

RELAȚIA MIGRENĂ – ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL

A. Roceanu, C. Tiu, O. Băjenaru

Spitalul Universitar de Urgență, București, Clinica de Neurologie

REZUMAT

Atât migrena cât și AVC sunt afecțiuni neurologice caracterizate prin deficite neurologice focale, alterări ale fluxului sangvin cerebral (FSC) și cefalee. Relația dintre accidentul vascular cerebral (AVC) și migrenă este complexă și poate fi structurată pe mai multe planuri:

1. comorbiditate – migrena și AVC – pot fi coexistente la același individ;
2. cefalee migrenoasă atribuită (secundară) unor afecțiuni vasculare craniene sau cervicale care determină apariția unui accident vascular cerebral;
3. infarctul migrenos – accidentul vascular cerebral ca o complicație a migrenei;
4. relație de cauzalitate incertă – cele două afecțiuni apar legate, dar este dificil de stabilit cauzalitatea.

Cuvinte cheie: migrenă; accident vascular cerebral; cefalee atribuită afecțiunilor vasculare

ABSTRACT

Migraine and stroke each produce various combination of headache, focal neurological deficits and alteration of cerebral blood flow. The relationships between these disorders could be defined as follows:

1. coexistent stroke and migraine (comorbidity);
2. stroke with clinical features of migraine (headache attributed to cranial or cervical vascular disorders);
3. migraine-induced stroke (migrainous infarction);
4. uncertain classification when a causal relation between migraine and stroke is difficult to establish.

Key words: migraine; stroke; headache attributed to vascular disorders

Atât migrena cât și AVC sunt afecțiuni neurologice caracterizate prin deficite neurologice focale, alterări ale fluxului sangvin cerebral (FSC) și cefalee. Relația dintre accidentul vascular cerebral (AVC) și migrenă este complexă și poate fi structurată pe mai multe planuri:

1. *Comorbiditate* – migrena și AVC – pot fi coexistente la același individ, mai ales dacă există factori de risc comuni pentru cele două condiții, cum sunt prolapsul de valvă mitrală și tulburările hematologice (sindromul de anticorpi antifosfolipidici, deficitul de proteină C, S, antitrombină III, hiperhomocisteinemie)
2. *Cefalee migrenoasă atribuită (secundară)* unor afecțiuni vasculare craniene sau cervicale care determină apariția unui accident vascular cerebral
Se descriu 2 subtipuri:
 - A. *Migrena simptomatică* – în care o boală structurală cunoscută determină migrenă cu aură (ex. malformația arteriovenoasă)
 - B. *Migrena mimată* – în care AVC este însoțit de cefalee și alte semne neurologice care se aseamănă cu migrena.

Coincidența migrenei și AVC în MELAS (mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis) și CADASIL (autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarction and leucoencephalopathy) sugerează existența unor căi patogenice comune.

3. *Infarctul migrenos* – accidentul vascular cerebral ca o complicație a migrenei. În acest caz deficitul neurologic trebuie să fie indentic cu simptomele neurologice din atacurile migrenoase anterioare. În plus accidentul vascular cerebral trebuie să survină în timpul unui atac tipic de migrenă și trebuie excluse alte cauze de AVC. Există și aici 2 subtipuri:

A. *Cu factori de risc vascular*

B. *Fără factori de risc vascular*

4. *Relație de cauzalitate incertă* – cele două afecțiuni apar legate, dar este dificil de stabilit cauzalitatea. De exemplu, la un pacient migrenos care este tratat cu ergotamină poate apărea un AVC. În acest caz nu știm dacă mecanismul de apariție a AVC a fost migrena însăși, medicația vasoactivă sau cele două împreună. La fel și în cazul triptanilor care diferă între ei în ceea ce privește tolerabilitatea, dar nu și siguranța. În cazul „triptanilor“ s-a demonstrat potențialul de vasoconstricție coronariană și cerebrală, boala ischemică coronariană, HTA necontrolată și bolile cerebrovasculare fiind contraindicații ale clasei de medicamente.

1. COMORBIDITATEA MIGRENA – AVC

Comorbiditatea se referă la o asociere mai mult decât incidentală a două condiții la același individ. În

cazul migrenei există comorbiditate cu 3 afecțiuni neropsihice: epilepsia, depresia și anxietatea, iar în cazul femeilor tinere migrenoase (migrenă cu aură) și cu accidentul vascular cerebral ischemic (în special în cazul celor fumătoare și/sau care folosesc anti-concepționale orale).

Atât migrena cât și AVC sunt afecțiuni neurologice caracterizate prin deficite neurologice focale, alterări ale fluxului sangvin cerebral (FSC) și cefalee. *Asocierea dintre migrenă și AVC este mai frecventă în cazul migrenei cu aură și în special al AVC în teritoriul posterior vertebro-bazilar.*

Bougousslavsky apreciază că la pacienții sub 50 ani, 1-17% din AVC sunt atribuite migrenei. Tzourio a găsit un risc de 4 ori mai mare de AVC la femeile sub 45 ani migrenoase decât la cele de aceeași vârstă fără migrenă și un risc chiar mai mare când se asociază și fumatul.

Studii epidemiologice au demonstrat că migrena este un factor de risc independent pentru accidentul vascular ischemic, în special la femeile sub 35 ani. Se cunoaște de asemenea că administrarea zilnică de contraceptive orale crește riscul de AVC ischemic, existând o corelație directă cu doza de estrogen. Infarctul cerebral poate apărea însă și în cazul folosirii contracepției postcoitale la o pacientă migrenoasă.

Un studiu retrospectiv din 2004, efectuat asupra 130.411 migrenoși, având ca lot control același număr de subiecți nemigrenoși corespunzători ca sex și vârstă, a urmărit prezența fenomenelor vasculare acute. Migrenoșii și nemigrenoșii au avut rate identice de apariție a infarctului de miocard, dar pentru migrenoși există o rată mai mare de apariție a AVC (67%), a anginei instabile și a atacului ischemic tranzitor. Nu s-a găsit o creștere a riscului de infarct miocardic acut cu folosirea triptanilor. Pentru migrenoșii care folosesc *derivați de ergot* există un risc crescut pentru accident vascular cerebral față de ceilalți migrenoși, fără ca să existe o relație dependentă de doză.

În unele cazuri nu este posibil să se stabilească prezența sau absența unei relații cauzale între migrenă și accidentul vascular cerebral. Cele două entități pot fi legate prin prezența factorilor de risc comuni, cum ar fi prolapsul de valvă mitrală sau tulburările hematologice.

Starea de hipercoagulabilitate este un factor de risc cunoscut pentru apariția accidentului vascular ischemic la tineri, aceasta putând fi explicată prin prezența anticorpilor antifosfolipidici, prin deficiența anticoagulanților naturali (deficiența de proteină C, proteină S, rezistența la proteina C activată, deficitul de antitrombină III) sau prin niveluri crescute ale homocisteinei serice.

Sindromul anticorpilor antifosfolipidici

Sindromul anticorpilor antifosfolipidici este definit prin prezența anticorpilor antifosfolipidici la care se adaugă unul dintre următoarele criterii majore: prezența trombozelor venoase, a trombozelor arteriale, avorturi spontane repetate și trombocitopenie. Anticoagulanții lupici sunt imunoglobuline asociate cu apariția de tromboze și accidente vasculare cerebrale la tineri, ei aparțin grupului de autoanticorpi antifosfolipidici (cardiolipină).

Migrena complicată reprezintă una dintre manifestările clinice din cadrul acestui sindrom. Studii RMN la pacienții migrenoși au evidențiat leziuni ale substanței albe cerebrale constând din arii focale de hiperintensitate pe imaginile ponderate în T₂, imagini asemănătoare cu leziunile produse de microinfarctele din cadrul sindromului anticorpilor antifosfolipidici.

Deficiența de proteină C, proteină S, antitrombină III

Antitrombina III (AT III) este o proteină plasmatică care leagă heparanul endogen de suprafața celulelor endoteliale sau de o heparină exogenă și este necesară pentru realizarea activității anticoagulante a heparinei. Deficiența congenitală sau dobândită a AT III predispozează la apariția de tromboze la nivel venos în special, dar și arterial.

Proteina C este o glicoproteină – protează sintetizată în ficat, în prezența vitaminei K. Ea este inactivă în plasmă și devine activă în momentul în care este inițiată coagularea la nivelul endoteliului. Proteina S este o proteină plasmatică sintetizată în ficat, în prezența vitaminei K. Ea nu are activitate enzimatică proprie, dar facilitează legarea proteinei C de membrana trombocitului, fiind un cofactor pentru activitatea anticoagulantă a proteinei C activate. Complexul proteină C-proteină S are rolul de a inhiba cascada coagulării.

Deficitul de proteină S sau C pot fi moștenite sau dobândite, ducând la apariția unei stări pretrombotice la adultul tânăr. În plus, deficiența de proteină C ar fi asociată cu hiperhomocisteinemia, care ea însăși ar fi o cauză de tromboză.

Se consideră că tulburările genetice ale coagulării (*rezistența la proteina C activată, deficiența de proteină S*) ar fi factori de risc comuni pentru atât pentru AVC cât și pentru migrenă și că ar *crește riscul de accident vascular cerebral la adulții tineri cu migrenă cu aură.*

Hiperhomocisteinemia

Homocisteina este un metabolit al metioninei cu efect aterogen atât prin acțiune la nivelul endoteliului (lezare prin intermediul radicalilor liberi de

oxigen și împiedicarea mecanismului natural de auto-protecție prin oxidul nitric) cât și la nivelul sângelui, favorizând stările pretrombotice. Hiperhomocisteinemia reprezintă un factor de risc pentru boli vasculare cum sunt infarctul de miocard și accidentul vascular cerebral ischemic.

Un studiu recent a observat că în migrena cu aură există niveluri plasmatiche crescute ale homocisteinei, prezentând o diferență semnificativă statistic față de pacienții cu migrenă comună. Acesta ar susține ipoteza că hiperhomocisteinemia ar crește riscul de boală vasculară la pacienții tineri cu migrenă cu aură.

2. CEFALEE MIGRENOASĂ ATRIBUITĂ AFECȚIUNILOR VASCULARE CRANIENE ȘI/SAU CERVICALE

Cefaleea atribuită accidentului vascular cerebral ischemic sau AIT

Atacul ischemic tranzitor determină apariția cefaleei; aceasta apare în 6-44% dintre pacienți și este localizată de obicei în regiunea frontală în AIT carotidian și în regiunea occipitală în AIT vertebro-bazilar. Cefaleea este de obicei ușoară sau moderată, este de aceeași parte cu afectarea vasculară și durează câteva ore. Este dificil de diferențiat cefaleea din cazul AIT de cea indusă de o mică hemoragie subarahnoidiană, de aceea este necesară puncția lombară.

Cefaleea apare la 20-30% dintre pacienții cu afectare de *vas mare*, dar este neobișnuită în cazul ictusului lacunar. Cefaleea asociată AVC fiind prezentă atât ictal, cât și pre- și post-ictal. Infarctul cerebral embolic sau trombotic – poate determina apariția cefaleei, ipsilateral emisferului afectat, cu o durată variabilă. Nu are valoare de localizare însă față de teritoriul vascular afectat.

Infarctele *corticale*, și nu cele profunde, sunt cele care determină cel mai probabil cefalee care poate avea caracter persistent, tensional sau pulsatil, migrenos, asociat cu aură vizuală. Mecanismul de apariție al cefaleei ar putea fi dilatația vaselor colaterale sau eliberarea mediatorilor din pereții vaselor.

În cazul *vârstnicilor* trebuie diferențiat un atac de aură tipică fără cefalee de accidentul ischemic tranzitor.

Aura tipică fără cefalee este o formă de migrenă cu aură (denumiri vechi migrena acefalalgică, echivalențele migrenoase) care se manifestă prin aură tipică constând din simptome vizuale și/sau senzitive cu sau fără tulburări de limbaj, cu dezvoltare graduală, cu durată nu mai mare de 1 oră, cu combinarea semnelor pozitive și negative și reversibilitate completă; *nu este asociată cu cefalee*.

Criterii de diagnostic pentru aura tipică fără cefalee:

- A. Cel puțin 2 atacuri care să îndeplinească criteriile B-D
- B. Aură constând din cel puțin una din următoarele, *fără deficit motor*:
 1. simptome vizuale complet reversibile incluzând semne pozitive (ex. lumini strălucitoare, pete sau linii) și/sau semne negative (ex. pierderea vederii)
 2. simptome senzitive complet reversibile incluzând semne pozitive (ex. senzație de înțepătură) și/sau negative (ex. senzație de amorțeală)
 3. tulburări de limbaj de tip disfazic complet reversibile
- C. Cel puțin 2 dintre următoarele:
 1. simptome vizuale homonime și/sau simptome senzitive unilaterale
 2. cel puțin un simptom de aură se dezvoltă gradual peste = 5 minute și/sau simptome diferite de aură apar în succesiune peste = 5 minute
 3. fiecare simptom de aură durează = 5 minute și = 60 minute
- D. Cefaleea nu apare în timpul aurei sau nu o succede în interval de 60 minute.
- E. Nu este atribuită altor afecțiuni.

Levy a găsit la 32% dintre neurologii de la Cornell prezența în antecedente a deficitului neurologic tranzitor de tip vizual și non-vizual. Migrena a fost prezentă la 44% dintre cei care au prezentat astfel de disfuncții și la 22% dintre subiecții care nu au raportat astfel de disfuncții. Nici unul dintre subiecți nu a rămas cu deficit neurologic rezidual sugerând faptul că aceste simptome sunt echivalente migrenoase benigne.

Fisher a descris acompaniamente migrenoase la adultul matur care sunt fenomene neurologice tranzitorii rareori asociate cu cefalee. Dintre cei 188 pacienți cu vârstă peste 40 ani studiați, 57% aveau istoric de cefalee recurentă. Toți au prezentat unul sau mai multe episoade de disfuncție neurologică, cu durată de la 1 minut la 72 ore, cu o recurență variabilă (27% au prezentat 1 atac, 45% între 2 și 10 atacuri și 28% peste 10 atacuri). Fisher a considerat *scotomul scintilant ca având valoare diagnostică* pentru migrenă chiar dacă apare izolat, în timp ce celelalte simptome neurologice tranzitorii (paresteziile, afazia, tulburările de sensibilitate și semnele motorii) necesită o evaluare mai atentă (tabelul 1).

Criterii de diagnostic pentru echivalențele migrenoase la adultul matur (Fisher)

- Scintilații, parestezii, afazia, dizartria și paralizii
- Extinderea scintilațiilor (absentă în bolile cerebrovasculare)
- Parestezii cu fenomene de „marș” (absente în bolile cerebrovasculare)

Tabelul 1

Prezentarea diferențelor dintre atacul ischemic tranzitor și aura migrenoasă

	AIT	MIGRENA
Istoric	Fără episoade similare antecedente	Atacuri similare în trecut (copilărie, adult)
Debutul/progresiunea simptomelor	Brusc (secunde)	Evoluție lentă (câteva minute)
Durata	> 1 oră	< 1 oră (tipic 20-30 minute)
Timing	Apar în prezența sau absența cefaleei, fără relație temporală	Precede și se remite înainte de apariția cefaleei
Simptome vizuale	Monoculare, negative (scotom negru)	Frecvent binocular. Scotom homonim pozitiv (strălucitor) care se extinde treptat de-a lungul câmpului vizual în forma de „C”, cu margini în zigzag scintilante
Simptome senzitive/motorii	Pot apărea fără simptome vizuale. Pot afecta membrele inferioare. Includ simptome negative („picior greu“)	1/3 din aure prezintă în asociere cu simptomele vizuale. Rareori afectate membrele inferioare. Pozitive („înțepături“)
Cefaleea	Fără cefalee consecutivă sau simptomele continuă în asociere cu cefaleea	Cefalee migrenoasă și simptome asociate care apar după dispariția aurei. Aura poate apărea fără cefalee, dar cu istoric pozitiv de migrenă

- Progresiunea de la un tip de acompaniament la altul, adesea cu o întârziere
- Apariția cefaleei în 50% dintre cazuri
- Durata episoadelor între 15-25 minute
- Apariția frecventă a atacurilor la vârsta medie
- Angiografie normală
- Excluderea trombozei cerebrale, a embolismului, disecției arteriale, epilepsiei, trombocitopeniei, policitemiei, trombozei trombocitopenice, a sindromului de hipervâscozitate, a sindromului anticorpilor antifosfolipidici.

Dennis și Warlow au comparat un grup de pacienți cu aură migrenoasă fără cefalee și un grup de pacienți cu accident ischemic tranzitor (AIT) și au găsit simptome vizuale la 98% dintre pacienții cu migrena acefalalgică, la 71% fiind binoculare. La 70% dintre pacienți au fost simptome vizuale pozitive și la 30% au existat simptome de aură de alt tip (tulburări senzitive, afazie, dizartrie). La lotul celor cu migrenă acefalalgică simptomatologia a durat între 15 minute și 1 oră la 74% dintre pacienți.

Manifestările clinice în cazul migrenei acefalalgice sunt variabile ca extindere, durată, severitate și calitate. Diagnosticul este dificil când acompaniamentele migrenoase tranzitorii apar pentru prima dată după vârsta de 45 ani și pot fi ușor confundate cu atacul ischemic tranzitor. În acest caz diagnosticul este unul de excludere. În condițiile în care neuroimagingistica și angiografia sunt normale, trebuie excluse tulburările hematologice.

Cefaleea atribuită hemoragiei intracraniene netraumatice

Hemoragia intraparenhimală cerebrală sau cerebeloasă determină o cefalee cu debut brusc și creștere progresivă a severității. Tracționarea și deplasarea structurilor intracraniene sensibile la durere determină apariția cefaleei de tip tensional, iar prin extinderea hemoragiei cu efracție ventriculară și obstrucția

circulației LCR, poate apărea cefalee determinată de hipertensiunea intracraniană.

Hemoragia subarahnoidiană – prin ruperea unui anevrism sau a unei malformații arterio-venoase intracraniane, rareori ca urmare a unei diateze hemoragice – determină apariția unei cefalee cu debut supracut, explozivă, atroce, agravată de mișcarea capului însoțită de foto- și fonofobie, asociată uneori cu pierderea conștienței și cu semne de iritație meningeală la examenul clinic. „Cefaleea santinelă” cu același debut acut poate surveni cu câteva zile sau săptămâni înaintea apariției hemoragiei prin fisurarea peretelui anevrismului. Cefaleea se datorează inflamației chimice pioarahnoidiene determinată de producția de degradare ai sângelui din spațiul subarahnoidian. Testul diagnostic de elecție este CT cerebral care detectează sângele în spațiul subarahnoidian în 95% din cazuri în primele 24 ore. Dacă există suspiciunea clinică și examenul CT cerebral este negativ, trebuie efectuată puncție lombară care arată xantocromia LCR prin spectrofotometrie. În cazul *anevrismului* se face clipare sau coiling endovascular cu obliterarea prin trombozare, iar în cazul malformației arterio-venoase coiling endovascular cu trombozare sau iradiere cu gamma-knife.

Cefaleea atribuită malformației vasculare nerupte

Anevrismele intracraniene sunt rareori responsabile de cefalee înainte de rupere, creșterea rapidă a unui anevrism poate produce durere locală prin presiunea exercitată asupra structurilor craniene sensibile la durere. *Malformațiile arterio-venoase* pot determina apariția unei cefalee cu caracter migrenos sau crize epileptice.

Cefaleea atribuită arteritei

Arterita cu celule gigante este o arterită cronică care afectează arterele de calibru mediu, având o incidență

în creștere după vârsta de 50 ani. Este o *cauză frecventă de cefalee a vârșticului*, însoțită de sensibilitate la palparea arterei temporale superficiale afecate, aceasta fiind îngroșată, cu puls slab sau absent. Se poate asocia polimialgie reumatică și cu scăderea acuității vizuale parțial sau complet la unul sau ambii ochi prin ischemia nervului optic (ca urmare a afectării arterei oftalmice sau a ramurilor sale). Biologic apare creșterea VSH și a nivelului proteinei C reactive.

Diagnosticul de certitudine se pune pe baza biopsiei arterei temporale care arată inflamația granulomatoasă, degradarea laminei elastice interne și hiperplazia luminală ocluzivă.

Tratamentul cu prednison 40-60 mg/zi timp de 2-4 săptămâni, cu scădere treptată săptămânală de sub 10% din doza zilnică, trebuie *inițiat imediat* pentru a preveni pierderea vederii, cu urmărirea clinică și a VSH. Metotrexat 10 mg/săptămână este o terapie adjuvantă care permite reducerea rapidă a prednisolonului.

Cefaleea atribuită patologiei arterei carotide sau vertebrale

Disecția arterei carotide cu ocluzie se manifestă prin asocierea cefaleei, cu sindrom Horner ipsilateral și semne de ischemie cerebrală (hemipareză controlaterală)/retiniană. Cele mai frecvente sindroame clinice asociate cu disecția de carotidă sunt:

1. hemicrania asociată cu paralizie oculosimpatică ipsilaterală (mioză, ptoză),
2. hemicranie urmată apoi de semne de ischemie cerebrală focală,
3. paralizia nervilor cranieni inferiori cu cefalee ipsilaterală.

Cel mai frecvent simptom în cazul *disecției de arteră vertebrală* este cefaleea și durerea cervicală, urmate de semne de ischemie cerebrală focală. Testul diagnostic preferat este angiografia prin RMN cervicală, care poate arăta hematumul intramural. Tratamentul constă din anticoagulare cu heparină IV, urmată de anticoagularea orală pentru a preveni complicațiile tromboembolice.

Tratamentul chirurgical (ligaturare cu bypass sau angioplastie percutanată cu balon) rămâne rezervat pentru pacienții la care persistă semnele de ischemie cerebrală, în ciuda anticoagulării adecvate.

Post-endarterectomie – apare frecvent cefalee ipsilateral procedurii, la câteva ore după intervenția chirurgicală, care are ca mecanisme posibile interferența cu inervația simpatică a peretelui arterial în timpul operației sau reperfuția bruscă a vaselor distale.

Cefaleea poate fi atribuită și *angioplastiei carotidiene, procedurilor endovasculare intracraniene sau angiografiei*.

Cefaleea atribuită trombozei venoase cerebrale

Cefaleea apare în 75% dintre cazurile de tromboză venoasă cerebrală, poate fi difuză sau localizată, este persistentă și se agravează după decubit dorsal și după manevra Valsalva. Debutul cefaleei este în majoritatea cazurilor subacut, dar la 10% dintre pacienți are un caracter exploziv. Tromboza cerebrală *septică* (cu punct de plecare nazal, sinusă, otică) sau *aseptică* (survenită în sarcină, postpartum, în condițiile folosirii contraceptivelor orale, în contextul trombocitopeniei și/sau a coagulopatiilor) se poate prezenta clinic în mai multe forme:

- a. deficit neurologic focal și/sau crize epileptice focale, cu cefalee și alterarea stării de conștiență;
- b. creșterea presiunii intracraniene cu cefalee, edem papilar și paralizia nervului VI
- c. encefalopatie subacută cu alterarea stării de conștiență și uneori crize convulsive.
- d. tromboza sinusului cavernos: pareză III sau VI însoțită de durere.

Diagnosticul se bazează pe neuroimagică – se preferă RMN cerebral care arată creșterea semnalului trombusului pe imaginile ponderate în T1 și T2; angiografia RMN arată lipsa semnalului la nivelul vasului trombozat prin absența fluxului sangvin; CT cerebral cu contrast poate arăta un defect de umplere a sinusului torcular („semn delta“). Tratamentul se face cu anticoagulare cu heparină IV și antibiotic (cea septică). Este important de recunoscut tromboza venoasă întrucât prognosticul acesteia este mult mai bun, în special dacă se instituie precoce tratamentul.

Cefaleea atribuită și altor afecțiuni vasculare intracraniene

Cefaleea poate fi atribuită și altor afecțiuni vasculare intracraniene: *CADASIL* (Arteriopatia cerebrală intracraniană autosomal dominantă cu infarcte subcorticale și leucoencefalopatie), *MELAS* (Encefalopatie mitocondrială cu acidoză lactică și episoade stroke-like), *angiopatiei benigne a SNC* și *apoplexiei pituitare*.

Migrena și CADASIL

Arteriopatia cerebrală autosomal dominantă cu infarcte subcorticale și leucoencefalopatie (CADASIL) este o afecțiune moștenită a arterelor cerebrale la care defectul genic s-a localizat recent pe cromozomul 19 în cazul a două familii franceze neînrudite. Hutchinson a studiat 4 familii irlandeze cu CADASIL la care se diagnosticase anterior migrenă hemiplegică familială (FHM).

Migrena hemiplegică familială (FHM)

Este o migrenă a cărei *aură cuprinde deficit motor* și la care pacientul are cel puțin o rudă de grad I sau

II care prezintă migrenă cu aură, inclusiv cu deficit motor.

Criterii de diagnostic pentru migrena hemiplegică familială

- A. Cel puțin 2 atacuri care să îndeplinească criteriile B-D
- B. Aură constând din deficit motor complet reversibil și cel puțin una din următoarele:
1. simptome vizuale complet reversibile incluzând semne pozitive (ex. lumini strălucitoare, pete sau linii) și/sau semne negative (ex. pierderea vederii)
 2. simptome senzitive complet reversibile incluzând semne pozitive (ex. senzație de înțepătură) și/sau negative (ex. senzație de amorțeală)
 3. tulburări de limbaj de tip disfazic complet reversibile
- C. Cel puțin 2 din următoarele:
1. cel puțin un simptom de aură se dezvoltă gradual peste = 5 minute și/sau simptome diferite de aură apar în succesiune peste = 5 minute
 2. fiecare simptom de aură durează = 5 minute și = 24 ore
 3. cefalee îndeplinind criteriile B-D pentru migrena fără aură începe în timpul aurei sau urmează după aură în timp de 60 minute
- D. Cel puțin una dintre rudele de gradul I sau II are atacuri care îndeplinesc aceste criterii A-E
- E. Nu este atribuită altor afecțiuni

Sindromul CADASIL complet constă din episoade recurente de disfuncții cerebrale focale (accidente vasculare cerebrale ischemice repetate) debutate la adultul de vârstă medie, ducând frecvent la deficit motor rezidual și paralizie pseudobulbară. Examenul RMN arată diferite grade de leucoencefalopatie pe imaginile ponderate T2 și multiple infarcte la nivelul substanței albe profunde pe imaginile T1 și T2. Chiar înainte de apariția semnelor clinice, examenul RMN cerebral efectuat la indivizii la risc poate prezenta anomalii de tipul ariilor extinse de hipersemnal pe imaginile ponderate în T2 la nivelul substanței albe.

Defectul genic în FHM se află (în 55% dintre familii) tot pe cromozomul 19, în apropierea locusului genei pentru CADASIL. Cazurile de FHM cu atrofiere cerebeloasă asociată au defectul genic localizat pe cromozomul 19. Migrena hemiplegică familială se diferențiază de CADASIL prin debutul precoce în copilărie, prognosticul benign și lipsa anomaliilor imagistice.

Chabriat a folosit examenul RMN și linkage-ul genetic pentru a studia 148 subiecți aparținând unui număr de 7 familii cu CADASIL. Patruzeci și cinci membri de familie (23 bărbați și 22 femei) erau afectați clinic. Cele mai frecvente simptome au fost: evenimente ischemice subcorticale recurente (84%), de-

mență progresivă cu paralizie pseudobulbară (31%), migrenă cu aură (22%) și tulburări ale dispoziției cu episoade de depresie severă (20%). Toți subiecții simptomatici prezentau leziuni hiperintense T2 în substanța albă subcorticală și la nivelul ganglionilor bazali, modificări care erau prezente și la 19 pacienți asimptomatici. Vârsta medie de debut al simptomelor a fost de 45 ani, atacurile de migrenă cu aură survenind mai devreme (38,1 ani) decât fenomenele ischemice (49,3 ani).

Principala manifestare clinică în CADASIL o reprezintă deci accidentele ischemice subcorticale recurente tranzitorii sau permanente. Alte simptome care pot apărea sunt: demență, migrena cu aură și depresia, acestea putând apărea în asocieră cu fenomenele vasculare, dar uneori ele reprezintă manifestarea predominantă clinic sau unica manifestare a bolii. Atacurile de migrenă cu aură apar la 22% dintre cazuri, în timp ce prevalența ei în populația generală este de 6%.

Migrena cu aură este prezentă în o treime dintre cazuri și este de obicei primul simptom al bolii, uneori cu 15 ani înainte de apariția ictusului ischemic și cu 20-30 ani înainte de deces. Atacurile sunt tipice pentru migrena cu aură, cu excepția frecvenței neobișnuite sau a aurei prelungite.

Criterii de diagnostic pentru cefaleea atribuită CADASIL

- A. Atacuri de migrenă cu aură, cu sau fără alte semne neurologice
- B. Modificări tipice în substanța albă în T2 la RMN
- C. Diagnosticul confirmat prin biopsie cutanată sau prin testare genetică (mutația 3 notch)

RMN este totdeauna anormal cu modificări evidente în T2. Afecțiunea implică afectarea celulelor musculare netede din media arterelor mici și este datorată mutației în gena 3 Notch. Diagnosticul se bazează pe biopsia cutanată simplă cu imunocolorația anticorpilor Notch3 (tabelul 2).

Tabelul 2
Prezentare comparativă a migrenei hemiplegice familiale (FHM) și CADASIL

	FHM	CADASIL	Migrena cu modificări ale substanței albe
Transmisie genetică	AD	AD	AD
Locus cromozomial	19	19	19(?)
RMN	Normal	Anomalii ale substanței albe	Anomalii ale substanței albe
Migrena	Da	Da	Da
Aura cu hemipareză	Da	Da	Da
AVC	Nu	Da	Da
Demență	Nu	Da	Da

Migrena cu anomalii ale substanței albe

S-au descris modificări ale substanței albe în migrenă, în special în migrena cu aură. La 4 din cei 5 membri ai familiei irlandeze cu FHM s-au găsit modificări RMN similare celor din CADASIL.

Unii autori consideră că acestea sunt rezultatul repetatelor leziuni ischemice care pot apărea în timpul aurei. O altă explicație ar fi aceea că atât migrena cu aură cât și modificările substanței albe ar fi consecința unei boli vasculare subiacente care este prezentă în bolile mitocondriale sau în sindromul anticorpilor anti-fosfolipidici. Cauza migrenei cu modificări imagistice ale substanței albe ar putea fi o mutație în apropierea locusului pentru CADASIL.

Migrena și MELAS

Bolile cauzate de alterarea genomului mitocondrial se moștenesc pe linie maternă deoarece ADN-ul mitocondrial se transmite exclusiv de la mamă la copil. Un spectru larg de fenotipuri sunt asociate cu mutații ale ADN-ului mitocondrial printre care și MELAS (encefalopatie, miopatie mitocondrială, acidoză lactică și episoade stroke-like) asociat cu migrena. Virtual toți pacienții cu MELAS suferă atacuri migrenoase și mulți dintre membrii de familie ai celor cu MELAS prezintă de asemenea migrenă cu sau fără aură.

Criterii de diagnostic pentru cefaleea atribuită MELAS

- A. Atacuri de migrenă cu sau fără aură
- B. Episoade de tip stroke și convulsii
- C. Anomalie genetică (mutație punctiformă 3243 a ADN mitocondrial în gena ARNt Leu sau alte mutații punctiforme în ADN mitocondrial.

Într-un studiu cu 9 pacienți migrenoși (dintre care 5 au avut un infarct migrenos) s-a găsit o creștere mai mare a lactatului sangvin în timpul efortului la migrenoși decât la lotul control, nivelul de lactat fiind un test al funcției mitocondriale. În plus, la unul dintre pacienți s-au găsit la biopsia musculară „ragged-red fibres“, ceea ce reprezintă un puternic argument în favoarea disfuncției mitocondriale. Anomaliile metabolismului energetic cerebral și disfuncția mitocondrială subiacentă s-au evidențiat cu ajutorul spectroscopiei ³¹P prin rezonanță magnetică atât la pacienții cu migrenă cu aură, cât și la cei fără aură.

La un pacient s-au descris infarcte migrenoase recurente și deleții ale ADN-ului mitocondrial muscular, fără însă a se găsi o mutație punctiformă. Un studiu preliminar pe un lot de pacienți migrenoși japonezi a găsit, la 13 din 53 pacienți, o substituție a adeninei cu guanină, dar aceasta trebuie confirmată pe pacienți migrenoși din alte populații.

Atât riboflavina cât și coenzima Q10 s-au dovedit eficiente în tratamentul preventiv al migrenei, sugerând

faptul că disfuncția mitocondrială poate fi cauza hiperexcitabilității corticale la migrenoși. Până acum nu s-a găsit o modificare specifică a AND-ului mitocondrial (mtDNA) asociată cu migrena.

Migrenoșii cu aură prelungită au un deficit mai mare al metabolismului fosfaților și o recuperare lentă a fosfocreatininei la nivel cortical și muscular, comparativ cu migrena cu aură tipică sau migrena fără aură.

În 2004, Rozen et colab, într-un studiu la 10 migrenoși cu aură prelungită la care s-a exclus o cauză secundară de aură prin RMN și angio-RMN cerebral și teste de coagulopatii (factor V Leiden, anticoagulant lupic, anticorpi antifosfolipidici) nu a găsit nici una dintre mutațiile punctiforme ale mtDNA descrise în MELAS (A3243G, C3256T, T3291C, A5814G, T8356C, G13513A și A13514G) sau LHON (T4216C, A4917G și G13708A). La un pacient s-a găsit însă o mutație a tRNA A 4336G mtDNA – variantă care poartă un risc crescut de dezvoltare a bolilor neurodegenerative cu debut tardiv (Parkinson, Alzheimer). Întrucât un grup paralel de cercetători finlandezi a găsit aceeași mutație la 2 din 42 pacienți cu migrenă cu aură, aceasta ar putea fi gena susceptibilă pentru migrenă.

3. INFARCTUL MIGRENOS

Accidentul vascular cerebral ischemic la un migrenos trebuie diferențiat de AVC indus de migrenă, o situație rară în care infarctul cerebral apare în timpul unui atac tipic de migrenă cu aură.

Infarctul migrenos se manifestă prin unul sau mai multe simptome de aură care se asociază cu o leziune ischemică cerebrală într-un teritoriu vascular, demonstrat prin-o investigație neuroimagică.

Criterii de diagnostic pentru infarctul migrenos

- A. Atacul actual survine la un pacient cu migrenă cu aură este tipic, cu excepția că unul sau mai multe simptome de aură persistă mai mult de 60 minute.
- B. Neuroimagică demonstrează infarctul ischemic într-o zonă relevantă.

Nu este atribuită altor afecțiuni.

Infarctul migrenos trebuie diferențiat de aura persistentă fără infarct – caz în care simptomele de aură persistă mai mult de 1 săptămână, fără confirmare neuroimagică de infarct.

Criterii de diagnostic pentru aura persistentă fără infarct

- A. Atacul prezent apare la un pacient cu migrenă cu aură, este tipic atacurilor precedente, cu excepția că una sau mai multe dintre simptomele de aură persistă mai mult de 1 săptămână.
- B. Nu este atribuită altor afecțiuni.

După Rascol, mecanismele implicate în patogeniza ocuziei arteriale și al AVC care complică migrena sunt:

- agregabilitatea plachetară crescută;
- edemul peretelui arterial;
- coagulabilitatea sangvină crescută;
- spasmul intens și prelungit al vaselor.

Această complicație survine însă numai la un număr mic de migrenosi.

Într-un studiu al Clinicii Mayo efectuat pe 4874 pacienți migrenosi de vârstă până la 50 ani, numai 20 au prezentat infarcte asociate migrenii.

Într-un studiu longitudinal, Henrich a estimat incidența infarctului migrenos la 3,36/100.000 persoane, incidența globală a stroke la pacienții sub 50 ani variind între 6,5-22,8/100.000 locuitori.

BIBLIOGRAFIE:

1. **Aurora SK, Welch KM, Al-Sayed F** – The threshold for phosphenes is lower in migraine. *Cephalalgia* 2003; 23: 258-263.
2. **Barbiroli B, Montagna P, Cortelli E** – Abnormal brain and muscle energy metabolism shown by ³¹P magnetic resonance spectroscopy in patients affected by migraine with aura. *Neurology*, 1992; 42: 1209-1214
3. **Bougousslavsky J, Regli F** – Ischemic stroke in adults younger than 30 years of age. *Arch Neurol*, 1987; 44: 479-482.
4. **Carolei A, Marini C, De Matteis G and the Italian National Research Council Study group Stroke in the Young** – History of migraine and risk of cerebral ischaemia in young adults. *Lancet*, 1996; 347: 1503-1506.
5. **Chabriat H, Vahedi K, Iba-Zizen MT** – Clinical spectrum of CADASIL: a study of seven families. *Lancet*. 1995; 346: 934-939.
6. **Chang CL, Donaghy M, Poulter N and World Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception** – Migraine and stroke in young women: case-control study. *BMJ*, 1999; 318: 13-18.
7. **D'Amico D, Moschiano F, Grazi L, Bussone G** – Activated protein C (APC) resistance and protein S deficiency in young adults with migraine with aura and with stroke. *European Journal of Neurology*, 1998, 5 (suppl 3); 59.
8. **Egensperger R, Kosel S, Schnopp M, Mehraein P, Graeber MB** – Association of the mitochondrial tRNA^{A4336G} mutation with Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 1997; 23: 315-321.
9. **Evers S, Koch HG, Suhr B, Husstedt IW** – Increased homocysteine level in migraine with aura. *European Journal of Neurology*, 1998, 5 (suppl 3): 51-52.
10. **Finnila S, Autere J, Lehtovirta M et al** – Increased risk of sensorineural hearing loss and migraine in patients with rare mitochondrial DNA variant 4336 A.G tRNA^{Gln}. *J Mad Genet*, 2001; 38: 400-405.
11. **Fisher CM** – Late-life migraine accompaniments: further experience. *Stroke*, 1986; 17: 1033-1042.
12. **Haan J, Terwindt GM, Maassen JA et al** – Search for mitochondrial DNA mutation in migraine subgroups. *Cephalalgia*, 1998; 19: 20-22.
13. **Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society** – The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition. *Cephalalgia*, 2004, 24 (Suppl.1):1-150.
14. **Hering-Hanit R, Gadoth N, Yavetz A, Gavendo S, Sela B** – Is blood homocysteine elevated in migraine? *Headache*, 2001 Sep; 41(8): 779-781.
15. **Hutchinson M, O'Riordan J, Javed M** – Familial hemiplegic migraine and autosomal dominant arteriopathy with leukoencephalopathy. *Ann Neurol*, 1995; 38: 817-824.
16. **Intiso D, Rinaldi G, Ciffi R, Basile G, Tonali P** – Antiphospholipid antibodies in migraine and tension type headache patients with focal cerebral white matter lesions on magnetic resonance imaging (MRI). *European Journal of Neurology*, 1998, 5(suppl 3): 70.
17. **Levy DE** – Transient CNS deficits: a common, benign syndrome in young adults. *Neurology*, 1988; 38: 831-836.
18. **Lipton RB, Silberstein SD** – Why study the comorbidity of migraine. *Neurology*, 1994; 44 (7): 4-5.
19. **MacGregor A** – Migraine in Woman, *Martin Dunitz*, 1999.
20. **Michael I, Shevell MD** – Familial acephalgic migraines. *Neurology*, 1997; 48: 776-777.
21. **Montagna P, Cortelli P, Barbiroli B** – Magnetic resonance spectroscopy studies in migraine. *Cephalalgia* 1994; 14: 184-193.
22. **Montagna P, Gallassi R, Medori R** – MELAS syndrome: Characteristic migrainous and epileptic features and maternal transmission. *Neurology*, 1988, 38: 751-754.
23. **Montagna P, Sacquenga T, Martinelli P** – Mitochondrial abnormalities in migraine. Preliminary findings. *Headache*, 1988, 28: 477-480.
24. **Ojajmi J, Katsbanis S, Bower S, Quigley A, Byrne E** – Mitochondrial DNA in stroke and migraine with aura. *Cerebrovasc Dis*, 1998; 8: 102-106.
25. **Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN** – Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1N4. *Cell*. 1996; 87: 543-552.
26. **Peatfield R, Dodick DW** – Headaches, second edition, 2002, Health Press Limited, Oxford, UK.
27. **Rapoport A, Edmeads J** – Migraine: The evolution of our knowledge. *Arch Neurol*, 2000, 57 (8): 1221-1223.
28. **Rapoport A, Sheftel F, Tepper S** – Conquering headache, Third Revised Edition, 2001, *Empowering Press*.
29. **Rothrock J, North J, Madden K** – Migraine and migrainous stroke: risk factors and prognosis. *Neurology*, 1993; 43 : 2473-2476.
30. **Rowlands S, Devalia H, Lawreson R, Logie J, Ineichen B** – Repeated use of hormonal contraception by younger women in UK. *Br J Fam Plann*, 2000; 26: 138-143.
31. **Rozen TD, Oshinsky ML, Gebeline CA et al** – Open label trial of coenzyme Q10 as a migraine preventive. *Cephalalgia*, 2002; 22: 137-141.
32. **Rozen TD, Shanske S, Otaegui D, Lu J, Young W, Bradley HK, DiMauro S, Silberstein SD** – Study of mitochondrial DNA mutation in patients with migraine with prolonged aura. *Headache*, 2004; 44: 674-677.
33. **Samuels MA** – Manual of Neurologic Therapeutics, seventh edition, 2004, Lippincott Williams & Wilkins.
34. **Sánchez-Guerra M, Valle N, Blanco LA, Combaros O, Pascual J** – Brain infarction after postcoital contraception in a migraine patient. *J Neural*, (2002) 249: 774.
35. **Silberstein D Stephen, Lipton B Richard, Goadsby J Peter** – Headache in clinical practice, *Isis Medical Media Ltd.*, Oxford, UK, 1998.
36. **Spierings E** – Migraine – Questions and Answers, second edition, 2002, *Merit Publishing International*.
37. **Thomsen LL, Olesen J, Russell MB** – Increased risk of migraine with typical aura in probands with familial hemiplegic migraine and their relatives. *European Journal of Neurology*, 2003,10: 421-427.
38. **Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglesias S** – Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women. *Br Med J*, 1995; 310: 830-833.
39. **Victor M, Ropper AH** – Adams and Victor's Principles of Neurology, 2001, *McGraw-Hill*.