

HaNDL – viktig men gåtfull differentialdiagnos med svår migränliknande huvudvärk

FÖRKNIPPAT MED NEUROLOGISKA SYMTOM OCH LYMFOCYTÄR PLEOCYTOS

HaNDL (syndrome of transient headache and neurologic deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis) är ett ovanligt syndrom med övergående huvudvärk associerat med neurologiska bortfallssymtom samt lymfocyter i cerebrospinalvätskan. Tillståndet har även kallats för pseudomigrän med övergående neurologiska symtom och lymfocytär pleocytos [1]. Som namnet antyder så kännetecknas HaNDL av en eller flera episoder av huvudvärk, övergående neurologiska bortfallssymtom såsom exempelvis afasi, hemipares, konfusion samt lymfocytär pleocytos i cerebrospinalvätskan. Med artikeln vill vi uppmärksamma syndromet, underlätta korrekt diagnos och undvika onödig behandling. Här presenterar vi sex patienter med misstänkt HaNDL på vår klinik från de senaste åren (se Tabell 1), varav fyra patienter presenteras mer i detalj nedan.

FALLBESKRIVNINGAR

Fall 1

En tidigare frisk 20-årig man insjuknade med domningar i vänster arm, dysartri samt huvudvärk och viss förvirring. Datortomografi (DT) av hjärnan och DT-angiografi av hjärnans kärl samt magnetkameraundersökning (MR) av hjärnan visade normala fynd. Patienten blev snabbt helt återställd och man tolkade episoden som ett migränanfall med aura. Tre dagar senare inkom han ånyo med huvudvärk, förvirring, impressiv samt expressiv afasi, dyspraxi samt domning i vänster arm. Differentialdiagnoser blev nu stroke, migrän alternativt meningoencefalit. Patienten genomgick återigen DT, DT-angiografi och DT-perfusion av hjärnan, utan några avvikelser. Lumbalpunktion (LP) genomfördes där det intratekala trycket uppmättes till 10 cm H₂O, och patienten påbörjade behandling med aciklovir i väntan på provsvar. LP-svaret påvisade 148 monocyter/mm³ samt 4 polymorfonukleära celler/mm³ och albumin i cerebrospinalvätska på 623 mg/l. IgG-index var normalt, och det fanns inga oligoklona-

Malin Säflund, specialistläkare

Christina Sjöstrand, docent, överläkare

Olafur Sveinsson, biträdande överläkare; de båda sistnämnda institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska institutet; alla tre neurologiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset Solna
 ● olafur.sveinsson@sl.se

la band i likvor. Dagen efter var patienten tydligt förbättrad utan kvarstående afasi, konfusion eller sensorisk påverkan. PCR för herpes simplex-virus 1, herpes simplex-virus 2, varicella och enterovirus var negativa, liksom antikroppar för borrelia och TBE. Elektroencefalogram (EEG) genomfördes och visade långsam aktivitet inom vänster hemisfär. Ny MR av hjärnan utfördes, och denna utföll helt normal. Den antivirala behandlingen utsattes och diagnosen blev HaNDL.

Fall 4

En tidigare frisk 21-årig man insjuknade med upprepade övergående huvudvärksattacker samt illamående och kräkningar. Han hade samtidigt dysfasi samt sidoväxlande och intermittenta parestesier i armar och ben. Han uppsökte sjukhusvård akut, där utredning med DT och DT-angiografi av hjärnan utföll normal. Lumbalpunktion påvisade ett förhöjt likvortryck på som mest 42 cm H₂O, en pleocytos på 192 monocyter/mm³ samt en albuminstegring på 579 mg/l. Neurofilament light (NFL) var stegrat till 3 870 ng/l (referensvärde < 560 ng/l). EEG visade en långsam grundrytm i vänster hemisfär men MR av hjärnan visade inga avvikelser. Extensiv utredning visade varken förekomst av viralt eller bakteriellt agens. Mellan attackerna var patienten besvärsfri. Fortsatt utredning påvisade ett normalt IgG-index, det förelåg inte någon intratekal antikoppsproduktion och ACE i cerebrospinalvätska, flödescytometri och cytologi visade normala fynd. En månad senare hade cellantalet gått ned till 131 monocyter/mm³ och nivån av NFL till 1 670 ng/l. Två månader efter insjuknande hade han 10 monocyter/mm³ och likvortrycket var nu 27 cm H₂O. Sju månader efter insjuknande hade han 4 monocyter/mm³ i cerebrospinalvätskan och NFL hade helt normaliserats (400 ng/l). Man bedömde att patienten hade haft ett HaNDL-syndrom med normalisering av spinalt likvortryck, pleocytos och NFL.

Fall 5

En tidigare frisk 34-årig man insjuknade med domning i höger ben som spred sig till en domning i höger arm och därefter upp i höger ansiktshalva. Därefter tillkom huvudvärk, konfusion samt talpåverkan. Mannen uppsökte sjukhusvård; parestesierna hade

HUVUDBUDSKAP

- HaNDL är ett gåtfullt tillstånd som kännetecknas av en eller flera episoder av svår migränliknande huvudvärk associerat med övergående neurologiska bortfallssymtom och lymfocytär pleocytos i likvor.
- De vanligaste neurologiska symtomen i samband med HaNDL är hemipares, hemisensoriska störningar och afasi.
- Trots att HaNDL anses vara en monofasisk sjukdom kan kliniska exacerbationer förekomma i veckor till månader efter den första attacken, och därmed behövs uppföljning av misstänkta fall.
- Etiologin bakom HaNDL är fortfarande oklar.
- HaNDL är en uteslutningsdiagnos där en grundlig utvärdering är nödvändig för att utesluta mer allvarliga orsaker.

TABELL 1. Neurologiska symtom och antal celler i cerebrospinalvätska hos sex patienter med HaNDL.

Fall	Kön, ålder	Neurologiska symtom	Antal attacker	Antal monocyter i cerebrospinalvätska (mm ³)
1.	Man, 20 år	Domningar, dysartri, afasi, dyspraxi samt förvirring	2	148
2.	Man, 32 år	Upprepade vänstersidiga domningar och förvirring	5	200
3.	Kvinna, 42 år	Neglekt, armpares, förvirring och personlighetsförändring	3	18
4.	Man, 21 år	Dysfasi, sidoväxlande domningar i armar samt ben	4	192
5.	Man, 34 år	Domningar, dysfasi och förvirring	1	245
6.	Man, 32 år	Sidoväxlande domningar, ögonflimmer och förvirring	9	263

då gått i regress och till viss del även talstörningen. Dock kvarstod en lätt desorientering, huvudvärk, illamående och lätt stegrad kroppstemperatur (37,6 °C). DT, DT-angiografi samt DT-perfusion av hjärnan visade normala fynd, och den preliminära diagnosen blev migrän med aura. Utredningen kompletterades dock med en lumbalpunktion som visade 173 monocyter/mm³, 2 polymorfonukleära celler/mm³ samt albumin på 1 130 mg/l. Aciklovir insattes på misstanke om eventuell viral meningoencefalit. Påföljande dag var patienten väsentligen återställd. Proven var negativa för neurotrofa virus (herpes simplex, varicella och enterovirus), ACE, TBE, borreliaserologi samt mikrobiologisk diagnostik. Proteinfaktioner i likvor var utan tecken till intratekal antikroppsproduktion och MR av hjärnan visade på normalfynd. Förnyad lumbalpunktion fem dagar senare visade kvarstående pleocytos (245 monocyter/mm³). EEG visade ospecifik förlängsammad aktivitet. Bilden bedömdes vara mest förenlig med HaNDL.

Fall 6

En 22-årig man med ulcerös kolit och hereditet för migrän inkom till sjukhus efter att under några dagar ha haft två huvudvärksattacker och samtidiga parestesier i vänster arm och ben med en duration på 2 respektive 8 timmar. Han hade under huvudvärksattackerna även varit kognitivt påverkad och betett sig inadekvat. Han genomgick DT av hjärnan, som var normal, och var helt besvärsfri vid hemgång från det sjukhus han först hade uppsökt. Tre dagar senare återkom dock liknande symtom, men nu med domningar i höger kroppshalva samt sicksackmönstrat ögonflimmer. Han fick samtidigt med de neurologiska bortfallssymtomen kraftig pulserande huvudvärk som ledde till att han sökte samma sjukhus igen. Tillståndet bedömdes fortsatt som migrän, där behandlingsförsök med sumatriptan inte hjälpte mot huvudvärken. På grund av ytterligare tre liknande anfall med parestesier i både höger och vänster kroppshalva övertogs patienten till Karolinska universitetssjukhuset. Han genomgick lumbalpunktion med tryckmätning som visade på ett likvortryck på 33 cm H₂O samt en monocytos på 263/mm³. DT av hjärnan, DT-angio-

FAKTA 1. Diagnostiska kriterier för HaNDL

- A) Episoder av migränliknande huvudvärk uppfyller kriterierna B och C.
- B) Båda följande:
- Huvudvärken kommer tillsammans eller föregås av åtminstone en av följande övergående neurologiska symtom som varar i över 4 timmar:
 - Hemiparestesi
 - Dysfasi
 - Hemipares
 - Lymfocytisk pleocytos (>15 vita blodkroppar/ μ l) i cerebrospinalvätska, med negativa etiologiska undersökningar.
- C) Bevis på orsakssamband mellan en eller båda av följande:
- Huvudvärken och de övergående neurologiska bortfallssymtomen har utvecklats eller avsevärt försämrats i tidssamband till den lymfatiska pleocytosen i cerebrospinalvätskan, eller lett till att den upptäckts.
 - Huvudvärken och de övergående neurologiska bortfallssymtomen förbättrats avsevärt parallellt med förbättringar i lymfatiska pleocytosen i cerebrospinalvätskan.
- D) Kan inte förklaras bättre av en annan ICHD-3-diagnos.

grafi inklusive venösa sekvenser och MR av hjärnan visade inte på någon förklaring till patientens symtom. Extensiv mikrobiologisk utredning var negativ. Patienten återhämtade sig och tillståndet bedömdes som HaNDL när han skrevs ut. Tre veckor senare fick han en ny övergående attack med huvudvärk och vänstersidiga parestesier, där ny lumbalpunktion visade normalt tryck men kvarstående pleocytos (239 monocyter/mm³) och ett förhöjt NFL på 2 010 ng/l. Interleukin-8 i cerebrospinalvätskan var också förhöjt till 82,4 ng/l (referensvärde < 70,0 ng/l). Övriga interleukiner i cerebrospinalvätskan var normala. Tre månader senare hade patienten inte drabbats av några nya attacker och likvorfyndet hade normaliserats (4 monocyter/mm³, NFL 450 ng/l och interleukin-8 34,8 ng/l).

Diagnostiska kriterier

I den internationella huvudvärksklassificeringen (ICHD-3) är HaNDL klassificerad som en »huvudvärk som tillskrivs icke smittsamma inflammatoriska sjukdomar« [2]. Diagnostiska kriterier visas i Fakta 1.

Epidemiologi

HaNDL är ett sällsynt tillstånd som oftast förekommer hos personer i 30-40-årsåldern, även om fall rapporterats från 7 års ålder upp till 52 år [1,3-4]. I vår serie av sex patienter var det fem män (83 procent) och en kvinna, med ett åldersspann mellan 21 och 42 år. I sammanställningar av större material förefaller inte någon betydande könsskillnad finnas, vilket skiljer sig från de flesta migränformer.

Etiologi

Etiologin till HaNDL är fortfarande oklar. Vissa anser att syndromet representerar en svår migränvariant

[5], samtidigt som HaNDL oftast är monofasisk medan migrän återkommer. Dessutom saknar det stora flertalet familjär migränanamnes [1, 3]. Det har också spekulerats över om tillståndet har en inflammatorisk eller infektiös orsak, inte minst med hänsyn till lymfocytosen i cerebrospinalvätskan och att det i 25–40 procent av fallen finns anamnes på virala prodromala symtom med hosta, snuva, diarré eller generaliserad trötthet [1, 3]. Trots omfattande serologiska utredningar så finns det dock endast enstaka rapporter där man har kunnat isolera virus som skulle kunna vara orsakande. I ett fall kunde man isolera ECHO-virus 30 [6] och i ett annat fall hade man serologiska bevis på infektion med humant herpesvirus 6 [7].

De avbildningsfynd som har observerats i mindre studier av patienter med HaNDL pekar ändå på en migränös patofysiologi, även om den skulle kunna vara sekundär till inflammationen. Således har studier med SPECT (enfotonstomografi) visat på fokala eller utbredda områden av minskat blodflöde på den sida av hjärnan som överensstämmer med det neurologiska bortfallssymtomet [8–9]. Dessa förändringar av minskat blodflöde passar väl med teorin kring så kallad kortikal depressionsspridning (spreading depression), som man ser vid migrän. På motsvarande sätt har DT-perfusion visat på minskad och fördröjd blodtillförsel inom en hel hemisfär hos patienter med HaNDL [10], och MR-perfusionsviktade bilder har påvisat ensidig hypoperfusion [11]. Denna minskade perfusion har korrelerat med de neurologiska symtomen. Slutligen har transkraniell doppler visat på asymmetriska flödes hastigheter i arteria cerebri media [12], vilket liknar det som ses hos patienter med migrän [13].

Trots ovannämnda resultat är det många som anser att HaNDL ändå har en viral eller inflammatorisk etiologi, där ett viralt agens orsakar produktion av antikroppar riktade mot neuronala eller vaskulära antigener med en sekundär inflammation och en spridande depolariserande hämningsliknande mekanism (depressionsspridning) [3, 12, 14] som i sin tur orsakar huvudvärk och neurologiska symtom, alternativt att det rör sig om en primär inflammation av oklar orsak som sätter igång patofysiologin som liknar det man ser vid migrän med aura. Även om symtomen vid HaNDL kan likna familjär hemiplegisk migrän så har man med genetisk testning hos åtta patienter med HaNDL inte kunnat påvisa mutationer i CACNA1A-genen [15].

Kliniska symtom och tecken

HaNDL kännetecknas av episoder med intermittent, svår pulserande, smygande påkommen migränliknande huvudvärk, lymfatisk pleocytos i cerebrospinalvätskan och neurologiska bortfallssymtom, vanligen i form av hemimotorisk och/eller hemisensorisk påverkan, samt afasi. Visuella symtom är mindre vanliga, men kan inkludera försämrad syn, homonym hemianopsi och fotopsi (blixtrar av ljus) [1, 3]. Papillödem och förlamning i kranialnerv VI (nervus abducens), har också beskrivits [3]. Trots att det inte ingår i definitionen har många patienter ett övergående akut förvirringstillstånd [5, 16–17]. Detta förekom hos de flesta patienter i de beskrivna fallen.

De neurologiska bortfallssymtomen kvarstår i allmänhet mellan timmar upp till några dagar [3]. Ihåll-

FAKTA 2. Differentialdiagnoser för HaNDL

- CNS-infektioner (meningit, encefalit, neuroborrelios)
- CNS-inflammation (vaskulit, autoimmun encefalit, sarkoidos)
- Vaskulära tillstånd (stroke, sinustrombos, reversibelt vasokonstriktionssyndrom)
- Migrän

lande neurologiska symtom över tre dagar bör väcka misstankar om annan orsak. Även om HaNDL anses vara en monofasisk sjukdom så har de flesta patienter (cirka 75 procent) upprepade attacker av övergående huvudvärk och neurologiska symtom under veckor eller månader efter den inledande attacken [1]. Fem av våra sex patienter hade fler än en attack. De neurologiska bortfallssymtomen kan också variera från en attack till den nästa och avspeglar olika delar av hjärnan. I de två största beskrivna fallserierna låg fasen med akuta symtom på 14 och 21 dagar [1, 3]. Denna information stämmer med de fall som vi här rapporterar.

Lumbalpunktion

Den lymfatiske pleocytosen är en av de definierande faktorerna för HaNDL-diagnos [1, 3] (Fakta 1). Dessutom är öppningstrycket ofta förhöjt, och ökad proteinhalt är vanligt. I den största beskrivna serien, som omfattade 50 patienter, var medelantalet celler 199 celler/mm³ (intervall 10–760 celler/mm³) med en lymfatisk dominans hos alla patienter [3]. Bland våra patienter var medelantalet 178 monocyter/mm³ (intervall 18–263 monocyter/mm³). I ovannämnda serie såg man att proteinhalten i cerebrospinalvätskan var förhöjd hos 48 patienter (96 procent), med en genomsnittlig proteinhalt på 940 mg/l (intervall 200–2 500 mg/l). Hos 10 av 18 patienter (56 procent) där öppningstrycket mättes var det förhöjt och varierade mellan 18 och 37 cm H₂O. Glukoshalten i likvor var normal hos samtliga 50 patienter. Denna information stämmer med våra resultat. I den tidigare nämnda fallserien, som omfattade 50 patienter, var IgG i cerebrospinalvätskan ökad endast hos 4 av 20 patienter (20 procent) [3]. Intratekala oligoklonala band hittades inte hos någon av de 18 patienter som testades, inklusive de med förhöjda IgG-nivåer i cerebrospinalvätskan. Ingen av våra patienter hade förhöjda IgG-nivåer eller positiva oligoklonala band i cerebrospinalvätskan.

Hos de två patienter där vi analyserade neurofilament light (NFL) fanns en betydande förhöjning som indikerar akut neuroaxonal skada. Såvitt vi vet har detta fynd inte rapporterats tidigare. Nivåerna är dock inte så höga att de skulle vara tecken på mer omfattande skada, vilket också överensstämmer med tillståndets benigna kliniska långtidsprognos. Fyndet gör dock att man delvis kan ifrågasätta om tillståndet är lika godartat som man tidigare har ansett och motiverar mer grundliga undersökningar av neuronala skademarkörer.

Även om information om förloppet är begränsad så tyder data på att det tar några månader innan lymfocytosen försvinner. I en fallserie av åtta HaNDL-patienter som genomgick upprepade lumbalpunktioner hade alla patienterna fortfarande lymfocytär pleocy-

tos med cellantal från 25 till 67 celler/mm³ efter genomsnitt 99 dagar [18]. Detsamma gällde patienterna i fall 4 och 6, där upprepade lumbalpunktioner hade genomförts.

Neuroradiologi

Normala fynd med neuroradiologiska undersökningsmetoder såsom DT och MR är ett kriterium för HaNDL-diagnosen. Ospecifika avvikelser på DT/MR av hjärnan kan dock förekomma vid HaNDL [1, 3, 5]. Enstaka fall har också uppvisat leptomeningeal uppladdning [7, 19], vilket dock skulle kunna vara sekundärt till lumbalpunktion. Mer känsliga undersökningar avseende blodtillförsel med DT/MR-perfusionsundersökning kan visa på hemisfärisk eller fokal hypoperfusion, vilket korrelerar med de akuta neurologiska bortfallssymtomen [10, 11]. Vi såg inga perfusionsstörningar hos någon av våra patienter.

Elektroencefalografi

EEG gjord under den symtomatiska perioden är vanligtvis avvikande, med ensidigt förlängsammad rytm som motsvarar sidan som genererar de kliniska symtomen [1,3]. I den största EEG-serien med 42 patienter fanns tydliga EEG-avvikelser hos 30 personer (71 procent) [3]. EEG-förändringarna försvinner efter den symtomatiska perioden, och epileptiform aktivitet har ej rapporterats.

Differentialdiagnoser

Det är mycket viktigt att påpeka att HaNDL är en uteslutningsdiagnos. Det ingår i definitionen av HaNDL att bakterie-, virus- och svampodlingar och serologi är negativa i blod och cerebrospinalvätska [2].

Svår huvudvärk, särskilt hos patienter som saknar en tidigare anamnes på huvudvärk, i kombination med neurologiska symtom, påkallar en omfattande utredning för att utesluta andra orsaker (se Fakta 2). Det är inte minst viktigt att utesluta behandlingsbara tillstånd, såsom stroke, neuroborrelios, infektiös/autoimmun encefalit och vaskulit i centrala nervsystemet. Utöver detta har det visat sig att anti-N-metyl-

D-aspartat (NMDA)-receptorencefalit också kan debutera med symtom och fynd förenliga med HaNDL [20]. Det är därför viktigt med en fullständig utredning där MR av hjärnan, EEG, lumbalpunktion och ibland även DT-angiografi (möjligen även konventionell angiografi om DT-angiografi påvisar svårädiagnostiserade fynd) ingår innan HaNDL-diagnosen kan sättas. Ytterligare test för neuronala antikroppar är speciellt motiverat om det finns ett associerat ihållande förvirringstillstånd eller en beteendestörning. HaNDL kan också skiljas ifrån familjär eller sporadiska former av hemiplegisk migrän genom pleocytosen i likvor. I vissa fall kan reversibelt vasokonstriktionssyndrom (RCVS) vara en differentialdiagnos. RCVS kännetecknas dock av upprepade åsknallshuvudvärk och oftast bilaterala kärlförändringar - och viktigast gentemot HaNDL - ingen lymfocytos.

Behandling

Med tanke på tillståndets självbegränsande natur och den goda prognosen har tillståndet framför allt varit föremål för symtomatisk behandling av huvudvärken. Tillståndets troliga inflammatoriska natur gör dock att inflammationsdämpande behandling skulle kunna övervägas på teoretiska grunder, även om faktiska behandlingsdata saknas i dagsläget. Omvänt är det viktigt att känna till tillståndet för att avstå från onödig behandling. Det är också angeläget att informera om risken för återkommande huvudvärksattacker och övergående neurologiska symtom under de närmaste veckorna/månaderna. Varje attack kan dock behöva bedömas, inte minst om symtomatologin är anorlunda jämfört med tidigare attack. Är diagnosen fastställd och ytterligare attacker betar sig på samma sätt bör ytterligare utredningsinsatser begränsas. Om nya attacker däremot har en annan symtombild är det viktigt att överväga om förnyad utredning ska göras för att utesluta annan genes. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: Läkartidningen. 2018;115:EWPH

REFERENSER

- Berg MJ, Williams LS. The transient syndrome of headache with neurologic deficits and CSF lymphocytosis. *Neurology*. 1995;45(9):1648-54.
- 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.
- Gómez-Aranda F, Cañadillas F, Martí-Massó JF, et al. Pseudomigraine with temporary neurological symptoms and lymphocytic pleocytosis. A report of 50 cases. *Brain*. 1997;120(Pt 7):1105-13.
- Filina T, Feja KN, Tolan RW Jr. An adolescent with pseudomigraine, transient headache, neurological deficits, and lymphocytic pleocytosis (HaNDL Syndrome): case report and review of the literature. *Clin Pediatr (Phila)*. 2013;52(6):496-502.
- Walter CT, Grogan WA. Migraine with tardy pleocytosis. *Neurology*. 1986;36(5):733.
- Castels-van Daele M, Standaert L, Boel M, et al. Basilar migraine and viral meningitis. *Lancet*. 1981;1(8234):1366.
- Emond H, Schnorf H, Poloni C, et al. Syndrome of transient headache and neurological deficits with CSF lymphocytosis (HaNDL) associated with recent human herpesvirus-6 infection. *Cephalalgia*. 2009;29(4):487-91.
- Caminero AB, Pareja JA, Arpa J, et al. Migrainous syndrome with CSF pleocytosis. *SPECT findings*. *Headache*. 1997;37(8):511-5.
- 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.
- Petersen JA, Aviv RI, Black SE, et al. Global hemispheric CT hypoperfusion may differentiate headache with associated neurological deficits and lymphocytosis from acute stroke. *Stroke*. 2008;39(2):492-3.
- Yilmaz A, Kaleagasi H, Dogu O, et al. Abnormal MRI in a patient with »headache with neurological deficits and CSF lymphocytosis (HaNDL)«. *Cephalalgia*. 2010;30(5):615-9.
- Kappler J, Mohr S, Steinmetz H. Cerebral vasomotor changes in the transient syndrome of headache with neurological deficits and CSF lymphocytosis (HaNDL). *Headache*. 1997;37(8):516-8.
- Totaro R, De Matteis G, Marini C, et al. Cerebral blood flow in migraine with aura: a transcranial Doppler sonography study. *Headache*. 1992;32(9):446-51.
- Pascual J, Valle N. Pseudomigraine with lymphocytic pleocytosis. *Curr Pain Headache Rep*. 2003;7(3):224-8.
- Chapman KM, Szczygalski BI, Toth C, 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.
- Parissis D, Ioannidis P, Balamoutos G, et al. Confusional state in the syndrome of HaNDL. *Headache*. 2011;51(8):1285-8.
- Giorgetti A, Mariani G, Patrino GM, et al. The transient syndrome of headache with neurological deficits, cerebrospinal fluid pleocytosis and acute confusional state: a case report. *J Headache Pain*. 2005;6(6):476.
- Toth CC. Persistent cerebrospinal fluid abnormalities in the syndrome of headache, neurological deficit, and cerebrospinal fluid lymphocytosis despite resolution of clinical symptomatology. *Headache*. 2002;42(10):1038-43.
- Gonçalves D, Meireles J, Rocha R, et al. Syndrome of transient headache and neurological deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL): a pediatric case report. *J Child Neurol*. 2013;28(12):1661-3.
- Finke C, Mengel A, Prüss H, et al. Anti-NMDAR encephalitis mimicking HaNDL syndrome. *Cephalalgia*. 2014;34(12):1012-4.

SUMMARY

The syndrome of transient headache and neurologic deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL) is a self-limited disorder with an unknown pathogenesis, characterized by one or more transient episodes of severe headache accompanied with neurologic deficits, and lymphocytic pleocytosis in the cerebrospinal fluid (CSF). Despite being uncommon and benign it is important for clinicians to identify and differentiate HaNDL from other potentially fatal neurologic disorders. We present six HaNDL patients from our institution. All had a relatively typical course with repeated migraine-like headaches accompanied by various transient neurologic deficits and a mean CSF lymphocytic pleocytosis of 178 cells/mm³. Most of the patients were disorientated during the attacks, which has been described previously. When neurofilament light in CSF was measured, there was a substantial increase of this marker which normalized after several months, suggesting certain nerve damage.