

Reversibelt cerebralt vasokonstriktionssyndrom

Akut huvudvärk som kan kompliceras av stroke och epileptiska anfall



BENGT EDVARDSSON, biträdande överläkare, neurologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund
bengt.edvardsson@med.lu.se
STAFFAN PERSSON, överläkare,

neurologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund; geriatrik- och rehabiliteringskliniken, neurologmottagningen, Lasarettet, Ystad

Reversibelt cerebralt vasokonstriktionssyndrom är ett tillstånd som man kan råka på inom flera olika specialiteter. Symtomen är plötslig åskknallshuvudvärk med eller utan fokala neurologiska bortfall sekundärt till vasokonstriktion av stora och medelstora kärl i circulus Willisii och dess grenar [1, 2]. Syndromet beskrevs först av Call och Fleming år 1988 och har också kallats för Call–Flemings syndrom. Andra namn är tex benign angiopathy of the central nervous system, postpartum angiopathy, migraine angiitis/migrainous vasospasm och thunderclap headache with reversible vasospasm. I originalartikeln beskrevs fyra patienter med vad som uppfattades vara en reversibel form av cerebral vasokonstriktion utan uppenbar orsak. Därefter har ett flertal rapporter publicerats, och tillståndet har haft många olika benämningar. Calabrese med flera föreslog benämningen reversibelt cerebralt vasokonstriktionssyndrom år 2007, som är den benämning som numera används [1–3].

Patienter med syndromet har genom åren träffat företrädare för olika specialiteter (neurologer, neurokirurger, akutläkare, internister, intensivvårdsläkare, obstetriker och reumatologer) som inte känner igen sjukdomen. Differentialdiagnoserna är många, och ibland ställs olika diagnoser av kliniker och av radiologen, vilket medför att diagnosen förblir oklar [1–3]. Tillståndet är kliniskt viktigt att känna till då det drabbar yngre personer och kan följas av bestående funktionsnedsättning. Målet med denna artikel är att uppmärksamma syndromet och dess typiska bild. Förloppet, diagnosen och behandlingen illustreras med ett patientfall, följt av en diskussion.

FALLET

En tidigare frisk 58-årig kvinna sökte på grund av plötsligt insättande, svår huvudvärk som kom när hon vilade. Smärtan var lokaliserad i bakhuvudet, beskrevs som en explosion, nådde sin maximala intensitet inom <1 minut och varade i ca 3 timmar. Patienten hade upplevt liknande huvudvärksattacker under två dagar före ankomsten till sjukhuset. Inga andra symtom hade noterats. Vid ankomsten hade huvudvärken lindrats.

I anamnesen fanns ingen tidigare huvudvärk, stroke eller migrän, och också släktanamnesen var negativ för nämnda sjukdomar. Patienten rökte inte, använde inga utskrivna läkemedel, inga receptfria medel, ingen alkohol och inga droger. Hon förnekade symtom såsom hudutslag, nattliga svettningar, ledvärk och nedstämdhet. Allmäntillståndet var i viss mån påverkat, och hon var ljuskänslig. Psykiskt och neurologiskt

status var normalt. Blodtrycket var lätt förhöjt (150/100 mm Hg). EKG var normalt.

Åskknallshuvudvärk diagnostiserades. Akut datortomografi (DT) av hjärnan 7 timmar efter huvudvärksdebuten var normal (Figur 1). Patienten lades in och lumbalpunkterades 12 timmar efter debut. Likvorundersökning med tryckmätning visade normalt fynd. Laboratorieutredning inkluderande SR och CRP var normal. Ögonkonsult fann inga tecken på vaskulit, hypertoni eller inflammation. DT hjärna med arteriell och venös angiografi på andra dagen visade inga tecken på arteriellt aneurysm, venös sinustrombos, cervikal/intrakraniell dissektion, vasospasm som vid reversibelt cerebralt vasokonstriktionssyndrom, cerebral infarkt eller några andra orsaker till åskknallshuvudvärk.

Patienten kunde inte skrivas ut på grund av tilltagande huvudvärk med illamående, ljus- och ljudkänslighet och kräkningar. Hon drabbades av ytterligare episoder av åskknallshuvudvärk de kommande dagarna som krävde morfinanalgetika.

Dag 4 utfördes på grund av allmänpåverkan en magnetresonanstomografi (MRT) av hjärnan för att utesluta intrakraniell hypotension och ischemi/blödning. Patienten uppgav då också diskret kraftnedsättning i vänster arm/hand. Undersökningen visade en icke-kontrastuppladdande intracerebral blödning temporoparietalt på höger sida, som mätte 8×3×2,5 cm (Figur 2). Förnyad DT-angiografi samma dag visade tillkomst av kaliberväxlingar inom åtskilliga av a cerebri medias temporoparietala grenar på höger sida förenliga med vasospasm (Figur 3).

Konventionell cerebral angiografi dagen efter med frågeställningen kärlspasm som vid reversibelt cerebralt vasokonstriktionssyndrom visade höggradiga segmentella kaliber-

■ sammanfattat

Reversibelt cerebralt vasokonstriktionssyndrom är ett tillstånd med akut huvudvärksdebut som kan kompliceras av stroke, epileptiska anfall och i sällsynta fall leda till döden.

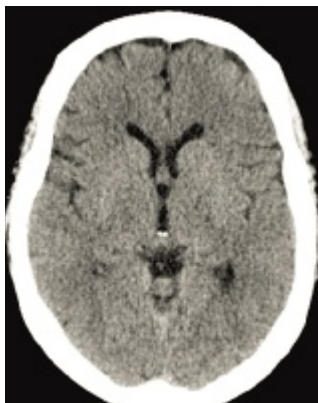
Tillståndet är sannolikt underdiagnostiserat. Attacker av åskknallshuvudvärk, som återkommer varje dag under en tidsperiod av 1–4 veckor, är typiskt.

Diagnosen kräver angiografiska förändringar med arteriell konstriktion och dilatation av cerebrala artärer

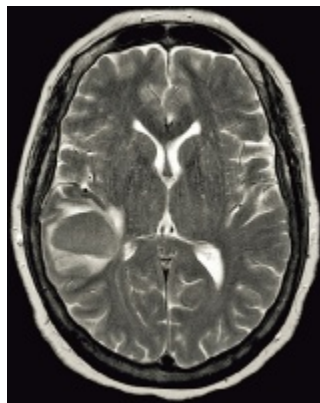
(»string of beads«) och komplett normalisering vid upprepad angiografi efter 12 veckor.

Utredning sker med DT-, MR- eller kateterburen angiografi. **Differentialdiagnoserna** är framför allt primär CNS-vaskulit, aneurysmbetingad subarahnoidalblödning och andra orsaker till åskknallshuvudvärk.

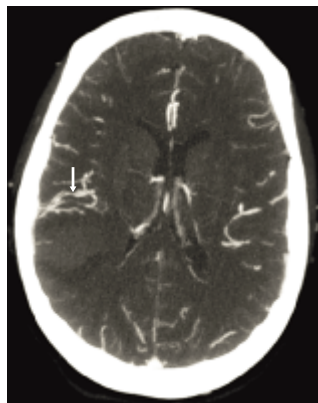
Ökad kunskap om syndromet behövs generellt hos läkare och framför allt hos strokeläkare.



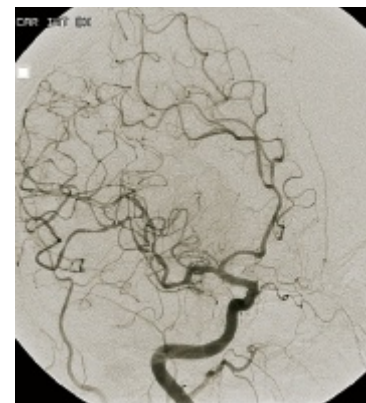
Figur 1. DT hjärna dag 1, sju timmar efter debut av akut huvudvärk, visar normala förhållanden.



Figur 2. MRT hjärna, T2-viktade bilder, dag 4 visar en icke-kontrastuppladdande intracerebral blödning temporoparietalt på höger sida som mäter 8 x 3 x 2,5 cm.



Figur 3. DT-angiografi dag 4 visar kaliberväxlingar inom åtskilliga av a cerebri medias temporoparietala grenar på höger sida (pil).



Figur 4. Konventionell cerebral angiografi dag 5 visar höggradiga segmentella kaliberväxlingar/stenoser inom a cerebri anterior och a cerebri media på höger sida. Kaliberväxlingarna är i huvudsak belägna distalt om M2- och A2-segmenten och engagerar både frontala, parietala, occipitala och temporala regioner.

växlingar/stenoser inom a cerebri anterior och a cerebri media på höger sida. Kaliberväxlingarna var i huvudsak belägna distalt om M2- och A2-segmenten och engagerade både frontala, parietala, occipitala och temporala regioner (Figur 4). Annan genes, som vaskulit, kunde dock inte uteslutas.

Diagnosen intracerebral blödning till följd av reversibelt cerebralt vasokonstriktionssyndrom övervägdes då det inte fanns några andra hållpunkter för cerebral vaskulit.

Kalciumantagonisten nimodipin 60 mg x 6 i 7–14 dagar sattes in på femte dagen för att behandla kärlspasmen. Åskknallshuvudvärken försvann på tionde dagen, och patienten kunde skrivas ut till rehabilitering. Ny DT-angiografi efter 12 veckor visade normalisering av de intracerebrala artärerna. Patienten mår för närvarande bra fränsett lättare spatiala problem och uppmärksamhetsproblem. Hon har inte upplevt någon ny åskknallshuvudvärk sedan utskrivningen. Någon orsak till hennes reversibla cerebrala vasokonstriktionssyndrom har inte framkommit.

DISKUSSION

Epidemiologi

Incidensen av reversibelt cerebralt vasokonstriktionssyndrom är ökande. Syndromet har rapporterats hos patienter i åldern 13–70 år, och medelåldern vid debuten är 45 år. Det finns en övervikt för kvinnor jämfört med män i förhållandet 2:1–10:1. Tillståndet är trots dess sällsynthet sannolikt underdiagnostiserat, speciellt gäller det den rena huvudvärksformen. Det har publicerats endast tre patientserier med mer än tio patienter i varje serie [1, 2].

Patofysiologi

Genesen är okänd liksom det exakta patofysiologiska förloppet. Det sympatiska nervsystemet kan spela en viktig roll i patofysiologin vid reversibelt cerebralt vasokonstriktionssyndrom. De proximala delarna av de stora intrakraniella artärerna är innerverade av neuropeptid Y- och noradrenalin-innehållande sympatiska afferenter som modulerar vaskulär tonus. Ett förhöjt svar på endogent cirkulerande katekolaminer eller onormal urladdning av sympatiska afferenter (autonom dysreflexi) kan orsaka en övergående störning av kon-

trollen av cerebral kärltonus, vilket leder till segmentell och multifokal arteriell vasokonstriktion [3–6]. Denna teori stöds kliniskt av förekomsten av reversibelt cerebralt vasokonstriktionssyndrom vid feokromocytom, preeklampsi/eklampsi och sympatomimetikaintag/intoxikation.

Tillståndet uppvisar också komorbiditet med hypertensiv encefalopati och reversibelt posteriort leukoencefalopatisyndrom [7], där den bakomliggande störningen också kan vara en abnorm sympatiskt arteriell tonus [5]. Störningen kan vara spontan (idiopatiskt reversibelt cerebralt vasokonstriktionssyndrom) eller sekundär till exponering för vasoaktiva serotonerga/sympatomimetiska substanser eller graviditet/puerperium. De sekundära formerna förekommer i 25–60 procent av fallen.

Flera olika substanser har beskrivits som orsak, såsom SSRI-preparat, sumatriptan, sympatomimetika (tex näsdrop-par), bantningspiller, örtmediciner och illegala droger som cannabis, LSD, kokain, amfetamin och ecstasy [1–3]. Reversibelt cerebralt vasokonstriktionssyndrom som startar i anknytning till graviditet/puerperium inträffar i två tredjedelar av fallen under den första veckan efter förlossningen, vanligtvis efter en normal graviditet. I 50–70 procent av fallen är syndromet då förenat med intag av kärlsammansdragande läkemedel, såsom ergotpreparat [1, 8].

Flera andra olika orsaker har rapporterats kunna orsaka tillståndet, tex icke-rupturerade sackulära cerebrala aneurysm, porfyri, hyperkalcemi, skallskada, neurokirurgiska ingrepp, bronkialkarcinoid och karotisendarterektomi [1–3]. Tidsförloppet vid reversibelt cerebralt vasokonstriktionssyndrom pekar mot en dynamisk process, som startar med en störning av cerebral kärltonus bland små distala artärer och sedan sprider sig centralt till större artärer. Det finns ett typiskt monofasiskt förlopp, med plötslig debut, återkommande åskknallshuvudvärk och i regel inga nya händelser efter en månad [1, 2].

Klinik

Den kliniska bilden kännetecknas av åskknallshuvudvärk, som är en svår, plötslig huvudvärk som når sitt maximum inom 1 minut och liknar den huvudvärk som ses vid subaraknoidalblödning. Detta kan vara det enda symtomet och

förekommer i upp till 75 procent av fallen. Flera attacker av åskknallshuvudvärk, som återkommer varje dag under en tidsperiod av 1–4 veckor, är typiskt.

Den fysikaliska och neurologiska undersökningen är i regel normal. Huvudvärken är oftast bilateral, svår och för det mesta förenad med illamående, kräkningar och ljus- och ljudkänslighet. Migränpatienter kan i regel särskilja episoderna från sin vanliga migrän. Den svåra smärtan varar vanligen mellan 1 och 3 timmar men kan vara i dagar. Cirka hälften av patienterna har en kontinuerlig, lindrig bakgrundshuvudvärk.

Omkring 80 procent av patienterna beskriver en utlösande faktor, såsom sexuell aktivitet, fysisk ansträngning, hosta, nysning eller bad/duschning [1–3]. Förekomsten av andra fynd eller symtom varierar mellan 9 och 63 procent i studier. Kortikal subaraknoidalblödning (22 procent), intracerebrala hematom, epileptiska anfall (3 procent) och reversibelt posterior leukoencefalopatisyndrom (9 procent) är tidiga komplikationer som förekommer främst inom den första veckan. Transitoriska ischemiska attacker (16 procent) och hjärnfark (4 procent) förekommer betydligt senare än hemorragiska stroke, framför allt under den andra veckan [1, 2].

Intracerebrala blödningar förekommer i 6 procent av fallen [2]. Hematomen kan vara enstaka eller multipla, kortikala eller djupa och av varierande storlek [1, 2]. Blödning är inte ovanlig vid cerebral vaskulit, men rapporterna vid reversibelt cerebralt vasokonstriktionssyndrom är relativt få [9]. Call och Fleming redovisade ingen blödning i sin originalrapport från 1988 [10]. I en serie med 16 patienter uppvisade endast två intracerebrala hematom [11]. En stor studie beskrev 67 patienter med reversibelt cerebralt vasokonstriktionssyndrom i vilken fyra patienter hade intracerebralt hematom [2]. I en genomgång av 56 patienter med åskknallshuvudvärk uppvisade 22 vasokonstriktion vid MR-angiografi. Ingen hade intracerebral blödning, men fyra hade ischemiska förändringar [12]. Singhal rapporterade inget intracerebralt hematom i sin serie med reversibelt cerebralt vasokonstriktionssyndrom/postpartumangiopati [7].

Diagnostik

Kliniskt bör reversibelt cerebralt vasokonstriktionssyndrom övervägas hos patienter som söker med en akut insättande svår huvudvärk, med eller utan neurologiska symtom eller fynd och utan tecken på aneurysmbetingad subaraknoidalblödning. Syndromet bör också tas med i beräkningen hos patienter med stroke av okänd genes, särskilt bland dem med akut huvudvärksdebut och symmetriska infarkter i hjärnan eller ödem [3].

Den inledande undersökningen bör omfatta blodprov inklusive SR och CRP och kraniell DT utan kontrast för att utesluta subaraknoidalblödning, intra- eller extracerebral blödning, cerebral infarkt, hydrocefalus, tumör, jättecellsariterit och sinuit. Om resultatet av DT är negativt för blödning bör likvorundersökning utföras för att utesluta »DT-negativ« subaraknoidalblödning och infektion/inflammation. Röntgenundersökning är oftast normal liksom likvorundersökning. Om likvorfynden är normala bör ytterligare utredning initieras med olika DT- och MRT-tekniker. Andra orsaker till åskknallshuvudvärk bör också uteslutas (cerebral venös sinus-trombos, hypofysapoplexi, cervikal/intrakraniell arteriell dissektion, intrakraniell hypotension och icke-rupturerade aneurysm) [1, 2, 4, 13, 14].

Resultatet av MRT är initialt ofta normalt vid reversibelt cerebralt vasokonstriktionssyndrom men kan visa tecken på hjärninfarkt, särskilt i arteriella gränzoner, en bild som vid

reversibelt posterior leukoencefalopatisyndrom och små icke-aneurysmorsakade kortikala subaraknoidalblödningar [1–3]. MR- eller DT-angiografi av hjärnans artärer är förstahandsundersökningar för att bedöma om tillståndet föreligger och har ca 80 procents sensitivitet i serier, men kateterburen angiografi är fortfarande den etablerade standardundersökningen med per definition 100 procents sensitivitet [1, 2].

Den första angiografien, oavsett typ, kan vara normal om den utförs tidigt i förloppet. I dessa fall kan en ny undersökning några dagar senare vara diagnostisk. De karakteristiska fynden vid reversibelt cerebralt vasokonstriktionssyndrom är områden med omväxlande arteriell konstriktion och dilatation i både främre och bakre cirkulationen (»string of beads«). Transkraniell doppler kan användas för att följa utvecklingen av vasokonstriktionen genom mätning av den cerebrala flödes hastigheten. Den slutgiltiga diagnosen ställs när en uppföljande arteriell angiografi visar normalisering efter 12 veckor [1, 2].

Differentialdiagnostik

Reversibelt cerebralt vasokonstriktionssyndrom måste skiljas från cerebral vaskulit. Angiografiskt kan tillstånden vara identiska. Att differentiera är avgörande eftersom de kräver olika utredning och behandling. Klinisk presentation, MRT, likvorundersökning och laboratorieresultat kan användas som särskiljande underlag [3]. Det är också viktigt att skilja en aneurysmbetingad subaraknoidalblödning från en subaraknoidalblödning orsakad av reversibelt cerebralt vasokonstriktionssyndrom. Den kliniska bilden med åskknallshuvudvärk och den radiologiska bilden med vasospasm vid båda tillstånden kan ge diagnostiska svårigheter, men typiska fynd på angiografien är särskiljande [1–3, 15].

Behandling

Det finns få belägg för någon effektiv behandling vid reversibelt cerebralt vasokonstriktionssyndrom. Kalciumantagonister, såsom nimodipin, har använts empiriskt. Nimodipin kan ges intravenöst under några dagar i samma doser som för aneurysmorsakad subaraknoidalblödning (1–2 mg/kg/timme med övervakning av blodtryck) eller peroralt 60 mg var 4:e till var 8:e timme under 4–12 veckor. Effekten av terapin på olika symtom och komplikationer är oklar. Åskknallshuvudvärken tycks upphöra inom 48–72 timmar, men transitoriska ischemiska attacker eller hjärninfarkter har rapporterats hos patienter som behandlats i flera dagar [1, 2]. Intraarteriell tillförsel av nimodipin har rapporterats vara använd i analogi med intraarteriell nimodipinbehandling av refraktär cerebral vasospasm efter aneurysmorsakad subaraknoidalblödning [16]. Slutsatsen i rapporten var att intraarteriell tillförsel bör övervägas i terapiresistenta fall – men bara som akutbehandling.

Prognos

Prognosen är avhängig av strokefrekvensen [1, 2, 12, 17]. Ett fåtal fall med dödlig utgång har också beskrivits [1, 8]. I efterföljande rapporter cirka en tredjedel av patienterna lätt huvudvärk, ofta med trötthet, och en del utvecklar depression [1]. Återfall har rapporterats men är sällsynta. Många patienter tillfrisknar helt.

»Reversibelt cerebralt vasokonstriktionssyndrom måste skiljas från cerebral vaskulit. Angiografiskt kan tillstånden vara identiska.«

SLUTSATS

Reversibelt cerebralt vasokonstriktionssyndrom kan kompliceras av stroke och epileptiska anfall. Tillståndet bör alltid beaktas i utredningar av stroke, framför allt när det gäller yngre kvinnor med akut huvudvärksdebut. En tidig och korrekt diagnos är viktig för att ge rätt behandling. Eftersom sjukdomen inte är vanlig och differentialdiagnoserna är många är syndromet sannolikt underdiagnostiserat. Ökad kunskap behövs generellt hos läkare, framför allt hos stroke-läkare.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Ducros A, Boussier MG. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Pract Neurol*. 2009;9(5):256-67.
2. Ducros A, Boukobza M, Porcher R, Sarov M, Valade D, Boussier MG. The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A prospective series of 67 patients. *Brain*. 2007;130(Pt 12):3091-101.
3. Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ, Singhal AB. Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Intern Med*. 2007;146(1):34-44.
4. Schwedt TJ, Matharu MS, Dodick DW. Thunderclap headache. *Lancet Neurol*. 2006;5(7):621-31.
5. Dodick DW. Thunderclap headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(1):6-11.
6. Edvardsson B, Persson S. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome associated with autonomic dysreflexia. *J Headache Pain*. 2010;11(3):277-80.
7. Singhal AB. Postpartum angiopathy with reversible posterior leukoencephalopathy. *Arch Neurol*. 2004;61(3):411-16.
8. Williams TL, Lukovits TG, Harris BT, Harker Rhodes C. A fatal case of postpartum cerebral angiopathy with literature review. *Arch Gynecol Obstet*. 2007;275(1):67-77.
9. Santos E, Zhang Y, Wilkins A, Renowden S, Scolding N. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome presenting with haemorrhage. *J Neurol Sci*. 2009;276(1-2):189-92.
10. Call GK, Fleming MC, Sealfon S, Levine H, Kistler JP, Fisher CM. Reversible cerebral segmental vasoconstriction. *Stroke*. 1988;19(9):1159-70.
11. Hajj-Ali RA, Furlan A, Abou-Chebel A, Calabrese LH. Benign angiopathy of the central nervous system: cohort of 16 patients with clinical course and long-term follow-up. *Arthritis Rheum*. 2002;47(6):662-9.
12. Chen SP, Fuh JL, Lirng JF, Chang FC, Wang SJ. Recurrent primary thunderclap headache and benign CNS angiopathy: spectra of the same disorder? *Neurology*. 2006;67(12):2164-69.
13. Arnold M, Camus-Jacqmin M, Stapf C, Ducros A, Viswanathan A, Berthet K, et al. Postpartum cervicocephalic artery dissection. *Stroke*. 2008;39(8):2377-9.
14. Edvardsson BA, Persson S. Cerebral infarct presenting with thunderclap headache. *J Headache Pain*. 2009;10(3):207-9.
15. Spitzer C, Mull M, Rohde V, Kosinski CM. Non-traumatic cortical subarachnoid haemorrhage: diagnostic work-up and aetiological background. *Neuroradiology*. 2005;47(7):525-31.
16. Elstner M, Linn J, Müller-Schunk S, Straube A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a complicated clinical course treated with intra-arterial application of nimodipine. *Cephalalgia*. 2009;29(6):677-82.
17. 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(6):751-7.