

Krooniline paroksüsmaalne hemikraania: kirjanduse ülevaade ja 3 aasta 10 kuu vanuse tütarlapse edukas ravitulemus indometatsiiniga

Inga Talvik¹, Kadri Koch², Tiina Talvik¹ – TÜ Kliinikumi ¹lastekliinik, ²pühhiaatrikliinik

paroksüsmaalne peavalu, epilepsia, indometatsiin

Krooniline paroksüsmaalne hemikraania (KPH) on harva esinev, trigeminaalsete autonoomsete peavalude alajaotusse kuuluv ühe peapoole episoodiline valu koos autonoomse närvisüsteemi düsfunktsiooni nähtudega. Peavalu allub täielikult indometatsiinravile. Artiklis on kirjeldatud 3 aasta ja 10 kuu vanuse tütarlapse haigusjuhtu, kellel KPH diagnoositi 10 kuud pärast haiguse algust ning kellel indometatsiiniga taandusid peavalud täielikult.

Kroonilist paroksüsmaalist hemikraaniat (KPH) – ingl *chronic paroxysmal hemicrania, CPH* – on esimest korda kirjeldanud 1974. aastal Sjaastadi ja Dale. Kirjanduses tuntakse seda ka Sjaastadi sündroomina (1, 2). See harva esinev peavalu esineb ülekaalukalt nooremas keskeas naistel, selle esinemissageduseks on 1–3% (6). KPH-le on iseloomulikud vahelduvad, hootised ja korduvad, alati ühe ja sama peapoole valud, mis valdavalt lokaliseeruvad silma-otsmiku-oimu piirkonnas. Valu võib aeg-ajalt kiirguda ka õlga, käsivarde ja kaela (6–8). KPH valu on patsiendid iseloomustanud väga mitmekesiselt: tuikav, puuriv, terav, torkav, läbilõikav, tüütav, hammustav. Peavalu võib esineda nii päeval kui ka öösel kestusega 2–45 minutit sagedusega 2–40 hoogu ööpäevas (6–8). Valuhooga kaasnevad tavaliselt sama peapoole autonoomse närvisüsteemi düsfunktsiooni nähud: pisarate vool, konjunktiiv hüperemia, ninahingamise takistus ning rinorröa (1–8). Valuhooga võivad kaasneda ka fotofoobia ja mao-sooletraktivaevused (7).

KPH on lisatud rahvusvahelisse peavalude klassifikatsiooni (*International Headache Society, IHS*) 1988. aastal (4) kobarpeavalude (*cluster headache*) alajaotusse. Klassifikatsiooni uue versiooni järgi (3) kuuluvad kobarpeavalud, krooniline paroksüsmaalne hemikraania, SUNCT-sündroom (*short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing*) ja kobar-

tikk-sündroom (*cluster-tic syndrome*) trigeminaalsete autonoomsete peavalude (*trigeminal autonomic cephalgias, TACs*) alajaotusse (3).

KPH diagnoosi kinnitab kiire ja täielik peavalude taandumine indometatsiinraviga (3, 4). Raviefekt saabub kiiresti ja enamikul juhtudest 24 tunni jooksul. Kui peavalud indometatsiinravile 3 ööpäeva jooksul ei allu, ei ole tõenäoliselt tegemist KPHga (3, 5, 6, 8, 11). Indometatsiin on KPH ja ka kestva hemikraania (*hemicrania continua*) esmavaliku ravim. Soovituslikuks raviannuseks täiskasvanul on kuni 150 mg päevas suu kaudu või kuni 100 mg süstituna (6, 8, 11). Säilitusannus on tavaliselt 25–100 (kuni 250) mg päevas (6, 8, 11, 27). Ravimi ärajätmisel ilmnevad haigussümptomid taas 12 tunni kuni mõne päeva möödudes (6, 11, 12). Indometatsiini kõrvaltoimeid on kirjeldatud 10%-l patsientidest (6, 12).

Ühegi teise ravimiga ei ole nimetatud peavalude korral samaväärselt tõhusat paranemise efekti saavutatud. On uuritud karbamasepiini, lamotrigiini, topiramaadi jt antiepileptikumide toimet KPH korral, samuti atsetüülsalitsüülhappe ja teiste NSAIDide, verapamiili, sumatriptaani, piroksikaami ja hapnikravi tõhusust (11–16). Osalist raviefekti on kirjeldatud atsetüülsalitsüülhappe, verapamiili ning piroksikaami kasutamisel, ülejäänud ravimid ei ole KPH sümptomitele mingit toimet avaldanud (11–16).

KPH patogenees on siiani jäänud ebaselgeks. Viimased uurimistulemused viitavad peavalude tsentraalsele tekemehhanismile (aktivatsiooni tõus erinevates subkortikaalsetes struktuurides, hüpotalamuse tagumises osas ja ajusilla dorsaalses piirkonnas) ning sümpaatilise ja parasümpaatilise närvisüsteemi sekundaarsele haaratusele (25). On täheldatud trigeminaalsete ja parasümpaatiliste neuropeptiidide vabanemist peavaluataki ajal (6). Need mehhanismid võivad põhjustada äkki algavat peavalu, miiosi, silmasisese rõhu tõusu ning teisi autonoomse närvisüsteemi aktiveerumise ilminguid (6).

Indometatsiini raviefekti selgitatakse selle tsüklooksigenaasi ja prostaglandiinide sünteesi pärssiva ning samuti leukotrienide sünteesi ja rakumembraanide funktsiooni mõjutava toimega (6).

KPH patsientide anamneesis ei ole seni leitud viiteid haiguse teket soodustavatele teguritele, 20%-l patsientidest on esinenud pea- või kaelatrauma, kuid seda on kirjeldatud nii migreeni kui ka kobarpeavalu kannatavatel haigetel (6). Ka võib KPH hoo esile kutsuda pea painutamine ja pööramine ning väline surve kaela- või kuklapiirkonnale (6). Perekondlikku disponeeritust KPH puhul ei ole täheldatud (6). Diferentsiaaldiagnostiliselt tulevad arvesse ka teised peavalu vormid: kobarpeavalu (KP), kestev hemikraania (KH) ja SUNCT-sündroom (6, 8, 9, 27).

KP esineb sagedamini meestel, valuhood on harvemad ja kestavad kauem, samuti puudub sel puhul ravivastus indometatsiinile.

KH on väga harva esinev häire, mille korral valu kestab mõnest minutist kuni mõne päevani, vahel kaasnevad ka autonoomse närvisüsteemi kahjustusele viitavad nähud. On kirjeldatud ka KH kupeerumist indometatsiiniraviga.

SUNCT esineb enam meestel, valu on lühiajalisem, pulseeriva iseloomuga, vähem intensiivne, kaasnevad autonoomse närvisüsteemi häire nähud, kuid ravivastus indometatsiinile puudub.

KPH-le iseloomulikke kliinilist pilti võivad anda ka ajuinfarkt, arteriovenoosne malformatsioon, ajukasvaja (nt frontaalsagara tuumor), kavernoos-

siinuse tromboos, *sella turcica* piirkonna tuumorid, maksillaartsüst, kaela radikulopaatia (6).

Laboratoorsed ja pildidiagnostilised uuringud (KT, MRT, MR-angio, EEG) on sel puhul tavaliselt patoloogilise leiuta (6).

KPH diagnostikas kasutatakse INDOTESTi süstides lihasesisesi 50 mg indometatsiini, mille järel valu tavaliselt mõne tunni pärast kaob (6, 11, 26). Ravi on KPH korral sagedasti eluaegne, kuid on kirjeldatud kuni 1,5aastast valuvaba perioodi, kui patsient ravimit ei võta või saab indometatsiini väiksemaid säilitusannuseid (12).

KPH esineb lastel väga harva (19). Kirjanduses on seni avaldatud vaid 5 haigusjuhu kirjeldust. Järgnevalt on kirjeldatud KPH haigusjuhtu 3 aasta 10 kuu vanusel lapsel. Kirjanduse andmeil on tegu seni publitseeritud juhtudest noorima patsiendiga (20–24).

Haigusjuhu kirjeldus

3 a 10 k tütarlaps hospitaliseeriti TÜ Kliinikumi lastekliiniku neuroloogiaosakonda jaanuaris 2005 sagedaste ja tugevate ühepoolsete peavaluhoogude tõttu. Vaevused esinesid nii päeval kui ka öösel ning nendega kaasnes lapse rahutus ja agitatsioon.

Laps sündis II normaalsest rasedusest, ajalisest sünnitusest, sünnikaaluga 3750 g ning senine psühhomotoorne areng oli kulgenud häireteta. Perekonnanamneesist oli teada, et lapse emal on alates 15. eluaastast esinenud migreenihood.

Kirjeldatud vaevuste tõttu viibis patsient esimest korda haiglaravil märtsis 2004, kui kaebused olid kestnud juba ühe aasta (peavaluhood algasid 2 aasta 3 kuu vanuselt). Haigestumise algul, esimese 3 kuu jooksul oli äkiliste vasaku peapoole valuhoogude kestus olnud 1–2 minutit ja need esinesid 2–3 korda nädalas. Siis diagnoositi lapsel keskkõrvapõletik, mida peeti ka peavalu põhjuseks.

Alates haiguse 4. kuust valuhoo kestus pikenes 5–15 minutini ning need kordusid 5–20 korral päevas, valuhoogude vahe oli siiski vähemalt 90 minutit. Valuhoo ajal kaebas laps tugevat valu vasakul silma, silmaümbruse ja otsmiku piirkonnas ning ta hõõrus käega vasakut näopoolt. Esines ka

pisaratevool vasakust silmast ning vahel oli laps pärast valuhoogu rahutu ja agiteeritud.

Neuroloogilises leius kõrvalekaldeid ei esinenud. Kognitiivne võimekus, keele ja sotsiaalsete oskuste areng olid eakohased. Kliinilised ja biokeemilised vereanalüüsid olid kõrvalekalleteta; MRT, otoloogiline ja oftalmoloogiline uuring patoloogilise leiuata. Uneajal registreeritud EEGs leiti minimaalne bioelektrilise aktiivsuse aeglustumine koos teravate lainetega vasakul oimupiirkonnas ning seda tõlgendati kui fokaalse epilepsia avaldust. Patsiendile määrati raviks karbamasepiini (32 mg/kg päevas). 4 nädala möödudes raviefekt puudus ning alustati ravi lamotrigiiniga (4,5 mg/kg päevas). Ravi algusest 5 nädala möödudes teatas patsiendi ema, et valuhoogude kestus ja sagedus on suurenenud. Ravi lamotrigiiniga lõpetati ning järgmise 5 kuu jooksul prooviti teisi epilepsiaravimeid: okskarbasepiini, valproaati, topiramaati ning okskarbasepiini ja valproaadi kombinatsiooni. Antiepileptikumid olid toimeta, kuigi ravimite plasma kontsentratsioonid olid terapeutilistes väärtustes. 9 kuud hiljem ravi lõpetati ning patsient hospitaliseeriti korduvaks uuringuks.

Selleks ajaks olid valuhood tugevamad ning esinesid sagedamini ka öösiti. Lisaks ilmnis lapse väljendunud erutuvus valuhoo ajal, tugeva valu tõttu peksis laps hoo ajal pead vastu põrandat. Valuhoo möödumisel laps uinus (ka päeval).

Tehtud uuringute leiud olid ka sel korral kõrvalekalleteta, EEGs ei esinenud patoloogilisi muutusi.

Analüüsinud haiguse senist kulgu, peavalu iseloomu, senise ravi ebaefektiivsust ja uurin-gutulemusi, püstitati töödiagnoosiks krooniline paroksüsmaalne hemikrania ning alustati ravi indometasiiniga (12,5 mg x 2). Raviefekt oli kiire: öised hood kadusid juba pärast esimest ravipäeva. Indometasiinannusega 25 mg x 2 oli patsient täiesti valuvaba 7. ravipäevaks.

Praeguseks juba 3 aastat kestnud pideva indometasiinravi foonil (50 mg päevas) ei ole lapsel peavaluhoogusid esinenud. Küll on aga tekkinud kerge peavalu, kui rohu võtmine on õigel ajal ununenud.

Kokkuvõte

Kirjeldasime kroonilise paroksüsmaalse hemikraaniaga – harva esineva peavaluvormiga –patsienti, kes indometasiinraviga täielikult paranes. Mitte alati ei ole kerge jõuda õige diagnoosini, kuid väga oluline selleni jõudmisel on usaldus ja koostöö arsti ning lapse ja tema perekonna vahel. Käsitatud patsient on seni kirjeldatutest olnud noorim.

Arvestades indometasiinravi tõhusust KPH korral, soovitame sedalaadi patoloogiale sagedamini mõelda, kui on tegu ühe peapoole valudega ning kasutatud ravivõtted on olnud edutud.

Tänuavaldus

Avaldame tänu patsiendile ja tema perele ning dr T. Pärnale koostöö eest. Tööd toetanud on TARLA 0475 ja 2695.

Kirjandus

1. Sjaastad O, Dale I. Evidence for a new (?), treatable headache entity. *Headache* 1974;14:105–8.
2. Antonaci F, Sjaastad O. Chronic paroxysmal hemicrania (CPH): a review of the clinical manifestations. *Headache* 1989;29:648–56.
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders 2nd ed. *Cephalgia* 2004;24(suppl 1):1–160.
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalgia* 1988;8(suppl 7):1–96.
5. Lipton RB, Bigal, ME, Steiner TJ, et al. Classification of primary headaches. *Neurology* 2004;63(suppl3):427–35.
6. Manish KS, Jashvant Patel. Medline: neurology. Headache and pain. Chronic paroxysmal hemicrania. 12.03.2006. <http://www.emedicine.com/NEURO/topic67.htm>
7. Boes CJ, Dodick DW. refining the clinical spectrum of chronic paroxysmal hemicrania: A Review of 74 Patients. *Headache* 2002;42:699–708.
8. Manaka S. Cluster headache and other trigeminal autonomic cephalgias: diagnosis and treatment. *Rinsho Shinkeigaku* 2004; 44:812–4
9. Boes C. Differentiating paroxysmal hemicrania from cluster headache. *Cephalgia* 2005;25:241–3.

10. Al-Din AS, Mir R, Davey R, Lily O, et al. Trigeminal cephalgias and facial pain syndromes associated with autonomic dysfunction. *Cephalgia* 2005;25:605-11.
11. Pareja JA, Sjaastad O. Chronic Paroxysmal Hemicrania and Hemicrania Continua. Interval between indomethacin administration and response. *Headache* 1996;36:20-3.
12. Pareja JA, Caminero AB, Franco, et al. Efficacy and tolerability of long-term indomethacin treatment of chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua. *Cephalgia* 2001;21:906-10.
13. Antonaci F, Pareja A, Caminero AB, et al. Paroxysmal hemicrania and hemicrania continua: lack of efficacy of sumatriptan. *Headache* 1998;38:197-200.
14. Evers S, Husstedt I-W. Alternatives in drug treatment of chronic paroxysmal hemicrania. *Headache* 1996;36:429-32.
15. Sjaastad O, Antonaci FA. Piroxicam derivative partly effective in chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua. *Headache* 1995;35:549-50.
16. Bisdorff AR. Treatment of migraine related vertigo with lamotrigine an observational study. *Bull Soc Sci Med Grand Duche Luxemb* 2004;(2):103-8.
17. Brandes JL, Saper JR, Diamond M, et al. Topiramate for migraine prevention: a randomised controlled trial. *JAMA* 2004;291:965-73.
18. Mathew NT. Antiepileptic drugs in migraine prevention. *Headache* 2001;41(Suppl 1):S18-24.
19. Lewis DW. Headaches. In: Swaiman KF, Ashwal S, eds. *Pediatric neurology: principles & practice*. 4rd ed. St Louis: Mosby; 2006.
20. Gladstein J, Holden EV, Peralta L. Chronic paroxysmal hemicrania in a child. *Headache* 1994;34:519-20.
21. Klassen BD, Doodley JM. Chronic paroxysmal hemicrania-like headaches in a child: response to a headache diary. *Headache* 2000;40:853-5.
22. Kudrow DB, Kudrow L. Successful aspirin prophylaxis in a child with chronic paroxysmal hemicrania. *Headache* 1989;29:280-1.
23. De Almeida DB, Cunali PF, Santos HL, et al. Chronic paroxysmal hemicrania in early childhood: case report. *Cephalgia* 2004;24:608-9.
24. Talvik I, Koch K, Kolk A, et al. Chronic paroxysmal hemicrania in 3-Year, 10-month-old female. *Pediatr Neurol* 2006;34:225-7.
25. Matharu M, Cohen A, McGonigle DJ, et al. Posterior hypothalamic and brainstem activation in hemicrania continua. *Headache* 2004;44(8):747-61.
26. Antonaci F, Costa A, Ghirmai S, et al. Parenteral indomethacin (the INDOTEST) in cluster headache. *Cephalgia* 2003;23:193-6.
27. May A, Leone M, Afra J, et al. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalgias. *Eur J Neurol* 2006;13:1066-77.

Summary

Chronic paroxysmal hemicrania. A case of successful treatment with indomethacin in a 3-year and 10-month-old girl

Chronic paroxysmal hemicrania is a rare form of headache. CPH usually begins in adulthood and affected persons experience severe throbbing, claw-like or boring pain. The pain is usually on one side of head, near or in the eye, temple, forehead and above the ear, occasionally reaching to the back of the neck. Red and tearing eyes, swollen eyelid of the affected side of the head and nasal congestion may accompany the pain. Patients with CPH experience 10-20 attacks per day on the same side of head, usually lasting 2-25 minutes. Attacks may be triggered by neck movement, external pressure to the neck and other factors. Usually, indomethacin 150 mg per day effectively dissolves and prevents pain attacks.

CPH can occur at any age, affecting predominantly women. CPH is a very rare form of headache in childhood.

In the paper a case of a 3-year and ten-month old girl with CPH is described. She had a history of headache since the age of 2 years and three months and was treated with different antiepileptic drugs without any success. She experienced severe pain attacks up to 20 times per day also at nighttime. After indomethacin 25 mg twice per day was prescribed, she became totally symptom free on the seventh day of treatment. Indomethacin 50 mg per day was continued and after three years of follow-up she has not experienced any headache attacks.

Inga.Talvik@kliinikum.ee