СЛУЧАЙ НА ГЕНЕТИЧНО ПОТВЪРДЕНА ФАМИЛНА ХЕМИПЛЕГИЧНА МИГРЕНА ТИП 2, С НАЧАЛО В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ

РЕЗЮМЕ

СЛУЧАЙ НА ГЕНЕТИЧНО ПОТВЪРДЕНА ФАМИЛНА ХЕМИПЛЕГИЧНА МИГРЕНА ТИП 2, С НАЧАЛО В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ

Хемиплегичната мигрена е подтип на мигрена с аура, която се характеризира с преходна хемипареза по време на аурата. Може да се представи като фамилна и спорадична. И двете форми често започват в детството. Понастоящем има три гена, свързани с фамилна хемиплегична мигрена: CACNA1A, ATP1A2, SCN1A и вероятно четвърти PRRT2. Мутации в тези гени, свързани с йонния транспорт през невронната и глиална мембрани, са отговорни за фенотипа на FHM, което показва генетичната хетерогенност на това заболяване. Диагностицирането може да бъде трудно, тъй като симптомите могат да имитират мозъчен инфаркт, постиктална пареза или други състояния, и налагат изследвания за тяхното изключване. FHM тип 2 е свързана с мутации в ATP1A2 гена (локализиран на дългото рамо(q) на 1 хромозома), който кодира алфа 2 субединица на Na^+/K^+ ATP - помпа. Представяме случай, покриващ клиничните критерии за HPM, с нова мутация в ATP1A2 гена, идентична при пациента и неговия баща.

Ключови думи: Хемиплегична мигрена, фамилна хемиплегична мигрена тип 2, нова мутация в ATP1A2 гена.

Даниела Денева [1], Венета Божинова [1,3], Тихомир Тодоров [2], Албена Тодорова [2,3]

[1] УМБАЛНП „Св. Наум“ – София,
[2] Генетична лаборатория „Геника“,
[3] МУ - София

ABSTRACT

A CASE REPORT OF GENETICALLY CONFIRMED FAMILIAL HEMIPLEGIC MIGRAINE TYPE 2 WITH ONSET IN CHILDHOOD

Hemiplegic migraine (HPM) is a subtype of migraine with aura, characterized by transient hemiparesis during the aura. Hemiplegic migraine is divided into familial or sporadic migraine. Both forms often begin in childhood. Currently there are three genes related to familial hemiplegic migraine (FHM): CACNA1A, ATP1A2, SCN1A, and possibly PRRT2. Mutations in these genes associated with ion transport across the neuronal and glial membranes are responsible for the FHM phenotype. Thus indicating a genetic heterogeneity for this disorder. Diagnosing hemiplegic migraine can be difficult, as the symptoms can mimic stroke, seizures or other conditions, and require studies to exclude them. FHM type 2 is associated with mutations in the ATP1A2 gene (located on the long arm (q) of 1 chromosome) that encodes an alpha 2 subunit of Na^+/K^+ ATP - pump. We present a case covering the clinical criteria for HPM with a new mutation in the ATP1A2 gene, identical to the patient and his father.

Key words: Hemiplegic migraine, familial hemiplegic migraine type 2, new mutation in the ATP1A2 gene

Daniela Deneva [1], Veneta Bojinova [1,3], Tihomir Todorov [2], Albena Todorova [2,3]

[1] Clinic of Child Neurology, University Hospital for Active Treatment of Neurology and Psychiatry „St Naum“, Sofia, Bulgaria
[2] Genetic medicodiagnostic laboratory „Genica“
[3] Department of Neurology, Medical University of Sofia

Фамилната хемиплегична мигрена (FHM) е подтип на мигрена с аура, която се характеризира с преходна хемипареза по време на аурата. Може да се представи като фамилна и спорадична. И двете форми на FHM често започват в детството. Диагностицирането може да бъде трудно, тъй като симптомите могат да имитират мозъчен инфаркт, постиктална пареза или други състояния, и налагат изследвания за тяхното изключване. Диагностични критерии за **хемиплегична мигрена**, според Международното Дружество по Главоболие (IHS) 2018 г, вкл. (1,2):

Най-малко две повтарящи се атаки от напълно възвратима мускулна слабост и поне един от симптомите на напълно обратими зрителни, сензорни, дизфазични нарушения на речта или други симптоми от централната нервна система, които обикновено се развиват постепенно.

Необходими са най-малко **три от следните шест характеристики:**

1. Поне един симптом на аура се развива постепенно в рамките на 5 минути.

2. Два или повече симптоми на аура се появяват последователно.

3. Всеки отделен симптом на аура трае между 5 и 60 минути.

4. Поне един симптом на аура е едностранен.

5. Поне един симптом на аура е позитивен.

6. Аурата се придружава или последва до 60 минути от главоболие.

Понастоящем е установено, че четири гена са свързани с фамилна хемиплегична мигрена и обуславят различен тип патогенетични процеси:

- Фамилната хемиплегична мигрена тип 1 (FHM1) се дължи на мутации в CACNA1A ген на хр.19р13, кодиращ алфа 1 субединицата на волтаж - зависимите калциеви канали. Мутации в този ген са свързани и с други заболявания, като епизодична атаксия тип 2, спиноцеребеларна атаксия тип 6 и доброкачествен пароксизмален тортиколис в детска възраст. Генните мутации водят до повишен Ca^{2} + инфлукс, с последващо освобождаване на глутамат от пресинаптичните терминали.

- Фамилната хемиплегична мигрена тип 2 (FHM2) е свързана с мутации в ATP1A2 гена, локализиран на дългото рамо (q) на 1 хромозома (1q23), който кодира алфа2 субединицата на Na^{+}/K^{+} ATP- помпа. Тя се състои от каталитични α, β и регулаторни субединици. Основната роля на алфа субединицата е свързване и транспортиране на Na^{+} и K^{+} йони през клетъчната мембрана. Има четири алфа субединици, всички кодирани от различни гени. Алфа-2 субединицата се експресира в тъкани на централната нервна система, по-специално астроцити и пирамидални клетки в хипокампалните структури. Загубата на Na^{+}/K^{+} ATP- функция води до повишаване на екстрацелуларния K^{+}, улесняващ разпространението на коровата депресията, механизмът, постулиран за причина на мигренната аура. ATP-азната дисфункция също води до повишаване на вътреклетъчния Na^{+}, което ще повиши вътреклетъчните нива на Ca^{2+} в резултат на намаляване обмена на Na^{+}/Ca^{2+} през клетъчната мембрана. Повишеното вътреклетъчно Ca^{2+} ниво, също улеснява кортикалната депресия, с последвалата хипоперфузия. Тези биохимични промени са в състояние да произвеждат продължителни функционални увреди, но без да причиняват лезии, т.е. невроизобразяващите изследвания са нормални (1,2,3,4,6). В резултат на гореизброените процеси при мутациите в ATP1A2 гена, настъпва загуба на функцията на Na^{+}/K^{+} ATP помпа, което води до намалено поемане на глутамат от астроцитите и повишени нива на невротрансмитера в синаптичната цепка.

- Фамилната хемиплегична мигрена тип 3 (FHM3) е резултат на мутации на SCN1A гена на хр.2q24, кодиращ алфа1 субединицата на волтаж-зависимите Na^{+} канали в инхибиторните интер-

невронi. Мутациите водят до по-бързо възстановяване на Na^+ канали след деполаризация, което води до възникване на повече акционни потенциали и повишаване нивото на глутамат в синапсите.

И при трите подтипа на FHM, мутациите причиняват или прекомерно освобождаване на синаптичен глутамат (FHM1) или намалено отстраняване на K^+ и глутамат от синаптичната цепка (FHM2, FHM3), което води до корова хипервъзбудимост и намаляване прага за възникване на корово разпространяваща се депресия (1,3,4,6,7).

В последните години е предложен **PRRT2 ген като четвърти ген** отговорен за FHM, но механизмът не е изяснен. Той е свързан с други алелни болести, като пароксизмална кинезигенна дискинезия с доброкачествени фамилни инфантилни припадъци и инфантилен конвулсивен хореотетозен синдром (6).

Агентите и обстоятелствата, които трябва да се избягват при FHM включват вазоконстриктори, заради риска от мозъчен инфаркт; церебрална ангиография, тъй като може да предизвика вазоспазъм и тежка атака; бета-блокерите се избягват поради теоретична възможност, че може да възпрепятстват разширяване на съдовете. Триптаните и ерготамините са противопоказани, поради техните вазоконстриктивни свойства (1,2).

Лечението на хемиплегичната мигрена включва нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), аспирин, антиеметици и понякога наркотични аналгетици за симптоматично повлияване на оплакванията. Интраназалният кетамин скъсява продължителността на симптомите на аура. Има малки проучвания за употребата ацетазоламид, флунаризин, ламотрижин и налоксон за лечение на хемипагична мигрена. Лекарства, използвани за профилактика на мигрена с типична аура, като амитриптилин, топирамат и валпроева киселина, могат да бъдат полезни при хемиплегична мигрена (1,2).

В ***детската възраст*** се използват НСПВС - ibuprofen (10 mg/kg) и paracetamol (15 mg/kg, до 1g). Аспиринът е ефективен, но не трябва да се използва под 15-годишна възраст, поради опасност от синдром на Reye (1,2).

Представяме **клиничен случай на генетично верифицирана фамилна хемиплегична мигрена тип 2**. Момче на 13 години от нормална бременност и раждане, с нормално ранно психомоторно развитие. На 6 годишна възраст, няколко часа след "стресова" ситуация и **лека травма на главата** станал объркан, сънлив, започнал да залита. След няколкочасов сън се възстановил. Проведената КТ на главен мозък била без абнормности. На 9 години след психотравма в училище имал пристъп на силно главоболие. По този повод е осъществена магнитно-резонансна томография (МРТ) на главен мозък - описана в норма. На 10 години за около 1 седмица имал епизод от преходно замъгляване пред ляво око. На 11 годишна възраст, три дни след имунизация за дифтерия-тетанус, в края на учебния ден се появило главоболие, което постепенно се засилило, имал **изтръпване и слабост в дясната ръка** (не можел да я контролира, изтървал телефона), впоследствие се появили **изтръпване и слабост, и в десен крак. Болката в главата** била **пулсираща със засилване от светлина. Изтръпнали езикът и дясна лицева половина, не можел да говори.** Според близките "изкривил десен устен ъгъл", издавал "нечленоразделни звуци". Това състояние продължило **10-15 мин.** При преглед в Спешен кабинет по местоживеене бил с възстановен говор и сила в крайниците. Втори идентичен пристъп на **главоболие и преходна десностранна хемипареза и афазия** се изявил след около 1,5 часа. КТ на главен мозък била в норма. При осъществената МРТ на главен мозък описана вариантна предна комуникантна артерия с частично раздвояване. В следващите години имал при-

стъпно леко главоболие, предимно при преумора и недоспиване. На 13 годишна възраст (2018г.) след тренировка, започнало **замъгляване пред дясно око за минути**, имал усещане за чуждо тяло. Десет минути по-късно, при четене се изявило **много силно тилно главоболие ("все едно някой ме удари"). Усетил изтръпване и слабост в дясния крак. По-късно изтръпнал езикът и не можел да говори.** След 10-15 мин. състоянието се нормализирало, но останало силно главоболие до сутринта. Измереното артериално налягане по време на пристъпа, в момента на афазията било 130/68 mmHg, пулсовата честота - 86 удара в минута. Фамилна анамнеза: **Дядо по майчина линия** с диагностицирана **"Множествена склероза"** на 42 г. - бил с хемипареза и афазия в рамките на няколко дни, съпроводени от главоболие. Имал още няколко подобни епизода, към момента няма пристъпи и няма прогресия на заболяването. Бащата на детето, в миналото с единични **епизоди на главоболие с амблиопия**. Неврологичен статус в междупристъпните периоди е нормален, с нормално когнитивно развитие.

Диагнозата фамилна хемиплегична мигрена при пациента се постави, поради наличието на нормална мозъчна структура при невроизобразяващите изследвания и фамилната анамнеза за баща с епизоди от главоболие и преходна амблиопия. При генетичното изследване за търсене на най-често асоциираните с фамилната хемиплегична мигрена гени CACNA1A , ATP1A2 и SCN1A се установи патогенен вариант c.963C>G в ATP1A2 гена, който е унаследен от бащата, също хетерозиготен носител.

Обсъждане:

FHM се унаследява автозомно доминантно. Диагнозата се поставя при наличие на поне един засегнат първостепенен роднина. Делът на случаите причинени от de novo патогенни варианти не е известен. Всяко дете на пациент с фамилна хемиплегична мигрена има 50% риск да наследи патогенния вариант. Атаките на FHM могат да бъдат провокирани от типични за мигрената тригериращи фактори (храни, миризми, усилие, стрес), леки травми на главата и церебрална ангиография. Възможно е да има объркване и/или сънливост, дори без дисфазия. Първият пристъп при нашия пациент, на 6 годишна възраст, е настъпил след лека травма на главата, протекъл с атаксия, конфузия и сомнолентност. Дисфазията обикновено се проявява, когато хемиплегията е десностранна, какъвто е случая с нашия пацинет. Зрителните смущения могат да включват скотоми (слепи петна), фотопсии (мигащи светлини), зиг–заг линии и диплопия. При всеки пациент по време на различните пристъпи могат да възникнат и трите вида аура, както самостоятелно, така и последователно един след друг. Хемипарезата се проявява при поне един друг симптом по време на аура на FHM (4). Анамнестично при пациента са налице напълно обратими, следващи една след друга аура със зрителна, сетивна, моторна и афатична проява, с продължителност до 15 мин, в хода на изявата на главоболието, което продължава до 24 часа. При нормални невроизобразяващи изследвания, предвид фамилността по майчина линия, въпреки поставената диагноза MS при дядото, покривайки диагностичните клинични критерии за HPM се насочи за генетична изследване. При престоя в клиниката не беше съобщена фамилност за главоболие по бащина линия. От проведено цялостно екзомно секвениране, при пациента е установен хетерозиготен патогенен вариант в ATP1A2 гена - c.963C>G (NM_000702.3), който води до замяна на аминокиселината фенилаланин с левцин, на позиция 321 в аминокиселинната последователност. Същият е унаследен от бащата, който е хетерозиготен носител. Събраната след това анамнеза потвърди за на-

лични в миналото, единични епизоди на главоболие с амблиопия при бащата. Мутацията, налична при нашия пациент не е описвана в популационната база данни. Представеният случай потвърждава съобщаваната в литературата висока клинична хетерогенност на HPM (3,4).

Адрес за кореспонденция:
д-р Даниела Денева
Клиника по нервни болести за деца
МБАЛНП „Св. Наум„,
ул. „Любен Русев„ 1,
София, 1113

Address for correspondence:
Dr. D. Deneva,
1, Dr. Lyuben Rusev Str.,
1113, Sofia, Bulgaria
e-mail: dr.deneva@abv.bg

ЛИТЕРАТУРА

1. Миланов, И., Главоболие. Медицина и физкултура, София 2011, 77-80.
2. Национален консенсус за диагностика и лечение на първичните типове главоболие. Под редакцията на Акад. проф. д-р И. Миланов, д.м.н., По инициатива на Българска асоциация по главоболие и болка, Cephalalgia, 2018, 20, supplement 1018.
3. Ducros, A., Genetics of migraine. Rev Neurol (Paris). 2013 May;169(5): 360-71.
4. Ducros A, Joutel A, Vahedi K, Bousser MG, Tournier-Lasserve E. Genotype-phenotype correlations in familial hemiplegic migraine. In: Olesen J, Bousser MG, eds. Frontiers in Headache Research: Genetics of Headache Disorders. Vol 8. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams, & Wilkins; 2000:123.
5. Martínez, E., Moreno, R. López-Mesonero, L., Vidriales, I., Ruiz, M.,Guerrero, A. L., Tellería, J.J. Familial Hemiplegic Migraine with Severe Attacks: A New Report with ATP1A2 Mutation.Case Reports in Neurological Medicine, 2016.
6. Pelzer, N., de Vries, B., Kamphorst, J. T., Vijfhuizen, L. S., Ferrari, M. D., Haan, J., van den Maagdenberg, A. M. J. M., Terwindt, G. M. PRRT2 and hemiplegic migraine: a complex association. Neurology 83: 288-290, 2014.
7. Weir GA, Zameel MC. New directions in migraine, BMC Medicine, 2011, 9-116.