

С.Л. Моисеева, К. Бетцлер, Т. Херберхольдт, Г. Клюгер, М. Штаудт

Клиника детской неврологии и неврологической реабилитации, Эпилептологический центр для детей и подростков, Schoen-Klinik Vogtareuth, Германия

Особенности течения гемиплегической мигрени у детей

Контактная информация:

Моисеева Светлана Львовна, врач-ординатор детского неврологического отделения Клиники детской неврологии и неврологической реабилитации, Эпилептологического центра для детей и подростков

Адрес: Schoen-Klinik Vogtareuth, Neuropaediatric, Krankenhausstrasse 20, 83569 Vogtareuth, Deutschland, e-mail: Smoiseeva@schoen-kliniken.de

Статья поступила: 29.10.2015 г., принята к печати: 25.12.2015 г.

В статье описаны индивидуальные особенности течения редкого заболевания — гемиплегической мигрени — у 3 пациентов (двух девочек в возрасте 2 и 14 лет и мальчика 16 лет). Общей в клинической картине у всех пациентов была связь между развитием атаки мигрени и легкой травмой головы. Симптомы атаки также были практически одинаковыми: гемипарез, афазия, атаксия. Семейный анамнез в отношении мигрени был отягощен у обеих девочек. У маленькой пациентки и у мальчика выявлена мутация гена *CACNA1A*, у девочки-подростка — гена *ATP1A2*. На электроэнцефалограмме во время атаки у пациентов обнаруживались признаки гемикортикального нарушения функции мозга, при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) — выраженный, но обратимый отек гемисферы. При повторных МРТ-исследованиях диагностированы нехарактерные для этого заболевания гемикортикальная атрофия (девочка 2 лет) и атрофия мозжечка (мальчик). По причине редкости заболевания до настоящего времени отсутствуют четкие рекомендации по его лечению и профилактике. С учетом патогенеза для профилактики пациентам назначали медикаменты, изменяющие активность цитоплазматических каналов натрия и кальция.

Ключевые слова: дети, гемиплегическая мигрень, МРТ, *CACNA1A*, *ATP1A2*.

(Для цитирования: Моисеева С., Бетцлер К., Херберхольдт Т., Клюгер Г., Штаудт М. Особенности течения гемиплегической мигрени у детей. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (6): 732–734. doi: 10.15690/vsp.v14i6.1484)

ВВЕДЕНИЕ

Гемиплегическая мигрень (ГМ) — редкое аутосомно-доминантное заболевание, относящееся к подтипу мигрени с аурой. Частота встречаемости составляет 0,01% [1].

Наряду с симптоматикой ауры и головной болью атака мигрени сопровождается обратимым гемипарезом различной степени выраженности. Для постановки диагноза используют критерии, предложенные Международным обществом по изучению головной боли (International Headache Society, IHS).

Выделяют 2 типа ГМ. При семейной ГМ симптоматичными могут быть члены семьи 1-й или 2-й степени родства. При спорадической ГМ семейный анамнез является отрицательным [2].

Известно о генетической неоднородности семейной ГМ. Примерно в 50% всех случаев встречается мутация в гене *CACNA1A* хромосомы 19p13, у 10–20% семей

выявлена мутация в гене *ATP1A2* хромосомы 1q21–23, в остальных случаях описана мутация в гене *SCN1A* хромосомы 2q24 [3]. Вышеперечисленные гены ответственны за кодирование белков, которые, в свою очередь, регулируют транслокацию ионов (натрия, калия, кальция) через клеточные мембраны, поэтому, с точки зрения патофизиологии, ГМ относится к группе каналопатий [4].

По причине редкости заболевания в настоящее время отсутствуют как клинические исследования, так и четкие рекомендации по специфическому лечению и профилактике ГМ. С учетом патогенеза болезни назначают препараты различных фармакологических групп, основным механизмом действия которых является изменение проницаемости мембраны клетки для ионов [4].

Целью настоящей статьи был обзор клинических проявлений, результатов диагностических методов исследования и лечения у 3 пациентов с ГМ.

S.L. Moiseeva, C. Betzler, T. Herberholdt, G. Kluger, M. Staudt

Schoen-Klinik Vogtareuth, Neuropadiatrie, Deutschland (Germany)

Peculiarities of Hemiplegic Migraine in Children

The article describes the individual peculiarities of a rare disease — hemiplegic migraine — in 3 patients (two girls aged 2 and 14 years old and a boy of 16 years). In common clinical aspect there was a correlation between the migraine-attack and the slight head trauma in all patients. Attack symptoms were almost identical: hemiparesis, aphasia, ataxia. The family history for migraine was burdened in both girls. A genetic testing in the boy and in the smallest girl demonstrated *CACNA1A* gene mutation, in the teen girl — *ATP1A2* gene mutation. The electroencephalograms in all patients during the acute phase presented signs of hemip cortical brain dysfunction. The magnetic resonance imaging revealed prominent but reversible hemicortical oedema. The repeated MRI studies diagnosed nonrelevant for this disease hemicortical atrophy (girl 2 years) and atrophy of the cerebellum (the boy). Due to the rarity of the disease so far there are no clear guidelines for its treatment and prevention. In view of the pathogenesis for the prevention patients were prescribed medications changing the activity of cytoplasmic calcium and sodium canals.

Key words: children, hemiplegic migraine, MRI, *CACNA1A*, *ATP1A2*.

(For citation: Moiseeva S.L., Betzler C., Herberholdt T., Kluger G., Staudt M. Peculiarities of Hemiplegic Migraine in Children. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2015; 14 (6): 732–734. doi: 10.15690/vsp.v14i6.1484)

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

С 2009 по 2015 г. в Детской неврологической клинике и Эпилептологическом центре Schoen-Klinik Vogtareuth (Бавария, Германия) находились на реабилитации после атак мигрени 3 детей: шестнадцатилетний мальчик и 2 девочки в возрасте 2 и 14 лет.

Маленькая пациентка поступила в клинику после первой атаки мигрени, пациенты-подростки уже имели несколько приступов в анамнезе. Заболевание манифестировало у мальчика в возрасте 7 лет, у девочки-подростка — в 3 года.

У всех пациентов в анамнезе имелась четкая связь между началом атаки и предшествующей ей (примерно за 15–30 мин) легкой травмой головы. Мальчик указывал также стресс как возможную причину развития атаки.

Семейный анамнез в отношении мигрени был отягощен у девочек. У маленькой пациентки и ее здорового отца при молекулярно-генетическом исследовании (для сегрегационного анализа была произведена амплификация и последующее секвенирование релевантного участка гена *CACNA1A*) была обнаружена мутация в гене *CACNA1A*. Патогенность этой мутации является спорной, но с учетом низкой пенетрантности гена [5] — возможной.

У девочки-подростка и ее больного отца была идентифицирована мутация в гене *ATP1A2*.

У мальчика-подростка подтверждено наличие мутации в гене *CACNA1A*. Его родители не были обследованы.

Симптомы атак у всех пациентов были практически одинаковыми: гемипарез, афазия, атаксия. Старшие дети жаловались на головную боль с предшествующей аурой, у девочек отмечалось также нарушение сознания. Дополнительно к этому у маленькой пациентки зафиксированы судороги и нарушение глотания, у старшей девочки — приступы страха и гипервентиляция.

У всех пациентов при электроэнцефалографическом (ЭЭГ) исследовании в острую фазу присутствовали признаки гемикортикального нарушения функции мозга. В дальнейшем, примерно через 3 мес от начала заболевания, у маленькой девочки была диагностирована структурная эпилепсия с ЭЭГ-гемикортикальным статусом (рис. 1).

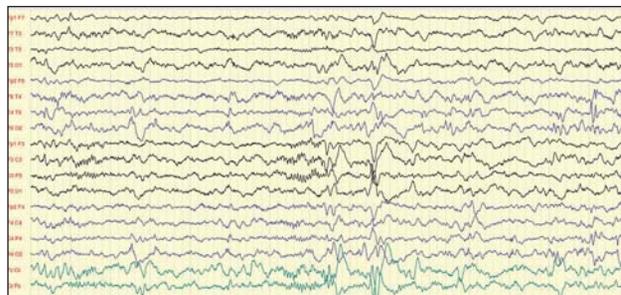
В острую фазу болезни результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) демонстрировали обратимый гемикортикальный отек, который был охарактеризован как ассоциированная с мигренью энцефалопатия. При последующих контрольных МРТ-исследованиях у двухлетней пациентки была диагностирована гемикортикальная атрофия после первой атаки (рис. 2), у мальчика — атрофия мозжечка на 9-м году заболевания (рис. 3). У 14-летней девочки результат МРТ без особенностей.

Лечение атаки включало комбинированные противосудорожные препараты (маленькая пациентка), дексаметазон, Диакарб, нимодипин (мальчик), анальгезирующие препараты из группы нестероидных противовоспалительных средств, пульс-терапию метилпреднизолоном, суматриптан (девочка-подросток).

Общая терапия: профилактика мигрени на момент выписки из стационара включала окскарбазепин и натрия вальпроат (двухлетняя девочка), флунаризин (мальчик), топирамат (старшая девочка).

В настоящий момент молодые люди — юноша и девушка — наблюдаются у взрослого невролога. О течении заболевания у юноши информацию получить не удалось. У девушки после выписки из стационара атаки мигрени не повторялись, топирамат был отменен. Маленькая

Рис. 1. ЭЭГ-статус правой гемисферы, пациентка в возрасте 2 лет



Примечание. ЭЭГ-статус правой гемисферы с диффузным постоянным замедлением основного ритма и отсутствием графоэлементов сна.

пациентка была выписана в июле этого года, плановая контрольная госпитализация состоится в январе следующего года.

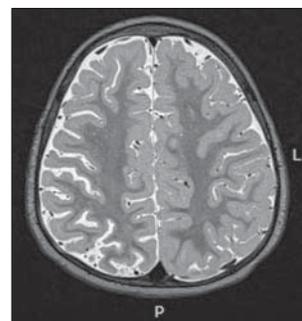
ОБСУЖДЕНИЕ

ГМ — редкая тяжелая форма мигрени, при которой приступ головной боли сопровождается центральными парезами, нарушениями чувствительности и речи, перепадами настроения и дезориентацией [6]. Заболевание обычно начинается в детском возрасте [7]. У наших пациентов первые атаки мигрени были зарегистрированы в возрасте 2 (маленькая пациентка), 3 (девочка-подросток) и 7 лет (мальчик). У всех в анамнезе отмечалась четкая связь между началом атаки и предшествующей ей легкой травмой головы. Травма как возможная причина заболевания описана у пациентов с *CCNA1A*-мутацией [8]. Стресс относится также к группе известных экзогенных факторов, провоцирующих развитие атаки [9]. Пациент-подросток указывал на стресс как на триггер обострения заболевания.

При данном состоянии описаны мутации в генах *CACNA1A*, *ATP1A2*, *SCNA1A* [3]. У маленькой пациентки, а также у мальчика-подростка была идентифицирована мутация в гене *CACNA1A*. У девочки-подростка диагностирована мутация в гене *ATP1A2*.

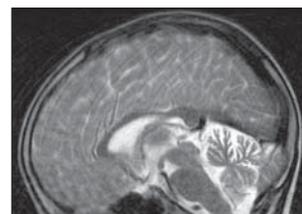
У всех пациентов на ЭЭГ в острую фазу болезни выявлялись признаки гемикортикального нарушения функции мозга. Подобные изменения на ЭЭГ могут встречаться во время и после острой атаки мигрени и характеризуются θ - и δ -волнами на контралатеральном к гемипаретической стороне полушария [4].

Рис. 2. Гемикортикальная атрофия, пациентка в возрасте 2 лет



Примечание. Выраженная кортикальная атрофия правой гемисферы, обнаруженная через 4 мес после первой атаки мигрени.

Рис. 3. Атрофия мозжечка, мальчик-подросток



Примечание. Атрофия мозжечка, диагностированная на 9-м году заболевания.

В литературе описаны лишь единичные случаи развития церебрального отека при атаке мигрени. Обычно указывают на случаи атаки с развитием гемипареза, комы, но без подтверждения церебральной патологии по данным МРТ [10]. В острую фазу заболевания результаты МРТ у всех пациентов свидетельствовали о наличии обратимого гемикортикального отека — признака ассоциированной с мигренью энцефалопатии. Течение заболевания у наших пациенток сопровождалось развитием коматозного состояния.

Необратимые, по данным МРТ или компьютерной томографии, изменения ткани мозга у пациентов с ГМ очень редки. Атрофию мозжечка описывали у пациентов с мутацией в гене *CACNA1A* и прогрессирующей атаксией [11]. При контрольных МРТ-исследованиях у 2 пациентов, описанных выше, были выявлены гемикортикальная атрофия после первой атаки (двухлетняя пациентка) и атрофия мозжечка на 9-м году заболевания (мальчик).

ГМ относится к группе каналопатий, в связи с чем пациентам назначают медикаменты, изменяющие проницаемость мембран клеток для ионов [4]. С целью профилактики обострений рекомендуются флунаризин (блокада натриевых и кальциевых каналов), верапамил (блокада кальциевых каналов), вальпроовая кислота (блокада натриевых и кальциевых каналов), ламотриджин (блокада натриевых и кальциевых каналов), ацетазоламид (блокада пируватдегидрогеназы), топирамат (изменение активности каналов натрия и кальция), β -блокаторы про-

пранолол и метопролол [4]. Пациентам для профилактики мигрени проводили комбинированную антиэпилептическую терапию, включавшую окскарбазепин и натрия вальпроат (двухлетняя девочка), флунаризин (мальчик) и топирамат (старшая девочка).

Для лечения атаки мигрени рекомендуются триптаны, эрготамин, кетамин, нимодипин, анальгетики и пульс-терапия метилпреднизолоном [12]. Нашим пациентам во время атаки мигрени были назначены комбинированные противоэпилептические препараты (маленькая пациентка), дексаметазон, Диакарб, нимодипин (мальчик), анальгезирующие средства из группы нестероидных противовоспалительных препаратов, проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном, назначен суматриптан (девочка-подросток).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гемиплегическая мигрень — редкая тяжелая форма мигрени с аурой. Все обследованные нами пациенты в острую фазу заболевания имели типичную для этого заболевания идентичную клиническую картину в виде гемипареза, дисфазии, атаксии. Необычным для протекания заболевания было выявление необратимых изменений при МРТ у 2 пациентов в виде гемикортикальной атрофии и атрофии мозжечка. До настоящего времени отсутствуют четкие рекомендации по лечению и профилактике заболевания. С учетом патогенеза пациентам назначали медикаменты, изменяющие активность каналов натрия и кальция.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tikka-Kleemola P. Identification of loci for migraine with aura. *Academic dissertation. Helsinki*. 2009. 85 p.
2. The international classification of headache disorders: 2nd edition. *Cephalgia*. 2004;24(Suppl1):9–160.
3. Freilinger T, Dichgans M. Genetik der Migräne. *Nervenarzt*. 2006;77:1186–1195. Doi:10.1007/s00115-006-2134-7
4. Pelzer N, Stam AH, Haan J, Farrari MD, Terwindt GM. Familial and sporadic hemiplegic migraine: diagnosis und treatment. *Curr Treat Options Neurol*. 2013;15(1):13–27. Doi:10.1007/s11940-012-0208-3
5. Spacey SD, Materek LA, Szczygielski BI, Bird TD, Two novel *CACNA1A* gene mutations associated with episodic ataxia type 2 and interictal dystonia. *Arch Neurol*. 2005;62:314–316.
6. Morgillo-Mitchell J, Schmitt-Mechelke T, Muller M, Stellmes P. Raumforderndes zerebrales Odem bei familiärer hemiplegischer Migräne. *Schweiz Med Forum*. 2013;13(50):1039–1040.
7. Thomsen LL, Eriksen MK, Roemer SF, Andersen I, Oleson J, Russell MB. A population-based study of familial hemiplegic migraine suggests revised diagnostic criteria. *Brain*. 2002;125:1379–1391.
8. Stam AH, Luijckx G-J, Poll-The BT, Ginjaar IB, Frants RR, Haan J et al. Early seizures and cerebral oedema after trivial head trauma associated with the *CACNA1A* S218L mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:1125–1129.
9. Terwindt G, Kors E, Haan J, Vermeulen F, Van den Maagdenberg A, Frants R et al. Mutation analysis of the *CACNA1A* calcium channel subunit gene in 27 patients with sporadic hemiplegic migraine. *Arch Neurol*. 2002;59:1016
10. Asghar SJ, Milesi-Halle A, Kaushik C, Glasier C, Sharp G. Variable manifestation of familial hemiplegic migraine associated with reversible cerebral edema in children. *Pediatric Neurology*. 2012;47:201–204.
11. Kors EE, Haan J, Giffin NJ, Pazdera L, Schnittger C, Lennox GG et al. Expanding the phenotypic spectrum of the *CACNA1A* gene T666M mutation: a description of 5 families with familial hemiplegic migraine. *Arch Neurol*. 2003;60:684–688.
12. Sanchez-Albisua I, Schoning M, Jurkat-Rott K, Lerche H. Possible Effect of corticoids on hemiplegic attacks in severe hemiplegic migraine. *Pediatric Neurology*. 2013;49:286–288.