



OLGU SUNUMU / CASE REPORT

Geçici iskemik atağı taklit eden ve papilödem saptanan bir HaNDL olgusu

A HaNDL case with papilledema mimicking transient ischemic attack

İpek GÜNGÖR, Arman ÇAKAR, Elif KOCASOY ORHAN, Betül BAYKAN

Özet

Beyin omurilik sıvısı (BOS) lenfositozu ve geçici nörolojik bulguların eşlik ettiği baş ağrısı sendromu ('The syndrome of transient headache and neurologic deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis: HaNDL') nadir görülen, iyi seyirli, kendini sınırlayan ve az tanınan bir sendromdur. Zengin nörolojik semptomatolojisi ile morbidite ve mortaliteye yol açan çok sayıda hastalığı taklit edebilen bu sendrom için, klinik şüphe ile yapılan BOS incelemesi tanısal değer taşır. Etiyopatogenezi tam olarak bilinmese de, otoimmünite ön planda düşünülmektedir. Bu yazıda, ilk klinik prezentasyonu geçici iskemik atağı taklit eden, geçici ve tekrarlayıcı nörolojik bulgular gösteren epizodları ve normal BOS basıncına eşlik eden papilödem bulgusu ile bir HaNDL olgusu tartışıldı, sendromun tanımı, klinik tablo ve epidemiyolojisi, etiyopatogenezi, ayırıcı tanısı ve tedavisi literatür eşliğinde gözden geçirildi.

Anahtar sözcükler: HaNDL, inme taklidi; intravenöz trombolitik tedavi; lenfositik pleositoz; otoimmün hastalık.

Summary

The syndrome of transient headache and neurologic deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL), is a rare, benign, self-limiting syndrome that is not well known. Cerebrospinal fluid examination (CSF) on clinical suspicion has diagnostic value for this syndrome, which has a rich neurological symptomatology that can mimic many diseases causing mortality and morbidity. Although the etiopathogenesis of this syndrome is not fully known, autoimmunity is thought to be in the foreground. Described in this article is a HaNDL case that on first clinic presentation appeared to be a transient ischemic attack (TIA) with temporary but recurring neurological findings and normal CSF pressure accompanied by papilledema. Clinical features, epidemiology, etiopathogenesis, differential diagnosis, and treatment of this syndrome are reviewed according to the literature.

Keywords: HaNDL; stroke mimic; intravenous thrombolytic therapy; lymphocytic pleocytosis; autoimmune disorder.

Giriş

Beyin omurilik sıvısı (BOS) lenfositozu ve geçici nörolojik bulguların eşlik ettiği baş ağrısı sendromu ('The syndrome of transient headache and neurologic deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis: HaNDL') önceki adıyla lenfositik pleositozla birlikte olan psödomigren ('pseudomigraine with lymphocytic pleocytosis') iyi seyirli, kendini sınırlayan, nadir görülen ve az tanınan bir sendromdur.^[1]

HaNDL sendromuna ilişkin ilk bildiri, yedi olgu sunumu ile Swanson ve ark. aittir (1980–1981). Aynı

dönemde Marti Masso'nun üç yeni bildirisi ile bu sendroma olan ilgi artmış, takip eden yıllarda artan sayıda olgu bildirimini literatürdeki yerini almıştır.^[2] Gómez-Aranda ve ark. 1997'de, bu sendroma ilişkin 50 olgudan oluşan ilk büyük çalışmayı yayınlayarak sendromun epidemiyolojik ve klinik özelliklerini belirlemişlerdir.^[3] Uluslararası Başağrısı Topluluğu (IHS) tarafından 2004 yılında damar dışı, kafa içi hastalıkla ilişkili, sekonder başağrısı grubu içinde tanımlanan HaNDL sendromunun, 2013 yılındaki revizyonu ile belirlenen Uluslararası Başağrısı Bozuklukları Sınıflaması 3. edisyon (ICHD-3) tanı kriterleri şu şekildedir;

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul
Department of Neurology, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey

Başvuru tarihi (Submitted) 05.04.2015 Düzeltme sonrası kabul tarihi (Accepted after revision) 23.06.2015

İletişim (Correspondence): Dr. İpek Güngör Doğan. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Turkey.

Tel: +90 - 212 - 414 20 00 / 32578 e-posta (e-mail): dripekgngr@gmail.com

© 2016 Türk Algoloji Derneği

A. Migren benzeri başağrısı epizodları ve B-C kriterlerini tamamen dolduruyor olmak.

B. Başağrısına eşlik eden ya da başağrısı sonrası kısa sürede gelişen, >4 saat süren, hemiparestezi, disfaji, hemiparezi geçici nörolojik bulgularından en az bir tanesinin varlığı ve ilişkili BOS lenfositik pleositozu (>15 hücre/microlt; negative kültür ve seroloji)

C. Başağrısı ve geçici nörolojik bulguların gelişimi ya da kötüleşmesi ile BOS pleositozunun yakın bir zamansal ilişki içinde olması (ya da bu durumun BOS pleositozunun saptanmasına yol açması) ve/veya başağrısı ve geçici nörolojik bulgularındaki düzelmenin BOS pleositozunun düzelmesiyle yakın bir zamansal ilişki içinde olması

D. Mevcut tablonun başka bir ICHD-3 tanısı ile açıklanamıyor olması.^[4]

Bu yazıda, ilk klinik prezentasyonu geçici iskemik atağı taklit eden ve bu klinik tablosu ile intravenöz trombolitik tedavi (IV-tPA) adayı olan, takiplerinde başağrısı sonrası geçici ve tekrarlayıcı nörolojik semptomlu epizodları ile tipik; papilödem bulgusuna rağmen normal BOS basıncı ile atipik prezentasyon gösteren HaNDL sendrom tanılı bir olgu tartışıldı. Bu olgu sunumu doğrultusunda, HaNDL sendromu gibi inme taklitçisi hastalık gruplarında (stroke mimics: SM) IV-tPA yaklaşımı değerlendirildi.

Olgu Sunumu

Elli yaşında erkek hasta, acil polikliniğe bir saat önce başlayan kelime bulma güçlüğü ile başvurdu. Nörolojik muayenesinde pür motor afazisi olduğu tespit edildi. Kranyal bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesinde mevcut klinikten sorumlu olabilecek lezyonun izlenmemesi üzerine, ön planda iskemik serebrovasküler hastalık tanısı ile hastadan intravenöz trombolitik tedavi (IV-tPA) için onam alındı. Ancak hastanın konuşma bozukluğu IV-tPA hazırlığı sürerken, dakikalar içerisinde geriledi. Hastaya hızlı düzelen nörolojik semptomu nedeniyle IV-tPA uygulaması yapılmadı ve asetil-salisilik asit (ASA) altında takibi-ne karar verildi. Kranyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG), kranyal ve servikal MRG anjiyografi sonuçları normal olan hasta vasküler risk faktörlerinin ayrıntılı incelemesi için polikliniğe yönlendirildi. Hastanın ilk yakınmasından üç gün sonra, önce sağ, sonra sol kolunda iki-üç saat süren uyuşukluk yakınması oldu; ancak tekrarlanan kranyal görüntüleme-

de özellik saptanmadı. İlk yakınmadan altı gün sonra tekrarlayan konuşma bozukluğu, sağ kolda güçsüzlük ve uyuşukluk ile acile tekrar başvuran hasta, acile başvurusunda tamamen düzelmişti; ancak bu kez semptomları öncesinde şiddetli bir başağrısı yaşadığını bildirdi. Geriye dönük alınan öyküsünde, belirgin olmamakla birlikte benzer başağrıları semptomları öncesinde her defasında yaşadığını ifade etmekteydi. Öz ve soygeçmişinde migren anamnezi olmayan hastanın başağrısı her defasında başının tepesinde zonklayıcı karakterde başlayıp hareketle provoke oluyor ve yayılıyordu. Nörolojik muayenesinde iki yanlı papilödem dışında yeni bir bulgusu olmayan hastanın, göz muayenesinde de papilödem bulgusu doğrulandı. Manyetik rezonans venografi (MRV) incelemesi normal olan hastaya ayırıcı tanı amacıyla lomber ponksiyon (LP) incelemesi yapıldı. Beyin omurilik sıvısının açılış basıncı 190 mmH₂O ile papilödem saptandığı gün normaldi. Beyin omurilik sıvısı berrak renksiz idi. Mikroskopik bakıda 54/mm³ lenfosit hücresi, 7/mm³ polimorfonükleer hücre görüldü. Beyin omurilik sıvısı total proteini 132 mg/dl (N:15-45 mg/dl) ile yüksekti. BOS materyalinin viral panel taraması ve spesifik/non-spesifik kültürleri negatif sonuçlandı. Beyin omurilik sıvısında oligoklonal band 1 (bir) pozitif ile normal idi. İnteriktal dönemde, semptomların başlangıcından yedi gün sonra yapılan elektroensefalografi (EEG) incelemesi normal sınırlar içerisindeydi. HaNDL sendrom tanısı ile takibe alınan hastaya, papilödemi de dikkat alınarak asetozolamid tedavisi başlandı. Tekrarlayıcı yakınması olmayan hastanın, birinci ay kontrolünde papilödemini kaybaldığı, kontrol BOS incelemesinde de BOS pleositozunun gerilemekte olduğu (19/mm³ lenfosit) tespit edildi.

Tartışma

İlk klinik prezentasyonu geçici iskemik atağı taklit eden ve bu klinik tablosu ile intravenöz trombolitik tedavi (IV-tPA) adayı olan olgumuz, başağrısını takip eden tekrarlayıcı ve geçici nörolojik semptomlu epizodları, negatif kranyal MRG bulgusu ve BOS pleositozu nedeniyle HaNDL sendromu tanısı almıştır.

HaNDL sendromu 14-39 yaş arası erkeklerde (%68) kadınlara oranla daha sık görülür. Sayısı 1-12 arasında değişen tek ya da iki yanlı, zonklayıcı karakterde, orta şiddetli ya da şiddetli başağrısı epizodlarını, duysal bozukluk (%78), afazi (%60) ya da motor (%56) bo-

zukluklar şeklinde geçici nörolojik bulgular izler.^[3] Bu bulgular ayırıcı tanıda başta auralı migren ve ailesel hemiplejik migren olmak üzere serebrovasküler hastalıklar (akut inme ve geçici iskemik atak), enfeksiyöz süreçler, merkezi sinir sistemi vaskülit, geri dönüşümlü posterior lökoensefalopati sendromu ve geri dönüşümlü serebral vazokonstriksiyon sendromu gibi pek çok hastalığın dışlanması gerektirir.^[4,5] Ancak klinik pratikte nadir olarak görülen bu sendromun hızlıca tanınması çoğu zaman mümkün olmamakla birlikte, sendromun zengin nörolojik semptomatolojisi morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilecek ayırıcı tanıların itina ile dışlanması gerektirmektedir. Guillan ve ark. tarafından 2012 yılında, IV-tPA uygulanan hastaların geriye dönük olarak tarandığı bir çalışma ile somatoform bozukluklardan sonra ikinci sıklıkla HaNDL sendromunun iskemik inme taklitçisi (stroke mimics: SM) olduğu ve IV-tPA aldığı belirlenmiştir.^[6] Öte yandan, inme taklitçisi olan hastalıklarda uygulanan IV-tPA'nın ciddi komplikasyonlara yol açmadığı ortak görüşü mevcuttur. Bu nedenle de iskemik inme ön tanısı olan hastalarda, erken dönemde ayırıcı tanı sağlanamıyor ise, IV-tPA uygulamasının getireceği potansiyel yararın önüne geçmemek için, vakit kaybetmeksizin IV-tPA uygulamasının gerçekleştirilmesi önerilmektedir.^[6-8] Bu bakış açısı ile olgumuz da, endikasyon dahilinde, başağrısı yakınmasının ön planda olmadığı, pür motor afazi kliniği ile IV-tPA uygulamasına aday olmuş, hızla düzelen kliniği itibarıyla planlanan tedavi gerçekleştirilmemiştir.

HaNDL sendromu tanılı hastaların bir kısmında daha nadir olarak vizyon kaybı, homonim hemianopsi, kortikal körlük, fotofobi, fotopsi, papilödem, intrakranyal basınç artışı, geçici oftalmopleji görülebilir.^[3,9-11] Hastamızın atipik olduğunu düşündüğümüz bir özelliği iki yanlı papilödemine rağmen BOS basıncının normal sınırlarda saptanması ile literatürdeki benzerlerinden ayrılmasıdır. Literatürde, papilödem ile prezente olgular oftalmolojik bulguları ile ön plana çıkmış, eş zamanlı lomber ponksiyon incelemesi ile intrakranyal hipertansiyonun varlığı gösterilmiş hastalardır.^[9-11] Tek bir olguda BOS basıncı normal sınırlarda iken papilödem saptanmış, ancak hastanın oftalmolojik bulguları ön planda eşlik eden Hashimoto tiroiditi ile ilişkilendirilmiştir.^[12] Bu sendromda BOS basıncındaki artış %50'den fazla olarak bilinmekle birlikte papilödem oranı ve anlamı bilinmemektedir.^[4] Olgumuzun papilödem etiolojisine

yönelik incelemeleri eş zamanlı MRV dahil negatif sonuçlanmıştır. Bulgularımız papilödemin intrakranyal hipertansiyondan bağımsız bir mekanizmayla ortaya çıkabileceğine işaret etmekle birlikte altta yatan sürecin aydınlatılması için daha çok bilgiye ihtiyaç vardır.

HaNDL olgularında kranyal görüntüleme incelemelerinin normal olması gerektiği söylene de tek bir olguda gri maddede ödem ve sulkal sinyal değişikliği, yine tek bir olguda da korpus kallosum düzeyinde difüzyon kısıtlaması görülmüştür.^[13,14] İktal dönemde yapılan beyin perfüzyon çalışmalarında nörolojik bulgularla korele kortikal hemisferik alanlarda hipoperfüzyon bulgusu saptanmaktadır.^[3,13,15-17] EEG incelemelerinde ise fokal özellikte, epileptik olmayan, aralıklı olarak teta ya da delta dalgası özelliği taşıyan yavaş dalgalar tanımlanmıştır.^[3,5,18] Olgumuzun EEG incelemesinin normal bulunması ön planda çalışmanın interiktal ve geç bir dönemde yapılmış olması ile açıklanabilir.

HaNDL tanısı alan olgumuz, papilödemi kaybolana kadar asetozolamid tedavisi altında izlenmiştir. Nadir olarak görülen bu sendromun tedavisiyle ilgili literatürde randomize kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır. Tek tek olgu bildirimlerinde sistemik ya da oral kortikosteroid tedavilerinin, migren profilaksisinin, asetozolamid ya da valproik asit gibi çeşitli ilaç gruplarının faydalarına değinilmiş, ancak sendromun kendi kendini sınırlama özelliği nedeniyle gözlenen tedavi yanıtlarının, verilen ilaçlara mı yoksa hastalığın doğal seyrine mi bağlı olduğunun cevabı verilememiştir.^[5,9,10,13] Olgumuz içinde aynı durum geçerlidir.

HaNDL sendromu patogenezeine ilişkin gizemini korumakta olan, nadir bir sendromdur. Otoimmün veya paraenfeksiyöz viral etiyolojilere odaklanan çok sayıda çalışma, immün sistemin aktivasyonu sonucu leptomeningial vasküler yapılar da aseptik enflamasyon ile ortaya çıkan kortikal yayılan depresyon benzeri bir mekanizmayı hastalık patogenezeinden sorumlu tutmaktadır.^[3,5,19-21] Chapman ve ark., 2003 yılında ailesel ve sporadik hemiplejik migren ile klinik benzerlikler gösteren HaNDL olgularında olası bir kanalo patiyi göstermek amacıyla CACNA1A gen mutasyonunu ve polimorfizmini taramış; ancak negatif sonuç almışlardır.^[22] Kürtüncü ve ark.nın 2012 yılında yaptığı bir çalışma ile HaNDL sendromlu iki hastada T-tipi kal-

siyum kanal alt birimlerinden CACNA1H proteinine karşı yüksek titrede antikolar saptanmış, iyon kanalı otoimmünesinin sendromun patogenezi kısmen de olsa katkı sağlayabileceği görüşü desteklenmiştir.^[23] HaNDL sendromunun patogenezi halen bilinmediğinden bu alanda çalışmalara gerek vardır ve ayrıntılı olgu bildirimleri de değerlidir.

Sonuç olarak, tekrarlayan nörolojik semptomlu epizodlar, BOS pleositozu ve normal görüntüleme bulguları ışığında mutlaka HaNDL sendromu düşünülmelidir. Nörologlar iskemik inme ön tanısı ile IV-tPA adayı olan hastalarda, HaNDL sendromunu ayırıcı tanıda akılda tutmalı, erken dönemde tipik öykü özellikleri ile ayırıcı tanıyı sağlayamıyor iseler, kar zarar ilişkisini göz önünde bulundurarak tedavi kararını vermelidirler.

Yazar(lar) ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Kaynaklar

- Pascual J, Valle N. Pseudomigraine with lymphocytic pleocytosis. *Curr Pain Headache Rep* 2003;7(3):224–8. [Crossref](#)
- Martin-Balbuena S, Arpa-Gutierrez FJ. Pseudomigraine with cerebrospinal fluid pleocytosis or syndrome of headache, temporary neurological deficit and cerebrospinal fluid. A historical review. [Article in Spanish] *Rev Neurol* 2007;45(10):624–30. [Abstract]
- Gómez-Aranda F, Cañadillas F, Martí-Massó JF, Díez-Tejedor E, Serrano PJ, Leira R, et al. Pseudomigraine with temporary neurological symptoms and lymphocytic pleocytosis. A report of 50 cases. *Brain* 1997;120(Pt 7):1105–13. [Crossref](#)
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013;33(9):629–808.
- Tsang BK, Kwong JC, Dewey HM. Case of syndrome of headache with neurological deficits and cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL) with focal slowing on electroencephalogram. *Intern Med J* 2012;42(8):944–7. [Crossref](#)
- Guillan M, Alonso-Canovas A, Gonzalez-Valcarcel J, Garcia Barragan N, Garcia Caldentey J, Hernandez-Medrano I, et al. Stroke mimics treated with thrombolysis: further evidence on safety and distinctive clinical features. *Cerebrovasc Dis* 2012;34:115–20. [Crossref](#)
- Artto V, Putaala J, Strbian D, Meretoja A, Piironen K, Liebkind R, et al. Stroke mimics and intravenous thrombolysis. *Ann Emerg Med* 2012;59(1):27–32. [Crossref](#)
- Winkler DT, Fluri F, Fuhr P, Wetzel SG, Lyrer PA, Ruegg S, et al. Thrombolysis in stroke mimics: frequency, clinical characteristics, and outcome. *Stroke* 2009;40(4):1522–5. [Crossref](#)
- Chan JW, Cheng C. Complete external ophthalmoplegia in headache, neurologic deficits, and cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL) syndrome. *Eye (Lond)* 2010;24(1):198–9.
- Morrison DG, Phuah HK, Reddy AT, Dure LS, Kline LB. Ophthalmologic involvement in the syndrome of headache, neurologic deficits, and cerebrospinal fluid lymphocytosis. *Ophthalmology* 2003;110(1):115–8. [Crossref](#)
- Masjuan J, Buisán J, Frutos T, Quereda C, Alvarez-Cermeño JC. The not so benign syndrome of transient headache with neurologic deficits and CSF lymphocytosis. *Neurology* 1998;51(1):313–4. [Crossref](#)
- Shikishima K, Kitahara K, Inoue K. Ophthalmologic manifestations in headache, neurologic deficits, and cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL) syndrome with non-specific frontal lesions and hyperthyroidism. *Eye (Lond)* 2006;20(5):613–5. [Crossref](#)
- Yılmaz A, Kalegasi H, Dogu O, Kara E, Ozge A. Abnormal MRI in a patient with 'headache with neurological deficits and CSF lymphocytosis (HaNDL)'. *Cephalalgia* 2010;30(5):615–9.
- Raets I. Diffusion restriction in the splenium of the corpus callosum in a patient with the syndrome of transient headache with neurological deficits and CSF lymphocytosis (HaNDL): a challenge to the diagnostic criteria? *Acta Neurol Belg* 2012;112(1):67–9. [Crossref](#)
- Chalauka Devetag F. Headache with temporary neurological symptoms and lymphocytic pleocytosis: a case report and etiologic hypothesis. *Neurol Sci* 2002;23(3):123–5. [Crossref](#)
- Fuentes B, Díez-Tejedor E, Frank A. Syndrome of headache with neurological deficits and CSF lymphocytosis: a spreading depression mechanism? The role of SPECT. *Headache* 1998;38(4):324. [Crossref](#)
- Vallet AE, Desestret V, Tahon F, Cho TH, Nighoghossian N. Acute perfusion MR imaging in a HaNDL-like syndrome. *Cerebrovasc Dis* 2010;29(1):98–100. [Crossref](#)
- Fumal A, Vandenheede M, Coppola G, Di Clemente L, Jacquart J, Gérard P, et al. The syndrome of transient headache with neurological deficits and CSF lymphocytosis (HaNDL): electrophysiological findings suggesting a migrainous pathophysiology. *Cephalalgia* 2005;25(9):754–8. [Crossref](#)
- Apetse K, Breynaert L, Butaud C, Beschet A, Blanc-Lasserre K, Ribouillard L, et al. Transient Headache and Neurological Deficits with Cerebrospinal Fluid Lymphocytosis Associated with IgM Antibodies to the Epstein-Barr Virus Viral Capsid Antigen. *Case Rep Neurol Med* 2013;2013:975709. [Crossref](#)
- Emond H, Schnorf H, Poloni C, Vulliamoz S, Lalive PH. Syndrome of transient headache and neurological deficits with CSF lymphocytosis (HaNDL) associated with recent human herpesvirus-6 infection. *Cephalalgia* 2009;29(4):487–91.
- Kürtüncü M, Tüzün E, Kaya D, İçöz S, Barış Baslo M, Ertaş M, et al. Anti-neuronal antibodies associated with headache with neurological deficits and cerebrospinal fluid lymphocytosis. *J Headache Pain* 2008;9(5):333–5. [Crossref](#)
- Chapman KM, Szczygielski BI, Toth C, Woolfenden A, Robinson G, Snutch TP, 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(8):892–5.
- Kürtüncü M, Kaya D, Zuliani L, Erdağ E, İçöz S, Uğurel E, et al. CACNA1H antibodies associated with headache with neurological deficits and cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL). *Cephalalgia* 2013;33(2):123–9. [Crossref](#)