Fejfájás agyidegi tünetekkel – a kórismézés és a kezelés kihívásai 3 eset kapcsán

Jakab Erika¹, Rokaly Gabriella¹, Balla Antal¹, Albert Orsolya¹, Mihály István², Szász József Attila², Szatmári Szabolcs²

¹Marosvásárhelyi Klinikai Sürgősségi Kórház, II.számú Neurológiai Klinika

²Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, II.számú Neurológiai Klinika

AUTHOR AFFILIATION

¹Clinical Emergency Hospital of Țirgu-Mureș, 2nd Department of Neurology

²University of Medicine and Pharmacy Țirgu-Mureș, 2nd Department of Neurology

CORRESPONDING AUTHOR

Jakab Erika

Clinical Emergency Hospital of Țirgu-Mureș, 2nd Department of Neurology
Mădăraș, nr.63, Județul Mureș, 547071, România

Email: jakaberika27@yahoo.com

Headache with cranial nerve palsy – a diagnostic and therapeutic challenge in three cases

ABSTRACT

Headaches are among the most common complaints in the Neurology Clinic. As a symptom, headache is often a problem not only for the patient, but also for the doctor, as in addition to primary headaches, secondary headaches can have various etiologies. Among the primary headaches, migraine and cluster headaches may present cranial nerve symptoms. The differential diagnosis of secondary headaches can be difficult. We have to include vascular, neoplastic, infectious, inflammatory, toxic, autoimmune causes, where diagnosis requires complex laboratory and/or imaging studies, while the absence of abnormal findings often suggests autoimmune or unknown origin. In our review, we aim to present three cases where the headache was associated with cranial nerve involvement, mainly ophthalmoparesis. The course of the disease was long in all three cases, characterized by symptom-free periods alternating with paroxysmal headaches and diverse cranial nerve palsies. Most frequently, the oculomotor and abducent cranial nerve palsies were observed, but the involvement of trigeminal and facial nerves occurred as well. Based on the symptoms, there was a suspicion of a lesion of the cavernous sinus in all three cases, however, this couldn't be confirmed by advanced neuroimaging techniques. In addition to symptomatic treatment, steroid therapy improved the complaints, but neurological signs did not disappear in all cases. Furthermore, the signs reappeared after a short time or a different cranial nerve was involved. The lack of a positive diagnosis, the fluctuating course of the disease, and the side effects of steroid therapy demand a long-term follow-up, which is possible only through an appropriate doctor-patient relationship. As guidelines are difficult to elaborate on for such cases, continuous re-evaluation of diagnosis and treatment are required.

Keywords: headache, ophthalmoparesis, imaging abnormalities, glucocorticoids, relapses.

KIVONAT

A fejfájás az egyik leggyakoribb panasz a neurológiai szakrendeléseken. A fejfájás, mint tünet, sok esetben nemcsak a betegnek, hanem az orvosnak is problémát jelent, hisz a primer fejfájásokon kívül a szekunder fejfájás háttérben rengeteg kórkép állhat. A primer fejfájások közül leginkább migrénben

DOI: 10.2478/orvtudert-2020-0012

Orvostudományi Értesítő 2020, 93(2): 84-92

és a "cluster" típusú fejfájásban jelentkezhetnek agyidegi tünetek. A szekunder fejfájások nehézséget okozhatnak az elkülönítő kórisme szempontjából. Gondolnunk kell vaszkuláris, tumorális, fertőzőes, gyulladásos, toxikus, autoimmun okokra, amelyek diagnosztizálása komplex laboratóriumi, képalkotó kivizsgálást feltételez, az elváltozások hiánya sok esetben autoimmun vagy ismeretlen eredet mellett szól.

Dolgozatunkban három olyan beteget mutatunk be, akiknél a fejfájás agyidegi érintettséggel, főleg szemmozgás zavarral társult. A kórlefolyás mindhárom esetben hosszas, hullámzó volt, panaszmentes periódusok váltakoztak paroxizmális fejfájással és változatos agyidegi tünetekkel. Leggyakrabban a III. és VI. szemmozgató agyidegek működési zavarát észleltük, de előfordult az V. és VII. agyidegek érintettsége is. A tünetek alapján mindhárom esetben felmerült a sinus

cavernosus valamilyen bántalma, azonban ennek igazolása ismételt képalkotó eljárással sem sikerült. A tüneti kezelés mellett, szteroid terápiára a szubjektív panaszok enyhültek, a neurológiai tünetek azonban nem minden esetben tűntek el, vagy rövid idő után újra jelentkeztek, vagy éppen más agyideg érintettsége alakult ki. A pozitív diagnózis hiánya, a fluktuáló kórlefolyás illetve a szteroidterápia mellékhatásai csak megfelelő orvos-beteg kapcsolat útján tették lehetővé a hosszútávú utánkövetést. Mivel nehéz az ilyen esetekre vonatkozó irányelveket megfogalmazni, a diagnózis és a kezelés folyamatos újraértékelése szükséges.

Kulcsszavak: fejfájás, szemmozgás zavar, imagisztikai elváltozás, szteroid, relapsus.

Bevezető

A fejfájás az egyik leggyakoribb panasz a neurológiai szakrendeléseken [1]. Valamilyen fejfájást szinte minden ember megtapasztal az élete során [2], ezek hátterében legtöbbször nincs figyelemre méltó betegség. A fejfájások nagy része elsődleges, azaz valódi fejfájásbetegség kimutatható anatómiai elváltozás nélkül, ilyen a migrén és a tenziós típusú fejfájás. A másodlagos fejfájásokat okozó állapotok között világviszonylatban vannak gyakoribbak, mint például az éhezés [3], sinusitis [4], fejsérülés, illetve ritkábbak, mint amilyen a sok páciens által rettegett agydaganat is [2, 5]. A klinikus számára a részletes anamnézis, a kórelőzmények tisztázása, illetve a klinikai és neurológiai vizsgálat hasznos információkat szolgáltathat a fejfájás típusának megállapításában, gyakorlatilag legtöbbször egyetlen klasszikus neurológiai konzultáció eldöntheti, hogy önálló fejfájásbetegségről van szó, vagy szükség van komplex átvizsgálásra (laboratóriumi próbák, képalkotó eljárás, stb.) a diagnózis tisztázása érdekében [6]. Dolgozatunkban olyan eseteket mutatunk be, amelyekben a fejfájás agyideg-tünetekkel, főként szemmozgás-zavarokkal társult, anélkül, hogy könnyen azonosítható ok feltételezhető lett volna az első vizsgálatok során.

Esetbemutató

1.ESET

Egyik betegünk 44 éves, dohányzó nő, anamnézisében jelentős betegség nem szerepelt, kb. 5 éve pár napig tartó, ismétlődő, jobb frontoparietalis lokalizációjú, feszítő

jellegű fejfájásra panaszkodott, amihez szédülés, hányinger, hányás és egyensúlyzavar társult; tüneti kezelésre a panaszok enyhültek, majd 1-2 hónap múlva újra jelentkeztek. Nemszteroid gyulladáscsökkentő és antidepresszáns kezelést kapott 3 hónapig, amelynek köszönhetően panaszmentes lett, majd a tünetek ismételten jelentkeztek jobb oldali halláscsökkenéssel és kettős látással társulva, amikor is a beteget fül-orr-gégészeti szakrendelőben vizsgálták, és a klinikai kép alapján illetve a képalkotó eljárás segítségével jobb oldali otomastoiditist és nervus abducens bénulást állapítottak meg (Gradenigo-szindróma). A továbbiakban antibiotikus és szteroid gyulladáscsökkentő kezelésben részesült, ami után az agyidegbénulás megszűnt, ezt követően pedig radikális mastoidectomiára került sor. A következő évben a kezdeti tünettől, főleg a kifejezett fejfájás többször recidivált, amire átmeneti szteroid kezelést kapott, ugyanakkor az otomastoiditis kiújulása miatt még három műtetre volt szükség. Mindeközben az abducens bénulása fluktuáló jelleggel hol megjelent, hol eltűnt, két év után pedig jobb oldali perifériás n. facialis parézis is kialakult.

Három éves kórlefolyás után jobb oldali Horner-szindróma jelentkezett, ekkor a koponya MRI vizsgálat krónikus jobb oldali mastoiditisen kívül nem mutatott más kóros elváltozást, a lumbálpunkció során nyert agygerincvelői folyadék vizsgálata normális értékeket talált. Felmerült a Tolosa-Hunt-szindróma gyanúja, ezért szteroid kezelést alkalmaztak 5 hónapig, aminek hatására a fejfájás elmúlt, de a neurológiai gócjelek fennmaradtak. Ez után többször jelentkezett a fejfájás, ami minimális dózisú szteroidra jól reagált.

Öt évvel később, egy erősebb fejfájáshoz társuló jobb oldali III-as agyideg bénulás illetve a perifériás arcideg-

1. ábra. Az I.eset mágneses rezonancia felvétele

2. ábra. A II.eset mágneses rezonancia felvétele

bénulás súlyosbodása lépett fel, ismét szteroid kezelésben részesült, ami után a III-as agyideg bénulás két hónap alatt eltűnt. A megismételt koponya MR felvételen a krónikus jobb oldali gyulladásos folyamat fennmaradása látható (**1. ábra**).

A beteg jelenleg is kis dózisú szteroidos kezelésben részesül, neurológiai, fül-orr-gégészeti és imagisztikai utánkövetés történik. A betegnél megfigyelhető a kortikoterápia néhány mellékhatása, például a cushingoid alkat, illetve a fehérvérsejt-szaporulat.

2.ESET

A következőkben 68 éves, magasvérnyomásos, ismeretlen eredetű csontvelő-elégtelenséggel diagnosztizált férfi beteg esetét ismertetjük. Hematológiai felügyelet mellett krónikus filgrastim kezelést kapott. Panaszai felső légúti fertőzés, arcüreggyulladást követően kezdődtek. A beteg erős fejfájásra panaszkodott, amit szédülés és hányinger, vérnyomás kiugrások kísértek, és néhány napon belül elvesztette bal oldalon a látását. Vizsgálatokor exophthalmust, chemosist, teljes ophtalmoplegiát, bal oldalon csökkent fotomotoros-reflexet találtunk, megtartott cornea-reflex mellett. Bal oldalon az V. agyideg 1. és 2. ágainak beidegzési területén hyperesthesiát jelzett. Az ismételt hemokultúrák és az agygerincvelői folyadékból történt leoltás nem mutatott ki kórokozót. A koponya MR vizsgálat felvételei bal sphenoidalis sinusitist és jobb mastoiditist mutattak, valamint felmerült a bal sinus transversus és sinus cavernosus thrombophlebitisének lehetősége (**2. ábra**). A beteg intravénás, nagy adag szteroid, antibiotikus, antivirális, antifungális kezelésben

részesült, és véralvadásgátlót kapott. Enyhe javulás után, pár hónap múlva, ismét erős fejfájás, szem mögötti fájdalom miatt újabb kortikoterápiára volt szükség. Ekkor hirtelen anginás mellkasi fájdalom jelentkezett, izzadással és nehézlégzéssel. A kardiológiai klinikán “nem ST elevációs miokardiális infarktust” állapítottak meg, és stent behelyezés után dupla antiaggregáns és antikoaguláns kezeléssel engedték haza. A hematológiai konzílium sem a neurológiai tünetek kezdetekor, sem később nem valószínűsített összefüggést a csontvelő-elégtelenséggel.

Később ismét bal oldali fejfájásra panaszkodott, a natív koponya CT-n a bal látóideg megvastagodása mutatkozott (7 mm-ig). Három hónap elteltével a panasza fülfájdalom volt, a neurológiai kép bal perifériás facialis parézissel, bal halláscsökkenéssel bővült, és a középfülből leoltott váladékból *Pseudomonas aeruginosa*-t azonosítottak. A célzott antibiotikum kezelés után a tünetek javultak.

Néhány hét múlva újból fejfájása jelentkezett, és emiatt, figyelembe véve a krónikus hematológiai betegségét, teljes test PET CT vizsgálat készült, amin intracranialis, bazális, bal oldalon a sziklacsont csúcsánál és a clivus szintjén jelentős FDG halmozást találtak (**3. ábra**).

Ezt követően, valószínűleg a gyulladás- és fájdalomcsökkentő kezelések mellékhatásaként felső tápcsatornai vérzés jelentkezett, ami a kezelésre jól reagált.

Két év után továbbra sem szűntek a beteg panaszai, és az állandó erős fejfájás az életminőséget nagymértékben rontotta. Ismételt koponya CT-vel a bal orbitában, a nervus opticust, canalis opticust befogó parenchimatousus térfoglaló folyamatot véleményeztek, a csontok elválása nélkül.

3. ábra. A II. eset PET-CT felvétele

4. ábra. A III. eset mágneses rezonancia felvétele

Ezt újabb koponya MR vizsgálat követte, amelyen abscessusszal komplikált bal oldali otomastoiditist írtak le, a középső koponyagödör leptomeningeális érintettségével, főleg a fissura orbitalis környékén, valamint bal látóideg atrófiát. Bal mastoidectomia után jelentősen javultak a tünetek, kb. egy hónapig.

Több mint egy évvel később, jobb parieto-occipitalisan lokalizálódó, erős intenzitású, pulzáló jellegű fejfájás mellett újabb neurológiai tünetek jelentek meg: bal perifériás n. facialis parézis, bal hypoglossus parézis, baloldali nyelv atrófiával, fasciculatiokkal, jobb oldalon hypoesthesiával. A koponya CT vizsgálat a bal fissura orbitalisban 12 mm-es, hyperdens, közepesen kontrasztalmozó léziót mutatott ki. A liquorban 1420 leukocyt (ebből 80% lymphocyt) volt, az üledék citológiai vizsgálatakor pedig kóros blastos sejteket, atípusos mitózisokat találtak. Utólag a betegnél akut limfoid leukémia lépett fel, és a három hónapon át ismételt, célzott hematológiai kezelések sem tudták megállítani a gyors kórlefolyást.

Az eset összegzése: az évek óta lymphopeniás, hematológián kezelt beteg fokozódó fejfájásának, hirtelen látásvesztésének, ophtalmoplegiájának, majd azonos oldali perifériás arcideg-bénulásának, hypoacusisának, és a végén megjelent hypoglossus parézisének helyi okát nem sikerült kideríteni. A klinikai és imagisztikai kórlefolyás krónikus gyulladásos vagy hemo-onkológiai infiltrációs folyamatot valószínűsített. A mintavétel nehézségeit a minimális terápiás nyereséggel szemben mérlegre téve, a többszöri bel- és külföldi idegsebészeti konzílium nem javasolta a beavatkozást. A beteg halálát a két és fél éves kórlefolyás végén akut limfoid leukémia okozta.

3. ESET

Az 55 éves férfi betegnél 2018 novemberében kétoldali sinusitis maxillaris és közepes intenzitású generalizált fejfájást követően, kettőslátással járó nervus abducens parézis alakult ki először a jobb, majd a bal szemén. A laboratóriumi, imagisztikai (koponya CT, MRI) leletek negatívnak bizonyultak, és a szemészeti, fül-orr-gégészeti, illetve neurológiai konzíliumok sem tudtak konkrét magyarázatot adni a tünetegyüttes kialakulásának pontos okára. Amitriptilin és medrol kezeléssel sikerült remissziót elérni, fél év után a beteg panaszai eltűntek, azonban 3 hónap elteltével paroxizmális, bal szem körüli, néha a fej bal oldalát teljesen befogó, fejfájásokra kezdett panaszkodni. Ekkor a panaszok jellege és a neurológiai tünetek hiánya alapján felmerült a „cluster” típusú fejfájás lehetősége, de a fejfájás néhány hét leforgása alatt állandósult. Egy hónap után a fejfájáshoz baloldali III. agyideg bénulás is társult. Neurológiai vizsgálatkor a fényreflex csökkent a bal oldali pupillán, teljes ptosis volt a bal szemén, illetve a szemgolyó vertikális és addukciós mozgásai kiestek, ezenkívül baloldali periorbitalis paresztéziák és állandó fájdalom voltak jelen, melyek frontotemporalis irányba is kisugároztak. A liquor vizsgálata negatív volt, vörösvértest-süllyedése közepesen emelkedett, a fej ismételt mágneses rezonancia vizsgálata kontrasztanyagot halmozó elváltozást mutatott a durális szerkezeteken a bal oldali sinus cavernosus szintjén (4. ábra). Alacsony dózisú szteroid kezelésre kezdetben nem jelentkezett javulás, de az adag növelését követően enyhültek a szubjektív panaszok, a neurológiai tünetek fokozatos regressziójával. Azóta a beteg állapota jelentősen nem változott,

a több hónapon át tartó alacsony dózisu medrol kezelést sikerült fokozatosan leállítani. A reggeli órákban néha átmeneti kettőslátása van, az időszakosan megjelenő enyhe fejfájásra csak alkalmanként igényel nemszteroid gyulladáscsökkentőt.

Megbeszélés

Számos neurológiai kórkép illetve a központi idegrendszer is érintő szisztémás betegség okozhat fejfájást és ehhez társuló szemmozgás-zavart és/vagy más agyidegi tünetet.

A primer fejfájások közül leginkább a migrén és a „cluster” típusú fejfájás hozható összefüggésbe agyidegi tünetekkel, illetve ezek okozhatnak nehézségeket az elkülönítő kórisme szempontjából.

Migrénben az aura keretében változatos neurológiai góctünetek jelentkezhetnek (látás-, érzés- és beszédzavar, izomerő csökkenés, agyidegek izolált vagy kombinált érintettsége), amelyek féloldaliak és reverzibilisek [7]. A roham alatt és azt követően az agyidegek közül leggyakrabban érintettek a külső szemmozgató idegek és a n. facialis. Ennek a típusnak a megnevezése az évek során jelentős változásokon esett át: a Nemzetközi Fejfájás Társaság kezdeti osztályozása szerint egy migrén variánsnak felelt meg [8], majd a 2004-es kiadásban ophtalmoplegiás migrénként szerepel a cranialis neuralgiák keretében [9], végül a 3. kiadásban bevezették a *RPON- recurrent painful ophtalmoplegic neuropathy* fogalmát [10]. Erre a ritka betegségre jellemző a visszatérő szemizombénulás azonos oldali fejfájással, amelynek patomechanizmusaként újabban inkább gyulladásos vagy demyelinisációs neuropátiát feltételeznek, a korábbi migrénes eredet helyett. Diagnosztikai kritériumai: a legalább két alkalommal jelentkező szemizombénulás azonos oldali fejfájással; az orbita, paraselláris régió valamint a hátsó koponyagödör bármilyen eredetű patológiájának hiánya [11]. Az esetek 77%-ában a III agyideg érintett [12], képalkotó eljárással (mágneses rezonancia) pedig az esetek 75%-ában patológiás jelfokozódás figyelhető meg az érintett ideg interpeduncularis ciszternában futó szakaszán, ritkábban az orbitában lévő szakaszán [12, 13]. Az esetek többi részében nem mutatható ki patológiás elváltozás képalkotó eljárással. Az imagisztikai elváltozások a neurológiai tünetek megszűnte után kb. 12 hétig maradnak fenn, utána negatív lelet figyelhető meg a következő akut epizodusig [14,15,16]. Hangsúlyt kell fektetnünk arra a tényre,

hogy ez a diagnózis akkor állapítható meg, ha a klinikai képet is figyelembe véve, sikerült kizárnunk minden más differenciális diagnosztikai lehetőséget [11].

A „cluster” típusú fejfájásban a III és VI agyidegek érintettsége figyelhető meg leginkább [17,18]. A 3. esetünknel szóba is jött a krónikus „cluster” fejfájás lehetősége, amit átmenetileg megerősíteni látszott a féloldali fejfájáshoz társuló ptosis.

Számos cerebrovascularis patológia okozhat fejfájást ophtalmoparesisszel társulva, ilyenek lehetnek az agytörzset érintő infarktuszok és vérzések, a temporális lebeny beékelődésével járó folyamatok, a v. jugularis trombózisa és dissectiója, aneurizmák pl. az a. communicans posterior aneurizmája. Egy 1974-ben közölt tanulmányban 174 betegből, akiket a. communicans posterior aneurizmával diagnosztizáltak, 34%-nál lépett fel oculomotoros parézis [19]. Az a.carotis interna dissectiója féloldali fej-arc-nyakfájdalommal jár, gyakran társul Horner-triász, miközben agyi vagy retina ischaemia is kialakul. Az agyidegek közül gyakrabban hypoglossus, ritkábban szemmozgató idegek, n. trigeminus és n. facialis is érintett lehet. [20,21]

A sinus cavernosus képleteinek érintettségét okozhatja trombózis, arteriovenosus fisztula, Tolosa-Hunt-szindróma (a sinus cavernosus idiopátiás granulomatózus gyulladása), hipofízis apoplexia (meningizmus, hányás, fejfájás, látászavar, tudatzavar, kóma), paraselláris tumorkok. Poszttraumás carotideocavernosus fistula esetében a fájdalmas ophtalmoplegiát kísérheti chemosis, diplopia, proptosis, pulzáló exophthalmus és akár vakság is [22].

A Tolosa-Hunt-szindróma felmerült a mi betegek esetében is, mint differenciális diagnosztikai lehetőség. A fájdalom főleg a szemüregben jelentkezik, egy vagy több szemmozgató ideg bénul [23], szteroidra azonnal reagál a legtöbb esetben [24]. A granulomatózus gyulladás jelenlétét koponya MRI vizsgálattal vagy biopsziával lehet bizonyítani [23, 25]. A 2018-as EULAR ajánlások alátámasztják a fenti állításokat, és 40-60 mg/nap dózisu prednison vagy ennek az adagnak megfelelő szteroid származék gyors bevezetését javasolják óriássejtes arteritisben is [26]. Egy tanulmányban összehasonlították a benignus és inflammatorikus Tolosa-Hunt-szindrómát. Gyulladásos esetben a betegek fiatalabbak voltak, elhúzódott a betegség lefolyása, ha érintve volt a n. opticus és a n. trigeminus. A nagy dózisu prednisolon kezelés (>0,5 mg/kg/nap) ugyanolyan hatásos volt mindkét csoportban, mint a kis dózisu (<0,5 mg/kg/nap) [27]. Több vizsgálat is történt, hogy milyen esetekben reagál jól a

szteroidra, figyelembe véve az életkort, nemet, agyideg érintettséget, imagisztikai és laboratóriumi vizsgálatokat, és arra a következtetésre jutottak, hogy nem befolyásolja a gyógyulást a női vagy férfi nem, annál inkább az életkor, ugyanis minél fiatalabb a beteg, annál jobban és gyorsabban reagál a terápiára, bár gyakoribb a visszaesés. [28].

A paratrigeminális okuloszimpatikus (Raeder's) szindrómára jellemző a féloldali arc- és fejfájás a n. trigeminus ophtalmicus ágának megfelelően, társulva azonos oldali okuloszimpatikus bénulással vagy Horner-szindrómával, sőt ptosis is leírtak a klinikai kép keretében [29].

Számos jó- és rosszindulatú daganat okozhat fejfájást és szemmozgászavart, ezek kialakulásának módja lehet kompresszió, direkt infiltráció vagy paraneopláziás [30].

Számos esetben az addig ophtalmoplegiás migrénnek/RPON-nak hitt patológia hátterében valójában a III agyideg schwannomája állt [31, 32, 33]. Ezekre a tumorokra jellemző, hogy kis méretük és lassú növekedésük miatt csak hosszas fennállás után mutathatók ki, valamint relapszáló-remittáló tünettant képesek okozni, aminek a magyarázata még vitatott. Felmerült a tumor-asszociált ödéma, remyelinisatio és hemodinamikai változások szerepe. Egyik elmélet szerint a tumor intermittensen olyan kémiai anyagokat bocsát ki már akkor is, amikor imagisztikailag még nem detektálható, amelyek stimulálják a trigeminus receptorait, ami migrénes fejfájáshoz vezet, így a RPON a tumor kezdeti megnyilvánulásának tekinthető [32, 34]. A másik hipotézis szerint a RPON hátterében álló visszatérő gyulladás sorozatos demyelinisatiohoz és remyelinisatiohoz vezet, amelyek elindítják a Schwann-sejtek proliferációját és átalakulását schwannomává, így ez a tumor a RPON hosszútávú komplikációjának tekinthető [35].

A schwannomán kívül más tumorok is okozhatnak fejfájást és ophtalmoplegiát vagy egyéb agyideg érintettséget. Ilyen például a clivus chordoma, juguláris glomus tumor, vagy pedig a B sejtes lymphoma is okozhat kombinált III, IV, V, VI agyideg károsodást, kimutatható képalkotói elváltozás nélkül [36]. A hepatocelluláris carcinoma clivust, sinus cavernosust és a sziklacsont csúcsát érintő metasztatizái okozhatnak kombinált III, IV, VI agyideg bénulást [37]. Leírtak a tíbiából kiinduló metasztatikus Ewing-szarkómát, amely komplett ophtalmoplegiával, optikus ideg atrophíával, illetve temporalis hemianopiával hívta fel magára a figyelmet [38]. Megemlíthendők még a chondromák és chondrosarcomák, amelyek a sinus cavernosus érintettségével változatos agyidegbénulásokat eredményezhetnek [39, 40].

A magasvérnyomás, cukorbetegség, óriássejtes arteritis, lupus, szifilisz is eredményezhetnek hasonló tüneteket microvascularis elváltozások talaján. Egy japán felmérésben a cukorbetegségben szenvedő betegek 1%-nál találtak agyidegtüneteket, mégpedig perifériás arcidegbénulást, III. agyideg bénulást, abducens parézist valamint kombinált III. és VI. agyideg parézist. A kontroll csoportot alkotó normoglikémiás betegek 0,13%-ánál volt agyidegtünet, ezek mind perifériás arcidegbénulások voltak [41]. Egy másik tanulmány szerint a fájdalmas kettőslátás leggyakrabban diabéteszes microvascularis eredetű, de sok esetben nem sikerül a pontos eredetet felderíteni [42].

Szisztémás betegségek közül fontosabb megemlítenünk a Wegener-granulomatosis, sarcoidosis, vasculitisek számos fajtáját. Vasculitisek közül a Horton-féle arteritis temporalis esetében előfordulhat bevezető tünetként fájdalmas III. agyideg bénulás pupilla elváltozásokkal vagy anélkül, ami jól reagál időben elkezdett nagy dózisu szteroidterápiára [43]. Ugyancsak előfordulhat más agyidegbénulás is, ilyen például a szakirodalomban leírt ritka eset, amelyben egy 68 éves betegnél egyszerre volt tapasztalható VI. agyideg bénulás, sükettség és a n. laryngeus bénulás miatti rekedtség [44].

Az akut gyulladásos demyelinisatiós polyradiculoneuritisnek ismeretes az agyidegeket érintő formája is, ami azonban rendszerint nem jár fejfájással, antiGQ1b antitestek, egyensúlyzavar, csökkent csont-in reflexek, külső szemmozgató idegek bénulása egészíti ki a klinikai képet [45].

Neuroinfekciók közül megemlíthendők a HIV, szifilisz okozta neurológiai szövődmények, illetve a neuroborreliosis és a tuberkulózis meningitisz.

A Lyme-kór 10-15%-ában alakul ki neuroborreliosis, ami érintheti a perifériás idegeket, az agyidegeket, okozhat myelitist és encephalitist. A neuroborreliosis talaján kialakulhat izolált diplopia [46], vagy akár a III, V, VII, IX, X agyidegek együttes érintettsége is [47].

A mucormycosis, mint opportunist gombás fertőzés, korai szakaszában fájdalmas ophtalmoplegiát okozva terelheti el más, kevésbé súlyosabb patológiák irányába a neurológus figyelmét [48].

Paranasalis bakteriális sinusitis másodlagosan betörve a sinus cavernosusba és annak képleteire, szintén okozhat szemmozgató agyideg tüneteket [49].

A HaNDL szindróma (headache, neurologic deficits, and cerebrospinal fluid lymphocytosis) kritériumai között nem szerepelnek az agyidegi tünetek, de több esetben leírás is beszámol külső szemidegbénulásról [11, 50].

A fenti differenciális diagnózisokat figyelembe véve, számos kórképet kizárhattunk eseteink kapcsán, ennek dacára a pontos és végső pozitív diagnózist nem sikerült felállítani. A tünetek, a paraklinikum és a kórlefolyás leginkább a gyulladásos illetve immun eredet mellett szólt, így terápiás lehetőségként szteroid kezelésben részesült mindhárom beteg, hosszabb-rövidebb ideig, különböző hatékonysággal.

Az „idiopátiás” agyidegbénulások szteroiddal való kezelése rendszerint empirikusan történik. Egy esetleírásban a kisgyerek kriptogén III. agyideg bénulása jól reagált 3 hónapos szteroidkezelésre (prednison 2 mg/kg/nap dózisban) [51]. Nagyobb felmérésben 265 beteget vizsgáltak III. vagy VI. agyideg bénulás miatt, közülük mindössze 15 esetben volt szó idiopátiás ophthalmoplegiáról, a többi háttérben jól igazolható ok állt; az idiopátiás esetek jól reagáltak a szteroidkezelésre [52].

Bár jelenleg még nem áll rendelkezésünkre tényeken alapuló kezelési irányelv, az eddigi tapasztalatok szerint a betegek egy része jól reagál szteroid terápiára, másik része migrén profilaxisra, sőt még indometacinra is. Így továbbra is kérdéses a migrénes komponens lehetősége RPON-ban [53, 54].

A hosszabb távú szteroidterápiának azonban számos mellékhatása lehet, ezért inkább törekednünk kell a rövid ideig tartó, nagyobb dózisu kezelésre. Különböző gyulladásos és autoimmun neurológiai kórképek szteroidokkal való hosszútávú kezelésénél a betegek 74%-ánál alakulnak ki mellékhatások, a leggyakoribbak ezek közül a cushingoid alkat, megnövekedett étvágy, csökkent glükóz tolerancia, osteoporosis, hipertenzió, gasztrointesztinális és okuláris komplikációk, szteroid miopátia, illetve opportunista fertőzések [55]. Hosszas szteroidterápia elhagyása csak fokozatosan történhet, megvonási tünetként ortosztatis hipotónia, arthralgia, myalgia, étvágytalanság, letargia jelentkezhet [56].

Következtetések

A fejfájás a topográfiai segítséget jelentő agyidegi tünetekkel társulva is okozhat elkülönítési nehézséget. A laboratóriumi és imagisztikai elváltozások hiánya sok esetben autoimmun vagy ismeretlen eredet mellett szól, ezeket a jelenlegi tudásunk szerint érdemes szteroid gyulladáscsökkentőkkel kezelni. Mivel nehéz az ilyen esetekre vonatkozó irányelveket megfogalmazni, a jó orvos-beteg kapcsolaton kívül a diagnózis és a kezelés folyamatos újraértékelése szükséges.

Rövidítések jegyzéke:

MR, MRI - mágneses rezonancia vizsgálat (magnetic resonance imaging)

FDG - fluoro-dezoxi-glükóz

CT - computer tomográfia vizsgálat

RPON - recurrent painful ophthalmoplegic neuropathy

EULAR - European League against Rheumatism

HIV - human immunodeficiency virus

HaNDL - Headache and Neurologic Deficits with Cerebrospinal Fluid Lymphocytosis

a. - artéria

n. - nervus

v. - véna

Irodalom

1. Ravishankar K. "WHICH Headache to Investigate, WHEN, and HOW?". *Headache*. 2016 Nov;56(10):1685-97.
2. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population – a prevalence study. *J Clin Epidemiol*. 1991;44:1147–57.
3. Fukui PT, Gonçalves TR, Strabelli CG et al. Trigger factors in migraine patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008 Sep;66(3A):494-9.
4. Kaur A, Singh A. Clinical study of headache in relation to sinusitis and its management. *J Med Life*. 2013;6(4):389-94.
5. Kernick D, Stapley S, Goadsby P, Hamilton W. What Happens to New-Onset Headache Presented to Primary Care? A Case-Cohort Study Using Electronic Primary Care Records. *Cephalalgia*. 2008;28(11):1188-95.
6. Hainer BL, Matheson EM. Approach to acute headache in adults. *Am Fam Physician*. 2013 May 15;87(10):682-7.
7. Hansen JM, Goadsby PJ, Charles AC. Variability of clinical features in attacks of migraine with aura. *Cephalalgia*. 2016 Mar;36(3):216-24.
8. Headache Society Classification Committee of the International Headache Society. Classification and criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia*. 1988;8 Suppl 7:1-96
9. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders: 2nd edition. *Cephalalgia*. 2004;24 Suppl 1:9-160.
10. The International classification of headache disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013 Jul;33(9):629-808.
11. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders: 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211.
12. Gelfand AA, Gelfand JM, Prabakhar P, Goadsby PJ. Ophthalmoplegic "migraine" or recurrent ophthalmoplegic cranial neuropathy: new cases and a systematic review. *J Child Neurol*. 2012;27:759–66.
13. Takizawa T, Shibata M, Fujiwara H et al. Adult-onset recurrent painful ophthalmoplegic neuropathy displaying atypical oculomotor nerve gadolinium-enhancement pattern in the orbit and cavernous sinus. *Cephalalgia*. 2016;36(2):199–200.

14. Mark AS, Casselman J, Brown D et al. Ophthalmoplegic migraine: reversible enhancement and thickening of the cisternal segment of the oculomotor nerve on contrast-enhanced MR images. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1998 Nov-Dec;19(10):1887-91.
15. Miglio L, Feraco P, Tani G, Ambrosetto P. Computed tomography and magnetic resonance imaging findings in ophthalmoplegic migraine. *Pediatr Neurol.* 2010 Jun;42(6):434-6.
16. Lee TG, Choi WS, Chung KC. Ophthalmoplegic migraine with reversible enhancement of intraparenchymal abducens nerve on MRI. *Headache.* 2002 Feb;42(2):140-1.
17. Silberstein SD, Niknam R, Rozen TD et al. Cluster headache with aura. *Neurology* 2000;54:219-21.
18. Peatfield, R.C. Recurrent VI Nerve Palsy in Cluster Headache, *Headache* 1985;25:325-7.
19. Soni SR. Aneurysms of the posterior communicating artery and oculomotor paresis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1974;37(4):475-84.
20. Schievink WI. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. *N Engl J Med.* 2001 Mar 22;344(12):898-906.
21. Mokri B, Silbert PL, Schievink WI, et al. Cranial nerve palsy in spontaneous dissection of the extracranial internal carotid artery. *Neurology.* 1996 Feb;46(2):356-9.
22. Stanton DC, Kempers KG, Hendler BH et al. Posttraumatic carotid-cavernous sinus fistula. *J Craniomaxillofac Trauma.* 1999 Spring;5(1):39-44.
23. Amrutkar C, Burton EV. Tolosa-Hunt Syndrome. 2020 Aug 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. PMID: 29083745.
24. İlgen Uslu F, Özkan M. Painful ophthalmoplegia: a case report and literature review. *Agri.* 2015;27(4):219-23.
25. Mullen E, Green M, Hersh E et al. Tolosa-Hunt Syndrome: Appraising the ICHD-3 beta diagnostic criteria. *Cephalalgia.* 2018;38(10):1696-1700.
26. Hellmich B, Agueda A, Monti S, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020;79:19-30.
27. Hung CH, Chang KH, Wu YM, et al. A comparison of benign and inflammatory manifestations of Tolosa-Hunt syndrome. *Cephalalgia.* 2013 Jul;33(10):842-52.
28. Zhang X, Zhang W, Liu R, et al. Factors that influence Tolosa-Hunt syndrome and the short-term response to steroid pulse treatment. *J Neurol Sci.* 2014 Jun 15;341(1-2):13-6.
29. Goadsby PJ, „Raeder's syndrome [corrected]: paratrigeminal paralysis of the oculosupillary sympathetic system.”, *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002 Mar;72(3):297-9.
30. Keane JR: Multiple cranial nerve palsies: analysis of 979 cases. *Arch Neurol* 2005 Nov;62(11):1714-7.
31. Bisdorff AR, Wildanger G. Oculomotor nerve schwannoma mimicking ophthalmoplegic migraine. *Cephalalgia.* 2006 Sep;26(9):1157-9.
32. Murakami T, Funatsuka M, Komine M, et al. Oculomotor nerve schwannoma mimicking ophthalmoplegic migraine. *Neuropediatrics.* 2005 Dec;36(6):395-8.
33. Shin RK, Mejico LJ, Boghen D. Re: oculomotor nerve tumors masquerading as recurrent painful ophthalmoplegic neuropathy. *Cephalalgia.* 2016 Jul;36(8):814.
34. Kim R, Kim JH, Kim E, et al. Oculomotor nerve tumors masquerading as recurrent painful ophthalmoplegic neuropathy: report of two cases and review of the literature. *Cephalalgia.* 2015;35(9):825-30.
35. Petruzzelli MG, Margari M, Furente F, et al. Recurrent painful ophthalmoplegic neuropathy and oculomotor nerve schwannoma: a pediatric case report with long-term MRI follow-up and literature review. *Pain Res Manag.* 2019;2019:5392945.
36. Kumar K, Ahmed R, Bajantri B, et al. Tumors Presenting as Multiple Cranial Nerve Palsies. *Case Rep Neurol.* 2017 Apr;9(1):54-61.
37. Kim SR, Kanda F, Kobessho H, et al. Hepatocellular carcinoma metastasizing to the skull base involving multiple cranial nerves. *World J Gastroenterol.* 2006;12(41):6727-9.
38. Gupta V, Aggarwal K, Nishant P, Arora RK. Rare Case of Sellar and Suprasellar Metastasis from Ewing's Sarcoma of Tibia. *J Neurosci Rural Pract.* 2019;10(1):158-61.
39. Terasaka S, Sawamura Y, Abe H. Surgical removal of a cavernous sinus chondroma. *Surg Neurol.* 1997 Aug;48(2):153-9.
40. Koga H, Mukawa J, Miyagi K, et al. [A case of chondrosarcoma in the cavernous sinus]. *No Shinkei Geka.* 1991 Dec;19(12):1167-70.
41. Watanabe K, Hagura R, Akanuma Y, et al. Characteristics of cranial nerve palsies in diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 1990 Aug-Sep;10(1):19-27.
42. Anagnostou E, Kouzi I, Kararizou E. Painful ophthalmoplegia: the role of imaging and steroid response in the acute and subacute setting. *J Neurol Sci.* 2013 Aug 15;331(1-2):145-9.
43. Thurtell MJ, Longmuir RA. Third nerve palsy as the initial manifestation of giant cell arteritis. *J Neuroophthalmol.* 2014 Sep;34(3):243-5.
44. Fytili C, Bournia VK, Korkou C, et al. Multiple cranial nerve palsies in giant cell arteritis and response to cyclophosphamide: a case report and review of the literature. *Rheumatol Int.* 2015 Apr;35(4):773-6.
45. de Bruyn A, Poesen K, Bossuyt X, et al. Clinical spectrum of the anti-GQ1b antibody syndrome: a case series of eight patients. *Acta Neurol Belg.* 2019 Mar;119(1):29-36.
46. Dixit A, Garcia Y, Tesoriero L, et al. Diplopia: A Rare Manifestation of Neuroborreliosis. *Case Rep Neurol Med.* 2018 Jul 9;2018:9720843.
47. Chaturvedi A, Baker K, Jeanmonod D, Jeanmonod R. Lyme Disease Presenting with Multiple Cranial Nerve Deficits: Report of a Case. *Case Rep Emerg Med.* 2016;2016:7218906.
48. Sharma SR, Painful Ophthalmoplegia as a Presenting Manifestation of Mucormycosis in an Apparently Normal Unknown Diabetic Patient: A Rare Case Report. *Ann Med Health Sci Res.* 2017;7:460-2.
49. Nagata A, Umehara F, Nakamura Y, et al. [A case of paranasal sinusitis-cavernous sinusitis with ophthalmoplegia externa]. *Rinsho Shinkeigaku.* 1996 Oct;36(10):1179-82.
50. Morrison DG, Phuah HK, Reddy AT, et al. Ophthalmologic involvement in the syndrome of headache, neurologic deficits, and cerebrospinal fluid lymphocytosis. *Ophthalmology.* 2003 Jan;110(1):115-8.
51. Jiménez-Montañés L, Martínez-Fernández M, Elizalde-Usechi M, López-Pisón J. Uso de corticosteroides en la parálisis criptogénica del III par craneal. A propósito de un caso [The use of corticosteroids in cryptogenic palsy of the third cranial nerves. A case report]. *Rev Neurol.* 1999 Dec 1-15;29(11):1052-4.
52. Park KA, Min JH, Oh SY, Kim BJ. Idiopathic third and sixth cranial nerve neuritis. *Jpn J Ophthalmol.* 2019 Jul;63(4):337-43.
53. Huang C, Amasanti M, Lovell B, Young T. Recurrent painful ophthalmoplegic neuropathy. *Pract Neurol.* 2017 Aug;17(4):318-20.

54. Pareja JA, Churrua J, de la Casa Fages B, et al. Ophthalmoplegic migraine. Two patients with an absolute response to indomet-hacin. *Cephalalgia*. 2010 Jun;30(6):757-60.
55. McDougall D, Bhibhatbhan A, Toth C. Adverse effects of corticosteroid therapy in neuromuscular diseased patients are common and receive insufficient prophylaxis. *Acta Neurol Scand*. 2009 Nov;120(5):364-7.
56. Byyny RL. Withdrawal from glucocorticoid therapy. *N Engl J Med*. 1976 Jul 1;295(1):30-2.