WD. Ca²⁺ channels as target of neurological disease: Lambert-Eaton syndrome and other Ca²⁺ channelopathies. J Bioenerg Biomembr 2003; 35: 697–718.
- Benatar M, Corey MF. Familial hemiplegic migraine. More than just headache. Neurology 2005; 64: 592–3.
- Dichgans M, Herzog J, Freilinger T, Wilke M, Auer DP. H-MRS alterations in the cerebellum of patients with familial hemiplegic migraine type 1. Neurology 2005; 64: 608–13.
- Kors EE, Terwindt GM, Vermeulen FL, Fitzsimons RB, et al. 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: 753–60.
- Alonso J, Barros J, Tuna A, Coelho J, et al. Phenotypes of spinocerebellar ataxia type 6 and familial hemiplegic migraine caused by unique CACNA1A missense mutation in patients from large family. Arch Neurol 2003; 60: 610–4.
- Koh SH, Kim HT, Kim SH, Lee GY, et al. Spinocerebellar ataxia type 6 and episodic ataxia type 2 in a Korean family. J Korean Med Sci 2001; 16: 809–13.
- Vahedi K, Denier C, Ducros A, Bousson V, et al. CACNA1A gene de novo mutation causing hemiplegic migraine, coma, and cerebellar atrophy. Neurology 2000; 55: 1040–2.
- Kors EE, Haan J, Giffin NJ, Pazdera L, et al. Expanding the phenotypic spectrum of the CACNA1A gene T666M mutation: a description of 5 families with familial hemiplegic migraine. Arch Neurol 2003; 60: 648–8.
- Takahashi T, Igarashi S, Kimura T, Hozumi I, et al. Japanese cases of familial hemiplegic migraine with cerebellar ataxia carrying a T666M mutation in the CACNA1A gene. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; 72: 676–7.
- Tonelli A, D'Angelo MG, Salati R, Villa L, et al. Early onset, non fluctuating spinocerebellar ataxia and a novel missense mutation in CACNA1A gene. J Neurol Sci 2006; 241: 13–7.
- Jurkat-Rott K, Freilinger T, Dreier JP, Gobel H, et al. Variability of familial hemiplegic migraine with novel A1A2 Na⁺/K⁺-ATPase variants. Neurology 2004; 62: 1857–61.
- Kaunisto MA, Harno H, Vanmolkot KR, Gargus JJ, et al. A novel missense ATP1A2 mutation in a Finnish family with familial hemiplegic migraine type 2. Neurogenetics 2004; 5: 141–6.
- Gutschalk A, Kollmar R, Mohr A, Henze M, et al. Multimodal functional imaging of prolonged neurological deficits in a patient suffering from familial hemiplegic migraine. Neurosci Lett 2002; 332: 115–8.
- Wada T, Kobayashi N, Takahashi Y, Aoki T, et al. Wide clinical variability in a family with a CACNA1A T666m mutation: hemiplegic migraine, coma, and progressive ataxia. Pediatr Neurol 2002; 26: 47–50.
- Chapman KM, Szczygelski BI, Toth C, Woolfenden A, et al. Pseudomigraine with lymphocytic pleocytosis: a calcium channelopathy? Clinical description of 10 cases and genetic analysis of the familial hemiplegic migraine gene CACNA1A. Headache 2003; 43: 892–5.
- Oberdorfer S, Wober C, Nasel C, Asenbaum S, et al. Familial hemiplegic migraine: follow-up findings of diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI), perfusion-MRI and [99mTc] HMPAO-SPECT in a patient with prolonged hemiplegic aura. Cephalalgia 2004; 24: 533–9.

23. Butteriss DJ, Ramesh V, Birchall D. Serial MRI in a case of familial hemiplegic migraine. *Neuroradiology* 2003; 45: 300–3.
24. Dreier JP, Jurkat-Rott K, Petzold CC, Tomkins O, et al. Opening of the blood-brain barrier preceding cortical edema in a severe attack of FHM type II. *Neurology* 2005; 64: 2145–7.
25. Capendeguy O, Horisberger JD. Functional effects of Na⁺, K⁺-ATPase gene mutations linked to familial hemiplegic migraine. *Neuromolecular Med* 2004; 6: 105–16.
26. Koenderink JB, Zifarelli G, Qiu LY, Schwarz W, et al. Na⁺, K⁺-ATPase mutations in familial hemiplegic migraine lead to functional inactivation. *Biochim Biophys Acta* 2005; 15: 61–8.
27. Yu W, Horowitz SH. Treatment of sporadic hemiplegic migraine with calcium-channel blocker verapamil. *Neurology* 2003; 60: 120–1.
28. Battistini S, Steniri S, Piatti M, et al. A new CACNA1A gene mutation in acetazolamide-responsive familial hemiplegic migraine and ataxia. *Neurology* 1999; 53: 38–43.

A. Klimašauskienė

PROLONGED CONFUSION MAY DEVELOP IN PATIENTS WITH FAMILIAL HEMIPLEGIC MIGRAINE

Summary

Familial hemiplegic migraine (FHM) is a rare dominantly inherited autosomal disorder characterised by migraine attacks pre-

ceded by transient hemiparesis. The missense mutations in two genes, CACNA1A and ATP1A2, are responsible for FHM. In contrast to other types of migraine FHM is characterised by atypical attacks with prolonged hemiplegia or signs of diffuse encephalopathy. Some patients have permanent cerebellar impairment signs. FHM with progressive cerebellar ataxia has been described only in cases carrying CACNA1A mutations. In the absence of familial history or anamnestic data the severe attacks with impairment of consciousness may lead to major diagnostic difficulties.

We report a patient with familial hemiplegic migraine probably type II with permanent cerebellar impairment signs. The patient was admitted to our hospital during severe long lasting attack with fever, confusion, and mild meningeal signs. No hemiparesis was observed. No anamnestic data was given at the time of admission. The patient was treated symptomatically including antibiotics because of fever. After improving the gait ataxia, dysarthria and nystagmus were noted. During the recovery the anamnestic data was obtained: since 13 year old the patient had migraine attacks preceded by visual disturbances, dysphasia and hemiparesis, sometimes with mild impairment of consciousness. His mother had attacks of the same type and nystagmus, her gait was ataxic. His grandmother had strong headaches too.

We could not perform genetic studies but the presence of permanent cerebellar signs in patient with hemiplegic migraine and familial history suggest that our patient was suffering from familial hemiplegic migraine type II and mutation should be present in this case in CACNA1A gene.

Keywords: familial hemiplegic migraine, CACNA1A gene, cerebellar impairment, recurrent encephalopathy.