

Heilkenni afturkræfs æðasamdráttar í heilaæðum – ein helsta ástæða endurtekens þrumuhöfuðverkjar

Ólafur Sveinsson læknir¹

Áskell Löve læknir²

Vilhjálmur Vilmarsson læknir²

Ingvar H. Ólafsson læknir³

¹Taugalækningadeild, ²röntgendeild, ³taugaskurðeild Landspítala.

Fyrirspurnum svarar Ólafur Sveinsson, olafursv@landspitali.is

Á G R I P

Heilkenni afturkræfs æðasamdráttar í heilaæðum (RCVS) einkennist af skyndilegum svæsum höfuðverk (þrumuhöfuðverk) og þrengingu heilaæða, með eða án staðbundinna taugaeinkenna. Sjúkdómurinn er þrefalt algengari meðal kvenna og meðalaldurinn er um 45 ár. Í um 60% tilfella finnst orsök, oft eftir inntöku æðavirkra efna. Þótt meingerðin sé óþekkt er almennt talið að um tímabundna vanstillingu á æðaspennu sé að ræða. Sjúkdómurinn hefur yfirleitt góðar horfur en helstu fylgikvillar eru staðbundnar innanskúmsblæðingar yfir heilaberkinum og heiladrep eða heilablæðingar sem geta haft viðvarandi fötlun í för með sér. Æðamyndataka sýnir æðabrengingar og æðavíkanir á víxl sem ganga til baka á næstu 12 vikum. Kalsíumhemlar á borð við nímódipín minnka tíðni svæsinna höfuðverkjakasta en ekki er víst að lyfið hafi áhrif á algengi blæðinga eða heilablóðþurrðar.

Inngangur

Megineinkenni heilkennis afturkræfs æðasamdráttar í heilaæðum (*Reversible cerebral vasoconstriction syndrome, RCVS*) eru endurtekni þrumuhöfuðverkjaköst (*thunderclap headache*) sem geta minnt á höfuðverk við sjálfspottna innanskúmsblæðingu (*spontaneous subarachnoid hemorrhage*) en einkar mikilvægt er að greina þar á milli. Í sumum tilfellum fylgja staðbundin taugaeinkenni. Æðamyndatökur geta sýnt fram á þrengingu heilaæða og það sem er mest sérkennandi er að með endurteknum rannsóknum sést að æðaherpingurinn eykst og minnkar tiltölulega hratt með tímanum. Þessar æðabreytingar ganga yfir af sjálfu sér á einum til þremur mánuðum.¹⁻³ Þó svo að flestir sem greinast með RCVS hafi höfuðverkjaköst sem einu einkennin, verður um þriðjungur fyrir heilaslagi.⁴⁻⁷ Öfugt við æðabreytingarnar sem ganga yfir, geta heilaslögini skilið eftir sig fötlun og jafnvel leitt til dauða.^{2,8,9}

Þrátt fyrir að RCVS sé líklega algengasta ástæða endurtekens þrumuhöfuðverkjar er það aðeins á síðustu 15 árum sem sjúkdómurinn hefur verið skilgreindur og fengið nafnið RCVS. Það er því mikilvægt að kynna heilkennið fyrir íslenskum læknum. Snemmbær greining er mikilvæg til þess að veita rétta meðferð og forðast óþarfa rannsóknir. Greiningin getur þó verið vandasöm þar sem einkenni og teikn skarast við innanskúmsblæðingu og æðabólgu í miðtaugakerfinu. Í þessari grein verður fjallað um far-

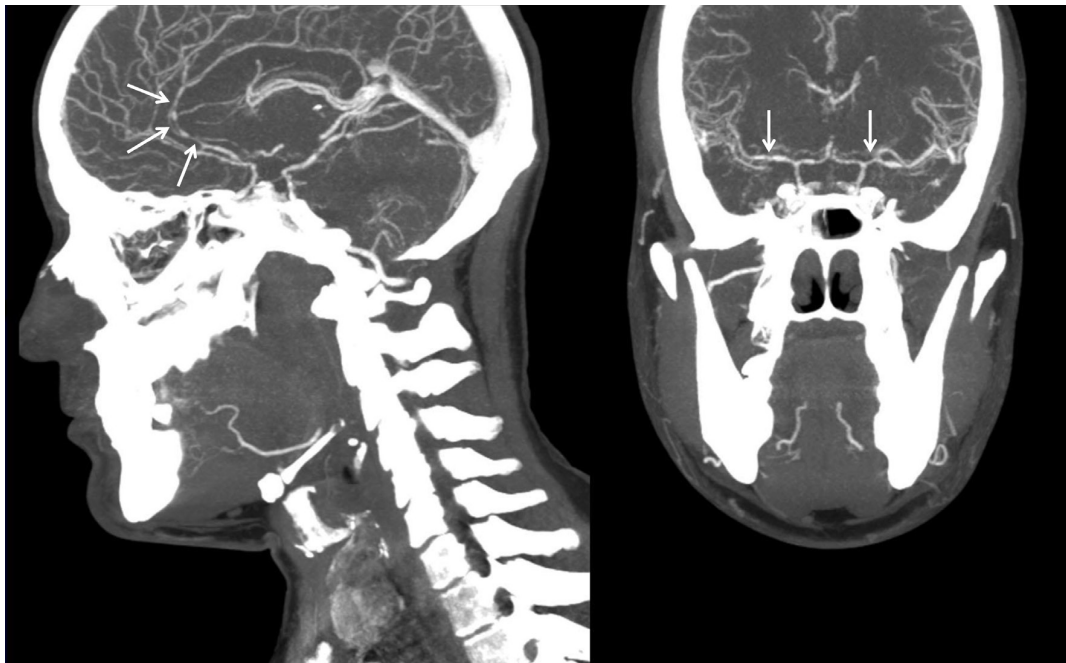
aldsfræði, áhættuþætti, meingerð, einkenni, greiningu og meðferð RCVS.

Faraldsfræði

Aldursdreifing sjúklinga með RCVS er mikil og hefur verið lýst hjá sjúklingum á aldrinum 13-70 ára.⁴ Meðalaldur er um 45 ár og sjúkdómurinn er um þrefalt algengari meðal kvenna.^{4,10} Þannig er hinn dæmigerði sjúklingur kona á yngri fullorðinsárum. Athyglisvert er að karlmenn með RCVS eru að meðaltali 10 árum yngri við greiningu en konur.⁴ Nákvæmt nýgengi er ekki þekkt en fer vaxandi, líklega bæði vegna aukinnar vitundar lækna og betri æðamyndgreiningar með segulómun og tölvusneiðmyndum.

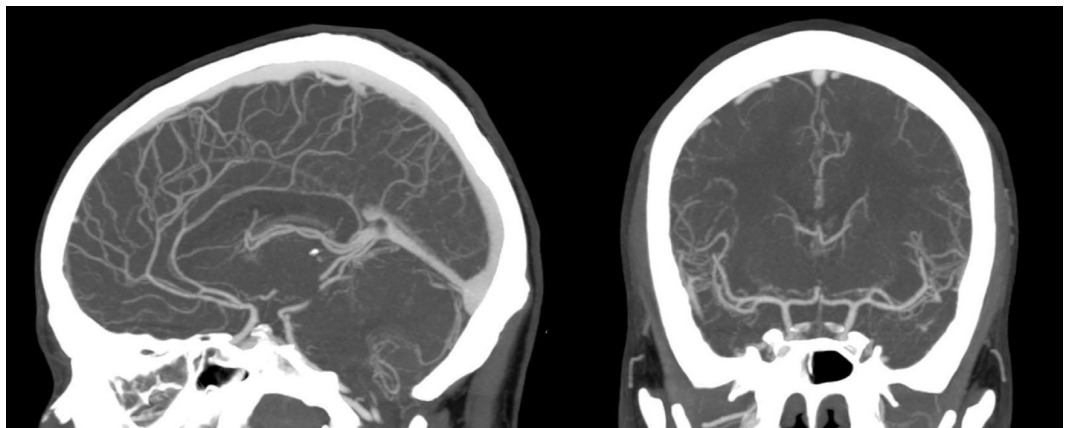
Orsakir og meingerð

Þó að meingerðin sé ekki fyllilega þekkt er almennt talið að um tímabundna vanstillingu á æðaspennu (*vascular tone*) sé að ræða.² Þessi truflun getur verið af óþekktum orsökum, en meðal þekktra orsaka er inntaka æðavirkra lyfja og nýfstaðin fæðing barns. Í um 25-60% tilfella er hægt að finna undirliggjandi orsök.¹¹ Á undanföllum árum hafa birst ógrynni tilfellarannsókna þar sem



Mynd 1a. Æðamyndataka með tölvusneiðmynd (CTA) eftir inn-dælingu skuggaefnis í æðakerfi. Myndirnar sýna aflangar mjúkar þrengingar og víkkanir á víxl í heilaslagæðum, mest áberandi í fremri hjarnaslagæðum (a. cerebri anterior) á hliðarsýn (lateral view) og í mið-hjarnaslagæðum á sýn að framan (anterior view) (sjá örvar).

Mynd 1b. Eftirfylgd með æðamyndatöku með tölvusneiðmynd (CTA) af sama sjúklingi sem sýnir eðlilegt útlit heilaslagæða eftir að sjúkádómskastið er gengið yfir.



RCVS er tengt við mismunandi orsakir. Þegar lyf eru orsök er ekki eingöngu um að ræða lyf sem sjúklingur hefur nýlega byrjað að taka heldur getur viðkomandi einstaklingur hafa tekið lyfið í langan tíma, bæði reglulega eða eftir þörfum.¹¹ Í um 20-40% tilfella er saga um mígreni, en óvíst er hvort mígrenisjúkdómurinn sem slíkur geti aukið áhættu á RCVS eða hvort um sé að ræða áhrif æðaherpandi mígrenilyfja (triptan-lyfja).¹² Flysjun á hálsæðum hefur einnig verið tengd RCVS, en óljóst er hvort það er orsök eða afleiðing. Í einni tilfellaseríu af RCVS höfðu 12% samtímis flysjun á hálsæðum og í annarri tilfellaseríu af einstaklingum með flysjun í hálsæðum þróuðu 7% með sér RCVS.¹³ Meinafræðisýni úr fólki með RCVS hafa ekki sýnt fram á æðabólgu.¹⁴

Æðavirk lyf

Lyf sem geta valdið RCVS eru meðal annars sértækir serótónín endurupptökuhemlarar og öll örvasandi α -adrenhermandi lyf, gjarnan þau sem notuð eru til að draga úr bólgu í slímhúð nefs, vissar megrunartöflur og náttúrulyf. Óleyfileg efni á borð við kókaín og amfetamín hafa verið tengd RCVS og hafa höfundar séð nokkur slík tilfelli. Í Frakklandi er kannabis algengasta ástæðan.²⁴

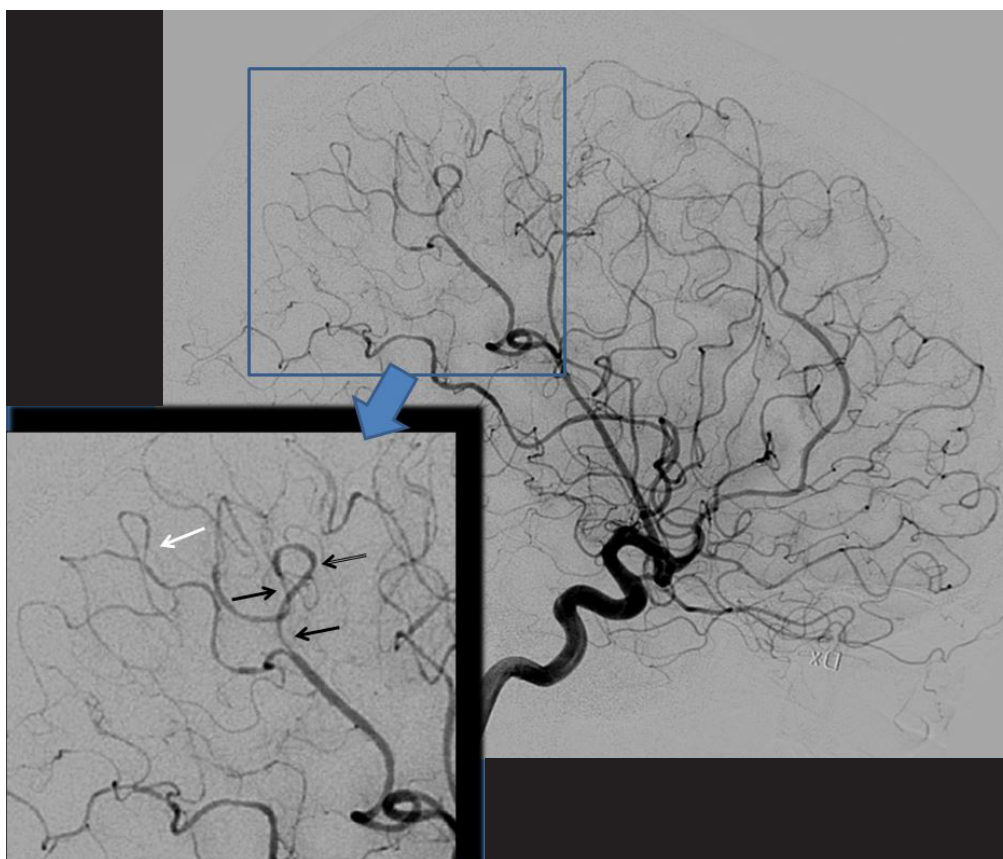
Eftir barnsburð

RCVS hjá konum eftir barnsburð hefst í flestum tilfellum á fyrstu þremur vikunum eftir eðlilega fæðingu barns.^{9,15} Í um 50-70% tilfella hafa þó verið notuð æðaherpandi lyf, aðallega svokölluð ergot-lyf sem notuð eru til meðferðar á blæðingum eftir barnsburð, eða lyf sem koma í veg fyrir mjólkurmyndun (brómókríptín og metergín).⁹

Klínísk einkenni

Höfuðverkur

Endurtekinn þrumuhöfuðverkur í eina til fjórar vikur ætti að vekja sterkan grun um RCVS.² Greiningarskilmerki má sjá í töflu I. Verkurinn er yfirleitt báðum megin í höfðinu, og situr gjarnan aftarlega. Oftast er höfuðverkurinn eina einkennið (70-80% tilfella)⁴ en honum getur fylgt ógleði, uppköst og ljósfælni. Sjúklingar með þekkt mígreni lýsa skyndilegri og svæsnari höfuðverk en við mígreni. Flestir lýsa vægum stöðugum höfuðverk á milli kastanna. Meirihluti sjúklinga lýsir að minnsta kosti einum útleysandi þætti: kynlífi, líkamlegri áreynslu, hósta, hnerra eða skyndilegum höfuðsnúningi.²⁴ Ólíkt innanskúmsblæðingu af völdum sprungins



Mynd 2. Hefðbundin æðamyndataka eða DSA (digital subtractions angiography). Hliðarsýn (lateral view) eftir innðælingu í hálsslagæð (a. carotis interna). Á myndinni hefur jaðarsvæði með greinum frá mið-hjarnaslagæð (a. cerebri media) verið stækkað upp. Þar má sjá þrengingar (svartar pílur) og „poststenotískar“ vikkanir (píla uppi til hægri). Enn lengra í jaðrinum er grein með nánast perlulaga breytingum (hvít píla).

æðagúls hefur verkurinn í RCVS tilhneigingu til að hverfa eftir nokkrar klukkustundir (mínútur-dagar) en koma svo endurtekið í eina til þrjár vikur.¹¹ Köstin eru yfirleitt á milli 1-20 talsins.²

Staðbundin taugaeinkenni eða flog

Tíðni staðbundinna taugaeinkenna er afar breytileg eftir rannsóknnum, eða á bilinu 9-63%.⁴ Dæmi um slík einkenni eru máttminnkun, málstol, skert snertiskyn og sjóntruflanir. Staðbundin taugaeinkenni geta bent til undirliggjandi heiladreps eða blæðingar og leiða þessi einkenni gjarna til frekari rannsókna, svo sem æðamyndatöku. Flog eiga sér stað í 0-21% tilfella og geta bent til undirliggjandi heilaskaða.^{2,4} Flog og staðbundin taugaeinkenni koma oftast fram innan 10 daga frá fyrsta höfuðverkjakastinu.⁴

Tafla I. Greiningarskilmerki fyrir heilkenni afturkræfs æðasamdráttar í heila.²

Skyndilegur og svæsinn höfuðverkur með eða án staðbundinna taugaeinkenna eða floga.

Einfasa (*monophasic*) sjúkdómsgangur án nýrra einkenna mánuði eftir upphaf einkenna.

Æðasamdráttur á heilaæðum sem sést á æðamyndum (TS-, SÓ- eða hefðbundin æðamyndataka).

Útilokun innanskúmsblæðingar vegna rofs á æðagúl.

Eðlilegur eða nánast eðlilegur mænuvökvi (prótein <1 g/l, hvítar frumur <15/mm³ og eðlilegt magn sykurs).

Æðabreytingarnar ganga til baka að öllu eða nánast öllu leyti á endurtekinni æðamyndatöku innan 12 vikna.



Mynd 3. Tölvusneiðmynd af höfði án skuggaefnis sýnir háþétta (hvíta) innanskúmsblæðingu í nokkrum samlægum skorum (sulci) á yfirborði hvirfilblaðs (lobus parietalis) hægra megin (sjá örvar).

Rannsóknir

Myndrannsóknir

Tölvusneiðmynd eða segulóm skoðun á höfði er oftast eðlileg og getur sýnt fram á blæðingu eða blóðþurrðarslag sem oftast er þá á vatnaskilasvæðum. Æðamyndataka getur leitt í ljós aflangar mjúkar þrengingar og víkkanir (*poststenotic dilatation*) á víxl, sem stundum minna á perluband, í einni eða fleiri heilaæðum (mynd 1).² Oftast eru breytingarnar þó á mörgum stöðum og mismunandi æðasvæðum. Æðarannsókn með segulómun eða tölvusneiðmynd hefur um 80% næmi miðað við hefðbundna æðamyndatöku (mynd 2).⁴ Því verður að vega og meta í hverju tilfelli fyrir sig hvort ástæða sé til hefðbundinnar æðamyndatöku í kjölfar neikvæðrar tölvusneiðmyndar. Hafa ber í huga að upphafleg æðarannsókn með tölvusneiðmynd getur verið eðlileg í allt að 20% tilfella hjá þeim sem síðan reynast vera með sjúkdóminn og því ástæða til að endurtaka hana nokkrum dögum síðar ef klínískur grunur er sterkur. Æðþrengingar geta sést bæði í fremri og aftari blóðveitu heila og almennt eru þær dreifðar og útbreiddar.¹⁶ Endurtekin æðamyndataka nokkrum dögum síðar getur sýnt breytta dreifingu æðabreytinga, en slíkt styður að um sé að ræða RCVS frekar en æðabólgu í heilaæðum. Hálsæðaómskoðun er oftast eðlileg en Doppler-rannsókn í gegnum höfuðkúpu er gagnleg til að fylgja eftir þekktum þrengingum í heilaæðum. Til að greina blæðingar, og sérstaklega heiladrep í heilavef, er segulómun mun næmari en tölvusneiðmynd.²⁴ Tölvusneiðmynd eða segulómun af heila sýnir í 20-30% tilfella fram á staðbundna innanskúmsblæðingu yfir heilaberkinum (mynd 3). Algengi heilaslags (drep eða blæðing) er breytilegt eftir rannsóknum, en er oftast á bilinu 10-30% og getur leitt til viðvarandi fötlunar.

Aðrar rannsóknir

Mænuvökvi er yfirleitt eðlilegur í RCVS (tafla 1). Hækkun á rauðum blóðkornum getur verið til staðar við blæðingu, þó yfirleitt ekki í sama mæli og við sjálfsprottina innanskúmsblæðingu. Ef grunur er um eiturfjaneyslu er hægt að leita að slíkum efnum í þvagi. Ef blóðþrýstingur sveiflast mjög hátt í höfuðverkjaköstum getur verið ástæða til að útiloka krómfíklaæxli (*pheochromocytoma*) með því að leita að amínunum í þvagi. Hefðbundnar blóðprufur (blóðhagur, sölt, lifrar- og nýrnarprufur) ásamt bólguprófum (sök, gigtarþáttur, ANA-*(antinuclear antibody)* og ANCA-*(antineutrophil cytoplasmic antibodies)*) mótefni eru venjulega neikvæð. Ekki er þörf á sýnatöku úr heilavef hjá sjúklingum með dæmigerð einkenni RCVS.

Mismunagreiningar

Við æðabólgu í heilaæðum er höfuðverkurinn yfirleitt ekki eins skyndilegur og segulómun getur bæði sýnt merki um fyrri heiladrep og mögulega upphleðslu í heilahimnum.¹⁷ Auk þess er þar yfirleitt hækkun á hvítum frumum og próteinum í mænuvökva sem ekki sést í RCVS.

Blæðing vegna sprungins æðagúls er ein helsta mismunagreiningin og sú sem verður að útiloka vegna alvarleika. Yfirleitt gengur vel að skilja á milli þessara tveggja sjúkdóma. Í RCVS eru

höfuðverkjaköstin endurtekin, standa yfir í styttri tíma og sjúklingur ekki eins meðtekinn. Ef meðvitundarskerðing á sér stað ætti strax að finna aðra orsök en RCVS.¹⁸ Við sjálfsprottina innanskúmsblæðingu vegna æðagúls er blæðingin venjulega meiri og útbreiðsla blóðsins önnur. Við RCVS með innanskúmsblæðingu er hún langoftast tiltölulega lítil og liggur utarlega yfir heilahvelum (mynd 3). Blæðing sem er í meira magni eða staðsett miðlægt ætti að vekja grun um brostinn æðagúl. Útlit æðþrenginga við RCVS er ekki sértækt og getur einnig sést við sjálfsprottina innanskúmsblæðingu, en þar eru þær þó oftast meira miðlægt í stærri æðum og jafnari.¹⁹

Meðferð

Meðferðin er fyrst og fremst við einkennum. Verkjalyf eru notuð við höfuðverk og flogaveikilyf við flogum. Æskilegt er að fylgjast náið með blóðþrýstingi, tryggja gott vökvaástand og sjá til þess að sjúklingar hvíli sig í bráðafasanum á meðan þrumuhöfuðverkjaköst ganga yfir. Ekki er mælt með kynlífi eða líkamlegri áreynslu fyrstu tvær vikurnar eftir köstin. Loks er mikilvægt að spyrja sjúklinginn náið út í notkun æðavirkra lyfja og hætta notkun þeirra þegar í stað. Forðast ber notkun triptan-lyfja og annarra æðaherpandi lyfja.⁸ Þó að slembiráðaðar rannsóknir um gagnsemi liggi ekki fyrir, er meðferð með kalsíumhemlaranum nímódipín yfirleitt hafin.² Hægt er að gefa lyfið í æð í sömu skömmtum og við innanskúmsblæðingu, en það er oft gefið á töfluformi, 60 mg þrisvar til 6 sinnum á dag, í tvær til 12 vikur. Áhrifin virðast fyrst og fremst vera á hin svænu þrumuhöfuðverkjaköst sem stöðvast venjulega innan nokkurra daga. Aftur á móti er ekki víst að lyfið minnki áhættuna á heilablóðþurrð eða blæðingu.⁴ Hjá sjúklingum sem hafa fyrir lágan blóðþrýsting þarf að fara varlega með skömmtun lyfsins til þess að auka ekki líkur á heilablóðþurrð. Áður en RCVS-heilkennið varð vel skilgreint voru barksterar oft gefnir vegna gruns um æðabólgu. Í dag er notkun þeirra ekki talin ráðleg og hugsanlega geta þeir haft skaðleg áhrif.²⁰ Engin rök liggja fyrir að nota blóðflöguhemjandi eða kólesteróllækkandi meðferð í RCVS.

Horfur

Horfur eru yfirleitt góðar og hægt að reikna með að flestir nái sér að fullu. Fyrir þann minnihluta sjúklinga sem hlotið hafa heilaslag af völdum æðabreytinganna geta þær skilið eftir sig mismikla fötlun.^{4,21} Einstaka sjúklingar hafa látist af völdum sjúkdómsins, helst þá konur eftir barnsburð.⁹ Eftir bráðafasann hefur um þriðjungur sjúklinganna vægan viðvarandi höfuðverk, oft með meðfylgjandi þreytu. Sjaldgæft (5%) er að RCVS taki sig upp aftur.^{10,11,22}

Samantekt

Endurtekin þrumuhöfuðverkur yfir nokkurra daga tímabil ætti að vekja sterkan grun um RCVS. Greininguna er þó ekki fyllilega hægt að staðfesta fyrr en eftir að æðabreytingarnar hafa gengið til baka innan 12 vikna.⁴ Kalsíumhemlar á borð við nímódipín minnka tíðni þrumuhöfuðverkjar.

Heimildir

1. The International Classification of Headache Disorders. Cephalalgia 2004; 24: 1-160.
2. Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ, Singhal AB. Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes. Ann Intern Med 2007; 146: 34-44.
3. Stefánsdóttir A, Löve Á, Práinsdóttir SG, Lúðvígsson P. Brátt blóðþurrðarslag hjá unglingsstúlku. Sjúkratilfelli. Læknablaðið 2015; 101: 363-6.
4. Ducros A, Boukobza M, Porcher R, Sarov M, Valade D, Bousser MG. The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A prospective series of 67 patients. Brain 2007; 130: 3091-101.
5. Edlow BL, Kasner SE, Hurst RW, Weigle JB, Levine JM. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome associated with subarachnoid hemorrhage. Neurocrit Care 2007; 7: 203-10.
6. Moskowitz SI, Calabrese LH, Weil RJ. Benign angiopathy of the central nervous system presenting with intracerebral hemorrhage. Surg Neurol 2007; 67: 522-7.
7. Chen SP, Fuh JL, Chang FC, Lirng JF, Shia BC, Wang SJ. Transcranial color doppler study for reversible cerebral vasoconstriction syndromes. Ann Neurol 2008; 63: 751-7.
8. Singhal AB, Caviness VS, Begleiter AF, Mark EJ, Rordorf G, Korohetz WJ. Cerebral vasoconstriction and stroke after use of serotonergic drugs. Neurology 2002; 58: 130-3.
9. Williams TL, Lukovits TG, Harris BT, Harker Rhodes C. A fatal case of postpartum cerebral angiopathy with literature review. Arch Gynecol Obstet 2007; 275: 67-77.
10. Miller TR, Shivashankar R, Mossa-Basha M, Gandhi D. Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome, Part 1: Epidemiology, Pathogenesis, and Clinical Course. AJNR Am J Neuroradiol 2015; 36: 1392-9.
11. Ducros A, Bousser MG. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. Pract Neurol 2009; 9: 256-67.
12. Singhal AB, Haji-Ali RA, Topcuoglu MA, Fok J, Bena J, Yang D, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndromes: analysis of 139 cases. Arch Neurol 2011; 68: 1005-12.
13. Mawet J, Boukobza M, Franc J, Saroy M, Arnold M, Bousser MG, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome and cervical artery dissection in 20 patients. Neurology 2013; 81: 821-4.
14. de Boysson H, Parienti JJ, Mawet J, Arquiza C, Boulouis G, Burcin C, et al. Primary angiitis of the CNS and reversible cerebral vasoconstriction syndrome: A comparative study. Neurology 2018; 91: 1468-78.
15. Singhal AB. Cerebral vasoconstriction syndromes. Top Stroke Rehabil 2004; 11: 1-6.
16. Dodick DW, Brown RD, Britton JW, Huston J. Nonaneurysmal thunderclap headache with diffuse, multifocal, segmental, and reversible vasospasm. Cephalalgia 1999; 19: 118-23.
17. Singhal AB, Topcuoglu MA, Fok JW, Kursun O, Noqueira RG, Frosch MP, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndromes and primary angiitis of the central nervous system: clinical, imaging, and angiographic comparison. Ann Neurol 2016; 79: 882.
18. Sveinsson O, Ólafsson IH, Kjartansson Ó, Valdimarsson EM. Sjálfsprottin innanskúmsblæðing - yfirlitsgrein. Læknablaðið 2013; 99: 391-7.
19. Muehlschlegel S, Kursun O, Topcuoglu MA, Fok J, Singhal AB. Differentiating reversible cerebral vasoconstriction syndrome with subarachnoid hemorrhage from other causes of subarachnoid hemorrhage. JAMA Neurol 2013; 70: 1254.
20. Singhal AB, Topcuoglu MA. Glucocorticoid-associated worsening in reversible cerebral vasoconstriction syndrome. Neurology 2017; 88: 228.
21. Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. Handb Clin Neurol 2014; 121: 1725-41.
22. Chen SP, Fuh JL, Lirng JF, Wang YF, Wang SJ. Recurrence of reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a long-term follow-up study. Neurology 2015; 84: 1552-8.

Greinin barst til blaðsins 24. ágúst, samþykkt til birtingar 7. nóvember 2019.

ENGLISH SUMMARY

DOI: 10.17992/ibl.2020.02.374

Reversible cerebral vasoconstriction syndrome – a common cause of thunderclap headache

Ólafur Sveinsson¹
Áskell Löve²
Vilhjálmur Vilmarsson²
Ingvar Ólafsson³

Reversible cerebral vasoconstriction is characterized by thunderclap headache and vasoconstriction of cerebral arteries, with or without focal neurologic symptoms.

The syndrome is three times more common in women with a mean age around 45 years. In approximately 60% of cases a cause can be identified, commonly after intake of vasoactive substances. The pathophysiology of reversible cerebral vasoconstriction syndrome is unknown, though temporary dysregulation in cerebral vascular tone is thought to be a key underlying mechanism. The syndrome typically follows a ben-

ign course; however, complications such as ischemic stroke or intracranial hemorrhage can cause permanent disability or death in a small minority of patients. Vascular imaging reveals alternating cerebral vasoconstriction and vasodilation that normalizes within 12 weeks. Calcium channel antagonists such as nimodipine reduce the frequency of thunderclap headaches but do not decidedly affect the risk of cerebral ischemia or hemorrhage. In this article the epidemiology, risk factors, pathophysiology, symptoms, diagnosis and treatment of RCVS is reviewed.

¹Department of Neurology, University Hospital of Iceland, ²Department of Radiology, University Hospital of Iceland, ³Department of Neurosurgery, University Hospital of Iceland, Reykjavík, Iceland.

Key words: reversible cerebral vasoconstriction syndrome, RCVS, cerebral infarction, intracranial hemorrhage, thunderclap headache.

Correspondence: Ólafur Sveinsson, olafursv@landspitali.is