

# Mémoire de DES de Neurologie

Le syndrome de céphalées pseudo migraineuses associées à un déficit neurologique transitoire et une méningite lymphocytaire (HaNDL) : étude de 13 cas sur le CHU de Toulouse.

*Chloé HIRTZ*

*Directeur de Mémoire Dr Alain Vignier*

*CHU de Toulouse Purpan*

*17 Octobre 2018*

# Introduction

- Premiers cas décrits par *Barthleson, Swanson and al, 1981*
  - Tableau clinique :
    - Céphalées pseudo migraineuses
    - Déficit neurologique transitoire
    - Méningite lymphocytaire
- ➔ HaNDL : Syndrome of transient **H**eadache and **N**eurological **D**eficits with cerebrospinal fluid **L**ymphocytosis

# Introduction

## Pseudomigraine with temporary neurological symptoms and lymphocytic pleocytosis. A report of 50 cases.

F Gómez-Aranda, F Cañadillas, J F Martí-Massó, E Díez-Tejedor, P J Serrano, R Leira, M Gracia, J Pascual

*Brain*, Volume 120, Issue 7, 1 July 1997, Pages 1105–1113,

<https://doi.org/10.1093/brain/120.7.1105>

**Published:** 01 July 1997

*Gomez-Aranda and al, 1997,*

- 68% d'homme, âge moyen de 28 ans
- 26% antécédent de migraine
- 25% des cas sont précédés d'une symptomatologie virale

europcan journal of neurology  
the official journal of the european academy of neurology



Original Article

## The syndrome of transient headache and neurological deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis mimicking an acute stroke

M. Guillan, A. DeFelipe-Mimbrera, A. Alonso-Canovas, M. C. Matute, R. Vera, A. Cruz-Culebras, N. Garcia-Barragan, J. Masjuan 

# Critères diagnostiques

**A. *Episodes de céphalées migraineuses remplissant les critères B et C.***

**B. *Les 2 critères ci-dessous :***

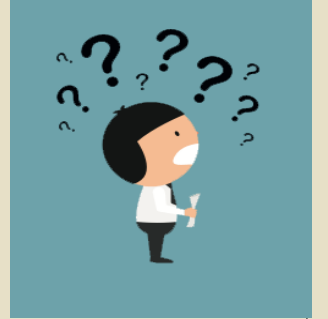
1. *Accompagnés ou précédés par la survenue d'au moins un des déficits neurologiques transitoires suivants, d'une durée supérieure à 4 heures.*
  - *Hemi-paresthésies*
  - *Troubles du langage*
  - *Hémi-parésie*
2. *Associé à une pléiocytose lymphocytaire du LCR (> 15GB par  $\mu$ l) avec un bilan étiologique négatif.*

**C. *Un lien de causalité démontré par un ou 2 des éléments suivants :***

1. *La céphalée et les déficits neurologiques se sont développés ou aggravés significativement en lien chronologique étroit, avec la pléiocytose lymphocytaire ou ont conduit à sa découverte*
2. *La céphalée et le déficit neurologique transitoire s'améliorent significativement avec l'amélioration de la pléiocytose lymphocytaire*

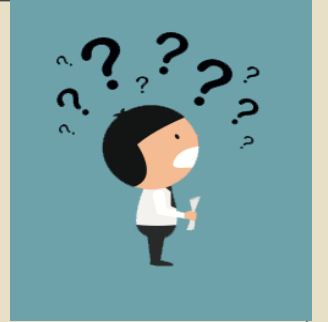
**D. *N'est pas mieux expliqué par autre diagnostic ICHD***

# Problématique



- Pathologie rare et méconnue ayant des symptômes polymorphes.
- Diagnostic difficile car d'autres étiologies plus fréquentes peuvent être évoquées.
- Peu de données dans la littérature (cases report ou petites séries)
- Lorsque ce syndrome est identifié, la prise en charge demeure difficile et empirique, par manque de données disponibles dans la littérature.
- Physiopathologie encore incertaine

# Objectif



Description des caractéristiques cliniques, paracliniques et des thérapeutiques des cas de HaNDL diagnostiqués sur le CHU de Toulouse

# *Méthodes*



- Série de cas rétrospectifs du CHU de Toulouse, entre Janvier 2014 et janvier 2018, colligée à partir :
  - Registre des soins intensifs de neurovasculaire
  - Cas rapportés par Neurologues du CHU
  
- Pour chaque patient :
  - Les données démographiques, un éventuel antécédent migraineux, la survenue d'un épisode infectieux précédent
  - Les caractéristiques cliniques des épisodes avec leurs durées, le délai entre le premier et dernier épisode,
  - Les résultats paracliniques (ponction lombaire, EEG, IRM, biologie standard) et les éventuelles thérapeutiques utilisées.
  - Suivi des patients : durée, éventuelles plaintes à distance de l'épisode et le délai nécessaire au diagnostic positif



# Résultats



Données démographiques et cliniques	HanDL N=13
<b>Sexe masculin</b>	9 (70%)
<b>Age (années), moyenne</b>	37 ± 17,2 [20-78]
<b>Antécédent de migraine (avec et/ou sans aura)</b>	5 (38%)
<b>Episodes neurologiques moyenne; écart type, intervalle</b>	2,5 ± 1,5 [1-5]
<b>Durée (heure):</b> • moyenne; écart type intervalle • médiane	41 ± 97 [5min-15j] 6h
<b>Délai maximum entre premier et dernier épisode (jours)</b>	28
<b>Symptômes :</b> • Phasiques • Sensitifs • Moteurs • Visuels	11 (84 %) 7 (54 %) 6 (46 %) 1 ( 7 %)
<b>Syndrome confusionnel</b>	9 (69 %)
<b>Syndrome fébrile</b>	2 (15%)

## Résultats des examens paracliniques

**HanDL**  
**N=13**

### Biologique :

• <b>Hyperleucocytose</b>	7 (54%)
• <b>CRP (normale)</b>	11 (84%)
• <b>Anticorps anti nucléaires (n=9)</b>	6 (66%)

### Ponction lombaire

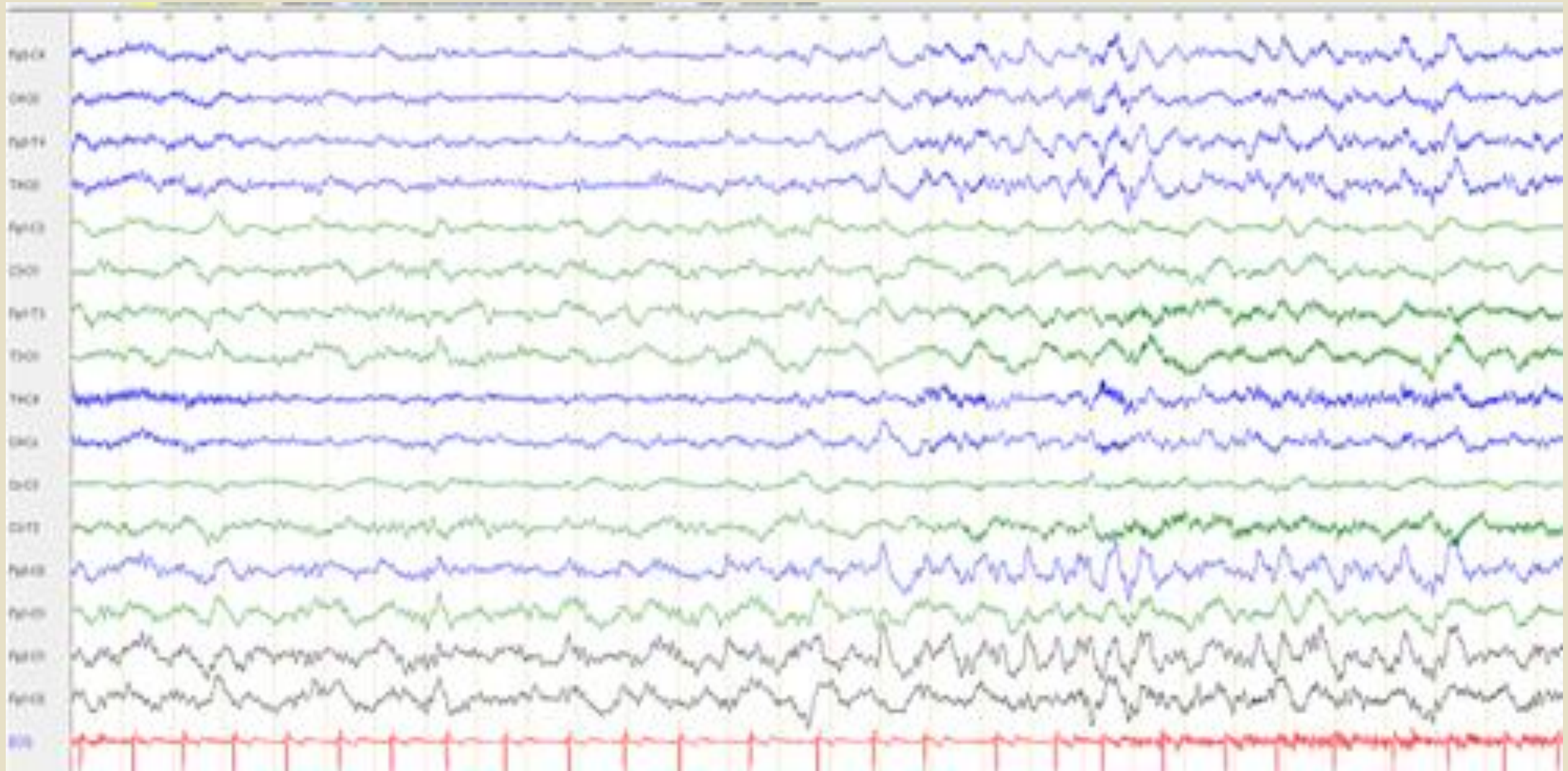
• <b>Méningite (nombre moyen de cellules <math>\pm</math> ET, intervalle)</b>	203 $\pm$ 136 cellules/mm <sup>3</sup> [32-450]
• <b>Hyperprotéinorachie (patients; taux moyen <math>\pm</math> ET intervalle)</b>	12 ; 1,6 g/L $\pm$ 0,58 [0,23-2,3]
• <b>Synthèse intrathécale (n=10)</b>	2

### EEG (foyers de ralentissement)

9 (75%)

### IRM :

• <b>Pas anomalie décrite</b>	3 (23 %)
• <b>Hyper signal FLAIR sous arachnoïdien</b>	3 (23 %)
• <b>Œdème cortical</b>	2 (15 %)
• <b>Leptoméningite</b>	1 ( 7 %)
• <b>Perfusion (n=2) – hypoperfusion</b>	2 (100%)
• <b>Veines apparaissant anormalement visibles en T2*</b>	4 (30%)



EEG d'un patient de 26 ans, admis pour déficit sensitivo-moteur de l'hémicorps gauche et aphasie. Tracé désorganisé, asymétrique avec un rythme de fond ralenti de manière diffuse avec surcharge d'ondes delta a front raide.

## Résultats des examens paracliniques

**HanDL**  
**N=13**

### Biologique :

• <b>Hyperleucocytose</b>	7 (54%)
• <b>CRP (normale)</b>	11 (84%)
• <b>Anticorps anti nucléaires (n=9)</b>	6 (66%)

### Ponction lombaire

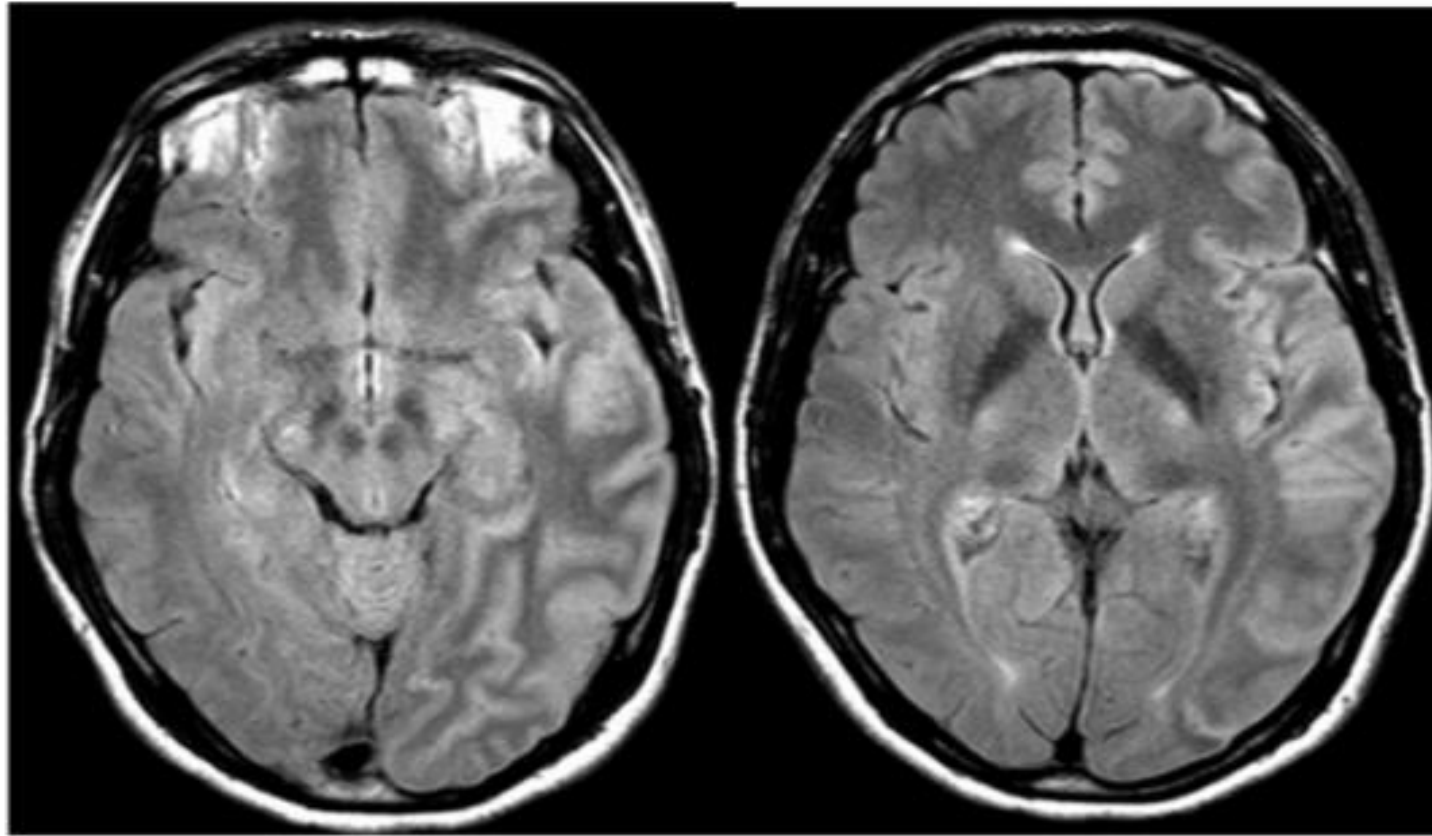
• <b>Méningite (nombre moyen de cellules <math>\pm</math> ET, intervalle)</b>	203 $\pm$ 136 cellules/mm <sup>3</sup> [32-450]
• <b>Hyperprotéinorachie (patients; taux moyen <math>\pm</math> ET intervalle)</b>	12 ; 1,6 g/L $\pm$ 0,58 [0,23-2,3]
• <b>Synthèse intrathécale (n=10)</b>	2

### EEG (foyers de ralentissement)

9 (75%)

### IRM :

• <b>Pas anomalie décrite</b>	3 (23 %)
• <b>Hyper signal FLAIR sous arachnoïdien</b>	3 (23 %)
• <b>Œdème cortical</b>	2 (15 %)
• <b>Leptoméningite</b>	1 ( 7 %)
• <b>Perfusion (n=2) – hypoperfusion</b>	2 (100%)
• <b>Veines apparaissant anormalement visibles en T2*</b>	4 (30%)



**Figure 2** : patient de 39 ans, admis pour déficit sensitivo moteur de l'hémicorps droit, associé à une aphasie et un syndrome confusionnel. La séquence FLAIR montre un œdème cortical diffus de l'hémisphère gauche.

## Résultats des examens paracliniques

**HanDL**  
**N=13**

### Biologique :

• <b>Hyperleucocytose</b>	7 (54%)
• <b>CRP (normale)</b>	11 (84%)
• <b>Anticorps anti nucléaires (n=9)</b>	6 (66%)

### Ponction lombaire

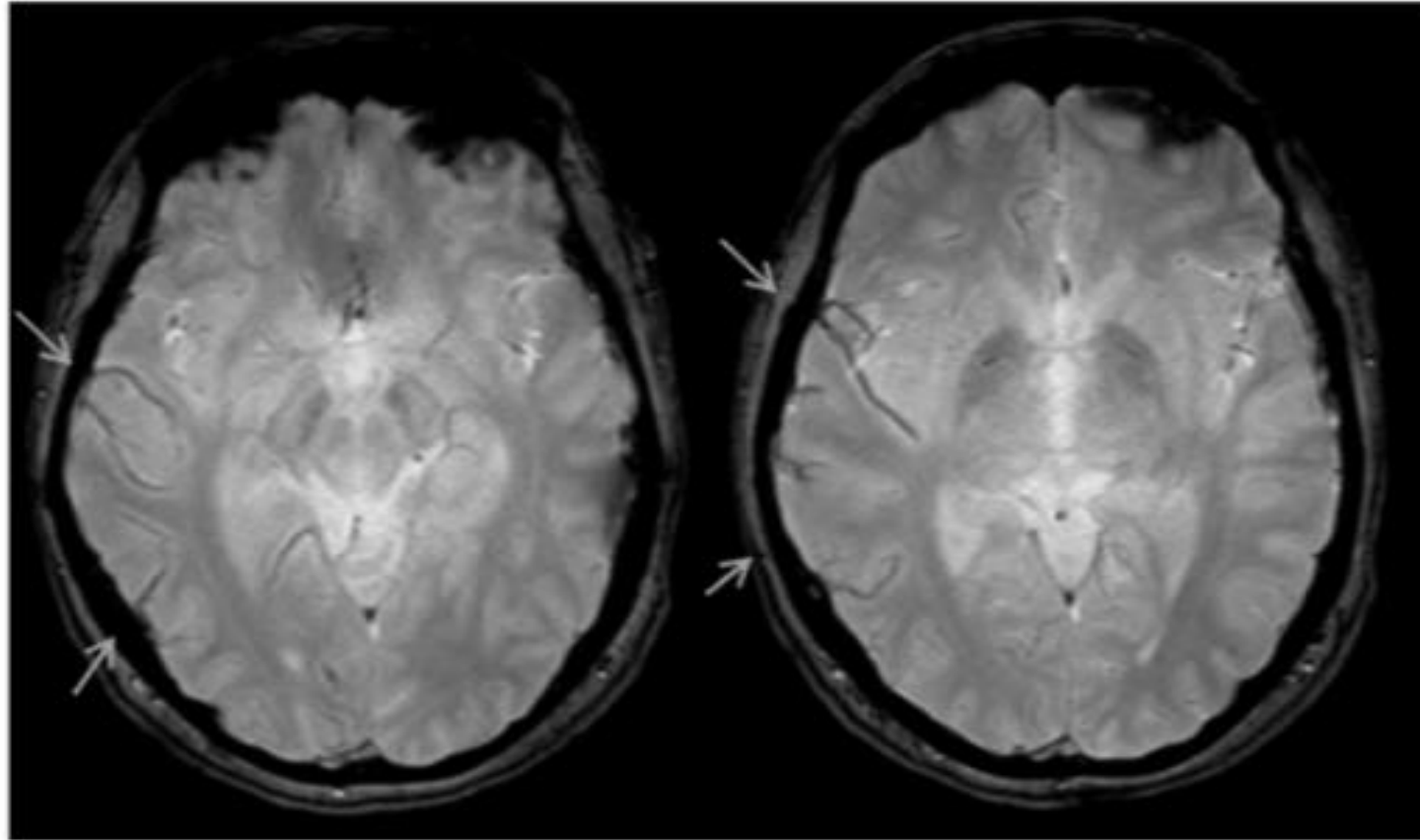
• <b>Méningite (nombre moyen de cellules <math>\pm</math> ET, intervalle)</b>	203 $\pm$ 136 cellules/mm <sup>3</sup> [32-450]
• <b>Hyperprotéinorachie (patients; taux moyen <math>\pm</math> ET intervalle)</b>	12 ; 1,6 g/L $\pm$ 0,58 [0,23-2,3]
• <b>Synthèse intrathécale (n=10)</b>	2

### EEG (foyers de ralentissement)

9 (75%)

### IRM :

• <b>Pas anomalie décrite</b>	3 (23 %)
• <b>Hyper signal FLAIR sous arachnoïdien</b>	3 (23 %)
• <b>Œdème cortical</b>	2 (15 %)
• <b>Leptoméningite</b>	1 ( 7 %)
• <b>Perfusion (n=2) – hypoperfusion</b>	2 (100%)
• <b>Veines apparaissant anormalement visibles en T2*</b>	4 (30%)



**Figure 3 :** patient de 26 ans, admis pour paresthésies de l'hémicorps gauche associé à une hémiparésies et troubles du langage. En séquence T2\*, les veines corticales apparaissent anormalement visible et en profond hyposignal au niveau pariéto temporal gauche. Les séquences de diffusion, FLAIR, TOF sont normales.



# Traitement « aigu »

Thérapeutiques utilisées	HanDL N=13
<b>Thrombolyse</b>	0
<b>Aciclovir</b>	7 (53%)

# Prise en charge

Thérapeutiques utilisées	HanDL N=13
<b>Corticothérapie</b>	4 (30%)
<b>Immunoglobulines</b>	1 (7%)
<b>Anti épileptique</b>	7 (53%)
• Monothérapie	1 (7%)
• Monothérapie (2ème ligne)	3 (23%)
• Bithérapie	3 (23%)
<b>Symptomatique (antalgique)</b>	6 (26%)

# Suivi des patients

- Diagnostic posé lors de l'hospitalisation initiale chez 2 patients (1 an de retard en moyenne)
- Suivi moyen de 3 ans [0-8ans]
  - Pas de récurrence
  - Plainte cognitive chez 5 patients (38%) : difficulté de concentration
  - Bilan neuropsychologique (3-5mois) : mémoire de travail associée à une augmentation de la vitesse de traitement de l'information chez 3 patients, et 1 ayant un trouble attentionnel
  - Difficultés spontanément amendées

# *Discussion*



## Introduction

## Méthodes

## Résultats

## Discussion

	<i>Série CHU Toulouse N=13</i>	<i>Gomez-Aranda and al, 1997 N=50</i>	<i>Guillain and al, 2016 N=9</i>
<b>Sexe masculin</b>	9 (70%)	34 (68%)	2 (20%)
<b>Age (années), moyenne</b>	37 ± 17,2 [20-78]	28.1 ± 6.3 [14-39]	27.6 ± 11 [15-51]
<b>Antécédent de migraine (avec et/ou sans aura)</b>	5 (38%)	13 (26%)	1 (11%)
<b>Episodes neurologiques écart type, intervalle</b>	2,5 ± 1,5 [1-5]	3.2 ± 2.4 [1-12]	4 [2-12]
<b>Durée (heure), moyenne</b>	41 [5min-15j]	5 ± 13 [5min-3j]	5,4 [2h-12h]
<b>Délai maximum entre premier et dernier épisode (jours)</b>	28	49	140
<b>Symptômes :</b>			
• <b>Phasiques</b>	11 (84 %)	33 (66%)	9 (16%)
• <b>Sensitifs</b>	7 (54 %)	35 (70%)	2 (22%)
• <b>Moteurs</b>	6 (46 %)	21 (42%)	5 (55%)
• <b>Visuels</b>	1 (7 %)	9 (18%)	3 (33%)
<b>Syndrome confusionnel</b>	9 (69 %)	-	3 (33%)
<b>Syndrome fébrile</b>	2 (15%)	11 (22%)	2 (22%)

# Le critère de durée

- Durée médiane des déficits est de 6h.
- 3 patients ont une durée < 4h

→ La durée > 4h :  
un critère cliniquement déterminant ?

## The duration of focal

neurological deficits ranged from 5 min to 3 days (mean  $\pm$  SD =  $5 \pm 13$  h). Thirty-five (70%) experienced sensory

Gómez-Aranda F, Cañadillas F, Martí-Massó JF, et al. Pseudomigraine with temporary neurological symptoms and lymphocytic pleocytosis. A report of 50 cases. *Brain J Neurol* 1997.

**Table 1** Clinical features

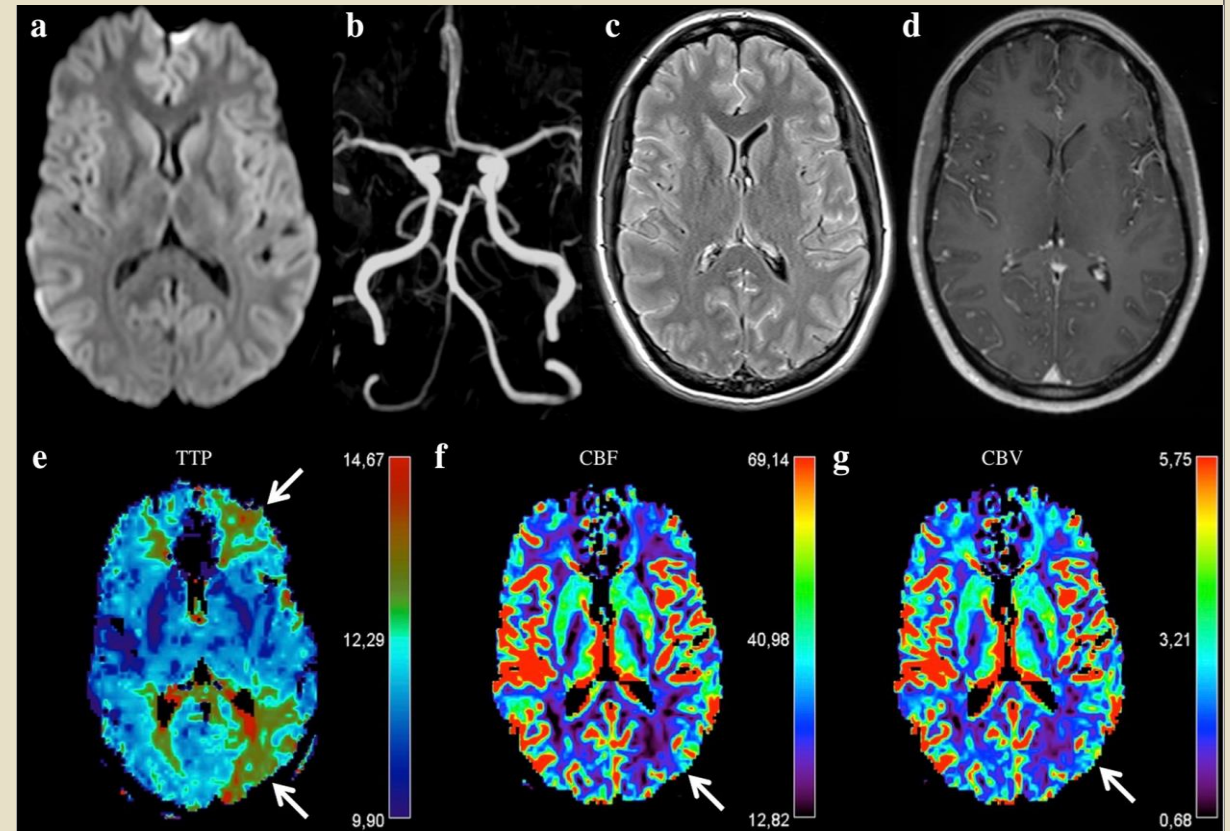
No.	Age, sex	Clinical syndrome	Time to resolution (h)
1	25, F	GAPh + RW + H	3
2	51, M	GAPh + RP + H	7
3	16, F	MAPh	4
4	15, M	GAPh + RW	2
5	27, F	GAPh + RW	5
6	25, F	GAPh + RP + H	10
7	23, F	GAPh + RW	4
8	29, F	GAPh + RW	2
9	38, F	GAPh	12

1/ 3 de  
l'effectif

Guillan M, DeFelipe-Mimbrera A, Alonso-Canovas A, et al. The syndrome of transient headache and neurological deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis mimicking an acute stroke. *Eur J Neurol* 2016

# Imagerie : IRM

- Normale Babi M-A, Applebee A, Shapiro R, et al. *Cephalalgia Int J Headache* 2017
- Anomalie parenchymateuse : Œdème cortical associé à un hypersignal leptomeningé sur la séquence FLAIR
- Anomalie perfusionnelle : Mismatch perfusion/diffusion hypoperfusion :  
 ↑ temps de transit moyen, ↓ du débit sanguin cérébral
- Autre signe : Anomalies veineuses en T2\* : non rapportées dans la littérature dans le HaNDL



Adam G, Ferrier M, Patsoura S, et al. Magnetic resonance imaging of arterial stroke mimics: a pictorial review. *Insights Imaging* 2018.

# Traitement

- Littérature pauvre (quelques cas cliniques).
- Thrombolyse (55% patient) Guillan M, DeFelipe-Mimbrera A, Alonso-Canovas A, et al. *Eur J Neurol* 2016
- Parmi nos patients
  - 7 ont reçu un traitement antiépileptique : sans efficacité manifeste
  - 4 ont reçu un traitement par corticothérapie : il semble y avoir une efficacité (amélioration du déficit clinique et la diminution en fréquences des épisodes).

➡ Les quelques cas décrits semblent confirmer cette tendance

Morrison DG, Phuah HK, Reddy AT, et al.. *Ophthalmology* 2003

Piovesan EJ, Lange MC, Piovesan LM, et al. *Arq Neuropsiquiatr* 2001



# Physiopathologie

- Similitude avec la migraine hémiplésique
  - méningite aseptique à prédominance lymphocytaire
  - perturbations EEG
  - hypoperfusion cérébrale

## Argument pour une CSD

Burke MJ, Lamb MJ, Hohol M, et al. Unique CT Perfusion Imaging in a Case of HaNDL: New Insight into HaNDL Pathophysiology and Vasomotor Principles of Cortical Spreading Depression. *Headache* 2017

- Élément déclencheur : mécanisme post infectieux et/ou inflammatoire
    - Virose prodromale
    - Durée limitée dans le temps
    - Anticorps dirigés contre le CACNA1H, une sous unité des canaux calciques voltage dépendants (2 / 4 patients)
- Kürtüncü M, Kaya D, Zuliani L, et al. CACNA1H antibodies associated with headache with neurological deficits and cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL). *Cephalalgia Int J Headache* 2013

# Conclusion

- Le HanDL est une pathologie rare, difficile à diagnostiquer
- Nombre de cas décrits important
- Clinique : trouble langage fréquent, peu de troubles visuels
- Imagerie précoce avec perfusion
- Perspective :
  - Registre national/régional
  - Anomalies veineuses en IRM à approfondir

*MERCI POUR VOTRE ATTENTION*

# Tableau clinique

*Gomez-Aranda and al, 1997*, rapporte 50 cas de HanDL

- 68% d'homme, âge moyen de 28 ans
- 26% antécédent de migraine

*Guillain and al, 2016* rapporte 9 cas de HanDL

- 20% d'homme, âge moyen de 27 ans
- 1 patient avec antécédent de migraine
- 2 patients avec aphasie et 7 aphasie et hémiparésie/paresthésie droite

**Table 1** Clinical features

No.	Age, sex	Clinical syndrome	Time to resolution (h)
1	25, F	GAPh + RW + H	3
2	51, M	GAPh + RP + H	7
3	16, F	MAPh	4
4	15, M	GAPh + RW	2
5	27, F	GAPh + RW	5
6	25, F	GAPh + RP + H	10
7	23, F	GAPh + RW	4
8	29, F	GAPh + RW	2
9	38, F	GAPh	12



Soutenance de thèse de médecine

Hirtz Chloé

13 septembre 2018

**INTERET DE LA SEQUENCE T2\* EN IRM CEREBRALE  
DANS LE DIAGNOSTIC DE L'AURA MIGRAINEUSE**

# Comparaison des patients migraineux VS non migraineux

	Patient Migraineux n=5	Patient non Migraineux n=8
<b>Durée moyenne des symptômes</b>	5H	56H
<b>Ponction lombaire</b>		
• <b>Méningite (nombre moyen de cellules <math>\pm</math> ET, intervalle)</b>	168 cellules/mm <sup>3</sup> $\pm$ 106 [37-300]	225 cellules/mm <sup>3</sup> $\pm$ 155 [32-450]

# Perspectives

- Données à valider par une étude prospective
- Anomalies veineuses en IRM à approfondir

# Imagerie

**Table 1** Clinical features

No.	Age, sex	Clinical syndrome	Time to resolution (h)	Vomiting	History of CT and CTA		Perfusion CT baseline	Treatment IV-tPA	Control MRI After IV-tPA	Complications Of IV-tPA
					Migraine	Baseline				
1	25, F	GAPh + RW + H	3	Yes	No	Normal	NA	Yes	Normal	None
2	51, M	GAPh + RP + H	7	Yes	No	Normal	NA	Yes	Normal	None
3	16, F	MAPh	4	Yes	No	Normal	Normal	No	Normal	–
4	15, M	GAPh + RW	2	Yes	No	Normal	Normal	No	Normal	–
5	27, F	GAPh + RW	5	Yes	Yes	Normal	L-frontal focal hypoperfusion	No	Normal	–
6	25, F	GAPh + RP + H	10	No	No	Normal	L-temporo-parietal focal hypoperfusion	Yes	Normal	None
7	23, F	GAPh + RW	4	Yes	No	Normal	L-temporo-occipital focal hypoperfusion	Yes	Normal	None
8	29, F	GAPh + RW	2	No	No	Normal	L-temporo-occipital focal hypoperfusion	No	Normal	–
9	38, F	GAPh	12	No	No	Normal	L-frontal focal hypoperfusion	Yes	Normal	None

CT, computed tomography; CTA, computed tomography angiogram of the circle of Willis and supra-aortic trunks; F, female; GAPh, global aphasia; H, hemianopsia; IV, intravenous; tPA, tissue plasminogen activator; L, left; M, male; MAPh, motor aphasia; MRI, magnetic resonance imaging; NA, not available; RP, right hemiparaesthesia; RW, right

from  
cal  
artery  
ood flow  
transit time  
cerebral

so-Canovas A,  
che and  
l fluid

lymphocytosis mimicking an acute stroke. *Eur J Neurol* 2016