

M. Schneider, M. Stephan, F. Hoffmann

Klinik für Neurologie, Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dörlau, Halle (Saale), Deutschland

Rezidivierende Kopfschmerzattacken mit wechselnden neurologischen Symptomen und Liquorpleozytose

Auflösung des Neuro-Quiz aus *DGNeurologie* 4/2022

Dieser Beitrag beinhaltet die Auflösung des Neuro-Quiz aus *DGNeurologie* 4/2022: Schneider M, Stephan M, Hoffmann F (2022) Rezidivierende Kopfschmerzattacken mit wechselnden neurologischen Symptomen und Liquorpleozytose. *DGNeurologie*. <https://doi.org/10.1007/s42451-022-00446-7>.

Bis zum Juni 2021 bestanden bei einer 17-jährigen Patientin ohne Vorerkrankungen Wohlbefinden und keinerlei Einschränkungen in der Bewältigung der schulischen Anforderungen. Nach einem unkomplizierten respiratorischen Infekt, einer ca. 1 Woche darauf erfolgten ersten COVID-19 (Corona Virus Disease 2019)-Impfung (Comirnaty®) und einem Urlaub in Norditalien kam es am 12.08.2021 zu einer sich über Minuten ausbreitenden Hemiparese links, Verschwommensehen, Erbrechen und Aphasie sowie Kopfschmerzen (okzipital beginnend, dumpf-drückenden Charakters mit intermittierend kurzzeitigem Stechen frontotemporal). Die Symptomatik remittierte innerhalb weniger Stunden spontan und komplett, dennoch erfolgte die stationäre Aufnahme in die örtliche Klinik für Kinder- und Jugendmedizin. In der Magnetresonanztomografie (**Abb. 1**) ließen sich einzelne unspezifische T2-hyperintense Läsionen ohne Diffusionsstörung nachweisen, und am Folgetag wurde die Patientin mit der Diagnose einer komplizierten Erstmanifestation einer Migräne mit Aura entlassen.

Nachfolgend kam es intermittierend zu leichten Kopfschmerzen und Parästhesien der Hände sowie einem neuartigen Ohrgeräusch. Am 17.08.2021 präsentierte sich die Patientin in einer universitären Notfallambulanz erneut mit okzipital lokalisierten, pulsierenden Kopfschmerzen, welche mit einer sich zeitgleich entwickelnden Hemiparese rechts, einer ausgeprägten Aphasie und Dysphagie sowie Übelkeit und Erbrechen einhergingen. Während sich die Parese rasch, aber inkomplett regredient zeigte, persistierte die Aphasie für ca. 3–4 h. Die Kopfschmerzen hielten noch darüber hinaus an. Die Diagnose einer komplizierten Migräne wurde bestätigt, und die

Patientin wurde entlassen. Es folgten wiederholt leichtere Kopfschmerzepisoden und Parästhesien der linken Hand, bis am 20.08.2021 die elektive Aufnahme zur weiteren Abklärung in die lokale Klinik für Kinder- und Jugendmedizin erfolgte. Zu diesem Zeitpunkt wurden eine stärkste Verspannung über der Wirbelsäule sowie eine Reduktion der allgemeinen Kraft und Leistungsfähigkeit beklagt. Ein fokal-neurologisches Defizit bestand jedoch nicht. Die Liquordiagnostik zeigte das Bild eines akut-entzündlichen Geschehens (ZZ: 332/μl, 95 % Lymphozyten, Gesamteiweiß 799 mg/l, Laktat 1,16 mmol/l), sodass kalkuliert eine i.v. Therapie mit Ceftriaxon und Aciclovir initiiert wurde. Die Serologie blieb jedoch negativ für HSV/VZV, Adeno-/Enteroviren sowie für Borrelienantikörper im Liquor, sodass Aciclovir umgehend und die Antibiose mit Ceftriaxon nach 7 Tagen beendet wurden. Am 26.08.2021 erfolgte die Entlassung bei Wohlbefinden.

Am 03.09.2021 entwickelte sich erneut ein sensomotorisches Hemisyndrom rechts für die Dauer von ca. 3 h mit kompletter Remission, im Anschluss trat die gleiche Symptomatik kontralateral auf. Bei einem nunmehr linksseitig bestehenden sensomotorischen Hemisyndrom erfolgte die erneute Einweisung

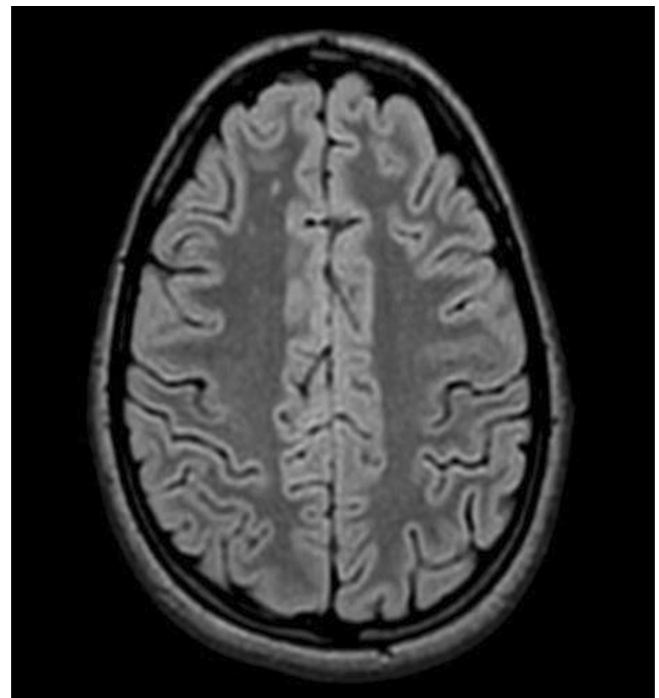


Abb. 1 MPR Flair TRA 12.08.2021

Redaktion

J. Becker, Essen

F.A. Hoffmann, Halle (Saale)

DGNeurologie 2022 · 5 (5): 392–396

<https://doi.org/10.1007/s42451-022-00447-6>

Angenommen: 12. Mai 2022

Online publiziert: 22. Juni 2022

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2022

in die Klinik für Kinder- und Jugendmedizin. Ein erneutes cMRT wies keine Befundänderung nach. Die EEG-Diagnostik blieb ohne richtungsweisenden Befund.

Zur weiteren Abklärung erfolgte die Verlegung der zu diesem Zeitpunkt wieder beschwerdefreien Patientin in unsere Klinik für Neurologie.

In der gezielten Anamnese und Zusammenfassung der klinischen Ereignisse konnte Folgendes konstatiert werden: Der episodenhafte Charakter geht mit einer Ausbreitung (insbesondere des Hemisyndroms) über Sekunden bis Minuten einher und weist ein sukzessives Aufsteigen mit Beginn an den Füßen auf. Der dumpf-drückende, dauerhafte Charakter der meist okzipital eingeleiteten Kopfschmerzen ist verbunden mit intermittierend stechenden Schmerzspitzen frontotemporal. Er tritt in den Episoden bzw. kurz danach verstärkt auf. Diese Kopfschmerzform war der Patientin bislang unbekannt, und auch die Familienanamnese hinsichtlich einer Migräne war leer. Eine begleitende Phono- oder Photophobie wurde verneint. Zwischen den Episoden kommt es zu einer vollständigen Rückbildung der multifokalen und multimodalen neurologischen Defizite und Kopfschmerzfreiheit.

Wie lautet Ihre Verdachtsdiagnose? Welches weitere therapeutische Vorgehen würden Sie erwägen?

» **Diagnose: Syndrom der vorübergehenden Kopfschmerzen mit neurologischen Defiziten und Liquorlymphozytose**

Verlauf

Die Liquordiagnostik zeigte bei unserer Patientin in einer erneuten Kontrollpunktion eine rückläufige Zellzahl ($24/\mu\text{l}$) bei weiterhin lymphozytärem Zellbild. Oligoklonale Banden, die erweiterte Erregerserologie sowie antineuronale Antikörper (inklusive NMDA-R-Antikörper) und Antikörper hinsichtlich Vaskulitiden/Kollagenosen blieben negativ. Der Liquoreröffnungsdruck war normal. VEP und SEP fielen normwertig aus.

Ein cMRT (3T) wies nun eine diffuse Kontrastmittelanreicherung leptomeningeal/perivasal beidseits auf, bei ansonsten kleinen T2-hyperintensiven Marklagerläsionen (konstant zur Voruntersuchung, **Abb. 2 und 3**).

Der klinische Verlauf zeigte eine weitere Abnahme der Intensität der Kopfschmerzepisoden (nicht alltagsrelevant, NRS 2–3 von 10, 2-mal/Woche) und fokal-neurologischen Ausfälle (Parästhesien). In Kenntnis der rückläufigen Liquorpleozytose und unauffälligen Antikörper- und Erregerserologie entschlossen wir uns nach Diagnosestellung eines HaNDL-Syndroms zu einer symptomorientierten, analgetischen Therapie (NSAR).

Im Rahmen einer ambulanten Nachsorge zeigten sich eine weitere Regredienz der Kopfschmerzintensität und letztlich Sistieren der Episoden mit fokal-neurologischen Defiziten.

MR-tomographisch fand sich in der kurzfristigen Verlaufskontrolle nach 3 Wochen ein Rückgang der leptomeningealen/perivasalen KM-Anreicherungen (**Abb. 4 und 5**).

Konzentrations- und Aufmerksamkeitsstörungen bestanden noch für einige Wochen fort. Letztlich war jedoch nach schrittweiser Wiedereingliederung die uneingeschränkte Teilnahme

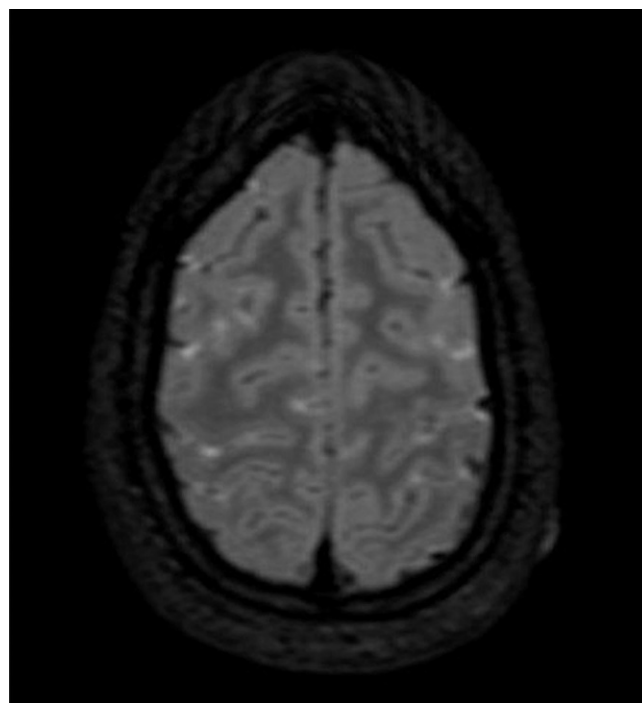


Abb. 2 T2 space dark-fluid Gadovist® (Bayer Vital GmbH, Leverkusen, Deutschland) 10.09.2021

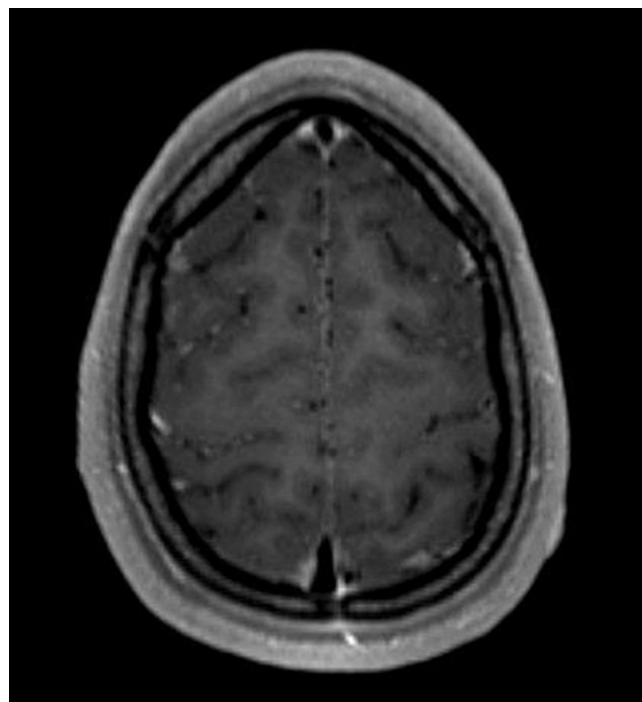


Abb. 3 T1 space Db Gadovist (Bayer Vital GmbH) 10.09.2021

am Schulgeschehen möglich. Seit Januar 2022 war die Patientin vollständig beschwerdefrei und konnte inzwischen ihre Abiturprüfungen erfolgreich ablegen.

Das Syndrom der vorübergehenden Kopfschmerzen mit neurologischen Defiziten und Liquorlymphozytose (HaNDL)

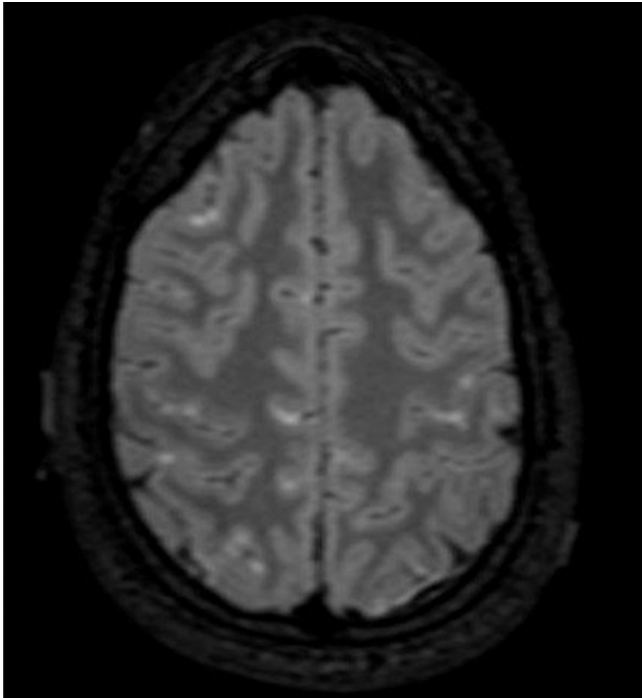


Abb. 4 T2 space dark-fluid Gadovist (Bayer Vital GmbH) 10.09.2021

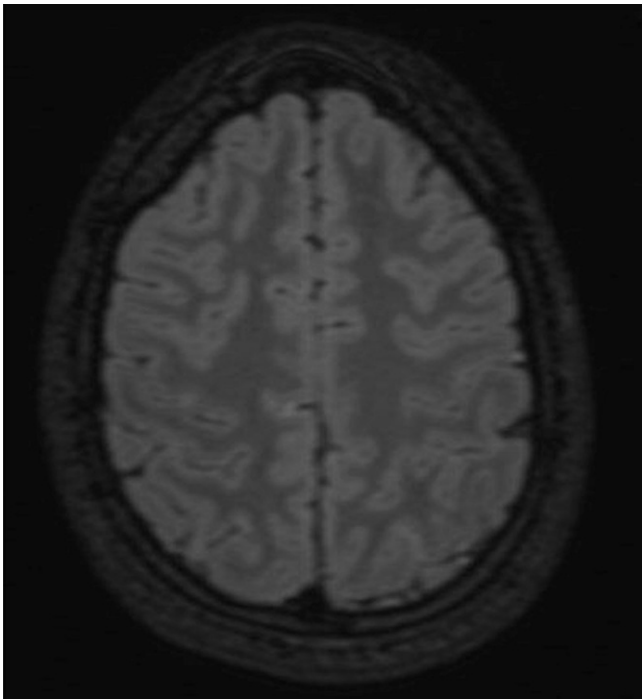


Abb. 5 T2 space dark-fluid Gadovist (Bayer Vital GmbH) 30.09.2021

ist in der ICHD-3-Klassifikation im Teil 2 der sekundären Kopfschmerzen aufgeführt.

Als nichtinfektiöser Kopfschmerz geht es mit migränear-tigen Kopfschmerzepisoden einher, welche die 4 oder mehr Stunden (bis 72 h) anhaltenden neurologischen Defizite begleiten oder diesen unmittelbar folgen [1, 2]. Diese seltene Erkrankung weist ein Manifestationsalter überwiegend in der Adoles-

zenz bis zum jungen Erwachsenenalter (bis ca. 40. Lebensjahr) auf, und es findet sich eher eine Präferenz des männlichen Geschlechts [22].

Zudem besteht eine mäßige Liquorpleozytose ($>15\text{--}760$ Leukozyten/ μl), wobei eine ätiologische Abklärung diesbezüglich negativ bleibt [1–3].

Durch eine zeitliche Assoziation von Kopfschmerzen und neurologischen Defiziten mit einer Liquorpleozytose kann die Diagnose eines HaNDL angenommen werden. Eine Spontanregredienz der Symptome mit einhergehender rückläufiger Liquorpleozytose würde die Diagnose bestätigen, und eine Restitutio ad Integrum wäre innerhalb von 3 Monaten zu erwarten. Zu den weiteren diagnostischen Kriterien gehört auch die Abwesenheit einer Erklärung durch eine andere ICHD-3-Diagnose [1].

Das HaNDL-Syndrom weist einen monophasischen Verlauf auf. Währenddessen kann es zu 1–13 Episoden mit passage-renen neurologischen Defiziten kommen, deren Intensität mit der Zeit rückläufig ist [1, 2].

Das klinische Bild ist vielgestaltig und auch fluktuierend. Häufig manifestieren sich sensomotorische Hemisyn-drome sowie aphasische Symptome (Hemiparästhesie 75 %, Dysphasie 66 %, Hemiparese $>50\%$, visuelle Positivsymptome $<20\%$; [1, 22]). Seltener Manifestationsformen wie Agrafie und chorea-tiforme Bewegungsstörungen sind jedoch auch beschrieben [4, 5].

Die Anamnese hinsichtlich einer vorbestehenden Migräne ist meist leer.

In ca. 25 % der Fälle ist im Vorfeld zur Erstmanifestation ein viraler Infekt zu eruieren [2, 6, 22].

In der Standard-MRT-Diagnostik stellt sich regelhaft ein auffälliges Bild dar. In rezenten Arbeiten konnten jedoch in Post-KM-T1-/T2-Sequenzen leptomeningeale Hyperintensitäten mit korrespondierender KM-Aufnahme detektiert werden [7, 8]. Ebenso konnte in Verfahren (MR-Perfusion, Duplex-sonographie, SPECT) zur Perfusionsdarstellung eine regionale zerebrale Hypoperfusion gesehen werden [7, 9–11].

Elektroenzephalographisch sind abnorme Befunde, insbesondere regionale oder bilaterale Verlangsamungen, zu finden [12–15].

Weitere häufig beschriebene paraklinische Auffälligkeiten sind ein Papillenödem und ein erhöhter Liquoreröffnungsdruck (bis zu $40\text{ cm H}_2\text{O}$; [1, 2]).

Die ätiologische Einordnung ist bislang nicht geklärt. Eine viral bedingte Triggerung eines Autoimmunprozesses wird diskutiert. In einigen Fällen konnten Antikörper gegen CACNA1H vom T-Typ oder CACNA1A-P/-Q-Typ nachgewiesen werden und somit phänotypische Ähnlichkeiten zur familiären hemiplegischen Migräne erklären, welche mit genetischen Mutationen in diesen spannungsabhängigen Kalziumkanälen einhergeht [16, 17].

Pathophysiologisch kommt es wahrscheinlich zu einer „cortical spreading depression“, einer leptomeningealen Inflammation sowie einer sekundären trigeminovaskulären Aktivierung [2, 18].

Eine spezifische oder kausale Therapieoption steht nicht zur Verfügung. Einzelne Berichte beschrieben einen positiven Effekt einer hochdosierten i.v. Methylprednisolonapplikation [5, 19]. Andere gaben ein rasches Ansprechen auf Ibuprofen an

[4]. Ob es sich hierbei evtl. auch um die natürlichen Spon-tanverläufe handelt, bleibt aufgrund fehlender systematischer Untersuchungen offen.

Aufgrund des gutartigen und selbstlimitierenden Charak-ters des HaNDL-Syndroms ist lediglich eine symptomatische analgetische Therapie im Bedarfsfall indiziert.

Resümee

Das HaNDL-Syndrom ist eine noch wenig bekannte Erkrankung, welche in die Differenzialdiagnostik der Kopfschmerz-syndrome mit assoziierten neurologischen Defiziten einbezogen werden sollte. Der hier präsentierte Kasus stellt hinsichtlich Patientencharakteristika (vorwiegend junges Erwachsenenalter, aber auch Adoleszenz) und Verlauf einen typischen Fall dar. Die klinische Präsentation als „strokemimic“ macht insbesondere hier eine unverzügliche Differenzierung notwendig (HaNDL: keine DWI-Läsion). Als Ausschlussdiagnose müssen eine um-fassende Bildgebung sowie serologische Diagnostik erfolgen. Neben dem fehlenden Erregernachweis sei auf die antineurona-le Antikörperdiagnostik (insbesondere NMDA-R-Antikörper) hingewiesen, da hier ähnliche klinische Phänotypen i. S. eines „HaNDL mimic“ beschrieben wurden [20]. Weiterhin ist die Abgrenzung zur Migräne mit Aura sowie der familiären he-miplegischen Migräne wichtig [21]. Klinische Charakteristika (z. B. selten migränetypische visuelle Symptome) bzw. die Fami-lienanamnese können hier wichtige Hinweise geben. Hinsicht-lich der Geschlechterverteilung ist im Gegensatz zur Migräne eher ein Überwiegen männlicher Patienten zu konstatieren.

Wenngleich für den Patienten eine besorgniserregende Symptomatik auftritt, kann nach umfangreicher Differenzialdiag-nostik über den gutartigen, selbstlimitierenden Charakter die-ses Syndroms aufgeklärt werden. Eine symptomatische Thera-pie steht dann im Vordergrund.

Literatur

- Olesen J (2018) International classification of headache disorders. *Lancet Neurol* 17(5):396–397. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30085-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30085-1)
- Cifelli A, Vaithianathar L (2011) Syndrome of transient Headache and Neurological Deficits with cerebrospinal fluid Lymphocytosis (HaNDL). *BMJ Case Rep.* <https://doi.org/10.1136/bcr.03.2010.2862>
- Özge A, Abu-Arafeh I, Gelfand AA et al (2017) Experts' opinion about the pediatric secondary headaches diagnostic criteria of the ICHD-3 beta. *J Headache Pain* 18(1):113. <https://doi.org/10.1186/s10194-017-0819-x>
- Salazar-Orellana JLI, Prado-Miranda G, Maldonado-Ortiz A (2021) Agraphia: presenting feature of syndrome of transient headache and neurological deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL). *Cureus* 13(2):e13178. <https://doi.org/10.7759/cureus.13178>
- Zhao L, Wang R, Fang H, Song B, Liang D, Xu Y (2019) Chorea and the effectiveness of steroids in a patient with the syndrome of transient headache with neurologic deficits and cerebrospinal fluid lymphocytosis: a case report. *J Pain Res* 12:2247–2250
- Filina T, Feja KN, Tolan RW Jr. (2013) An adolescent with pseudomigraine, transient headache, neurological deficits, and lymphocytic pleocytosis (HaNDL syndrome): case report and review of the literature. *Clin Pediatr (Phila)* 52:496–502. <https://doi.org/10.1177/0009922813483358>
- Adam G, Ferrier M, Patsoura S et al (2018) Magnetic resonance imaging of arterial stroke mimics: a pictorial review. *Insights Imaging* 9(5):815–831. <https://doi.org/10.1007/s13244-018-0637-y>
- Rodríguez-López C, Garzo Caldas N, Uriarte Pérez de Urabayen D, Sánchez Tornero M, Hilario Barrio A, Saiz Díaz R, González de la Aleja J (2019) A new MR radiological sign in HaNDL syndrome. A case report. *J Clin Neurosci* 61:274–276
- Segura T, Hernandez-Fernandez F, Sanchez-Ayaso P et al (2010) Usefulness of multimodal MR imaging in the differential diagnosis of HaNDL and acute ischemic stroke. *BMC Neurol* 10:120. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-10-120>
- Kappler J, Mohr S, Steinmetz H (1997) Cerebral vasomotor changes in the transient syndrome of headache with neurologic deficits and CSF lymphocytosis (HaNDL). *Headache* 37:516–518
- Garcia-Roves RA, Saavedra-Lozano J, Rincon-Lopez EM, Vazquez-Lopez M (2016) Syndrome of transient headache with neurologic deficits and cerebrospinal fluid lymphocytosis: SPECT usefulness in the diagnosis. *Childs Nerv Syst* 32:1351–1354
- Rivero-Sanz E, Pias-Peleteiro L, Gonzalez-Alvarez V (2016) HaNDL syndrome in a 14-year-old girl. *BMJ Case Rep.* <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-213018>
- Barón J, Mulero P, Pedraza MI et al (2015) HaNDL syndrome: correlation between focal deficits topography and EEG or SPECT abnormalities in a series of 5 new cases. *Neurologia.* <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2015.03.004>
- Parissis D, Ioannidis P, Balamoutos G et al (2011) Confusional state in the syndrome of HaNDL. *Headache* 51:1285–1288. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2011.01884>
- Stelten BM, Venhovens J, van der Velden LB, Meulster J, Verhagen WI (2016) Syndrome of transient headache and neurological deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL): a case report with serial electroencephalography (EEG) recordings. Is there an association with human herpes virus type 7 (HHV-7) infection? *Cephalalgia* 36:1296–1301. <https://doi.org/10.1177/0333102415618616>
- Adib-Samii P, Little S, Vincent A, Nirmalanathan N (2020) Case report: headache and neurological deficits with CSF lymphocytosis (HaNDL) associated with P/Q type voltage-gated calcium channel antibodies (CACNA1A). *Cephalalgia* 40(9):1003–1007
- Kürtüncü M, Kaya D, Zuliani L, Erdağ E, İçöz S, Uğurel E, Cavuş F, Aysıt N, Birişik O, Vincent A, Eraksoy M, Vural B, Akman-Demir G, Tüzün E (2013) CACNA1H antibodies associated with headache with neurological deficits and cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL). *Cephalalgia* 33(2):123–129. <https://doi.org/10.1177/0333102412463494>
- Fernández-Rodríguez P, Lojo-Ramírez JA, Medina Rodríguez M, Jiménez-Hoyuela García JM, García-Solis D (2020) Differential diagnosis of HaNDL syndrome in a case report of a pediatric patient: the role of SPECT with ^{99m}Tc-HMPAO. *eNeurologicalSci* 19:100240. <https://doi.org/10.1016/j.ensci.2020.100240>
- Morrison DG, Phuah HK, Reddy AT, Dure LS, Kline LB (2003) Ophthalmologic involvement in the syndrome of headache, neurologic deficits, and cerebrospinal fluid lymphocytosis. *Ophthalmology* 110:115–118
- Finke C, Mengel A, Prüss H, Stöcker W, Meisel A, Ruprecht K (2014) Anti-NMDAR encephalitis mimicking HaNDL syndrome. *Cephalalgia* 34(12):1012–1014. <https://doi.org/10.1177/0333102414526070>
- Obermann M, Holle D, Naegel S et al (2011) Headache attributable to nonvascular intracranial disorders. *Curr Pain Headache Rep* 15:314–323. <https://doi.org/10.1007/s11916-011-0193-3>
- Gómez-Aranda F, Cañadillas F, Martí-Massó JF et al (1997) Pseudomigraine with temporary neurological symptoms and lymphocytic pleocytosis. A report of 50 cases. *Brain* 120:1105–1113

Korrespondenzadresse

Dr. med. M. Schneider
Klinik für Neurologie
Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dölau
Röntgenstr. 1, 06120 Halle (Saale), Deutschland
markus.schneider@martha-maria.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Schneider, M. Stephan und F. Hoffmann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patienten zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern eine schriftliche Einwilligung vor.

Für Autorinnen und Autoren

Möchten Sie einen Beitrag für *DGNeurologie* einreichen?



Liebe Autorinnen, liebe Autoren, möchten Sie die Zeitschrift *DGNeurologie* aktiv mitgestalten? Dann schreiben Sie uns!

Insbesondere für unsere fallbasierten Rubriken „**Der interessante Fall**“, „**Der neurologische Notfall**“ und „**Neuro-Quiz**“ freuen wir uns über Ihren frei eingereichten Artikel!

Zeigen Sie anhand von eindrucksvollen Fallbeispielen Besonderheiten der ärztlichen Praxis, Fallstricke in der Diagnostik oder ungewöhnliche Krankheitsverläufe auf und geben Sie wertvolle Hinweise zum diagnostischen und therapeutischen Vorgehen. Unsere Rubrikherausgeber*innen begutachten alle eingereichten Arbeiten und garantieren so die erforderliche Qualität. Wir freuen uns auf Ihre Fallberichte!

Mit der folgenden Checkliste möchten wir Ihnen bei der Manuskripterstellung behilflich sein:

- Gesamtumfang: ca. 8.000-12.000 Zeichen (inkl. Leerzeichen, Tabellen, Legenden, Literatur)
- Komplette Korrespondenzadresse mit E-Mail-Adresse, Telefonnummer und gerne einem Portraitfoto
- gerne Abbildungen mit kurzen Legenden
- gerne Videomaterial
- Einreichung per E-Mail im Word-Format

Weitere Details und Anforderungen können Sie jederzeit in der Redaktion erfragen.

Bitte senden Sie Ihre Anfrage oder Manuskript an:

Sara Weber
Redaktion *DGNeurologie*
E-Mail: sara.weber@springer.com
Tel.: +49 (0)6221 / 487-8361

Informieren Sie sich über alle Vorteile für unsere Autor*innen auf www.SpringerMedizin.de/schreiben

