

# Heilkenni skammvinnns höfuðverkjar með brottfallseinkennum og eitilfrumuhækkun í mænuvökva

• Tvö sjúkratilfelli og yfirlit •

Helgi Kristjánsson<sup>1</sup> læknir  
Ólafur Árni Sveinsson<sup>1,2</sup> læknir

<sup>1</sup>Taugalækningadeild Landspítala, 2læknadeild Háskóla Íslands.

Fyrirspurnum svarar Ólafur Sveinsson, [olafursv@landspitali.is](mailto:olafursv@landspitali.is)

Höfundar fengu samþykki sjúklinga fyrir þessari umfjöllun og birtingu.

## Inngangur

HaNDL (*headache with neurological deficits and cerebrospinal fluid lymphocytosis*) eða heilkenni skammvinnns höfuðverkjar með brottfallseinkennum og eitilfrumuhækkun í mænuvökva er sjaldgæft sjúkdómsástand sem fyrst var lýst 1981.<sup>1</sup> Eins og nafnið gefur til kynna einkennist HaNDL af höfuðverkjaköstum og brottfallseinkennum frá taugakerfi auk eitilfrumnahækkunar í mænuvökva.<sup>2</sup> Heilkennið er góðkynja og einkenni ganga til baka en mikilvægt er að útiloka alvarlegar orsakir fyrir einkennum sjúklinga. Tillallaraðir um HaNDL hafa verið birtar í erlendum fagfátímaritum en aldrei áður á Íslandi. Eftirfarandi tvö tilfelli varpa ljósi á ólíkar birtingarmyndir heilkennisins.

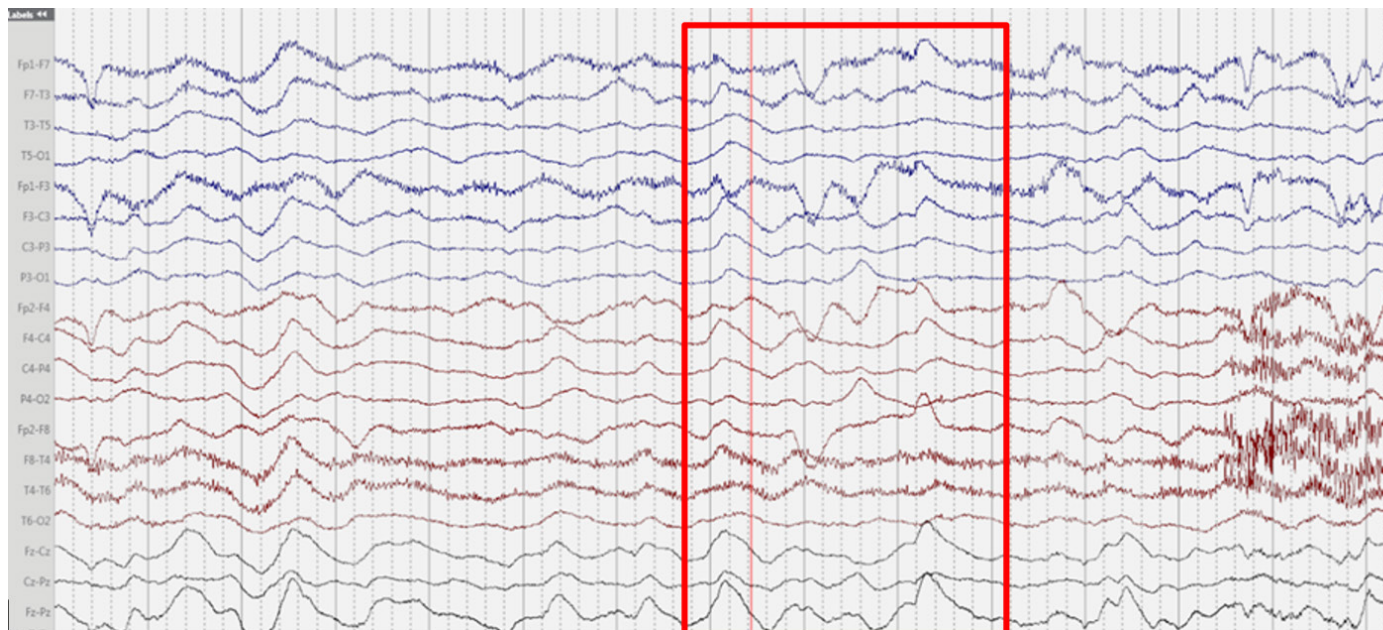
## Sjúkratilfelli 1

30 ára maður leitaði á bráðamóttöku vegna höfuðverkjar. Vaknaði hann klukkan eitt að nóttu með slæman höfuðverk framan til í höfði, beggja vegna. Með verknum fann hann fyrir æðaslætti og ógleði og kastaði endurtekið upp. Verkurinn var stöðugur næstu klukkutímana og truflaði svefn. Um 9 klukkustundum eftir upphaf einkenna fékk sjúklingur dofatilfinningu og máttminnkun í vinstri hlið sem stóð yfir í um 15 mínútur. Við komu á bráðamóttöku var hann með 36,7°C hita, blóðþrýstingur var 125/76 mmHg og pulsl 63 sl/mín. Engin brottfallseinkenni voru til staðar við taugaskoðun. Hvorki var sjúklingur hnakkastífur né ljósfælinn.

## ÁGRIP

Hér er lýst tveimur tilfellum af HaNDL (*Headache with Neurological Deficits and cerebrospinal fluid Lymphocytosis*) eða heilkenni skammvinnns höfuðverkjar með brottfallseinkennum og eitilfrumuhækkun í mænuvökva. Fyrri tilfellið var þrítugur maður sem fékk endurtekin köst með höfuðverk, helftareinkennum og mikilli óáttun. Hið síðara var 41 árs maður sem fékk höfuðverk, skyndilegt málstol og hægri helftareinkenni. Í báðum tilfellum var töluverð hækkun á eitilfrumum í mænuvökva. Leit að sýkingarvöldum var neikvæð og segulóm skoðanir af höfði sýndu engar meinsemdir. Einkenni gengu að fullu til baka hjá báðum sjúklingum.

Orsök HaNDL er óþekkt en sumir telja ástandið orsakast af bólguvíðbrögðum í kjölfar veirusýkingar. Horfur eru góðar og sjúklingar verða einkennalausir á einni til þremur vikum. Mikilvægt er að útiloka alvarlegri orsakir eins og heilaslæg, innanskúmsblæðingu eða sýkingar í miðtaugakerfi.



Mynd 1. Á myndinni sést heilarit gert á meðan á kasti stóð í sjúkratilfelli 1. Ritíð sýnir óeðlilegan bakgrunnstakt með delta-hægingu með tíðni 0,5-1 Hz í öllum leiðslum, sem bendir til heilakvilla (encephalopathy). Enginn munur er á milli heilahvela og engar flogabreytingar sjást.

Sjúklingur var áður hraustur og tók engin lyf að staðaldri en hafði þremur vikum fyrr fengið hita, hósta og beinverki sem gengu yfir á nokkrum dögum. Tölvusneiðmynd af höfði, heila- og hálsæðum var eðlileg. Mænuvökvi 12 klukkustundum eftir að einkenni hófust sýndi hækkuð hvít blóðkorn  $161 \times 10^6/L$  (viðmið  $<5$ ) sem voru öll eitilfrumur og hækkuð prótein  $1025 \text{ mg/L}$  (viðmið 150-450).

Þar sem einkenni gengu til baka og ekki var grunur um sýkingu var maðurinn útskrifaður og ráðlagt að koma aftur ef hann fengi ný einkenni. Tveimur dögum seinna fékk hann svipaðan höfuðverk með ógleði og uppköstum og kom aftur á bráðamóttöku. Eiginkona lýsti óáttun þessu samfara en engum klárum brottfalleinkennum. Kom hann í þrígang á bráðamóttöku næstu vikuna vegna mikils höfuðverkjá og uppkasta. Eins og áður gengu einkenni yfir á nokkrum klukkustundum og var sjúklingur sjálfum sér líkur á milli kastanna. Ákveðið var að leggja hann inn til frekari eftirfylgdar og rannsókna.

Á meðan á innlögnum stóð fékk hann frekari köst. Í köstunum var hann óáttáður og fékk í eitt skipti dofa í hægri hlið, væga máttmínnkun og töluverða talörðugleika í kjölfarið. Segulóm skoðun með DWI (diffusion weighted imaging) og FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) myndaröðum á meðan á kasti stóð sýndi ekki merki um blóðþurrð eða aðrar óeðlilegar breytingar. Segulómun af höfði með skuggaefni sýndi engar óeðlilegar segulskinsbreytingar eða óvenjulega upphleðslu skuggaefnis. Í öðru kasti þar sem bar á mikilli óáttun var gert heilarit. Nokkuð var um hreyfitruflanir í ritinu en í því sást dreifð delta-hæging (0,5-2 Hz) (mynd 1). Engar flogabreytingar sáust. Heilarit daginn eftir var orðið næstum eðlilegt.

Í blóði var leitað að HIV, sárásótt, lifrabólgu B og C, berklum (quantiferon-próf) og borrelíosis, sem allt reyndist neikvætt. Sjúklingur greindist ekki með entero-veirur í saur. Engar bakteríur, sveppir eða veirur fundust í mænuvökva með PCR eða ræktunum. Ekki fundust sjálfsonæmis- (autoimmune) eða æxlíshjákennis- (paraneoplastic) mótefni í mænuvökva. Tveimur vikum eftir upphaf einkenna sýndi mænuvökvi viðvarandi hækkuð eitilfrumna

( $466 \times 10^6/L$ ) auk próteina ( $1422 \text{ mg/L}$ ). Fékk sjúklingur samtals átta köst á 19 dögum en einkenni gengu algjörlega til baka eftir það. Endurtekin mænuvökvarannsókn þremur mánuðum síðar sýndi enn væga hækkuð eitilfrumna ( $13 \times 10^6/L$ ). Neurofilament light prótein (NFL) í mænuvökva, sem endurspeglar niðurbrot taugafurma, mældist eðlilegt ( $420 \text{ ng/L}$ ).

## Sjúkratilfelli 2

41 árs ferðamaður var í flugi frá Evrópu til Norður-Ameríku þegar hann fékk skyndilega máttmínnkun í hægri líkamshlið og málstol. Flugvélinni var lent á Íslandi, var hann fluttur á bráðamóttöku og var kominn þangað tæpum 5 klukkustundum eftir að einkenni byrjuðu. Við komu voru lífsmörk innan eðlilegra marka. Hann virtist óáttáður og svaraði spurningum með „yes“ og „no“ úr samhengi, var með minnkaðan gripstyrk í hægri hendi en engin önnur brottfalleinkenni. Tölvusneiðmynd af heila og heila- og hálsæðum sýndi grun um lokun á miðhjarnaslagæð (*a. cerebri media*) vinstra megin. Hann var utan tímaramma fyrir segaleysandi meðferð í æð en ákveðið var að reyna segabrottnám og var hann fluttur á æðaþræðingarstofu. Hefðbundin æðamyndataka (conventional angiography) sýndi hins vegar engin merki um lokanir á heilæðum og því var ekki framkvæmt inngríp. Eftir þetta var hann með breytilega áttun en gat svarað einföldum spurningum inn á milli með bendinum. Hann þróaði með sér hita  $38,0^\circ\text{C}$ , kuldahroll og höfuðverk á næstu klukkustundum. Mænuvökvi sýndi  $57 \times 10^6/L$  ( $<5$ ) hvít blóðkorn (99% eitilfrumur) og  $436 \text{ mg/L}$  prótein (eðlilegt). Hafin var meðferð með ceftriaxón og aciklóbír vegna gruns um heilabólgu. Daginn eftir voru einkenni gengin að fullu til baka. Blóðprufur sýndu ekki merki um sýkingu og PCR og ræktanir úr mænuvökva voru neikvæð. Sýkla- og veirulyfjameðferð var stöðvuð. Segulómun af höfði sýndi ekki fram á blóðþurrð eða aðrar meinsemdir í heila. Hann var án einkenna næstu daga og fór í kjölfarið til síns heimalands og hefur ekki fengið fleiri köst.

Tafla I. Greiningarskilmerki HaNDL-heilkennis samkvæmt handbók Alþjóðahöfuðverkjasamtakanna (ICHD-3).<sup>2</sup>

- A) Köst með mígrenilíkum höfuðverk sem uppfylla skilyrði B og C.
- B) Hvort tveggja af eftirfarandi:
- Að minnsta kosti eitt af eftirfarandi skammvinnum taugabrottfallseinkennum sem fylgja eða koma rétt á undan höfuðverknum:
    - Helftardofi
    - Taltruflun
    - Helftarlömum
  - Hækkun á eitilfrumum í mænuvökva ( $>15 \times 10^6/L$ ) og neikvæðar rannsóknir með tilliti til annarra orsaka.
- C) Annaðhvort eða bæði:
- Höfuðverkur og skammvinn taugabrottfallseinkenni hafa þróast eða orðið marktækt verri á sama tíma og eitilfrumuhækkunin í mænuvökva eða hafa leitt til uppgötvunar á henni.
  - Höfuðverkur og skammvinn brottfallseinkenni hafa orðið marktækt betri samfara lækun eitilfrumna í mænuvökva.
- D) Ekki hægt að útskýra einkenni betur með annarri ICHD-3 greiningu.

## Umræða

HaNDL-heilkenni var fyrst lýst í tilfellaröð árið 1981<sup>1</sup> hjá 7 sjúklingum og hafa birst tilfallaraðir eftir það, sú stærsta með 50 tilfellum.<sup>3</sup> Engar faraldsfræðilegar rannsóknir eru til á HaNDL enda er það talið sjaldgæft. Er það algengast á aldursbilinu 30-40 ára en tilfelli eru þekkt frá 7-52 ára.<sup>3</sup> Heilkennið einkennist af einu eða fleiri köstum með mígrenilíkum höfuðverk og brottfallseinkennum frá taugakerfi samfara hækkun á eitilfrumum í mænuvökva (tafla I).<sup>2</sup> Algengustu brottfallseinkennin eru helftardofi, taltruflun og helftarlömum en sjóneinkenni eru sjaldgæfari.<sup>3</sup> Óáttun er ekki hluti af greiningarskilmerkjum en talin vera hluti af sjúkdómshmyndinni.<sup>4-7</sup> Um þriðjungur sjúklinga fá hita. Um 75% sjúklinga fá endurtekin köst í allt að þrjú mánuði, en kastatímabilið gengur að meðaltali yfir á þremur vikum. Mænuvökvi sýnir hækkun á eitilfrumum, gjarnan töluverða ( $50-760 \times 10^6/L$ ), og próteinum sem gengur til baka á nokkrum mánuðum auk þess sem opunarþrýstingur mænuvökva er hækkaður í um helm-

## Heimildir

- Bartleson JD, Swanson JW, Whisnant JP. A migrainous syndrome with cerebrospinal fluid pleocytosis. *Neurology* 1981; 31: 1257-62.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38: 1-211.
- Gomez-Aranda F, Canadillas F, Marti-Masso JF, et al. Pseudomigraine with temporary neurological symptoms and lymphocytic pleocytosis. A report of 50 cases. *Brain* 1997; 120: 1105-13.
- Frediani F, Bussone G. Confusional state as first symptom of HaNDL syndrome. *Neurol Sci* 2015; 36 Suppl 1: 71-4.
- Nelson S. Confusional State in HaNDL Syndrome: Case Report and Literature Review. *Case Rep Neurol Med* 2013; 2013: 317685.
- Parissis D, Ioannidis P, Balamoutsos G, et al. Confusional state in the syndrome of HaNDL. *Headache* 2011; 51: 1285-8.
- Säflund M, Sjöstrand C, Sveinsson O. The syndrome of transient headache and neurologic deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL). *Lakartidningen* 2018; 115: EWPB.
- Fuentes B, Diez-Tejedor E, Frank A. Syndrome of headache with neurological deficits and CSF lymphocytosis: a spreading depression mechanism? The role of SPECT. *Headache* 1998; 38: 324.
- Caminero AB, Pareja JA, Arpa J, et al. Migrainous syndrome with CSF pleocytosis. SPECT findings. *Headache* 1997; 37: 511-5.
- Berg MJ, Williams LS. The transient syndrome of headache with neurologic deficits and CSF lymphocytosis. *Neurology* 1995; 45: 1648-54.
- Pascual J, Valle N. Pseudomigraine with lymphocytic pleocytosis. *Curr Pain Headache Rep* 2003; 7: 224-8.
- Kappler J, Mohr S, Steinmetz H. Cerebral vasomotor changes in the transient syndrome of headache with neurologic deficits and CSF lymphocytosis (HaNDL). *Headache* 1997; 37: 516-8.
- Sveinsson O, Säflund M, Sjöstrand C. Moderate to High Levels of Neurofilament Light in Two Patients with HaNDL. *Headache* 2019; 59: 266-7.

ingi tilfella.<sup>3</sup> Heilalínurit gert á meðan á kasti stendur er yfirleitt óeðlilegt og sýnir þá hægingu yfir öðru eða sjaldnar yfir báðum heilahvelum, eins og í tilfelli 1.<sup>3</sup> Orsök HaNDL-heilkennis er óþekkt en einkenni dreifast á milli líkamshluta svipað og við mígrenikast. SPECT (*single-photon emission computed tomography*) og gegnumflæðis (*perfusion*) myndaraðir af heila benda til að einkenni dreifist með útbreiðslu afskautunar í heilaberki (*cortical spreading depression*) eins og gerist í mígreni.<sup>8,9</sup> Yfirleitt er þó engin fyrri saga um mígreni<sup>3,10</sup> auk þess sem HaNDL er einfasa sjúkdómur, ólíkt mígreni. Ýmsir telja ástandið orsakað af bólguviðbrögðum í kjölfar veirusýkingar.<sup>1,10</sup> Um helmingur sjúklinga hafa sögu um flensulík einkenni tveimur til þremur vikum fyrir fyrsta kast.<sup>3,10</sup> Talið er að veirusýking geti valdi framleiðslu mótefna sem leiði af sér bólgu í miðtaugakerfi með tilheyrandi höfuðverk og brottfallseinkennum.<sup>3,11,12</sup> Ein rannsókn sýndi hækkun á NFL í mænuvökva hjá tveimur sjúklingum með HaNDL-heilkenni<sup>13</sup> sem bendir til þess að bólgan í miðtaugakerfinu valdi tímabundnu niðurbroti taugafurmu. NFL var þó ekki hækkað í sjúkratilfelli 1 þrátt fyrir mikil einkenni en mælingin var framkvæmd rúmum þremur mánuðum eftir að einkenni byrjuðu. Því er hugsanlegt að hækkun hafi verið gengin yfir.

Einkenni HaNDL geta líkst öðrum sjúkdómum í miðtaugakerfi eins og innanskúmsblæðingu, heilaslaga eða heilabólgu af völdum veira, sárásóttar, HIV, berkla eða borrelíosis. Þar sem HaNDL er útilokunargreining er nauðsynlegt að útiloka ofanefndar orsakir út frá einkennum sjúklings. Ef einstaklingur uppfyllir greiningarskilmerki fyrir HaNDL og ekki eru aðrar greinanlegar orsakir fyrir einkennum er um að ræða stuðningsmeðferð með verkjalyfjum auk fræðslu um góðkynja og náttúrulegan gang heilkennisins. Engin þekkt tengsl eru milli HaNDL og taugasjúkdóma síðar á lífsleiðinni.

## Þakkar

Höfundar þakka Brynhildi Thors lækni kærlega fyrir gagnlegar ábendingar við skrif þessarar greinar.

Greinin barst til blaðsins 28. september 2020, samþykkt til birtingar 11. janúar 2021.

## ENGLISH SUMMARY

doi 10.17992/ibl.2021.02.621

**Syndrome of transient headache and neurologic deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis – two cases and review**Helgi Kristjánsson<sup>1</sup>  
Ólafur Árni Sveinsson<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Department of Neurology, University Hospital of Iceland, Reykjavík, Iceland,  
<sup>2</sup>Faculty of Medicine, University of Iceland**Correspondence:** Ólafur Árni Sveinsson, [olafursv@landspitali.is](mailto:olafursv@landspitali.is)**Key words:** *HaNDL, cerebrospinal fluid lymphocytosis, inflammation, neurofilament light protein, EEG.*

Here we describe two cases of HaNDL (Headache with Neurological Deficits and cerebrospinal fluid Lymphocytosis). A thirty year old man with episodes of headache with lateralizing symptoms and confusion and a 41 year old man with headache, aphasia and right hemiparesis. Symptoms resolved completely in both patients. Considerable cerebrospinal fluid lymphocytosis was present but no signs of CNS infection and MRIs of the brain were normal. Although the cause of HaNDL is unknown, it is thought to be triggered by a viral infection by some. The prognosis is excellent and symptoms normally resolve within 1-3 weeks. It is important to rule out more serious etiologies like stroke, subarachnoid hemorrhage or central nervous system infections.

# Má eyða sjúkragögnum?

Sjúkragögn eru í dag að mestu orðin rafræn og varðveitt til lengri tíma. En fjölmörgum viðkvæmum skjölum og rafrænum afritum þarf að farga með öruggum hætti.

Við vinnum samkvæmt vottuðu og öruggu ferli þegar við tökum við, flytjum og eyðum gögnum. Eyðingin sjálf gerist með tætingu og fer kurlað til endurvinnslu hjá viðurkenndum vinnsluaðilum.

## Hafðu samband!

Opið mánudaga - fimmtudaga 8:30 -17:00  
og til 16:00 á föstudögum.



Örugg eyðing gagna



# GAGNAEYÐING

Gagnaeyðing ehf. · Bæjarflöt 7 · 112 Reykjavík · Sími 568 9095  
[www.gagnaeyding.is](http://www.gagnaeyding.is) · [gagnaeyding@gagnaeyding.is](mailto:gagnaeyding@gagnaeyding.is)