

Hodepine med forbigående neurologiske utfall og lymfocytose i spinalvæsken

Bakgrunn. Det er rapportert flere pasienter med hodepineanfallet kombinert med forbigående neurologiske utfall og lymfocytose i cerebrospinalvæsken over de siste 20 årene.

Materiale og metode. Vi presenterer fem pasienter uten kjent migrene som i løpet av en avgrenset periode hadde 1–10 anfallet med hodepine sammen med forbigående neurologiske utfall og lymfocytose i spinalvæsken.

Resultat. Noen pasienter hadde forhøyet proteinnivå i spinalvæsken og forbigående fokale EEG-forandringer. Supplerende undersøkelser med analyse av cerebrospinalvæsken, blodprøver og radiologisk utredning avdekket ingen sikker etiologisk diagnose.

Fortolkning. Dette syndromet har en god prognose. Etiologisk årsak er ikke kjent. Vi anbefaler at man ved liknende tilfeller tester på nevrotrope virus.

Bartelson og medarbeidere omtalte i *Neurology* i 1981 sju pasienter som innenfor et avgrenset tidsrom hadde hatt gjentatte episoder med hodepine, forbigående neurologiske utfall og lymfocytose i spinalvæsken (1). I 1997 presenterte Gomez-Aranda og medarbeidere i *Brain* 50 nye pasienter (2). De kalte tilstanden pseudomigrene med pleocytose og foreslo følgende diagnostiske kriterier:

- En eller flere episoder med moderat til alvorlig ensidig eller bilateral hodepine assosiert med forbigående neurologiske utfall.
- Episodene gjentar seg innenfor et begrenset tidsrom på tre måneder.
- Fravær av symptomer mellom episodene.
- Lymfocytose i spinalvæsken, uten påvisning av mikrobiologisk eller immunologisk årsak.
- Normal neurologisk utredning, bortsett fra eventuelt redusert opptak ved SPECT.
- Eventuelt forbigående fokale ikke-epileptiforme EEG-forandringer.

Syndromet er blitt benevnt med flere navn – pseudomigrene med pleocytose, migrenesyndrom med pleocytose, hodepine med neurologiske utfall og spinalvæskelymfocytose (HNUSL).

Neurologisk avdeling, Akershus universitetssykehus, hadde i perioden august 1997 til november 1998 fem pasienter som oppfylte disse kriteriene. Det er viktig å kjenne til til-

Eva Male Davidsen*

Knut Nestvold

Neurologisk avdeling
Akershus universitetssykehus
1474 Nordbyhagen

* Nåværende adresse:

Avdeling for voksenhabilitering
Akershus universitetssykehus
1474 Nordbyhagen

Davidsen EM, Nestvold K.

Headache with neurologic deficits and lymphocytosis in the cerebrospinal fluid.

Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 2605–7

Background. Patients with episodes of headache associated with transient neurologic deficits and lymphocytes in the cerebrospinal fluid have been reported over the last two decades.

Material and methods. We present five patients without a prior history of migraine who experienced a limited series of 1–10 episodes of headache associated with transient neurologic deficits and lymphocytosis ranging from 85 to 500 · 10⁶/l in the cerebrospinal fluid.

Results. Some patients had elevated protein levels in the cerebrospinal fluid and focal EEG pathology. Analysis of cerebrospinal fluid, blood tests and imaging investigations did not give plausible aetiological explanations.

Interpretation. The prognosis of this syndrome is good. Its aetiology is unknown. It is reasonable to search for neurotropic viruses in future cases.

standen slik at unødig utredning og behandling ikke igangsettes.

Pasient 1. En 18 år gammel tidligere frisk kvinne ble i august 1997 innlagt i Neurologisk avdeling. Tre dager før innleggelse hadde hun fått vedvarende hodepine av moderat intensitet. Hun ble innlagt etter akutt forverring med bifrontal trykkende hodepine. Samtidig fikk hun flimring i venstre synsfelt, parestesier og kraftsvikt som i løpet av ti minutter bredte seg oppover legg, lår, hånd, arm og ansikt på venstre side. Tre timer senere var alle neurologiske utfall gått tilbake. Den kraftige hodepinen varte i ett døgn. Cerebral CT umiddelbart etter innkomst var normal. Spinalpunksjon utført etter ett døgn viste 200 · 10⁶ celler/l, vesentlig mononukleære, protein 0,6 g/l. I løpet av tre døgn i avdelingen hadde hun et liknende anfallet av noe kortere varighet.

En uke etter første episode ble hun innlagt etter at hun våknet med utfall i venstre sides arm og bein og hodepine. Utfallene varte i ca. 30 minutter og hodepinen i ett døgn. Spinalpunksjon viste 500 · 10⁶ celler/l, og hun ble behandlet med aciklovir intravenøst i seks dager.

Tre uker etter debut fikk hun en fjerde episode med utfall fra venstre side. Den varte 30 minutter. Hodepinen kom like etter at de neurologiske ut-

fallene var gått tilbake. Spinalpunksjon viste 85 · 10⁶ celler/l. Hun har siden ikke hatt flere anfallet.

EEG tatt ved hver innleggelse har vist paroksysmal fokal theta-delta-aktivitet frontotemporalt høyre side. EEG to dager etter siste episode var normalt. Blodprøver med infeksjonsparametere, lipider, homocystein og immunologiske prøver (ANA, Waaler, lateks) var normale. Den mikrobiologiske utredningen var negativ. Elektroforese av spinalvæsken viste diffus utvasking av proteinbåndene, noe som kunne tyde på svikt i blodhjerne-barrieren. Cerebral CT, cerebral MR, ultralydundersøkelse av halskar og ekkokardiografi var alle normale.

Tabell 1 oppsummerer sykdomsforløp og kliniske symptomer hos fem pasienter. Over et begrenset tidsrom hadde de hodepineanfallet med forbigående neurologiske utfall og lymfocytose i spinalvæsken. Alle pasientene hadde sensoriske og/eller motoriske utfall, noen i tillegg afasi. Kun to hadde synsforstyrrelser i form av flimring ved henholdsvis en av fire og seks av ti episoder. En pasient hadde fire måneder før det aktuelle hatt en kraftig influensaliknende infeksjon. Han hadde følt seg uvanlig slapp og trett etter dette. Supplerende undersøkelser med tanke på aktuell eller tidligere gjennomgått infeksjon var negative.

Rutineblodprøver av alle, inklusive infeksjonsprøver og immunologiske prøver (ANA, Waaler, lateks), viste normale funn. Fosfolipidantistoffer, protein C og S og APC-resistens ble analysert hos én pasient, og det ble påvist heterozygot faktor 5 Leiden-mutasjon.

Tabell 2 viser funn i spinalvæsken. Alle pasientene hadde økt celletall, vesentlig mononukleære celler. Proteinnivået i spinalvæsken var lett forhøyet hos fire av pasientene. Agarosegelelektroforese av spinalvæsken viste forandringer som kunne tyde på svikt i blodhjerne-barrieren hos to av fire pasienter. Hos en pasient ble det påvist enterovirus-RNA ved polymerasekjedereaksjon (PCR). Ellers var det negativt resultat av bakteriologisk dyrking, virus-PCR og IgM/G-antistoffundersøkelse i spinalvæsken mot herpes simplex-virus type 1 og 2, varicella zoster-virus og enterovirus.

Antistoffundersøkelser av serum med rekonvalesensprøver ble tatt mot herpes simplex-virus type 1 og 2 og varicella zoster-virus hos alle. Hos tre pasienter ble det i tillegg testet med henblikk på HIV, adeno-, Epstein Barr-, morbilli- og rubellavirus samt *Mycoplasma pneumoniae*. Det ble ikke funnet holdpunkter for aktuell infeksjon hos noen. Hos alle pasientene ble borreliainfeksjon

Tabell 1 Kjønn, alder, sykdomsforløp og kliniske symptomer hos fem pasienter med hodepineanfall, forbigående neurologiske symptomer og lymfocytose i spinalvæsken

Pasient	Kjønn/ alder (år)	Antall episoder	Nevrologiske symptomer	Varighet av neurologiske symptomer (timer)	Varighet av hodepine (døgn)	Varighet av syndrom (døgn)
1	♀/18	4	Kraftsvikt og parestesier venstre side, flimring venstre synsfelt	0,5–3	1–4	21
2	♂/38	4	Kraftsvikt høyre side og afasi	1–2	0,5–1	14
3	♀/20	1	Kraftsvikt høyre side og afasi	5	1	10
		1	Parestesier venstre side	1	3	
4	♂/21	6	Kraftsvikt høyre side, afasi, flimring høyre synsfelt	1–2	0,5	50
		4	Parestesier venstre side	1–2	1	
5	♀/23	1	Kraftsvikt høyre side	1	1	1

utelukket med negativ antistoffundersøkelse i både serum og spinalvæske.

Cerebral CT ble tatt hos alle. En pasient fikk påvist forandringer etter en intracerebral blødning parietookspitalt i venstre side som vedkommende hadde fått 12 år tidligere i forbindelse med en hjerteoperasjon (atrie-septumdefekt). Hun hadde ingen kliniske utfall etter denne blødningen. Lokalisasjonen av forandringene på CT passet ikke med hennes aktuelle symptomer, som var forbigående motoriske utfall i høyre side. Hos de øvrige var cerebral CT normal. Cerebral MR og ultralydundersøkelse av halskar ble tatt hos fire pasienter, og ingen patologiske forhold ble påvist. Hos fire av pasientene var EEG patologisk med paroksysmal theta-delta-aktivitet frontotemporal, i samsvar med de neurologiske utfallene. Hos en pasient ble EEG først tatt to måneder etter siste episode, og det var da normalt. EKG var normalt hos alle pasientene. Ekkokardiografi ble utført hos en pasient, og resultatet var normalt.

Ingen av pasientene hadde migræne, og det forelå ingen familiær disposisjon for migræne eller annen sykdom hos noen av dem.

Diskusjon

Våre fem pasienter passer med beskrivelsen av syndromet kjennetegnet med hodepineanfall, forbigående neurologiske utfall og spinalvæskelymfocytose (HNUSL). Bort-

sett fra én pasient, som fikk påvist enterovirus-RNA ved PCR av spinalvæsken, ble det ikke påvist noe infeksjøst agens.

Flere mener at dette syndromet er forenlig med migræne med aura og sekundær meningeal reaksjon (3, 4). Ifølge International Headache Societys klassifikasjon skal symptomene ved typisk aura komme gradvis i løpet av 5–20 minutter og gå helt tilbake i løpet av 60 minutter. Ved flere aurasymptomer kan varigheten av episoden bli forlenget i opptil fire timer (5). I vårt materiale varte enkelte aurasymptomer i over 60 minutter og auraepisoder varte i opptil fem timer. Man kan tenke seg at dette var migræneanfall med forlenget aura. Dette forekommer vanligvis hos pasienter som har kjent migræne med typisk aura fra tidligere (5). Dette var ikke tilfellet hos våre pasienter.

Alle våre pasienter hadde sensoriske og/eller motoriske utfall, to hadde synsforstyrrelser. Kun i 12–18 % av rapporterte tilfeller i litteraturen var pasientens hodepine ledsaget av synsforstyrrelser (2, 6). Dette i motsetning til migræne, hvor synsforstyrrelser er det vanligste aurasymptomet. Sensoriske utfall, motoriske utfall og afasi forekommer sjelden uten samtidige visuelle symptomer ved migræneaura (7).

Det som taler mest imot migræne, er påvisningen av celler i spinalvæsken. En lett grad av pleocytose kan forekomme ved fa-

miliær hemiplegisk migræne, men er ellers ikke et funn ved migræne (8, 9).

Menn med dette syndromet hadde noe oftere migræne fra tidligere. Man har derfor antatt at migræne kunne være en disponerende årsak (2). I de publiserte kasuistikkene er det ved oppfølging ikke funnet økt forekomst av migræne sammenliknet med den øvrige befolkningen (2, 6).

En mulig differensialdiagnose er epileptiske anfall. Pleocytose er påvist etter både generaliserte tonisk-kloniske anfall i serie (10) og etter enkle partielle, komplekse partielle og generaliserte tonisk-kloniske anfall (11). Celletallet var imidlertid mye lavere enn det vi finner ved hodepine med neurologiske utfall og lymfocytose i spinalvæsken. Epilepsi er en lite sannsynlig diagnose, da pasientene ikke hadde bevissthetstap eller kramper og det ikke forekom epileptisaktivitet på EEG. De fleste av pasientene med dette syndromet hadde langsom fokal aktivitet på EEG, som normaliserte seg ved senere kontroller.

Flere av pasientene i vårt materiale ble primært utredet med tanke på cerebrovaskulær sykdom. Vi fant ingen klare holdpunkter for dette. Alle pasientene var mye yngre enn hva man forventer ved slik sykdom. En av dem fikk påvist faktor 5 Leiden-mutasjon. Denne tilstanden er først og fremst forbundet med trombosetendens på venesiden. Verken denne pasienten eller noen av de andre var familiært disponert for cerebrovaskulær sykdom. Ultralydundersøkelse av halskar, cerebral CT og cerebral MR gav ikke mistanke om iskemisk sykdom. At hodepinen dominerte symptom bildet, taler også mot at dette var iskemiske episoder.

Viral meningoencefalitt kan være en mulig diagnose. Pasientene var imidlertid ikke nakkestive. De var afebrile eller subfebrile, og de var uten symptomer mellom episodene. Infeksjonsparametere i blod var negative hos alle. Den mikrobiologiske utredningen i de til nå publiserte kasuistikkene har kun avdekket ett tilfelle der man påviste echovirus 30 (6). Vi påviste enterovirus-RNA ved PCR

Tabell 2 Funnt i spinalvæske hos fem pasienter med hodepineanfall og forbigående neurologiske symptomer

Pasient	Antall celler · 10 ⁶ /l	Protein g/l	IgM mot herpes simplex og varizella zoster	PCR med henblikk på herpes simplex, varicella zoster og enterovirus
1	85–500	0,6	Negativ	Negativ
2	145	1,3	Negativ	Negativ
3	57	0,4	Ikke tatt	Negativ
4	76–200	1,2	Negativ	Ikke tatt
5	73	0,6	Ikke tatt	Positiv enterovirus

hos én pasient. Denne pasienten var afebril, ikke nakkestiv og hadde ellers ingen symptomer på redusert allmenntilstand. Det er derfor lite som tyder på at vedkommende hadde en pågående meningoencefalitt.

Mollarets meningitt karakteriseres av gjentatte episoder av serøs meningitt. Klinisk domineres sykdommen av meningittsymptomer, ikke av fokale neurologiske utfall. Man påviser i de fleste tilfeller herpes simplex-virus som utløsende agens samt «Mollarets celler» i spinalvæsken (12).

Det er beskrevet to episoder med hodepine, fokale neurologiske utfall og lymfocytose i spinalvæsken hos pasienter med cytomegalovirusinfeksjon. Ved det ene tilfellet var det sannsynligvis en pasient med HIV-infeksjon (13), det andre var en pasient med lav lymfocyt T4 : T8-ratio (14). I det siste tilfellet skilte forløpet seg fra forløpet hos våre pasienter, da det var to perioder med symptomer med seks måneders mellomrom.

Nevroborreliose kan gi tilbakevendende aseptisk meningitt og også neurologiske utfall (15). Et liknende bilde er også vist ved syfilis (16). En demyeliniserende lidelse, systemisk lupus erythematosus (17), sarkoidose (18) og neoplastisk meningitt (19) kan teoretisk gi et liknende symptombilde som det våre pasienter hadde.

Det er meget mulig at dette syndromet utløses av et virologisk agens. I 25–40% av de publiserte kasuistikkene hadde pasienten forutgående influensaliknende symptomer (2, 6). En av våre fem pasienter hadde dette. Sykdomsmekanismen er fortsatt uklar. En teori går ut på at dette kan være en vaskulittreaksjon der et virus utløser en immunrespons med antistoffproduksjon (2). Antistoffene antas å binde seg til blodårene i leptomeningene og gi en aseptisk inflammasjon med vaskulær hodepine og forbigående hypoperfusjon. Teorien støttes blant annet av funn ved cerebral angiografi hos en pasient der man fant kaliberveksling, samt at angiografi har utløst symptomer og langvarige anfall hos flere pasienter (2). Teorien kan vanskelig forklare hvordan de neurologiske utfallene utvikles. I de fleste tilfeller utvikler de seg over flere minutter. Symptomene starter gjerne distalt i en ekstremitet og involverer etter hvert hele kroppshalvdelen, eventuelt er utfallene kombinert med visuelle symptomer. Dette kliniske forløpet tyder på et kortikalt irritasjonsfenomen, som ved migreneaura, med en bølge av nedsatt elektrisk aktivitet og samtidig redusert regional gjennomblødning. Ved dette syndromet antas denne mekanismen å være utløst av en ekstern faktor.

Konklusjon

Det er viktig å ha kjennskap til denne tilstanden, kjennetegnet ved hodepineanfallet, forbigående neurologiske symptomer og lymfocytose i spinalvæsken. Tilstanden er godartet. Både EEG- og SPECT-funn tyder på forbigående patologiske forhold i hjerneve-

vet. Den utløsende årsaken er fortsatt ukjent. Det blir viktig å lete etter utløsende agens, spesielt nevrotrope virus.

Tidlig diagnostikk er viktig. Det bør tas PCR for herpes simplex-virus type 1 og 2, varicella zoster-virus, enterovirus, Epstein-Barr-virus og bakteriologisk dyrking av cerebrospinalvæsken.

Det bør også tas rekonvalesensprøver for bestemmelse av antistoffer mot herpes simplex-virus type 1 og 2, varicella zoster-virus, enterovirus, Epstein-Barr-virus og HIV.

Ved et atypisk bilde som vedvarende hodepine, langvarig forløp og residiverende episoder, må man tenke på cytomegalovirusinfeksjon, nevroborreliose, neurosyfilis, neoplastisk meningitt, sarkoidose, demyeliniserende sykdom eller immunologisk sykdom som differensialdiagnose.

Cerebral CT, eventuelt cerebral MR, vil være naturlig å ta. EEG og SPECT kan gi tilleggsplysninger. Cerebral angiografi frarådes.

Litteratur

1. Bartelson JD, Swanson JW, Whisnant JP. A migrainous syndrome with cerebrospinal fluid pleocytosis. *Neurology* (Ny) 1981; 31: 1257–62.
2. Gomez-Aranda F, Canadillas F, Marti-Masso JF, Diez-Tejedor E, Serrano PJ, Leira R et al. Pseudomigraine with temporary neurological symptoms and lymphocytic pleocytosis. *Brain* 1997; 120: 1105–13.
3. Day TJ, Knezevic W. Cerebrospinal-fluid abnormalities associated with migraine. *Med J Aust* 1984; 141: 459–61.
4. Schraeder PL, Burns RA. Hemiplegic migraine associated with an aseptic meningeal reaction. *Arch Neurol* 1980; 37: 377–9.
5. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8 (suppl 7): 19–28.
6. Berg MJ, Williams LS. The transient syndrome of headache with neurologic deficits and CSF lymphocytosis. *Neurology* 1995; 45: 1648–54.
7. Olesen J. Migraine with aura and its subforms. I: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, red. *The headaches*. New York: Raven Press, 1993: 263–75.
8. Kovacs K, Bors L, Tothfalusi L, Jelensik I, Kerenyi L, Komoly S. Cerebrospinal fluid (CSF) investigations in migraine. *Cephalalgia* 1989; 9: 53–7.
9. Von Storch TJC, Merritt HH. The cerebrospinal fluid during and between attacks of migraine headaches. *Am J Med Sci* 1935; 190: 226–31.
10. Barry E, Hauser WA. Pleocytosis after status epilepticus. *Arch Neurology* 1994; 51: 190–3.
11. Devinsky O, Nadi NS, Theodor WH, Porter RJ. Cerebrospinal fluid pleocytosis following simple, complex partial and generalized tonic-clonic seizures. *Ann Neurol* 1988; 23: 402–3.
12. Picard FJ, Dekaban GA, Silva J, Rice GPA. Mollaret's meningitis associated with herpes simplex type 2 infection. *Neurology* 1993; 43: 1722–7.
13. Ferrari MD, Buruma OJS, van Laar-Ramak-er M. A migrainous syndrome with pleocytosis. *Neurology* 1983; 33: 813.
14. Richert JR, Potolicchio S, Garagusi VF, Manz HJ, Cohan SL, Hartmann DP et al. Cytomegalovirus encephalitis associated with neurologic deficits and OKT-8+ pleocytosis. *Neurology* 1987; 37: 149–52.
15. Pal GS, Baker JT, Humphrey PRD. Lyme

disease presenting as recurrent acute meningitis. *BMJ* 1987; 295: 367.

16. de Munain AL, Garcia-Arenzana JM, Marti-Masso JF. Luetic meningitis: an atypical form of presentation simulating a pseudomigraine with inflammatory CSF. *Rev Clin Esp* 1990; 187: 259.

17. Feng PH, Cheah PS, Lee YK. Mortality in systemic lupus erythematosus: a 10-year review. *BMJ* 1973; 4: 772–4.

18. Tozman ECS. Sarcoidosis: clinical manifestations, epidemiology, therapy, and pathophysiology. *Cur Opin Rheumatol* 1991; 3: 155–9.

19. Grossman SA, Moynihan TJ. Neoplastic meningitis. *Neurol Clin* 1991; 9: 843–56.

Summaries in English



- 2594** Eriksen R, Qvigstad T
**Ultrasonography
in inflammatory bowel
diseases – preliminary results**
- 2598** Trondsen E, Johannessen HO,
Schou CF, Buanes T
**Laparoscopic fundoplication
for gastro-esophageal reflux
disease**
- 2602** Vainio K, Grude N
**Caliciviruses and acute
gastroenteritis**
- 2605** Davidsen EM, Nestvold K
**Headache with neurologic
deficits and lymphocytosis
in the cerebrospinal fluid**
- 2608** Gallefoss F, Drangsholt K
**Smoking enquiry rate
and barriers for tobacco
prevention among general
practitioners in Vest-Agder
county**
- 2612** Tonstad S
**Bupropion as an aid
for smoking cessation**
- 2616** Blikrud T, Nygaard E
**Change in smoking behaviour
among Norwegian Quitline
callers**
- 2619** Aaserud M, Trommald M,
Oxman AD, Innvær S
**Applications to add new drugs
to the Norwegian drug
reimbursement program**
- 2624** Moum B
**Colorectal cancer
in ulcerative colitis:
the best care for patients**
- 2636** Jacobsen G
**Analytical epidemiology:
Case-control and cohort
studies**
- 2641** Tverdal A, Selmer RM
**Cardiovascular screening data
available for 400,000
Norwegian 40–42-year olds**