

类脑卒中起病的偏瘫型偏头痛 1 例报告 并文献复习

景文君¹, 刘华坤², 郭智鹏¹

摘要: 偏瘫型偏头痛(HM)是先兆性偏头痛的一种特殊亚型,发病率低,临床症状多样,诊断较为困难。本文报道 1 例以偏瘫起病的 HM 患者,该患者发病时间长、病情危重,并伴有顽固性癫痫发作,结合文献复习,以帮助提高临床医生对 HM 的认识。

关键词: 偏头痛; 先兆偏头痛; 脑卒中; 癫痫

中图分类号:R747.2 **文献标识码:**A

Hemiplegic migraine with stroke-like onset: A case report and literature review JING Wenjun, LIU Huakun, GUO Zhipeng. (Jining Medical College, Jining 272067, China)

Abstract: Hemiplegic migraine (HM) is a specific subtype of migraine with aura and is difficult to diagnose due to its low incidence rate and diverse clinical symptoms. This article reports a case of HM with hemiplegia as the initial presentation. This patient had a long course of disease and critical conditions and was comorbid with intractable epileptic seizures. A literature review is performed to improve the understanding of this disease among clinicians.

Key words: Migraine; Migraine with aura; Stroke; Epilepsy

脑卒中和偏头痛是 2 类普遍的神经血管疾病,给患者和社会带来了严重的困扰和巨大的经济负担^[1]。虽然偏头痛通常被认为是一种良性疾病,但某些亚型具有类似脑卒中的临床表现,可能导致残疾,损害人们的生活质量,例如偏瘫型偏头痛(hemiplegic migraine, HM),与遗传有关^[2]。研究表明,偏头痛与脑卒中之间存在关联,但其关联的确切机制尚不清楚^[3]。HM 是先兆偏头痛的一种亚型,是一种罕见的单基因常染色体显性遗传的有先兆偏头痛,患病率约为 0.01%^[4]。HM 的发作症状通常是一侧肢体的无力,类似于脑卒中,因为脑卒中可表现为头痛,甚至伴有偏头痛样特征,无法及时正确诊断。HM 大多是经过排除后得到的诊断,因为没有特异性的诊断标志物,基因检测使用并不广泛,极易耽误治疗。本文通过报道 1 例以偏瘫起病的危重 HM 患者的临床资料,根据该病例的发病过程,并结合文献复习为临床医生提供借鉴。

1 临床资料

患者,女,12 岁。主因“左侧肢体无力、头痛、发热 1 d”于 2023 年 2 月 19 日收住济宁市第一人民医院神经内科。患者于 1 d 前出现左侧肢体无力,持续性,伴头痛,以右侧为主,伴有发热,最高体温 39.0 °C,伴恶心、呕吐,呕吐物为非咖啡色样胃内容

物。既往有类似发热、惊吓后左侧肢体无力病史。家属诉幼时疑是发热后智力较同龄人低。患者母亲有头痛病史,余未见特殊。

入院查体体温 38.6 °C,心率 81 次/min,呼吸 18 次/min,血压 93/54 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa),神志清,精神差,心、肺、腹部无异常。神经系统查体:双侧眼球向右不完全凝视,未见眼球震颤,左侧肢体上肢肌力 0 级,下肢肌力 III 级,右侧肢体肌力 V 级,感觉、共济查体不配合,左侧病理征阳性。颈部抵抗。余未见特殊。入院诊断“脑血管病待排、中枢神经系统感染待排”。

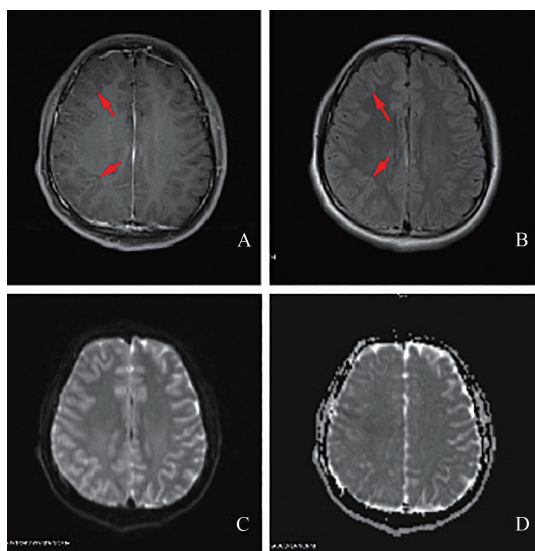
实验室检查:白细胞 $6.6 \times 10^9/L$ ($4 \times 10^9/L \sim 10 \times 10^9/L$), 红细胞沉降率 13 mm/h (0~20 mm/h), 降钙素原 0.03 ng/ml (0~0.05 ng/ml), 尿常规、粪常规、血生化、血凝五项、心梗五联、血气分析、血乳酸、类风湿因子(RF)、布氏杆菌凝集试验等无明显异常。抗中性粒细胞抗体测定、抗核抗体定性测定、抗核抗体谱、结核 DNA 未见异常。入院头部 MRI 提示右侧皮质肿胀(见图 1)。

收稿日期:2025-01-30;修订日期:2025-04-14

基金项目:山东省医药卫生科技面上项目(202303070266)

作者单位:(1. 济宁医学院,山东 济宁 272067;2. 济宁市第一人民医院神经内科,山东 济宁 272011)

通信作者:刘华坤,E-mail:woshiliuhuakun@163.com



A、B: T₁加权序列、T₂ FLAIR可见右侧皮质肿胀(红色箭头),相应脑沟变浅;C、D: DWI、ADC序列未见明显弥散受限高信号。

图1 患者入院头部MRI

诊疗过程:患者入院后左侧肢体无力未见好转,伴发热,体温波动在37~38.6℃,伴头痛,给予更昔洛韦抗病毒、甘露醇降低颅内压、氟桂利嗪缓解头痛、甲泼尼龙抗炎治疗、头孢曲松抗炎及其他对症治疗。入院2 d完善腰椎穿刺,脑脊液常规及生化、自身免疫性脑炎抗体均未见异常,遂停用“更昔洛韦”,于1周后体温基本稳定,波动在36~37℃。患者于发病后7 d出现癫痫发作,具体表现为双眼向左凝视,呼叫无反应,牙关紧闭,嘴角抽动,口吐白沫,颈项强直,右侧肢体肌张力增高,伴呕吐,口服抗癫痫药物(左乙拉西坦片0.5 g 2次/d和丙戊酸钠缓释片0.5 g 2次/d)后症状未缓解,进入癫痫持续状态。立即给予气管插管辅助通气、持续咪达唑仑静脉泵入控制癫痫发作。患者发病11 d症状相对平稳,未再抽搐,拔除气管插管,神经系统查体:言语欠清晰,左上肢肌力Ⅲ级,左下肢Ⅲ级,右侧肢体肌力Ⅳ级,左侧病理征阳性。为明确诊断,完善全外显子组测序检测,提示ATP1A2基因(p. Glu1000Lys)存在杂合错义突变,被归类为可能致病性基因(PS2+PM1+PM2_Supporting+PP2+PP3),考虑“偏瘫型偏头痛”。

患者2023年3月23日来济宁市第一人民医院复诊,言语流利,左下肢肌力V级,病理征阴性。考虑“偏瘫型偏头痛、癫痫”,继续口服“托吡酯片

25 mg 2次/d、左乙拉西坦片左0.5 g 2次/d”。患者2024年1月26日再次复诊,神志清、精神可、无头痛及肢体活动不灵。

2 讨论

HM是先兆性偏头痛的一种特殊亚型,根据2022年中国偏头痛诊治指南,HM的诊断标准如下:(1)先兆症状:完全可逆的肢体无力、视觉、感觉、言语或语言、脑干、视网膜等症状中的至少1种。(2)至少满足下列6项特征中的3项:至少有1个先兆症状持续超过5 min;2个或更多的症状连续发生;每个先兆症状持续5~60 min;至少有1个先兆症状是单侧性;至少有1个先兆症状是阳性的;与先兆伴发或在先兆出现60 min内出现头痛。(3)A、B至少有2次发作。(4)不能用国际头痛疾病分类(ICHD-3)中的其他诊断更好的解释。患者随诊时肌力基本恢复,具有可逆的肢体无力、言语症状,符合HM的诊断标准^[5]。本例患者入院诊断“脑血管病待排、中枢神经系统感染待排”,但脑脊液检查及头部MRI并不支持上述诊断。根据全外显子组测序检测结果提示ATP1A2基因(p. Glu1000Lys)存在杂合错义突变,提示“HM”。偏头痛患者的先兆期通常表现为视觉先兆、感觉先兆、语言先兆及其他神经系统症状,而HM的先兆表现通常是运动先兆,即肢体力量减弱,伴其他先兆症状^[5]。先兆期通常<72 h,而本例患者病程长达1个月,比较罕见。HM根据有无至少有1个一级亲属有相同的发作,区分家族性偏瘫性偏头痛(familial hemiplegic migraine, FHM)和散发性偏瘫性偏头痛(paradic hemiplegic migraine, SHM)^[5]。

目前根据不同的基因突变可将家族性偏瘫型偏头痛分为3个亚型: CACNA1A基因突变影响钙通道功能,导致FHM1型(FHM1);ATP1A2基因突变干扰Na/K-ATP酶功能,导致FHM2型(FHM2);SCN1A基因突变影响钠通道与FHM3型(FHM3)相关,此外,可能还存在其他尚未被完全确定的基因型,如PPRT2^[6,7]。这些基因突变导致的离子通道功能异常,可能是HM发病的主要原因。本病例全外显子组测序检测,提示ATP1A2基因(p. Glu1000Lys)存在杂合错义突变,被

归类为疑似致病性基因,但追问家族史,患者为领养儿童,无法进行家族谱系分析,暂无法诊断“FHM”。

与无偏头痛患者相比, HM 的脑卒中风险会增加^[1],其之间的病理生理机制仍然有待研究。目前已经提出了几种解释偏头痛缺血性梗死的机制,例如皮质扩散性抑制(cortical spread depression, CSD)、脑血流量(cerebral blood flow, CBF)长期或严重减少、组织对代谢供需错配的敏感性增加、内皮功能障碍、炎症因子、血管因素、遗传、凝血因子障碍、血小板聚集等^[8]。

CSD 是一种强烈的神经元和神经胶质细胞去极化波,以缓慢的速率扩散到皮质表面,伴随着出现一阵短暂的、广泛的脑组织充血以及血流量减少,持续约 1~2 h,从而导致相对脑血流量减少^[9]。但这些血流量的减少不足以导致脑梗死,因此组织本身应该存在代谢的损伤和遗传易感性^[8]。CSD 不仅通过触发三叉神经血管系统激活释放血管活性神经肽降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)等一系列介质引起头痛,还引起一系列神经系统症状,如视觉障碍、感觉异常和肢体无力等,被认为是 HM 发作的重要机制之一^[10,11]。

既往有论文报道,发现 HM 患者的头部 MRI 的流体衰减反转恢复(FLAIR)图像上提示皮质肿胀,作者认为可能受影响区域内血脑屏障的改变和血管源性水肿,导致 FLAIR 高信号^[12],本例患者 T₁加权、FLAIR 图像(见图 1A、B)可见右侧皮质肿胀,可能与该机制有关,且多个序列异常,可能与起病较重有关。同时 MRI 能排除其他可能导致类似症状的疾病,如脑卒中、脑肿瘤或感染,从而提高诊断的准确性。本研究患者病程长达 1 月,病程中出现癫痫等神经系统症状。既往研究 7% 的 HM 会发展为癫痫^[2],但癫痫发作通常不会与偏头痛发作一起出现,因为“阈值现象”,即完全或没有触发过度兴奋性和同步活动,导致皮质扩散、抑制或癫痫发作放电^[13]。因此预防性使用癫痫药物也是预防偏头痛的首选^[14]。本例患者病程中出现顽固性癫痫,出院后口

服抗癫痫类药物,1 年内未再复发,提示抗癫痫类药物可能对 HM 治疗有效。本例患者口服托吡酯片和左乙拉西坦片治疗。同时在一项荟萃分析中提示,托吡酯和左乙拉西坦被证明可以减少每月头痛频率和严重程度^[15,16]。患者在病程初期有一个高热病史,但血液中的白细胞和降钙素原水平均正常,我们认为发热为非感染性原因。在既往报道的病例中患者也有发热^[17],因此,我们可以推断发热也是 HM 的一种伴随症状。但发热并非 HM 的典型症状,既往研究尚未明确 HM 与发热的机制。三叉神经血管通路可以将伤害性信息从脑膜传递到大脑,甚至导致下丘脑功能障碍^[18],这可能是发热的原因之一。

在治疗方面, HM 的急性发作通常采用对症治疗,如使用非甾体抗炎药和抗呕吐药物等^[10]。治疗 HM 主要机制是抑制谷氨酸释放和 CSD 的传播。氟桂利嗪和维拉帕米等钙离子阻断剂可以阻断神经元 Na⁺和 Ca²⁺电流并提高 CSD 阈值,减少 CSD 的发生频率,从而降低偏头痛发作的风险^[19];拉莫三嗪等钠离子阻断剂通过阻断电压门控的 Na⁺通道来抑制谷氨酸释放^[14];曲普坦类药物可收缩扩张的脑血管,抑制三叉神经释放血管活性神经肽和神经递质,用于治疗急性头痛的偏头痛特异性药物,但可能增加脑血管病风险,临床上需谨慎选择,但在既往研究中提示对致残性发作的有益影响可能超过风险^[20]。新型治疗药物 CGRP 受体拮抗剂可以暂时阻断 CGRP,用于预防发作性和慢性偏头痛^[21,22]。由于患者病程中出现了顽固性癫痫、发热等症状,导致生命体征不稳定的情况,治疗方案需要个体化制定,即联合使用抗炎药物、抗癫痫药物和对症治疗药物。

3 结 论

综上所述, HM 是一种临床表现多样、罕见的偏头痛,本病例有病程长、病情危重,更为罕见。HM 患者在非发作期通常没有明显的神经系统症状,但神经系统的易损性和潜在的脑卒中风险不容忽视。本病只有明确排除器质性原因后,才能诊断。因此在临床实践中,如果有遇到以偏瘫起病的患者,但不能

用脑卒中解释时,在排除其他疾病后,可以考虑HM的可能。基因检测有助于诊断HM,从而与其他疾病相鉴别。新的致病基因的研究可以更好的解释HM病理机制,是一个新的热点。

伦理学声明: 本研究方案经济宁市第一人民医院伦理委员会审批(批号: KYLL-202311-192),患者已签署知情同意书。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 景文君负责资料整理、文献收集、绘制图片、论文撰写、论文修改;郭智鹏负责协助病例分析和文献收集;刘华坤负责病例的筛选、指导撰写论文并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Øie LR, Kurth T, Gulati S, et al. Migraine and risk of stroke[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2020, 91(6): 593-604.
- [2] Grangeon L, Lange KS, Waliszewska-Prosz M, et al. Genetics of migraine: where are we now?[J]. J Headache Pain, 2023, 24(1): 12.
- [3] Zhang Y, Parikh A, Qian S. Migraine and stroke[J]. Stroke Vasc Neurol, 2017, 2(3): 160-167.
- [4] Lykke Thomsen L, Kirchmann Eriksen M, Faerch Romer S, et al. An epidemiological survey of hemiplegic migraine[J]. Cephalalgia, 2002, 22(5): 361-375.
- [5] 中国医师协会神经内科医师分会, 中国研究型医院学会头痛与感觉障碍专业委员会. 中国偏头痛诊治指南(2022版)[J]. 中国疼痛医学杂志, 2022, 28(12): 881-898.
- [6] Riant F, Roos C, Roubertie A, et al. Hemiplegic migraine associated with *PRRT2* variations: A clinical and genetic study[J]. Neurology, 2022, 98(1): e51-e61.
- [7] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition [J]. Cephalalgia, 2018, 38(1): 1-211.
- [8] Sacco S, Harriott AM, Ayata C, et al. Microembolism and other links between migraine and stroke: clinical and pathophysiologic update[J]. Neurology, 2023, 100(15): 716-726.
- [9] Leo L, Gherardini L, Barone V, et al. Increased susceptibility to cortical spreading depression in the mouse model of familial hemiplegic migraine type 2[J]. PLoS Genet, 2011, 7(6): e1002129.
- [10] Ferrari MD, Goadsby PJ, Burstein R, et al. Migraine [J]. Nat Rev Dis Primers, 2022, 8(1): 2.
- [11] Sutherland HG, Albury CL, Griffiths LR. Advances in genetics of migraine[J]. J Headache Pain, 2019, 20(1): 72.
- [12] Jurkiewicz MT, Vossough A, Pollock AN. An important pediatric stroke mimic: hemiplegic migraine[J]. Can J Neurol Sci, 2020, 47(2): 235-236.
- [13] Hasırcı Bayır BR, Tutkavul K, Eser M, et al. Epilepsy in patients with familial hemiplegic migraine[J]. Seizure, 2021, 88: 87-94.
- [14] Garg D, Tripathi M. Borderlands of migraine and epilepsy [J]. Neurol India, 2021, 69(Supplement): S91-S97.
- [15] Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, et al. A comparative effectiveness meta-analysis of drugs for the prophylaxis of migraine headache[J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0130733.
- [16] Yen PH, Kuan YC, Tam KW, et al. Efficacy of levetiracetam for migraine prophylaxis: A systematic review and meta-analysis [J]. J Formos Med Assoc, 2021, 120(1 Pt 3): 755-764.
- [17] Pelzer N, Blom DE, Stam AH, et al. Recurrent coma and fever in familial hemiplegic migraine type 2. A prospective 15-year follow-up of a large family with a novel ATP1A2 mutation [J]. Cephalalgia, 2017, 37(8): 737-755.
- [18] Burstein R, Noseda R, Borsook D. Migraine: Multiple processes, complex pathophysiology [J]. J Neurosci, 2015, 35(17): 6619-6629.
- [19] Ye Q, Yan LY, Xue LJ, et al. Flunarizine blocks voltage-gated Na(+) and Ca(2+) currents in cultured rat cortical neurons: A possible locus of action in the prevention of migraine [J]. Neurosci Lett, 2011, 487(3): 394-399.
- [20] Pelzer N, Stam AH, Haan J, et al. Familial and sporadic hemiplegic migraine: diagnosis and treatment [J]. Curr Treat Options Neurol, 2013, 15(1): 13-27.
- [21] 毛西京, 朱博驰, 于挺敏. 偏头痛发病机制及生物标志物研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2024, 41(7): 586-588.
- [22] 黄莹, 肖哲曼. 偏头痛与CVD的研究进展: 复杂的生物学联系[J]. 中风与神经疾病杂志, 2023, 40(12): 1069-1073.

引证本文: 景文君, 刘华坤, 郭智鹏. 类脑卒中起病的偏瘫型偏头痛1例报告并文献复习[J]. 中风与神经疾病杂志, 2025, 42(7): 627-630.