

# Fænotypisk variation i en familie med genetisk verificeret familiær hemiplegisk migræne type 2

Nina Hogaard<sup>1</sup>, Henriette Klit<sup>2</sup>, Ida Vogel<sup>3</sup> & Thomas Thelle<sup>1</sup>

## KASUISTIK

1) Børneafdelingen, Regionshospitalet Viborg  
2) Neurologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital  
3) Klinisk Genetisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger  
2015;177:V02130112

Familiær hemiplegisk migræne (FHM) er en sjælden, autosomal dominant arvelig migræneform med en skønnet prævalens på 0,005% [1]. Hos 14% af danske familier med FHM fandt man mutationer i et af tre gener, der koder for ionkanalproteiner: *CACNA1A* (FHM1), *ATP1A2* (FHM2) og *SCN1A* (FHM3). Komplexerede anfald med længerevarende bevidsthedspåvirkning og afasi er beskrevet ved alle tre typer af FHM. Epilepsi er ofte associeret til *FHM2*. I det følgende beskrives en familie med en mutation i *ATP1A2*. Sygehistorierne illustrerer variabiliteten i symptomerne ved denne sygdom.

## SYGHESTORIER

I. Probanden var en 15-årig pige, der fra treårsalderen havde haft epilepsi med partielle anfald og sekundær generalisering, ofte efterfulgt af Todds parese. EEG-undersøgelser viste multifokale *spike-foci*, og en MR-skanning viste normale forhold. Hun blev anfaldsfri fra syvårsalderen og ophørte med behandling, da hun var ni år.

Da hun var 13 år, blev hun indlagt akut, da hun efter en håndboldkamp blev uklar og afatisk med højresidige føleforstyrrelser og kraftnedsættelse. Hun blev hurtigt tiltagende bevidsthedssvækket (Glasgow

Coma Scale 9). En CT af cerebrum og en spinalvæskeundersøgelse viste normale forhold. Hun blev sat i behandling med antibiotika og aciclovir. Undersøgelser for infektiøse årsager var negative. En MR-skanning viste diskret venstresidig meningeal opladning, og EEG viste affladning over venstre hemisfære uden paroxysmiske forandringer. Hun vågnede gradvist op over ti dage, men var fortsat hemiparetisk og afatisk. Efter to uger blev hun udskrevet til neurohabilitering, men var først fuldt restitueret efter et år. Hun fik ikke yderligere anfald og havde aldrig haft migrænesymptomer.

Der påvist en *missense*-mutation (R908Q) i *ATP1A2*.

II. Pigens far havde også epilepsi som barn. Da han var 40 år, fik han efter en dag med stor fysisk aktivitet ordmobiliseringsbesvær og utilpashed. Han blev indlagt med hovedpine og bevidsthedssvækkelse, og fik høj feber og krampeanfald. Tilfældet blev tolket som encefalitis. Han restitueredes efter en langvarig rehabilitering og havde efterfølgende i alt tre episoder med forbigående kraftnedsættelse, føleforstyrrelser og afasi, der blev tolket som tilfælde af transitorisk cerebral iskæmi. En efterfølgende MR-skanning viste normale forhold.

Patienten blev genindlagt, da han var 44 år, med bevidsthedssvækkelse, afasi og hemiparese, igen højfebril og med enkelte krampeanfald. MR-skanninger af cerebrum viste normale forhold ved indlæggelsen, men viste efterfølgende kortikalt ødem i hele venstre hemisfære (**Figur 1**). Han måtte igen overflyttes til en neurohabiliteringsafdeling. Han havde ikke haft migrænesymptomer imellem disse tilfælde.

Samme mutation som hos pigen fandtes hos faderen.

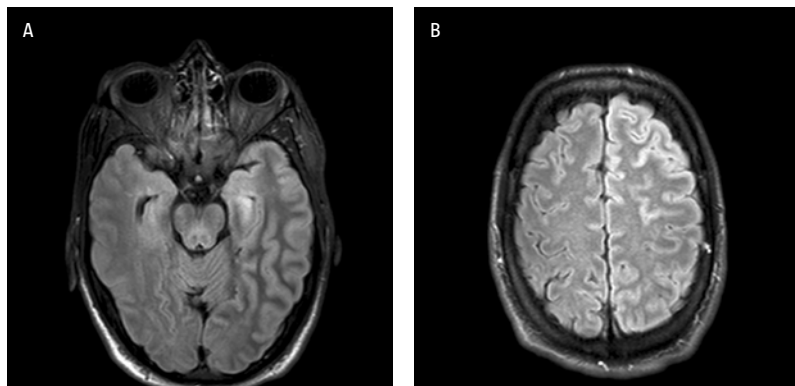
Pigens farmor havde fra ung alder haft svær kronisk migræne med aura. Et enkelt tilfælde i 54-årsalderen var kompliceret af bevidsthedspåvirkning, højresidig hemiparese og afasi igennem 4-5 dage. Hun blev ikke genetisk undersøgt.

## DISKUSSION

Den her påviste mutation i *ATP1A2*, R908Q, er tidligere beskrevet hos en patient med hemiplegisk mi-

**FIGUR 1**

A + B. MR-skanning af patienten i sygehistorie II to uger efter anfaldsdebut set i to planer (T2-vægtet *dark fluid*-sekvens). På begge billeder ses kortikalt ødem i hele venstre hemisfære. (Med tilladelse fra Neuroradiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital).



græne [2]. *ATP1A2* koder for alfa2-delen af natriumkalium-adenosintrifosfatase-komplekset. Forstyrret funktion af genet menes at påvirke gliareabsorption af kalium og glutamat fra synapsekløften og dermed mindske evnen til at dæmpe neural excitabilitet.

Ved FHM2 er der, ud over migræneanfald med aura indbefattende pareser, risiko for længerevarende anfald med koma, ofte ledsaget af feber [3]. I enkelte tilfælde er der beskrevet permanente neurologiske følgetilstande [4]. Epilepsi som komorbiditet er beskrevet hos op imod 50% af familierne [3]. Den hyppigst beskrevne epilepsimanifestation er tidligt debuterende partiel epilepsi med god prognose, som beskrevet hos patienterne i sygehistorierne [3]. Hos begge patienterne var der fysisk anstrengelse forud for de svære anfald, formentlig som udtryk for en triggerfaktor [5].

Sygehistorierne viser vigtigheden af at have denne diagnose under overvejelse ved episoder med bevidsthedssvækkelse og hemipareser, hvor der ikke påvises anden årsag, herunder vigtigheden af en grundig familieanamnese. Differentialdiagnostisk må vaskulær sygdom, neuroinfektion, mitokondriesygdom, cerebral autosomal dominant arteriopati med subkortikale infarkter og leukoencefalopati samt i barnealderen alternerende hemiplegi overvejes. MR-skanning og spinalvæskeundersøgelse vil være de væsentligste led i initial udredning. Ved mistanke om FHM bør familien tilbydes henvisning til genetisk udredning og rådgivning.

Anfaldsbehandlingen er symptomatisk. Vaso-kontraherende medicin såsom sekalealkaloider og indtil videre også triptaner anses for kontraindicerede som anfaldsbehandling, da de mistænkes for at kunne forværre forløbet.

## SUMMARY

Nina Hogaard, Henriette Klit, Ida Vogel & Thomas Thelle:  
Phenotypic variability in a family with genetically verified  
familial hemiplegic migraine type 2  
Ugeskr Læger 2015;177:V02130112

After playing handball, a 13-year-old girl developed a comatose condition during 7-10 days with hemiparesis and aphasia. From age three to nine she was treated for partial epilepsy. She never had symptoms of migraine. Her father had childhood epilepsy and at the age of 40 and 44 he experienced two attacks with prolonged coma, fever, seizures, hemiparesis and aphasia. His mother had symptoms of severe hemiplegic migraine. Father and daughter were genetically tested and an earlier described mutation in *ATP1A2* gene was found. These cases illustrate the phenotypic variability in familial hemiplegic migraine type 2.

**KORRESPONDANCE:** Nina Hogaard, Børneafdeling B, Regionshospitalet Viborg, Heibergs Allé 4, 8800 Viborg. E-mail: nina.hogaard@viborg.rm.dk

**ANTAGET:** 2. juli 2013

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 16. september 2013

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

1. Thomsen LL, Kirchmann M, Bjornsson A et al. The genetic spectrum of a population-based sample of familial hemiplegic migraine. *Brain* 2007;130:346-56.
2. De Vries B, Freilinger T, Vanmolkot KRJ et al. Systematic analysis of three FHM genes in 39 sporadic patients with hemiplegic migraine. *Neurology* 2007;69:2170-6.
3. Russell MB, Ducros A. Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. *Lancet Neurol* 2011;10:457-70.
4. Vanmolkot KRJ, Stroink H, Koenderink JB et al. Severe episodic neurological deficits and permanent mental retardation in a child with a novel FHM2 *ATP1A2* mutation. *Ann Neurol* 2006;59:310-4.
5. Hansen JM, Hauge AW, Ashina M et al. Trigger factors for familial hemiplegic migraine. *Cephalalgia* 2011;31:1274-81.