

**VILNIAUS UNIVERSITETAS  
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Vaikų migrena. Literatūros apžvalga ir atvejo aprašymas (Osler-Weber-Rendu sindromas)**

**Migraine in Childhood. Literature Review and Case Study (Osler-Weber-Rendu Syndrome)**

**Kamilė Sabūnaitė VI kursas, 13 grupė**

**Klinikinės medicinos instituto Vaikų ligų klinika**

Darbo vadovė

Dr. Rūta Praninskienė

Vaikų ligų klinikos vadovė

Prof. dr. Augustina Jankauskienė

2023

kamile.sabunaite@mf.stud.vu.lt

## TURINYS

SANTRAUKA.....	3
SUMMARY.....	3
RAKTAŽODŽIAI .....	4
1. ĮVADAS .....	4
2. LITERATŪROS PAIEŠKOS BŪDAS .....	4
3. ATVEJO APRAŠYMAS.....	5
4. KLINIKINIO ATVEJO APTARIMAS .....	8
5. LITERATŪROS APŽVALGA .....	9
5.1. MIGRENA.....	9
5.1.1. MIGRENOS EPIDEMIOLOGIJA.....	10
5.1.2. MIGRENOS KLASIFIKACIJA.....	10
5.1.3. EPIZODINIAI SINDROMAI, KURIE GALI BŪTI SIEJAMI SU MIGRENA.....	11
5.1.4. MIGRENOS DIAGNOSTINIAI KRITERIJAI, KLINIKINIS PASIREIŠKIMAS IR JŲ YPATUMAI PEDIATRIJOJE.....	16
5.1.5. MIGRENOS ETIOLOGIJA IR PATOGENEZĖ.....	19
5.1.6. DIFERENCINĖ DIAGNOSTIKA.....	20
5.1.7. GYDYMAS.....	20
5.2. PAVELDIMA HEMORAGINĖ TELANGIEKTAZIJA (OSLER-WEBER-RENDU SINDROMAS) .....	23
5.2.1. CURAÇAO DIAGNOSTINIAI KRITERIJAI.....	23
5.2.2. PHT GENETIKA.....	24
5.2.3. PHT PATOFIZIOLOGIJA.....	25
5.2.4. PHT KLINIKINĖ IŠRAIŠKA.....	26
5.2.5. PHT GYDYMAS.....	26
5.3. MIGRENA IR PAVELDIMA HEMORAGINĖ TELANGIEKTAZIJA.....	27
7. IŠVADOS IR PASIŪLYMAI .....	28
8. LITERATŪROS SĄRAŠAS .....	29
PRIEDAI .....	33
Priedas 1 .....	33
Priedas 2 .....	34
Priedas 3 .....	35

## **SANTRAUKA**

Galvos skausmas yra paplitusi liga tarp vaikų, paauglių ir jaunų suaugusiųjų, kuri gali turėti neigiamų pasekmių gyvenimo kokybei, socialiniam aktyvumui ir net profesinei karjerai. Galvos skausmai yra skirstomi į pirminius ir antrinius. Migrena yra pirminis galvos skausmas ir ji sudaro didžiąją dalį galvos skausmų, labiausiai trikdančių kasdienybę. Vaikų migrena, lyginant su suaugusiųjų, skiriasi klinikinio pasireiškimu, o vaikystėje ji gali būti susijusi ir visai ne kaip galvos skausmas, o kaip epizodinis sindromas, kuris gali būti siejamas su migrena. Taip pat pediatrams, diagnozuojantiems vaikų galvos skausmą, tenka užduotis jį diferencijuoti nuo ūmių pavojingų būklių ar galvos skausmo susijusio su kita somatine liga. Nors migrena yra pirminis galvos skausmas, tačiau jos dažnio ar intensyvumo pokytis gali turėti sąsajų su antrine patologija. Šiame darbe aprašomas 17 metų pacientės klinikinis atvejis, kai įprastiniai migrenos su aura priepuoliai eigoje dažnėjo ir išsamiai ištyrus pacientę buvo diagnozuotas Osler-Weber-Rendu sindromas, dar kitaip vadinama paveldima hemoraginė telangiectazija. Tai reta autosominiu dominantiniu būdu paveldima liga, kuri pasireiškia kraujavimu iš nosies, telangiectazijomis odoje bei gleivinėse ir arterioveninėmis malformacijomis vidaus organuose, kurios gali sukelti kraujavimą ir kitas komplikacijas. Tiksliai nėra aišku, tačiau yra hipotezių, kaip paveldima hemoraginė telangiectazija, ypač arterioveninės malformacijos, ir migrena galėtų būti susijusios. Pritaikius paveldimos hemoraginės telangiectazijos gydymą gali būti stebimas ir migrenos simptomų palengvėjimas ar dažnio sumažėjimas.

## **SUMMARY**

Headache is a common condition among children, adolescents and young adults that can have negative consequences for quality of life, social activity and even careers. Headaches are classified into primary and secondary headaches. Migraine is one of the primary headaches and accounts for the majority of headaches that are most disruptive to daily life. Migraine in children differs in clinical presentation compared to adults, and in childhood it may not manifest itself as a headache at all, but as an episodic syndrome that may be associated with migraine. Paediatricians diagnosing headache in children also have the task of differentiating it from acute dangerous conditions or headache associated with another somatic disease. Although migraine is the primary headache, a change in its frequency or intensity may be associated with a secondary pathology. We report a clinical case of a 17-year-old female patient with a history of increasing frequency of migraine attacks with aura, who was diagnosed with Osler-Weber-Rendu syndrome, also known as hereditary haemorrhagic telangiectasia, after a thorough examination. It is a rare autosomal dominant inherited disorder characterised by nasal bleeding, telangiectasias in the skin and mucous membranes and arteriovenous malformations in the viscera, which can lead to haemorrhage and other complications. It is not exactly known but there are hypotheses as to how hereditary haemorrhagic telangiectasia, especially

arteriovenous malformations, and migraine could be related. Treatment of hereditary haemorrhagic telangiectasia may also lead to relief or reduction of migraine symptoms.

## **RAKTAŽODŽIAI**

Migrena su aura; Osler-Weber-Rendu sindromas; telangiektazijos; arterioveninė malformacija; transkateterinė embolizacija.

*Migraine with aura; Osler-Weber-Rendu syndrome; hereditary hemorrhagic telangiectasia; arteriovenous malformation; transcatheter embolisation.*

## **1. ĮVADAS**

Migrena yra dažnas pirminio tipo galvos skausmas vaikų ir paauglių populiacijoje. Maždaug 1 iš 10 vaikų patiria pasikartojančius galvos skausmus dėl migrenos, dėl ko prastėja jų akademiniai rezultatai mokykloje ir gyvenimo kokybė. Nėra konkrečių tyrimų, kurie padėtų diagnozuoti migreną, dėl to diagnostika remiasi klinikinio ištyrimu ir 2018 metais Tarptautinės galvos skausmų asociacijos (TGSA) paskelbtais galvos skausmo diagnostiniais kriterijais (angl. *International Classification of Headache Disorders (ICHD-3)*) (1,2). Pirminiai vaikų galvos skausmai gali pasireikšti skirtingai nei suaugusiųjų dėl smegenų vystymosi, pavyzdžiui, mielinizacijos, plastiškumo, sinapsių formavimosi ir reorganizacijos. Be to, vaikų, ypač jaunesnių, galvos skausmo simptomai gali būti ne išsakyti tiesiogiai, o nustatyti pagal elgesio pokyčius, pavyzdžiui, ryškios šviesos vengimas, rodantis fotofobiją (3). Migrenos priepuolių įprasto pasireiškimo – intensyvumo ir dažnio pokytis gali būti susijęs su kita patologija. Pateikiame 17 m. pacientės, sergančios migrena su aura, klinikinį atvejį, kai prieš du mėnesius pakitus migrenos pobūdžiui diagnozuota paveldima hemoraginė telangiektazija, arba kitaip Osler-Weber-Rendu sindromas. Šio baigiamojo darbo tikslas išanalizuoti migrenos ir Osler-Weber-Rendu sindromo sąsają, bei kiekvieno iš jų epidemiologiją, etiologiją, diagnostikos ir gydymo ypatumus, konkretaus atvejo kontekste ir palyginti su literatūros duomenimis.

## **2. LITERATŪROS PAIEŠKOS BŪDAS**

Teikiama yra literatūros apžvalga. Šiai literatūros apžvalgai šaltinių ieškota naudojant tarptautinę elektroninę duomenų bazę PubMed ir specializuotą informacijos paieškos sistemą Google Scholar. Pritaikyti kriterijai: *English, 5 years*, tačiau dėl kelių straipsnių aktualumo, padarytos kelios išimty. Atlikta detali paieška su raktiniais žodžiais ir jų deriniais anglų kalba: *migraine, migraine in childhood, pediatric migraine, migraine AND epidemiology, Global Burden of Disease, migraine AND etiology, migraine AND pathophysiology, episodic syndromes, Osler-Weber-Rendu, hereditary hemorrhagic telangiectasia, Curacao criteria, hereditary hemorrhagic telangiectasia AND etiology, hereditary hemorrhagic telangiectasia AND treatment, migraine AND hereditary hemorrhagic*

*telangiectasia, migraine AND arteriovenous malformation*. Atrinkti 48 pilno teksto straipsniai. Informacijos buvo ieškoma ir Tarptautinės galvos skausmų asociacijos (angl. *International Society of Headache Disorders*), Pasaulio sveikatos organizacijos (angl. *World Health Organisation*) tinklalapiuose.

### 3. ATVEJO APRAŠYMAS

17 metų ir 3 mėnesių pacientė tirta VšĮ Vilniaus universiteto Santaros klinikų (VULSK) Vaikų neurologijos skyriuje, dėl dažnėjančio migreninio tipo galvos skausmo epizodų. Migreninio pobūdžio galvos skausmai prasidėjo prieš 4–5 metus, kartojosi 3–4 kartus per metus, tačiau prieš 2 mėnesius padažnėjo iki 1–2 kartų per savaitę. Pacientė priepuolio pradžioje mato tašką, kuris pereina į mirgėjimą ir tai trunka apie 30 minučių. Po to prasideda vienpusis, pulsuojantis galvos skausmas, lydymas fotofobijos, fonofobijos, pykinimo ir vėmimo. Tai trunka apie 3 valandas. Savo skausmą verbalinėje skausmo skalėje nuo 1 iki 10 įvertina nuo 6 iki 9 balų, kai 10 balų reikštų nepakeliamą skausmą. Po tokių epizodų pacientei būna sunku kalbėti ir jaučia silpnumą ir galvos maudimą judesiu metu dar 1–2 dienas po priepuolio. Įprastinis medikamentinis gydymas ibuprofenu (400 mg), zolmitriptanu, sumatriptanu (purškiamu į nosį) nesuteikia reikiamo efekto. Pacientė taip pat be galvos skausmo skundžiasi sensoriniais regos paroksizmais iki 4 kartų per mėnesį, jų metu jaučia, pacientės žodžiais, lyg sutrikusį fokusavimą.

Neurologinė būklė be pakitimų, galūnių odoje ir nosies gleivinėje pavienės telangiektazijos.

Gyvenimo anamnezė: gimė išnešiota iš II (II) nėštumo ir gimdymo. Pacientei nuo 5 metų amžiaus prasidėjo dažni kraujavimai iš nosies. Alergiška žiedadulkėms, dulkių erkutėms.

Šeiminė anamnezė: iš motinos pusės – pacientės mamai, broliui, močiutei ir proseneliui taip pat pasireiškia kraujavimai iš nosies ir telangiektazijos. Pacientės mama tirta genetikų - ištyrus ENG ir ACVRL1 genus, mutacijų nenustatyta (atliktas ir delecijų/duplikacijų tyrimas). Genetikai tęs pacientės ir jos mamos tyrimus.

Toliau bus aptariami hospitalizacijos metu pacientei atlikti laboratoriniai ir instrumentiniai tyrimai (*Lentelė 1*) bei specialistų konsultacijos.

Laboratoriniuose ir instrumentiniuose tyrimuose (standartinėje elektroencefalogramoje (EEG), miego EEG, elektrokardiogramoje (EKG), širdies echoskopijoje, vidaus organų echoskopijoje) – nerasta kliniškai reikšmingų pakitimų.

Atlikus galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografijos tyrimą (MRT) su angiografija – baltojoje smegenų medžiagoje rasti pavieniai, smulkūs hiperintensiniai mikroangiopatijos židiniai periventrikuliariariai ir supraventrikuliariai abipus, tačiau dešiniajame pusrutulyje daugiau nei kairiajame, taip pat rastos dvi cistos – arachnoidinė cista retrocerebeliariai (3,4 x 1,0 x 1,0 cm dydžio) ir kankorėžinės liaukos cista (1,1 x 0,7 x 0,6 cm dydžio). Atlikus krūtinės ląstos kompiuterinės

tomografijos (KT) tyrimą su intravenine jodo kontrastine medžiaga, dešiniojo plaučio S8 segmente buvo rastas kraujagyslinis darinys maždaug 2,7 x 2,5 cm dydžio ir 1,9 cm diametro, kuris yra paveldimai hemoraginei telangiectazijai (PHT), arba kitaip Osler-Weber-Rendu sindromui, būdingas pakitimas – arterinė veninė malformacija (AVM) (*Paveikslas 1*). Svarbu paminėti, jog KT tyrimo atlikimo metu pacientei prasidėjo alerginė reakcija, buvo dilgelinis viso kūno bėrimas, pablogėjo kvėpavimas ir buvo iškviesta reanimacija. Simptomai praėjo per kelias valandas ir daugiau nesikartojė. Dėl alerginės reakcijos buvo konsultuota gydytojo alergologo ir klinikinio imunologo – diagnozuota anafilaksinė reakcija, galimai sukelta jodo kontrastinės medžiagos suleidimo.



***Paveikslas 1** Krūtinės kompiuterinės tomografijos (KT) su angiografija tyrimas patvirtino kraujagyslinį darinį (pažymėta baltomis rodyklėmis) dešiniojo plaučio apatinėje zonoje maždaug 2,7 x 2,5 cm dydžio ir 1,9 cm diametro.*

Dėl dešiniajame plautyje diagnozuotos AVM, konsultuota gydytoja vaikų pulmonologė – nuspręsta, kad papildomo gydymo ir ištyrimo dėl kvėpavimo sistemos sutrikimų nereikia. Pacientei

rekomenduota krūtinės chirurgų konsultacija dėl darinio embolizacijos. Taip pat mergina buvo supažindinta su galimo kraujavimo į plaučius simptomais, tokiais kaip ap sunkintas kvėpavimas, atsikosėjimas krauju. Konsultuota ir gydytojo otorinolaringologo dėl dažnų kraujavimų iš nosies, kurie tęsiasi nuo vaikystės. Remiantis galvos smegenų MRT, krūtinės ląstos KT pakitimais, kraujavimo iš nosies ir šeimine anamneze bei apžiūros metu stebėtomis telangiektazijomis nosies gleivinėje abipus ir ant dilbių, diagnozuota Osler-Weber-Rendu liga. Taip pat konsultuota oftamologo dėl Osler-Weber-Rendu ligos ir didesnės rizikos vėliau susiformuoti akių kraujagyslių pakitimams, rekomenduota atlikti akių dugno nuotraukas Akių ligų skyriuje.

*Lentelė 1 Pacientei atlikti tyrimai ir jų rezultatai*

<b>Laboratoriniai tyrimai</b>	
<b>Tyrimo pavadinimas</b>	<b>Išvada</b>
Bendras kraujo tyrimas	Be kliniškai reikšmingų pakitimų.
Slapto kraujavimo testas	Nerasta
<b>Instrumentiniai tyrimai</b>	
<b>Tyrimo pavadinimas</b>	<b>Išvada</b>
12-kos derivacijų EKG	Sinusinis ritmas 65 k/min. PR 140 ms. QRS 82 ms. QT 404ms. QTc 420 ms. Dalinė DHPKB.
EEG standartinė	Be pakitimų – budrumo EEG atitinka normą.
Standartinė miego EEG	Be pakitimų – EEG atitinka normą.
Galvos smegenų MRT su angiografija	Smulkūs mikroangiopatijos židiniai peri/supraventrikuliariai abipus (D > K). Retrocerebeliarinė arachnoidinė cista. <i>Glandula pinealis</i> cista.
Vidaus organų echoskopija	Be echoskopinių pokyčių.
Krūtinės ląstos KT su kontrastine medžiaga	Dešinio plaučio S8 segmente rastas kraujagyslinis darinys 2,7 x 2,5 cm dydžio ir 1,9 cm diametro – arterinė veninė malformacija. Po tyrimo pasireiškė alerginė reakcija.
Širdies ir/ar tarpuplaučio kraujagyslių ultragarsinis tyrimas	Širdies ertmės neišplėstos, kontrakcija gera, vožtuvų struktūrinių pakitimų nėra, kraujotaka per vožtuvus normali, pertvaros sandarios, hipertrofijų nėra.

*DHPKB – dešinės Hiso pluošto kojų blokada; D – dešinėje; EEG – elektroencefalografija; EKG – elektrokardiografija; K – kairėje; KT – kompiuterinė tomografija; MRT – magnetinio rezonanso tyrimas.*

Dėl dešiniojo plaučio AVM gydymo pacientė buvo aptarta kartu su intervenciniu radiologu ir nuspręsta atlikti darinio embolizaciją planine tvarka VULSK Kraujagyslių chirurgijos skyriuje. Taip pat pacientė informuota, jog dėl savo būklės negali nardyti, o pajutus kraujavimo iš plaučio simptomus turi kreiptis į ligoninę ar kviesti greitąją medicinos pagalbą.

Rekomendacijos migrenos priepuolių profilaktikai: palaikyti tvarkingą dienos režimą, miegoti ne mažiau kaip 8 valandas, vengti streso, nuovargio, pildyti migrenos dienyną, vartoti magnio papildus, užsiimti saikingu fiziniu krūviu iki lengvo nuovargio. Migrenos priepuolio atveju paskirtas medikamentinis gydymas – tab. *Paracetamoli* 1000 mg žvakutėmis į tiesiąją žarną po 1 kartą per parą, o esant pykinimui tab. *Metoclopramidi* 10 mg po 1 tabletę 2–3 kartus per dieną arba sol. *Metoclopramidi* 2 ml į raumenį.

Kraujavimo iš nosies profilaktikai paskirtas *Rinopanteina* purškalas po 2 įpurškimus 2 kartus per dieną 7 dienas reguliariai, o kraujavimo iš nosies metu hemostatinis tepalas *Emofix*, o jeigu kraujavimas iš nosies sunkėtų, rekomenduota pakartotinė otorinolaringologo konsultacija dėl gydymo korekcijos.

#### **4. KLINIKINIO ATVEJO APTARIMAS**

Aprašyto klinikinio atveju neramino klinikinis migrenos su aura priepuolių padažnėjimas ir suintensyvėjimas (nuo 3–4 kartų per metus iki 1–2 kartų per savaitę paskutinius du mėnesius), taip pat 4 kartus per mėnesį pasireiškiantys vaizdinės auros be migrenos epizodai. Įprastinis gydymas namuose nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (ibuprofenas) ir triptanais (zolmitriptanas, sumatriptano purškalas į nosį) buvo neefektyvus. Dėl pakitusio migrenos priepuolių intensyvumo ir žinant šeimos anamnezę, buvo išsamiai ištirta Vaikų neurologijos skyriuje VULSK. Pacientės migrenos priepuoliai atitinka ICHD-3 migrenos su aura diagnostinius kriterijus, tačiau migrena prieš du mėnesius padažnėjo ir įprastai vartojami vaistai nebepadeda. Hospitalizacijos metu pacientei diagnozuota paveldima hemoraginė telangiectazija (PHT), arba kitaip Osler-Weber-Rendu sindromas. Pacientė buvo tikslingai ištirta dėl pakitusio galvos skausmo pobūdžio. Kliniškai (anamnezė, bendras, neurologinis, oftalmologinis, vidaus organų ir pulmonologinis ištyrimas), tiek ir atliekant laboratorinius bei instrumentinius tyrimus (kraujo tyrimai, slapto kraujo išmatose tyrimas, galvos MRT, krūtinės KT, širdies echoskopija, vidaus organų echoskopija ir EKG bei EEG). Atlikus kompiuterinės krūtinės tomografijos tyrimą dešiniajame plautyje rasta šiam sindromui būdinga arterioveninė malformacija (AVM), o literatūroje aprašoma, kad kliniškai būdingi dažni užsitęsę migrenos priepuoliai ir vizualiniai fenomenai dėl mikrotrombozių, nes suprastėja vazodilatacinių medžiagų filtracija plaučiuose. Pacientei atlikus galvos smegenų magnetinį tyrimą, rasti smulkūs hiperintensiniai mikroangiopatiniai židiniai bei įgimtos dvi cistos. Nors pacientė migrena serga nuo 12 metų, gali būti, jog šiuo metu priepuolių padažnėjimas susijęs su plaučiuose susiformavusia AVM



ir epizodine embolija. Tolimesniame gydyme numatyta plaučio AVM embolizacija, maždaug pusei tokių pacientų po AVM pašalinimo suretėja ar visai išnyksta migrenos priepuoliai.

## 5. LITERATŪROS APŽVALGA

### 5.1. MIGRENA

Galvos skausmas yra dažnas skundas ne tik suaugusiųjų, bet ir vaikų bei paauglių tarpe. Dėl pasikartojančių galvos skausmų prastėja gyvenimo kokybė, mažėja dalyvavimas socialiniame gyvenime, vaikai praleidžia daugiau pamokų, o visa tai gali turėti neigiamos įtakos ir siekiant profesinės karjeros. Būtent galvos skausmas yra dažniausiai pasitaikantis skausmo pobūdis vaikų ir jaunų suaugusiųjų tarpe, darantis įtaką su sveikata susijusiai gyvenimo kokybei, mokyklos lankymui, socialiniam aktyvumui (4). Pasaulinio ligų naštos tyrimo (angl. *Global burden of disease study*) 2019 m. duomenimis 10–24 m. amžiaus grupėje galvos skausmas buvo antroje vietoje kaip labiausiai negalią sukianti liga ir nusileido tik traumoms, patiriamoms autoįvykiuose, o 25–49 m. amžiaus grupėje toliau išliko tarp labiausiai negalią sukiančių ligų tačiau jau 5 vietoje (5). Verta paminėti, jog migrena sudarė 88,2 % visų galvos skausmų nulemiamų problemų visose amžiaus grupėse (6).

Migrena literatūros šaltiniuose minima dar prieš tūkstančius metų. Pavyzdžiui, anoniminis šumerų poetas trys tūkstančiai metų prieš Kristų aprašė ligos būklę, kuomet galvos skausmas buvo toks nepakeliamas, kad pacientas prašė palengvinti skausmą mirtimi (7). Pirmą kartą migrenos su aura požymius aiškiai aprašė senovės graikų gydytojas Hipokratas, gyvenęs 460–370 m. pr. Kr. Hipokratas apibūdino ryškią šviesą, dažniausiai dešiniojoje akyje, kurią vėliau sekdamo stiprus galvos skausmas smilkinyje galiausiai išplinantis per visą galvą. Jis taip pat pastebėjo sąsają tarp šio galvos skausmo ir fizinės veiklos. Maždaug po 600 metų, antrame amžiuje gyvenęs graikų filosofas ir gydytojas Galenas aprašė ligą *hemicrania*, kurios pagrindinis simptomas buvo skausmas, apimantis pusę („*hemi*“) galvos („*crania*“) ir lydymas pykinimo ar/ir vėmimo. Galeno aprašyta *hemicrania* sąvoka laikui bėgant plito per pasaulį, dėl to šiandien turime daugelyje kalbų panašiai skambantį terminą – migrena (8). Nepaisant to, kad apie migreną žmonija žino jau porą tūkstantmečių, tačiau vaikų migrena pripažinta santykinai neseniai, ir galimai dėl to vaikų migrena, palyginus su suaugusiųjų, nėra dar pakankamai aprašyta ir klasifikuota (9). Vaikų migrena gali skirtis nuo suaugusiųjų migrenos savo trukme, skausmo vieta bei kartais diagnostikos ypatumais, pavyzdžiui, numanyti kai kuriuos simptomus galima tik stebint vaiko elgesį, nes priešingai nei suaugęs, vaikas gali negebėti tiksliai įvardinti ką jaučia (10).

Pirminiai galvos skausmai, ypač migrena, yra dažni neurologiniai sutrikimai vaikų ir paauglių tarpe bei labiausiai paplitusi ir trikdanti kasdienybę skausmo forma. Nepaisant to, migrena yra diagnozuojama tik nedidelei daliai sergančiųjų ir dar mažesnei daliai yra tinkamai gydoma. Migrena daro esminę įtaką gyvenimo kokybei, ypač vaikams ir paaugliams, nes jie yra augančios ir

besiformuojančios asmenybės – mažiau dalyvauja socialinėse, bendruomeninėse veiklose, mažėja jų fizinis aktyvumas bei mokyklos lankymas, suprastėja akademiniai rezultatai. Be to, migrena asocijuojama su gretutinėmis ligomis, tokiomis kaip alergija, miego sutrikimai, emociniai ir elgesio sutrikimai bei psichiatriniais sutrikimais, pavyzdžiui, depresija ar nerimas (11).

### **5.1.1. MIGRENOS EPIDEMIOLOGIJA**

Galvos skausmas yra dažnas simptomas, kuriuo skundžiasi vaikai, o migrena yra viena dažniausių jo rūšių, dėl kurios kreipiamasi į vaikų neurologą. Nors vaikai migrena serga rečiau nei suaugusieji, vaikų tarpe šios ligos paplitimas taip pat gana didelis (12). 2016 m. Lietuvoje atlikto tyrimo duomenimis bent kartą gyvenime galvos skausmą patyrė 92,2 % vaikų (7–17 m. amžiaus grupėje), vienerių metų laikotarpyje – 76,6 %, o iš jų 21,4 % patyrė migrenos priepuolį(-ius) (13).

Pasaulyje migrenos paplitimas 2019 m. siekė 1,1 milijardo gyventojų, o amžiaus standartizuotoje grupėje buvo 14 107,3 iš 100 000 gyventojų. Pasaulio regionų mastu migrenos ligotumas ir sergamumas didžiausias atogrąžų Pietų Amerikos, Vakarų Europos ir aukštų pajamų Šiaurės Amerikos regionuose, o mažiausiai paplitusi Rytų Užsachario Afrikos, Andų Pietų Amerikos ir aukštų pajamų Azijos ir Ramiojo vandenyno regionuose. Valstybių lygmenyje paplitimas didžiausias Vokietijoje, Belgijoje ir Italijoje (14). Lėtinės migrenos (kai galvos skausmo priepuoliai kartojasi bent 15 d. per mėnesį) paplitimas 12–17 m. amžiaus grupėje yra nuo 0,8 % iki 1,8 %. Visose amžiaus grupėse paplitimas moterų tarpe buvo didesnis nei vyrų, atitinkamai 17 902,5 ir 10 337 atvejų 100 000 gyventojų. Moterų ir vyrų tarpe didžiausias sergamumas (nauji ligos atvejai) užfiksuotas 10–24 m. amžiaus grupėje. 2019 metų duomenimis dėl migrenos išgyventų metų su negalia (angl. *years lived with disability (YLD)*) skaičius pradeda didėti nuo vaikystės ir piką pasiekia 30–34 m. amžiaus bei vėliau pradeda palaipsniui mažėti abiejų lyčių tarpe (7).

### **5.1.2. MIGRENOS KLASIFIKACIJA**

Nuo 1988 metų galvos skausmai yra detaliam klasifikuojami Tarptautinės galvos skausmų asociacijos (TGSA) hierarchinėje Tarptautinėje galvos skausmų klasifikacijoje (angl. *International Classification of Headache Disorders (ICHD)*). Šiuo metu yra naudojama išleista trečiaja versija (ICHD-3). Iki 2022 metų galvos skausmų klasifikacija Tarptautinėje ligų klasifikacijoje (TLK) rėmėsi 2004 metais išleista ICHD-2 klasifikacija. Atnaujinta ICHD-3 beta versija, skirta paskatinti daugiau tyrimų galvos skausmų srityje, buvo paskelbta 2013 metais, tikintis, kad atnaujinta TLK-11 versija bus paviešinta 2016 metais, tačiau TLK-11 kūrimas užtruko ir įsigaliojo tik nuo 2022 metų sausio 1 dienos. Dėl to ICHD-3 galutinė versija, su kuria derinant sukurti ir TLK-11 galvos skausmų kodai, paskelbta anksčiau – 2018 metais. Galvos skausmai yra klasifikuojami į dvi dideles grupes: pirminius galvos skausmus, tarp kurių yra ir migrena, ir antrinius galvos skausmus, kurie yra sukelti

kitos pirminės ligos (2). Žemiau pateikta lentelė (**Lentelė 2**) su migrenos klasifikacija pagal ICHD-3, o Prieduose lentelėje pateikiama migrenos klasifikacija TLK-10 ir TLK-11 (**Priedas 1**).

**Lentelė 2 ICHD-3 migrenos klasifikacija**

1.	Migrena
1.1.	Migrena be auros
1.2.	Migrena su aura
1.2.1.	Migrena su tipine aura
1.2.1.1.	Tipinė aura su galvos skausmu
1.2.1.2.	Tipinė aura be galvos skausmo
1.2.2.	Migrena su galvos smegenų kamieno sukelta aura
1.2.3.	Hemipleginė migrena
1.2.3.1.	Šeiminė hemipleginė migrena (ŠHM)
1.2.3.1.1.	Šeiminė hemipleginė migrena 1 tipo
1.2.3.1.2.	Šeiminė hemipleginė migrena 2 tipo
1.2.3.1.3.	Šeiminė hemipleginė migrena 3 tipo
1.2.3.1.4.	Šeiminė galvos migrena, kitas židinys
1.2.3.2.	Sporadinė hemipleginė migrena (SHM)
1.2.4.	Tinklainės (retinalinė) migrena
1.3.	Lėtinė migrena
1.4.	Migrenos komplikacijos
1.4.1.	Migreninė būklė ( <i>status migrainosus</i> )
1.4.2.	Išliekanti aura be infarkto
1.4.3.	Migreninis infarktas
1.4.4.	Migrenos auros sukelti traukuliai
1.5.	Tikėtina migrena
1.5.1.	Tikėtina migrena be auros
1.5.2.	Tikėtina migrena su aura
1.6.	Epizodiniai sindromai, kurie gali būti siejami su migrena
1.6.1.	Grįžtamasis gastrointestinalinis sutrikdymas
1.6.1.1.	Ciklinio vėmimo sindromas
1.6.1.2.	Pilvo (abdominalinė) migrena
1.6.2.	Gerybinis paroksizminis galvos svaigimas
1.6.3.	Gerybinė paroksizminė kreivakaklystė (tortikolis)

Verta paminėti, jog migrenos tipo skausmas, kylantis dėl kito sutrikimo (simptomatinė migrena) yra koduojamas kaip antrinis galvos skausmas pirminiam sutrikimui (2).

### **5.1.3. EPIZODINIAI SINDROMAI, KURIE GALI BŪTI SIEJAMI SU MIGRENA**

Besivystančiose smegenyse, migrena gali turėti kitokį fenotipą nei jau susiformavusiose suaugusiojo smegenyse. Vaikų migrena gali skirtis nuo suaugusiųjų migrenos ne tik tam tikromis

diagnostinių kriterijų modifikacijomis, tokiomis kaip trumpesnė skausmo priepuolių trukmė ar abipusė smilkinių skausmo vieta, bet ir apskritai migrena gali pasireikšti visai ne kaip galvos skausmas (15). Aukščiau aprašytoje TGSA klasifikacijoje (ICHD-3) išskiriama grupė sutrikimų, kurie pasireiškia vaikystėje ir yra siejami su didesne migrenos išsivystymo tikimybe vėliau. Ši grupė vadinama epizodiniais sindromais, kurie gali būti siejami su migrena ir į ją įeina ciklinio vėmimo sindromas, abdominalinė migrena, gerybinis paroksizminis galvos svaigimas ir gerybinė paroksizminė kreivakaklystė. Tarp šių epizodinių sindromų ir migrenos yra stipri genetinė sąsaja, bei tarp kai kurių epizodinių sindromų yra genetinė sąsaja su šeimine hemiplegine migrena bei CACNA1A mutacija (16). Taip pat į ICHD-3 Priedus yra įtraukti dar papildomi trys epizodiniai sindromai, kurie galėtų būti siejami su migrena: kūdikių pilvo diegliai, vaikų alternuojanti hemiplegija ir vestibulinė migrena. ICHD-3 Priedų tikslas yra priskirti tam tikras būklės prie joms tinkamų klasifikacijos grupių ir įvardinti jų kriterijus tolimesniems tyrimams, kad, radus pakankamai įrodymų, jas būtų galima įtraukti į būsimą atnaujintą klasifikaciją, o neradus pakankamai įrodymų atmesti variantą, jog tam tikra liga priklauso kažkuriai klasifikacinei grupei, arba palikti Prieduose dar papildomiems tyrimams. Šie epizodiniai sindromai, kaip ir migrena, pasižymi stereotipiniais pasikartojančiais neurologiniais simptomais, o tarp epizodų pacientas jaučiasi gerai ir objektyvus būklės įvertinimas bei vystymasis yra normalūs. Šiuos epizodinius sindromus ir migreną sieja panašūs provokaciniai veiksniai, tam tikri simptomai ir būklę lengvinantys veiksniai ar gydymas bei galimai panaši patogenezė. Detalus pacientų ištyrimas ir šių epizodinių sindromų diagnostika būtų labai naudinga diagnozuojant ir gydant migreną. Epizodinių sindromų diagnozavimas labai priklauso nuo atidaus klinikinio įvertinimo ir alternatyvių diagnozių atmetimo, nes, pavyzdžiui, kai kurie metaboliniai sindromai gali taip pat pasireikšti epizodiniu vėmimu, o tam tikri traukulių sindromai gali sukelti galvos svaigimo epizodus. Anksčiau šie epizodiniai sindromai, ypač ciklinis vėmimo sindromas ir abdominalinė migrena, buvo vadinami vaikų periodiniais sindromais, kurie yra migrenos pirmtakai, tačiau nauja terminologija be žodžio „vaikų“ atkreipia dėmesį, jog šie sindromai gali paveikti ir suaugusiuosius, nors ir rečiau nei vaikus. Todėl svarbu atkreipti tiek vaikų, tiek suaugusiųjų gydytojų dėmesį į šiuos sindromus, kadangi žinant juos, galima išvengti klaidingų diagnozių, perteklinių tyrimų ir neveiksmingo gydymo ne tik vaikų, bet ir suaugusiųjų atveju (16,17). Toliau trumpai aprašomi kiekvieno epizodinio sindromo požymiai eilės tvarka pagal pasireiškimo amžių, o jų diagnostiniai kriterijai pateikiami lentelėje (**Priedas 2**).

### **Kūdikių pilvo diegliai**

Kūdikių pilvo diegliai (kolika) pasireiškia stipriu, nenuraminamu ir dažnu kūdikio verkimu, nepaisant to, kad kūdikis atrodo sveikas ir yra gerai maitinamas. Kūdikių pilvo diegliai paveikia vieną iš penkių kūdikių. Tokie kūdikiai turi didesnę tikimybę migrenos priepuolių su ar be auros

išsivystymui vėliau gyvenime. Keliuose tyrimuose pacientai, sergantys vaikų migrena, dažnai anamnezėje turėdavo ir kūdikių koliką, o viename perspektyviniame tyrime kūdikiai, kurie sirgo pilvo diegliais, turėjo didesnę tikimybę migrenos išsivystymui iki 18 m. amžiaus (15). Taip pat motinoms, sergančioms migrena, yra 2,5 karto didesnė tikimybė turėti kūdikius, kuriems pasireiškia kūdikių kolika negu motinoms, nesergančioms migrena. O tėvams, sergantiems migrena, tikimybė turėti kūdikį su kolika padidėja dvigubai (2). Manoma, kad kūdikių, su teigiama šeimine migrenos anamneze, smegenyse yra genetiškai nulemti pakitimai, dėl kurių jie gali jautriau reaguoti į staiga didėjantį dirgiklių skaičių (gausėjantys kvapai, vaizdai, garsai) per pirmąsias jų gyvenimo savaites (15).

Nors kūdikių pilvo dieglių sindromo pavadinime yra įvardinamas pilvas, tačiau nėra tikslių įrodymų patvirtinančių būtent tokią skausmo lokalizaciją, o tai tėvams ar globėjams gali kelti dar daugiau nerimo ar sumišimo dėl vaiko būklės. Tokie pasikartojantys ir nepraeinantys kūdikio verkimo epizodai gali erzinti tėvus ar sukelti jiems bejėgiškumo jausmą ir taip didėja smurto prieš vaiką ar net supurtyto vaiko sindromo rizika. Tačiau yra tam tikrų įrodymų, jog kūdikių pilvo dieglių epizodą galima nuraminti tokiais paprastais būdais, kaip kad sumažinus aplinkos dirgiklių kiekį ar intensyvumą, pavyzdžiui, nunešus kūdikį į tylų ir tamsų kambarį. Taigi kūdikių koliką svarbu diagnozuoti ne tik siekiant geresnio gydymo bei suvokimo apie vėliau galimai išsivystančią migreną, bet ir siekiant sumažinti supurtyto vaiko sindromo riziką (15).

### **Gerybinė paroksizminė kreivakaklystė (tortikolis)**

Gerybinė paroksizminė kreivakaklystė (GPK) yra rečiausias iš čia aptariamų epizodinių sindromų (15). GPK būdingi pasikartojantys galvos pakreipimo į vieną pusę epizodai (pusės gali kisti tarp epizodų), kurie gali būti su nedideliu laipsnio rotacija ir praeinantys savaime, o tarp epizodų vaiko neurologinė būklė yra normali (18). Dažniausiai kreivakaklystės epizodai prasideda kūdikystėje, pirmosiomis gyvenimo savaitėmis ar mėnesiais, bei pasireiškia dažnai ir reguliariai (pvz., kas mėnesį), tačiau vėliau epizodų skaičius laipsniškai mažėja, iki kol spontaniškai išnyksta sulaukus maždaug 2–5 m. amžiaus. GPK epizodai gali trukti nuo kelių minučių iki kelių valandų, o labai retais atvejais net iki 2 savaičių. Pusei GPK atvejų priepuolis prasideda pabudus arba pakeitus laikyseną. Dauguma epizodų yra lydimi gretutinių simptomų, tokių kaip irzlumas, blyškumas, vėmimas ar ataksija, o pastaroji kartais gali būti dominuojantis GPK simptomas. Taip pat kartais kartu su kreivakaklystės priepuoliu gali pasireikšti ir šoninis pasisukimas per juosmenį bei vienos galūnės ekstenzija (15,19).

Pirmą kartą dėl GPK besikreipiančiam pacientui gali būti sudėtinga diagnozuoti būtent šį sindromą, nes reikėtų diferencijuoti su epilepsija, galvos svaigimu, Sandiferio sindromu (kaklo raumenų distonija siejama su valgymu bei gastroezofaginio reflukso liga), jatrogenine distonija

(pvz., sukelta vaistų (neuroleptikų, metoklopramido ir kt.)), taip pat ir su oftalmologine patologija, o pagal ICHD-3 ypatingas dėmesys turėtų būti skiriamas atmesti užpakalinės smegenų daubos ir kraniocervikalinės jungties patologijas, kurios gali būti tiek įgimos, tiek ir įgytos ir sukelti kreivakaklystę. Be atidžios anamnezės surinkimo ir klinikinio ištyrimo, diferencinei diagnostikai naudinga atlikti galvos ir/ar kaklo srities MRT, EEG bei oftalmologinį ištyrimą (19,20).

Kol kas dar nėra patvirtinto medikamentinio GPK gydymo, tačiau jo dažniausiai ir neprireikia, nebent GPK priepuolius lydintys irzlumas ar vėmimas yra labai stiprūs ir reikalauja simptominio gydymo. Kadangi priepuoliai paciento tėvams gali kelti didelį nerimą dėl vaiko būklės, svarbu paaiškinti ligos eigą ir jos gerą prognozę (19).

### **Gerybinis paroksizminis galvos svaigimas**

Tai yra sutrikimas, kuriam būdingi pasikartojantys trumpi galvos svaigimo epizodai, dažnai lydimi ataksijos ir nistagmo, ir pasireiškiantys kitaip sveikam vaikui. Epizodai prasideda staiga ir be perspėjančių simptomų, o praeina spontaniškai (2). Iš visų epizodinių sindromų šis įprastai trunka trumpiausiai, nuo kelių minučių iki kelių valandų. Prasideda maždaug 2–5 metų amžiaus vaikams. Dėl gana jauno amžiaus vaikai dažnai dar nesugeba įvardinti svaigimo pojūčio, tuomet svarbų vaidmenį atlieka tėvų pastebėjimai, jog vaiko laikysena ar eisena epizodiškai pasidaro nestabili (15).

Gydymas yra simptominis, į kurį įeina poilsis, saugumo užtikrinimas ir pakankamas išgeriamų skysčių kiekis. Diferencinė diagnostika apima vestibulinę disfunkciją, kuri gali būti susijusi su vidurinės ausies uždegimu su efuzija ar poinfekciniu vestibulinio nervo uždegimu, užpakalinės smegenų daubos pažeidimu, židiniu epilepsijos priepuoliu ar potraukuline būkle (21).

### **Ciklinio vėmimo sindromas**

Cikliniam vėmimo sindromui (CVS) būdingi periodiškai pasireiškiantys pykinimo ir/ar vėmimo epizodai su visiška remisija tarp priepuolių. Epizodai yra stereotipiniai kiekvienam pacientui individualiai ir juos sudaro keturios fazės: premonitorinė, emetinė, atsistatymo ir tarpepizodinė geros savijautos fazė. Kiekvienos fazės trukmė yra individuali, tačiau tarpepizodinė fazė, kai vaikas nejaučia jokių CVS simptomų, trunka ilgiausiai – nuo kelių savaitių iki mėnesių. Priepuoliams būdingas nuspėjamas periodiškumas, tačiau juos taip pat gali išprovokuoti stresas ar retesniu atveju menstruacijos. Iki 75 % atvejų priepuoliai pasireiškia naktį arba anksti ryte ir trunka nuo kelių valandų iki kelių dienų, tačiau retai ilgiau nei 72 valandas (16,22).

Vidutinis pirmo priepuolio pasireiškimo amžius yra 5 m., CVS paveikia 1–2 % vaikų populiacijos, tačiau retais atvejais gali pasireikšti ir suaugusiems, tokiu atveju vidutinis pasireiškimo amžius yra 25,4 m. Stiprūs ir dažni epizodai gali sukelti tokias komplikacijas kaip dehidracija ar ezofagitas (13).

## **Pilvo migrena**

Pilvo (abdominalinė) migrena – tai funkcinis pilvo skausmo sutrikimas, kurio paplitimas tarp mokyklinio amžiaus vaikų svyruoja nuo 0,2 % iki 4,1 % ir yra labiau paplitęs tarp mergaičių. Vidutinis amžius, kada diagnozuojama pilvo migrena, yra nuo 3 iki 10 metų amžiaus, tačiau stebimas susirgimų pikas maždaug 7 metų amžiaus, tai siejama su patiriamu didesniu stresu pradedant lankyti mokyklą. Nors pilvo migrena dažniausiai praeina iki 18 metų, tačiau yra stebimi atvejai, kai ja toliau sergama suaugus ar netgi gali būti naujai diagnozuojama (16,23).

Pilvo migrena pasižymi ūmiais, paroksizminiais (pasikartojančiais) pilvo skausmo priepuoliais kartu su lydinčiais simptomais, tokiais kaip odos blyškumas, pykinimas, vėmimas, anoreksija, galvos skausmas ir fotofobija, o priepuolis pasibaigia spontaniškai. Iki 72 % atvejų dėl pilvo migrenos priepuolio sutrinka kasdienė veikla. Kaip ir būdinga visiems epizodiniams sindromams, kurie gali būti siejami su migrena, tarp priepuolių vaikas simptomų nejaučia ir jo būklė vertinama gerai (24).

Pilvo migrena yra klinikinė diagnozė, kuri nustatoma atmetus visas kitas galimas organines pilvo skausmo priežastis bei remiantis ICHD-3 arba funkcinių gastrointestinių sutrikimų Rome IV kriterijais. Pagrindiniai skirtumai tarp šių dviejų kriterijų diagnozuojant pilvo migreną yra tai, jog Rome IV kriterijuose svarbu, kad priepuoliai turėtų stereotipinį pasikartojimą, individualų kiekvienam pacientui, bei yra nurodytas 6 mėnesių laikotarpis, per kurį turi įvykti bent 2 priepuoliai, ir paties epizodo minimali trukmė yra 1 valanda, o ICHD-3 kriterijuose stereotipinis pasikartojimas nėra išskirtas, turi būti įvykę bent 5 priepuoliai, nenurodant laikotarpio, ir epizodas turi trukti ne trumpiau kaip 2 valandas (23).

Pilvo migrenos gydyme svarbią vietą užima priepuolių prevencija – provokacinių veiksnių vengimas, o įvykus priepuoliui svarbu pašalinti provokacinius veiksnius ir prireikus medikamentinio gydymo – skirti oralinius analgetikus, antiemetikus ar triptanus (24).

## **Vaikų kintanti (alternuojanti) hemiplegija**

Tai yra retas heterogeniškas neurodegeneracinis sutrikimas, kuris pasireiškia kūdikiams iki 18 mėnesių amžiaus. Jam būdingi paroksizminiai ir praeinantys hemiplegijos (paveikta pusė gali kisti tarp priepuolių) ar tetraplegijos priepuoliai, kurie siejami su progresuojančia encefalopatija, kitais paroksizminiais simptomais ir pasireiškiančiais psichikos sutrikimais. Paplitimas yra 1 iš 1 000 000 vaikų iki 16 m. amžiaus, tačiau dėl įvairaus klinikinio pasireiškimo paplitimas gali būti ir didesnis (25).

Tiksli etiologija ir patofiziologija iki šiol nėra aiški, tačiau dažnu atveju vaikams, sergantiems kintančia hemiplegija, randamos mutacijos ATP1A2 ar ATP1A3 genuose, kurie koduoja du

skirtingus alfa subvienetus neuronų Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> adenzintrifosfatazių transmembraninėse jonų pompose (25).

Nors vaikų kintanti hemiplegija yra įtraukta į ICHD-3 priedus kaip epizodinis sindromas, galimai siejamas su migrena, tačiau ja sergančiųjų ar jų šeiminėje anamnezėje migrena retai būna teigiama ir į kriterijus yra įtraukta vien klinikiu pagrindu (2,25).

### **Vestibulinė migrena**

Vestibulinė migrena (VM) yra sutrikimas, sukeliantis epizodinį galvos svaigimą ir dažniausiai yra lydimas galvos skausmo. Tikslus VM paplitimas nėra žinomas, tačiau yra laikoma kaip antra dažniausia epizodinių galvos svaigimo priežasčių po gerybinio paroksizminio pozicinio galvos svaigimo (26). Vokietijoje atliktame tyrime VM paplitimas bendroje populiacijoje buvo paskaičiuotas 0,98 %, nors patys tyrimo autoriai teigia, jog VM yra nepakankamai diagnozuojamas ir tikrasis jo paplitimas populiacijoje galėtų būti didesnis (27). Vaikų ir paauglių populiacijoje nuo 35 % iki 60 % pacientų, besiskundžiančių galvos svaigimu, kartu patiria ir galvos skausmą (28). Nors yra paskelbti VM diagnostiniai kriterijai, tačiau jų mokslinis pagrindimas yra paremtas suaugusiųjų tyrimais. Be to, dėl amžiaus skirtumo vaikų ligos istorija yra trumpesnė nei suaugusiųjų, taip pat svarbu turėti omenyje, kad jaunesni vaikai gali dar iki galo nesuprasti ir negebėti tinkamai apibūdinti savo simptomų. Atidesnis pediatrijoje, besiskundžiančio epizodiniu galvos svaigimu ir galvos svaigimu, ištyrimas ir VM diagnozavimas leistų taikyti tinkamą gydymą vaikams, apsaugant nuo perteklinių tyrimų ir intervencijų, taip pat nuramintų pacientus ir jų tėvus (28).

#### **5.1.4. MIGRENOS DIAGNOSTINIAI KRITERIJAI, KLINIKINIS PASIREIŠKIMAS IR JŲ YPATUMAI PEDIATRIJOJE**

Diagnozuojant migreną, svarbiausia yra klinikinio pasireiškimo ir anamnezės vertinimas bei galvos skausmo dienoraščių interpretavimas. Nėra specifinių ir išsamių diagnostinių tyrimų, skirtų patvirtinti migrenos diagnozę, todėl tam yra naudojami ICHD-3 kriterijai (29). Žemiau pateikiama lentelė su migrenos be auros ir migrenos su aura diagnostiniais kriterijais (**Lentelė 3**).

*Lentelė 3 Migrenos su ir be auros ICHD-3 diagnostiniai kriterijai*

<b>Migrenos be auros diagnostiniai kriterijai</b>	<b>Migrenos su aura diagnostiniai kriterijai</b>
<p>A. Bent penki priepuoliai atitinkantys B–D kriterijus</p> <p>B. Galvos skausmas tęsiasi 4–72 val. (negydant arba kai gydymas be efekto)</p> <p>C. Galvos skausmas pasižymi bent dviem savybėmis iš šių keturių:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. vienpusis</li> </ol>	<p>A. Bent du priepuoliai atitinkantys B ir C kriterijus</p> <p>B. Vienas ar daugiau pilnai praeinančių auros simptomų:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. vaizdinė (90 % pacientų)</li> <li>2. sensorinė</li> <li>3. kalbėjimo ir/ar kalbos</li> </ol>



<ul style="list-style-type: none"> <li>2. pulsuojančio pobūdžio</li> <li>3. vidutinio ar stipraus intensyvumo skausmas</li> <li>4. fizinis krūvis sustiprina skausmą arba paskatina vengti įprastos fizinės veiklos (pvz. vaikščioti, lipti laiptais)</li> </ul> <p>D. Galvos skausmo metu pasireiškia bent vienas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1. pykinimas ir/ar vėmimas</li> <li>2. šviesos ir garso baimė</li> </ul> <p>E. Pagal ICHD-3 kriterijus nėra kitos tinkamesnės diagnozės</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>4. motorinė</li> <li>5. galvos smegenų kamieno</li> <li>6. retinalinė (tinklainės)</li> </ul> <p>C. Bent trys iš šių šešių požymių:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1. bent vienas auros simptomas palaipsniui pasireiškia per <math>\geq 5</math> minutes</li> <li>2. du ar daugiau auros simptomų pasireiškia vienas po kito</li> <li>3. kiekvienas auros simptomas individualiai trunka 5–60 min.</li> <li>4. bent vienas auros simptomas yra vienpusis (afazija)</li> <li>5. bent vienas auros simptomas yra teigiamas (scintiliacijos arba adatėlių jausmas rankose)</li> <li>6. aura yra lydima galvos skausmo arba jis pasireiškia per 60 min. nuo auros</li> </ul> <p>D. Pagal ICHD-3 kriterijus nėra kitos tinkamesnės diagnozės</p>
--	---

*ICHHD-3 – Tarptautinė galvos skausmų klasifikacija, trečia versija (angl. International Classification of Headache Disorders)*

Viena iš pagrindinių užduočių, tenkančių pediatrams diagnozuojant vaikų galvos skausmą, yra atmesti galimas antrines galvos skausmo priežastis. Šiuo atveju labai naudinga yra galvos skausmo pradžios ir priepuolių dažnio anamnezė, nes epizodinis ir lėtinis neprogresuojantis galvos skausmas dažniausiai yra pirminis, o ūmus ar lėtinis progresuojantis galvos skausmas gali rodyti antrinę etiologiją (3). Taip pat, vertinant naujai pasireiškusį galvos skausmą, ypač svarbu yra įvertinti ir vadinamąsias raudonas vėliavėles – karščiavimą, traumą, pakaušio skausmą, staiga atsiradusį ir stiprėjantį galvos skausmą ar neurologinio ištyrimo pakitimus. Šios raudonos vėliavėlės gali nurodyti tokias pavojingas ir skubaus gydymo reikalaujančias ligas kaip meningitas, veninio sinuso trombozė, kraujavimas galvos smegenyse, smegenų navikas, insultas, intrakranijinė hipertenzija ar smegenų skysčio pratekėjimas (4).

Pagal ICHD-3, kai pirmą kartą atsiradęs naujas galvos skausmas yra glaudžiai susijęs laiko prasme su kitu pirminiu sutrikimu, kuris, kaip žinoma, sukelia galvos skausmą arba atitinka kitus to priežastinio ryšio kriterijus, diagnozuojamas antrinis galvos skausmas, sukeltas pirminio sutrikimo. Taip diagnozuojama net ir tuomet, jeigu galvos skausmas atitinka pirminio galvos skausmo kriterijus (migrena, įtampos tipo galvos skausmas, klasterinis galvos skausmas ar trišakio nervo autonominė cefalalgija). Kai anksčiau buvęs pirminis galvos skausmas tampa lėtiniu kito sutrikimo, sukeliančio galvos skausmą, fone, turėtų būti diagnozuojamas tiek pirminis, tiek ir antrinis galvos skausmas. Kai lėtinis galvos skausmas žymiai pasunkėja (dažniausiai tai reiškia dvigubą (ar didesnę) padažnėjimą

ir/ar sunkumo padidėjimą) dėl glaudaus laiko ryšio su pirminiu sutrikimu, sukeliančiu galvos skausmą, turėtų būti diagnozuojamas pirminis ir antrinis galvos skausmas, jei yra pakankamai įrodymų, jog pirminis sutrikimas gali sukelti galvos skausmą (2).

Toliau bus aptariami migrenos diagnostiniai skirtumai pediatrijoje lyginant su suaugusiais bei remiantis ICHD-3 pastabomis. Pirmiausia reikėtų paminėti, jog yra trys pagrindiniai ir dažniausiai pasireiškiantys migrenos tipai – migrena be auros, migrena su aura ir lėtinė migrena. Migrenos epizodas yra sudarytas iš kelių viena kitą sekančių, dažnai ir persidengiančių fazių: prodrominė (premonitorinė), aura (migrenos su aura atveju), skausmo priepuolio, podrominė ir laikotarpio tarp priepuolių fazės. Prodrominiai simptomai vaikams, kaip ir suaugusiems, gali prasidėti kelias valandas ar vieną – dvi dienas prieš migrenos priepuolį. Sąvoka „prodromas“ pakeitė sąvokas „išankstiniai simptomai“ ir „išankstinė fazė“ ir tai yra atskiras reiškinys nuo migrenos auros. Šie simptomai apima nuovargį, negalėjimą susikaupti, kaklo raumenų įsitempimą, jautrumą šviesai ir/ar garsams, pykinimą, išsiliejusį vaizdą, žiovavimą ir odos blyškumą. Podrominiai simptomai dažniausiai pasireiškia praėjus galvos skausmui ir gali trukti iki 48 valandų bei yra panašūs į prodrominius, pavyzdžiui, nuovargio jausmas, dėmesio nesutelkimas ir kaklo raumenų įsitempimas. Jie yra mažiau ištyrinėti nei prodrominiai simptomai (2).

Migrenos priepuoliai vaikams ir paaugliams iki 18 metų dažnai trunka trumpiau nei suaugusiems – nuo 2 iki 72 valandų, nors kai kurie itin jauni pacientai gali patirti galvos skausmą, trunkantį net 15–20 minučių, tačiau trūksta pakankamai tyrimų, kad toks trumpas skausmo priepuolis būtų įtrauktas į oficialius kriterijus. Migrenos priepuoliai vaikams dažniausiai netrunka ilgiau kaip 4 valandas (30).

Vaikams migreninis galvos skausmas, ypač 5–10 m. amžiaus, dažniau lokalizuojasi kaktos-smilkinių srityje ir abiejose pusėse, o skausmas vienoje pusėje labiau pasireiškia nuo vėlyvosios paauglystės arba pilnametystės pradžios. Literatūroje yra aprašyta grupė pacientų, kuriems migrenos skausmas pasireiškia veide, tai vadinama veidine migrena, tačiau nėra pakankamai aprašytų atvejų, kad šis simptomas būtų įtrauktas į migrenos diagnostinius kriterijus. Vaikams, ypač jaunesnio amžiaus, gali būti sunku įvertinti savo simptomus, pavyzdžiui, fotofobiją ir fonofobiją, tačiau tai galima pastebėti iš jų pakitusio elgesio, pavyzdžiui, vengia būti ryškiai apšviestose patalpose, užsidengia ausis ar vengia garsiai kalbėti (2).

Vaikų populiacijoje migrenos simptomai gali skirtis priklausomai nuo vaikų amžiaus. Vaikams, sergantiems kūdikių pilvo diegliais ar kitais epizodiniais sindromais, kurie gali būti siejami su migrena, yra didesnė rizika susirgti migrena vėliau, o kai kurie autoriai teigia, kad tai gali būti migrenos pirminė išraiška. Ikimokyklinio amžiaus vaikams migrena dažnai pasireiškia epizodais, kai jie staiga pasidaro ligoti arba išblyškę ir nustoja žaisti ar užsiimti kita veikla, skundžiasi pilvo skausmais, vėmimu ir nori miegoti. Skausmas gali būti išreikštas dirglumu, verksmu, siūbavimu arba

noru miegoti ar būti tamsiame kambaryje. Tėvai gali pastebėti, kad tokie vaikai tampa išblyškę ir su tamsiais paakiais. Kaip jau minėta, vyresniems paaugliams migrenos skausmo priepuoliai pasireiškia dažniausiai vienoje pusėje smilkinių srityje, tačiau skausmo vieta ir intensyvumas gali skirtis ne tik tarp priepuolių, bet ir to paties priepuolio metu. Aura pradeda atsirasti vidurinio mokyklinio amžiaus vaikams, tačiau tik 10–20 % migrena sergančių vaikų patiria aurą, dažnai pirmą kartą nuo 8 m. amžiaus (13).

Nemaža dalis pacientų, sergančių migrena su aura, taip pat patiria ir migrenos be auros priepuolius. Vaikams ir paaugliams gali pasireikšti mažiau tipiniai abipusiai vaizdiniai kaip auros simptomai (2).

### **5.1.5. MIGRENOS ETIOLOGIJA IR PATOGENEZĖ**

Migrena yra kompleksinė neurologinė liga, kurios tiksli etiologija yra vis dar nežinoma, tačiau žinoma, kad jos atsiradimą lemia mechanizmai galvos smegenų nerviniame audinyje ir kraujagyslėse, taip pat genetiniai ir aplinkos faktoriai (31).

Nors migrenos patofiziologija dar nėra visiškai suprasta, tačiau egzistuoja dvi konkuruojančios teorijos: neurologinė ir kraujagyslinė. Dabartinis supratimas palankiau vertina neurologinę hipotezę, kadangi kraujagyslių poveikis vertinamas kaip arba atsitiktinis, nesusijęs su migrena, arba kaip neurogeninio aktyvumo pasekmė. Visgi kraujagyslinę teoriją patvirtina stebėjimai, kad daugelis kraujagysles plečiančių medžiagų gali sukelti migreną, o vazokonstrikciją sukeltantys vaistai yra veiksmingi gydant migreną. Neurologinė teorija teigia, jog neurogeninis aktyvumas yra pats iš savęs pakankamas sukelti migreną, o kraujagyslių reiškinius jos metu sukelia pagrindinis migrenos priepuolio patofiziologinis veiksnys – žievinė plintančioji depresija (angl. *cortical spreading depression* (CSD)). Vaizdinių tyrimų metu stebėta pogumburio aktyvacija sergant migrena ir smegenų kraujagyslių vazodilatacijos nebuvimas migrenos priepuolių metu. CSD buvimas ir jos progresavimas skirtinguose žievės regionuose sukelia įvairius auros simptomus. Manoma, kad migrenos skausmo pojūtis susijęs su praeinančia banga ir sumažėjusia kraujotaka po jos, o centrinė sensitizacija atsiranda dėl trumpalaikės smegenų kamieno disfunkcijos (32).

Migrenos patofiziologija taip pat yra susijusi ir su padidėjusia glutamato koncentracija smegenyse. Glutamatas yra vienas iš pagrindinių neurotransmiterų, kurie reguliuoja smegenų veiklą. Nors jis yra svarbus daugeliui smegenų funkcijų, kaip kad mąstymas, atmintis ir judėjimas, pernelyg didelis glutamato kiekis gali sukelti tokius sutrikimus kaip epilepsija ar migrena. Stebint pacientus, sergančius migrena, pastebėta, jog migrenos atakų metu glutamato koncentracija padidėja ir padidina smegenų jaudrumą. Prevenciniai migrenos vaistiniai preparatai gali modifikuoti glutamato pernešamą kelią. Migrenos dažnumą ir sunkumą gali lemti stresas, miego trūkumas ir aplinkos veiksniai (32).

### **5.1.6. DIFERENCINĖ DIAGNOSTIKA**

Kiti sutrikimai, kurie gali būti panašūs į vaikų migreną, yra: lėtiniai kasdieniai galvos skausmai, smegenų navikai, kraujagyslių malformacijos, hidrocefalija, galvos traumos, mitochondrinės ligos, klasteriniai galvos skausmai ir idiopatinė intrakranijinė hipertenzija (1).

Galvos skausmai, kylantys dėl smegenų pseudonaviko, dar kitaip vadinamo idiopatine intrakranijine hipertenzija, yra nespecifiniai ir kliniškai juos gali būti sunku atskirti nuo migrenos. Vaikų galvos skausmai turi didelę prognostinę vertę migrenai palyginus su nemigreniniais galvos skausmais. Pseudonaviko simptomai panašūs į migrenos, tačiau jo metu dažniau pasireiškia diplopija (dvigubas matymas) (1).

### **5.1.7. GYDYMAS**

Vaikų migrenos gydymo strategija apima galimų provokuojančių veiksnių nustatymą, skausmo malšinimą priepuolio metu ir ilgalaikį profilaktinį gydymą. Pagrindiniai migrenos gydymo aspektai: 1) identifikuoti provokuojančius veiksnius, 2) medikamentinis skausmo malšinimas priepuolio metu, 3) prevencinis gydymas, 4) gyvenimo būdo pokyčiai, 5) streso valdymas, 6) papildomos, nemedikamentinės terapijos. Labai svarbu pabrėžti pacientui ir jo šeimai, kad migrena nėra psichologinė ar įsivaizduojama liga. Dažnai stresas gali sustiprinti migreną, ir nors kai kurie pacientai gali neigti patiriantys stresą, dauguma jų pripažįsta, kad įtemptas dienos tvarkės grafikas daro įtaką. Svarbu laikytis tinkamo miego režimo, reguliariai valgyti, gerti pakankamai skysčių ir neperkrauti vaiko dienos tvarkės. Ne visada paprasta nustatyti, kas išprovokuoja priepuolius, ir reikia turėti omenyje, kad, sumažinus dirgiklių dažnumą ar intensyvumą, galvos skausmo visiškai pašalinti gali nepavykti. Migreną gali sukelti stresas, nerimas, karščiavimas, liga, nereguliari mityba, nuovargis, miego trūkumas ir aplinkos veiksniai (temperatūros pokyčiai, ryškios mirguliuojančios šviesos, stiprūs kvapai, atmosferos slėgio pokyčiai). Kai kuriems pacientams migreną gali išprovokuoti kelionės, nedidelė galvos trauma ar intensyvus fizinis krūvis. Nemedikamentiniai gydymo metodai, tokie kaip atsipalaidavimo pratimai, biologinio grįžtamojo ryšio terapija, savihipnozė ar kognityvinė elgesio terapija, taip pat gali būti naudingi, ypač paaugliams (30).

#### **Migrenos priepuolio gydymas**

Idealus gydymas turėtų greitai ir visiškai numalšinti skausmą su minimaliais nepageidaujamais reiškiniais. Geriausi skausmo numalšinimo rezultatai pasiekiami, kai gydymas pradedamas priepuolio pradžioje, nepaėjus daugiau nei 1 valandai nuo galvos skausmo pradžios. Tiesa, tokie rezultatai remiasi suaugusiųjų tyrimais, tačiau panašūs rezultatai pasiekiami ir vaikų gydyme (33).

Lengvo ar vidutinio stiprumo priepuoliams gydyti pakanka nereceptinių peroralinių nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU), tokių kaip acetaminofenas (paracetamolis), ibuprofenas ar naproksenas. Taip pat ibuprofenas arba paracetamolis yra rekomenduojamas kaip pradinis ir efektyvus gydymas vaikams ir paaugliams (34). Pacientams sergantiems migrena dažnai pasireiškia skrandžio stazė, dėl ko gali sulėtėti per burną vartojamo vaisto absorbcija. Absorbciją galėtų pagerinti gazuoti gėrimai. Kofeinas taip pat galėtų sustiprinti nuskausminamąjį poveikį. Lengviems, retai pasitaikantiems priepuoliams numalšinti gali užtekti ir poilsio, provokuojančių veiksnių pašalinimo, šalto kompreso laikymo ties skaudančia galvos vieta (30).

Vidutinio stiprumo ar stipriems priepuoliams numalšinti taip pat gali būti naudingi nereceptiniai analgetikai, tačiau jų vienų gali neužtekti ir reikėtų pridėti migrenai specifinius vaistus, pavyzdžiui, triptanus. Dažniausiai naudojami yra sumatriptanas arba zolmitriptanas. Sumatriptanas skiriamas peroraliai tabletėmis ir pradamas skirti nuo 25 mg dozės (maksimali dozė 100 mg) ir pagal poreikį gali būti kartojama po 2 valandų. Paprastai vaikai vyresni nei 10 m. ir kurie sveria daugiau nei 50 kg gerai toleruoja suaugusiųjų dozes. Vaikams 6–10 m. amžiaus ar kurie sveria mažiau 50 kg triptanai turėtų būti priedami skirti minimaliomis dozėmis, pvz., sumatriptano 5 mg nosies purškalas arba 25 mg tabletė. Paskyrus triptanus kartu su NVNU, pavyzdžiui, sumatriptaną su naproksenu, pasiekiami geresni rezultatai nei paskyrus monoterapiją vienu iš šių vaistų (30).

Svarbu turėti omenyje, jog pacientams tas pats vaistas gali būti skirtingo poveikio. Suaugusiųjų tyrimuose pastebėta, jog tai, kad vienos rūšies triptanas nenumalšino skausmo, nereiškia, kad ir kitos rūšies triptanas nebus veiksmingas. Manoma, kad toks pat dėsningumas yra ir vaikų populiacijoje. Gydymo rekomendacijų stiprumas buvo peržvelgtas 2019 m. Amerikos neurologijos akademijos vaikų ir paauglių ūmaus migrenos gydymo gairėse ir dauguma rekomendacijų yra B lygmens (33).

Tais atvejais, kai galvos skausmas yra neįprastai stiprus ar ilgai užsitęsęs, o analgetikai ar triptanai nebuvo efektyvūs, svarstytinas parenterinis vaistų skyrimas. Skiriama intraveninė skysčių terapija kartu su intraveniniu ketorolaku, pagal poreikį skiriami ir antiemetiniai vaistai (30).

Susirūpinimą kelia tai, kad dažnai pasireiškiant migrenos priepuoliams ir atitinkamai dėl to dažnai vartojant vaistus pacientams gali dar dažniau skaudėti galvą. Tai jau klasifikuojama kaip vaistų sukeltas galvos skausmas. Amerikos neurologijos akademijos migrenos gairėse rekomenduojama patarti pacientams ir (ar) jų šeimoms apriboti analgetikų (pvz., NVNU, paracetamolio) vartojimą iki 14 ar mažiau dienų per mėnesį, o triptanų ar jų derinio su analgetikais – iki 9 ar mažiau dienų per mėnesį (33).

## **Profilaktinis gydymas**

Migrenos valdyme daug dėmesio skiriama profilaktikai, kuria siekiama sumažinti priepuolių dažnumą, trukmę ar sunkumą ir kartu padidinti migrenos priepuolio gydymo veiksmingumą. Migrenos profilaktikai yra naudojami vaistai, priklausantys skirtingoms farmakologinėms klasėms, dažniausiai vartojami iš šių penkių klasių: beta-adrenerginiai bloktariai (propranololis, atenololis, metoprololis, bisoprololis, nadololis ir timololis), vaistai nuo epilepsijos (pvz., topiramatas ir valproinė rūgštis), kalcio kanalų antagonistai (įskaitant flunariziną), tricikliniai antidepresantai (pvz., amitriptilinas) ir serotonino antagonistai (pvz., metizergidas ir pizotifenas) (35).

## **Nemedikamentinis gydymas**

Nors migreną galima gydyti įprastais vaistais, jų veiksmingumas vaikams nepatvirtintas dideliais atsitiktinių imčių kontroliuojamais tyrimais, todėl gydytojai šalia medikamentinio gydymo ieško ir geriau toleruojamų alternatyvų. Maisto papildų (literatūroje dar vadinamų nutraceutiniais preparatais) vartojimas tiriamas kaip galimas papildomas vaikų migrenos gydymo būdas, atsižvelgiant į didelės apimties atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų tikimybę ir mažą nepageidaujamo poveikio riziką. Nors vaikų migrenos gydymui skirtų maisto papildų tyrimų kokybė yra nevienoda, naujausi rezultatai rodo, kad kai kurie iš maisto papildų, įskaitant riboflaviną, vitaminą D, magnį ir melatoniną, gali būti verti dėmesio (36).

Panašu, kad riboflaviną, vartojamas 50–400 mg per dieną, yra saugus ir gerai toleruojamas, o kai kurie tyrimai parodė, kad migrenos priepuoliai rečiau pasireiškia ir yra trumpesni 6 metų amžiaus vaikams. Gydymas vitaminu D gali sumažinti simptomų sunkumą ir su migrena susijusį aktyvios veiklos sutrikdymą. Magnis yra gerai toleruojamas paauglių migrenos profilaktikai, tačiau norint nustatyti geriausią gydymo schemą, reikia atlikti daugiau tyrimų. Intraveninis magnis gali būti veiksmingas gydant migrenos priepuolius suaugusiesiems, tačiau nepakanka įrodymų apie jo veiksmingumą vaikams sergantiems migrena. Melatoninas gali turėti tiesioginį poveikį migrenos patogenezėi slopindamas kalcitonino genų peptido (CGRP) išsiskyrimą ir azoto oksido sintezę, todėl gali sumažinti migrenos dažnį, sunkumą ir pagerinti gyvenimo kokybę. Tačiau viename neseniai atliktame tyrime nustatyta, kad melatoninas yra mažiau veiksmingas nei amitriptilinas (36).

Kiti galimi nemedikamentiniai vaikų migrenos gydymo būdai yra mitybos korekcija ir gyvenimo būdo pokyčiai. Tyrimai rodo, kad yra ryšys tarp antsvorio arba nutukimo ir vaikų migrenos, o sumažėjus svoriui migrenos atvejų skaičius taip pat mažėja. Be to, migrena sergantys vaikai dažniau turi miego sutrikimų, pavyzdžiui, sunkumų užmigti ar miego apnėją. Todėl svarbu, kad gydant migreną, būtų atsižvelgiama ir į miego problemų sprendimą (36). Taip pat yra naudinga atkreipti dėmesį į laiką, praleidžiamą prie ekrano, nes atlikti tyrimai parodė, kad tai turi neigiamą poveikį miego kokybei ir trukmei. Ypač mėlyna šviesa, kurią skleidžia elektroniniai prietaisai, naudojami

likus 2 valandoms iki miego, gali trukdyti melatonino išsiskyrimui ir sukelti miego sutrikimus. Be to, prie ekranų praleidžiamas laikas siejamas su prastesne jaunimo psichologine savijauta, depresija ir nerimu. Reikėtų tolimesnių tyrimų, kad būtų galima iširti, kaip ekrano naudojimo laikas veikia vaikų ir paauglių populiacijos galvos skausmų dažnumą (17). Kognityvinė elgesio terapija (KET) gali padėti vaikams susidoroti su aktyvumo sutrikimu, sukeltu migrenos, ir gretutiniais migrenos simptomais, pavyzdžiui, nerimu ir depresija. KET gali apimti tokius metodus kaip psichoedukacija, kvėpavimo pratimai, atsipalaidavimas, dėmesio atitraukimas ir problemų sprendimas. Tyrimai rodo, kad kognityvinė elgesio terapija gali sumažinti migrenos skausmą tiek iš karto, tiek ilgalaikėje perspektyvoje. Be to, sąmoningumo meditacija taip pat gali padėti sumažinti skausmo intensyvumą ir migrenos priepuolių dažnį (36).

## **5.2. PAVELDIMA HEMORAGINĖ TELANGIEKTAZIJA (OSLER-WEBER-RENDU SINDROMAS)**

Paveldima hemoraginė telangiektazija (PHT), taip pat žinoma kaip Osler-Weber-Rendu sindromas, yra reta autosominiu dominantiniu būdu paveldima liga. Šią ligą pirmas apibūdino britų patologas Henry Gawen Sutton 1864 metais, tačiau tik po 32 metų prancūzų gydytojas Henri Jules Louis Marie Rendu atskyrė ją nuo hemofilijos. Sindromo eponimas įvardija tris XIX amžiaus gydytojus: William Osler, jau minėtąjį H. Rendu ir Frederick Parkes Weber, kurie kiekvienas nepriklausomai aprašė šią ligą (37,38).

Osler-Weber-Rendu sindromo paplitimas yra 1 iš 5 000 iki 10 000 gyventojų, priklausomai nuo regiono. Pagal dabartinį gimstamumo rodiklį, Lietuvoje galėtų kasmet gimti 2–4(5) vaikai su Osler-Weber-Rendu sindromu. Sindromo pagrindinis bruožas yra telangiektazijos odoje ir gleivinėse bei arterioveninės malformacijos (AVM) vidaus organuose, dėl kurių gali pasireikšti lėtinis ar/ir ūmus kraujavimas bei komplikacijos dėl kraujagyslinių malformacijų šuntų (39,40). AVM yra kraujagyslių malformacijos, kai arterijos ir venos susijungia tiesiogiai be tarpinio kapiliarų tinklo. Net iki 45 % PHT pacientų AVM pasireiškia būtent plaučiuose. PHT diagnozė turėtų būti numanoma, kai vaizdiniais tyrimais plaučiuose randama AVM, net jeigu tai ir atsitiktinis radinys, kadangi iki 80 % tokių atvejų diagnozuojama PHT (40).

### **5.2.1. CURAÇAO DIAGNOSTINIAI KRITERIJAI**

Osler-Weber-Rendu sindromo klinikiniai Curaçao kriterijai buvo sukurti 2000 metais. Į šiuos kriterijus įeina dauginės odos-gleivinių telangiektazijos, spontaniniai pasikartojantys kraujavimai iš nosies, vidaus organų bei galvos ir nugaros smegenų AVM ir tai, kad šeiminėje anamnezėje pirmos eilės giminaitis atitinka PHT kriterijus (41). Kriterijai ir jų apibrėžimai pateikti lentelėje žemiau (*Lentelė 4*).

*Lentelė 4 Curaçao kriterijai*

<b>Curaçao kriterijai</b>	<b>Apibrėžimas</b>
<b>Kraujavimas iš nosies (<i>epistaxis</i>)</b>	Spontaniai, pasikartojantys kraujavimai iš nosies
<b>Telangiektazija</b>	Dauginės, tipinės vietose (lūpos, burnos ertmė, nosis, pirštai)
<b>AVM (organų pažeidimas)</b>	Bet kuri lokalizacija iš šių: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Galvos smegenų AVM</li> <li>2. Nugaros smegenų AVM</li> <li>3. Plaučių AVM</li> <li>4. Kepenų AVM</li> <li>5. Virškinamojo trakto telangiektazijos (su ar be kraujavimo)</li> </ol>
<b>Šeiminė anamnezė</b>	Pirmos eilės giminaitis atitinkantis PHT kriterijus
<b>PHT diagnozė:</b>	<b>neabejotina PHT</b> , jei atitinka <b>3 ar daugiau</b> kriterijus <b>galima/įtariama PHT</b> , jei atitinka <b>2</b> kriterijus <b>mažai tikėtina</b> , jeigu atitinka <b>1 ar 0</b> kriterijų

### 5.2.2. PHT GENETIKA

Osler-Weber-Rendu sindromas yra autosominiu dominantiniu būdu paveldima liga, taip pat jai yra būdingas varijuojantis penetrantiškumas (37). Šiuo metu yra žinomos penkios skirtingos mutacijos, sukeliančios PHT, tačiau dažniausiai diagnozuojamos yra trijų genų mutacijos ir pagal tai yra išskiriami trys pagrindiniai PHT tipai: pirmasis, antrasis ir PHT–juvenilinės polipozės persidengimo sindromas. Šios genetinės mutacijos dalyvauja transformuojančio augimo faktoriaus beta (TGF- $\beta$ ) reguliavime, dėl to sergančiųjų PHT kraujo serume randama didesnė jo koncentracija (38). 1 tipo PHT yra dažniausia (61 % atvejų) ir ją sukelia endogliną koduojančio ENG geno mutacija. Šis tipas siejamas su plaučių ir galvos smegenų AVM, odos – gleivinių telangiektazijomis ir kraujavimu iš nosies palyginus su 2 tipo PHT. Antrojo tipo PHT yra retesnė už pirmojo tipo (37 % atvejų), ją sukelia mutacijos į aktivino A receptoriaus II tipą panašaus-1 geno (ACVRL1), kuris koduoja į aktyvų panašų baltymą (ALK1), ir dažniau pasižymi kepenų AVM susiformavimu nei 1 tipo PHT. Mutacijos Smad4 baltymą koduojančiame SMAD4 gene dalyvauja juvenilinės polipozės ir PHT etiologijoje. Šio geno mutaciją turi maždaug 20 % sergančiųjų juvenile polipoze ir iki 10 % sergančiųjų PHT, o sindromai persidengia maždaug 2 % atvejų. Nors šis persidengimo sindromas gana retas, tačiau itin svarbu jį diagnozuoti, nes tokiems pacientams yra didelė rizika sirgti žarnyno vėžiu (37,38).

Genetiniai tyrimai atliekami visiems pacientams, kuriems pagal Curaçao kriterijus PHT diagnozė yra neabejotina. Diagnozavus PHT, genetiškai taip pat gali būti tiriami visi pirmos eilės



šeimoms nariai, ypač paciento vaikai, net jeigu jiems ir nepasireiškia šio sindromo simptomai. Toks ištyrimas padidina tikimybę anksti diagnozuoti besimptomus, tačiau potencialiai pavojingas plaučių ar smegenų AVM. Genetinio ištyrimo metu būtent ir ieškoma anksčiau aptartų ENG, ACVRL1, ir SMAD4 genų mutacijų. Manoma, kad apytiksliai 3 procentams pacientų, kuriems kliniškai diagnozuota PHT, nebus rasta genetinių mutacijų dėl tyrimų techninių apribojimų ar dėl to, jog būtent tos genetinės mutacijos dar nebus atrastos (42,43).

### 5.2.3. PHT PATOFIZIOLOGIJA

Paveldimos hemoraginės telangiectazijos pagrindiniai simptomai yra susiję su kraujagyslių anomalijomis, dėl kurių nesusiformuoja kapiliarų tinklas ir paviršinės kraujagyslės tampa išsiplėtusios. Būtent dėl to susidaro telangiectazijos odoje ir gleivinėse, pasireiškia kraujavimai (ypač iš nosies) bei susiformuoja AVM vidaus organuose. AVM – tai netaisyklingos jungtys, atsirandančios tarp arterijų ir venų, kai praleidžiamas tarpinis kapiliarų tinklas. Kraujagyslinės malformacijos gali būti mažos (1–3 cm apimties) arba mikro (< 1 cm). Nors sąvokos „telangiectazija“ ir „arterioveninė malformacija“ dažnai vartojamos pakaitomis, nes jos abi susijusios su tiesioginėmis arterijų ir venų jungtimis, praleidžiant kapiliarų tinklą, iš tikrųjų tai skirtingų patologinių simptomų terminai. Telangiectazijos susiformuoja odoje ir gleivinėse, pavyzdžiui, virškinamojo trakto ar nosies gleivinėje, o AVM atsiranda vidaus organuose, pavyzdžiui, kepenyse, plaučiuose ir smegenyse. Histologiškai tiriant AVM matomas netaisyklingas endotelis, padidėjęs kolageno ir aktino kiekis bei susiraizgiusi bazinė membrana (37).

TGF- $\beta$  signalo perdavimo kelias atlieka svarbų vaidmenį įvairiuose ląsteliniuose procesuose, tokiuose kaip ląstelių augimas, apoptozė, lygiųjų raumenų ląstelių diferenciacija, kraujagyslių remodeliacija ir homeostazė, o visi trys nustatyti priežastiniai genai yra susiję su šiuo keliu. Normalaus kraujagyslių vystymosi metu endotelio ląstelės suaktyvėja ir auga, tarp jų susidaro tarpląstelinės jungtys, o bazinė membrana subręsta ir suformuoja kapiliarus. Vėliau, prie endotelio sienelės prisijungus lygiųjų raumenų ląstelėms, kapiliarai virsta didesnėmis kraujagyslėmis, o TGF- $\beta$  šiame procese atlieka lemiamą vaidmenį (37). ALK-1 ir ALK-5 receptoriai endotelio ląstelėse atlieka pagrindinį vaidmenį angiogenozės procese. Papildomas receptorių endoglinas yra būtinas TGF- $\beta$ /ALK-1 signalų perdavimui ir netiesiogiai slopina TGF- $\beta$ /ALK-5 kelią. ENG ir ACVRL-1 genų mutacijos sutrikdo TGF- $\beta$  signalų veikimą ir sukelia nenormalią kraujagyslių morfogenezę bei arteriovenines malformacijas PHT atveju. Kraujagyslių pažeidimai atsiranda tik tam tikruose organuose, o antrojo smūgio hipotezė rodo, kad reikalingas išorinis veiksnys (pavyzdžiui, uždegimas, radiacija, trinties jėga, neoangiogenozė ar somatinė mutacija geno alelyje), kuris sukeltų antrąją genetinę sveiko PHT geno mutaciją, sustiprinančią endogliną haplonepakankamumą. Tolimesnė

genomo analizė galėtų padėti nustatyti naujus genus, paaiškinančius heterogeninį PHT spektrą (44,45).

#### **5.2.4. PHT KLINIKINĖ IŠRAIŠKA**

Paveldima hemoraginė telangiektazija yra genetinis sutrikimas, dėl kurio įvairiuose organuose susidaro nenormalios kraujagyslės. PHT sunkumo laipsnis ir kraujavimo komplikacijos, su kuriomis susiduria pacientai, gali skirtis dėl įvairių veiksnių, pavyzdžiui, kitų genų ir aplinkos veiksnių, kurie gali pakeisti pirminį genetinį defektą. Tipinės su AVM susijusios komplikacijos apima įvairias problemas, tokias kaip kraujavimas iš nosies, kraujavimas iš virškinimo trakto, geležies stoka ar geležies stokos anemija, išeminis ir hemoraginis insultas, smegenų abscesas, didelės išmetimo frakcijos širdies nepakankamumas ir kepenų nepakankamumas (37).

#### **5.2.5. PHT GYDYMAS**

Nors PHT yra viena iš labiausiai paplitusių retų ligų, šiuo metu nėra nustatyto konkretaus gydymo. Tačiau vis daugiau terapinių strategijų taikoma siekiant pagerinti ir kontroliuoti šios ligos simptomus. Gydymo strategijos apima kraujavimo iš nosies gydymą, AVM gydymą bei farmakologinę terapiją.

##### **Kraujavimo iš nosies gydymas**

Pagrindinis kraujavimo iš nosies gydymas – vietinis drėkinamasis gydymas, pavyzdžiui, fiziologiniu tirpalu ir aplinkos drėkinimu, kad būtų sudrėkinta nosies gleivinė ir išvengta gleivinės erozijų. Jei kraujavimas nepraeina, gali būti skiriama peroralinė traneksamo rūgštis, taip pat sisteminė terapija, pavyzdžiui, beta blokatoriai arba estrogenai, atsižvelgiant į individualius poreikius. Invazinis gydymas, pavyzdžiui, gydymas lazeriu, skleroterapija, elektrochirurgija ar radijo dažniu, gali būti taikomas refrakteriniais atvejais, tačiau jis susijęs su tokiais komplikacijomis, kaip pertvaros perforacija ir kvapo praradimas. Šie gydymo būdai taikomi tik tais atvejais, kai mažiau invazinės priemonės nepagerina paciento gyvenimo kokybės, ir gali būti taikomi pacientams, kuriems yra didelė trombozės rizika. Septodermoplastika ir Youngo procedūra – tai chirurginės galimybės sunkiais atvejais, tačiau jos susijusios su galimomis komplikacijomis ir vėliau dar gali prireikti papildomų procedūrų. Farmakologinė terapija sumažino šių invazinių metodų poreikį (46).

##### **Plaučių AVM gydymas**

Ekspertų grupė rekomenduoja, kad visi PHT sergantys pacientai būtų tikrinami dėl plaučių AVM ir kad pirminis atrankinis tyrimas būtų transtorakalinė kontrastinė echokardiografija. Plaučių AVM rekomenduojama gydyti transkateterine embolizacija. Pacientams, kuriems nustatyta plaučių

AVM, turėtų būti suteiktos ilgalaikės rekomendacijos, įskaitant antibiotikų profilaktiką atliekant procedūras, kurių metu kyla bakteriemijos rizika, oro patekimo vengimą intraveninių procedūrų metu ir draudimą nardyti. Gydytojai taip pat turėtų skirti ilgalaikį stebėjimą, kad būtų galima nustatyti negydomų plaučių AVM augimą ir gydytų AVM reperfuziją (39).

### **Medikamentinė terapija**

Pirmasis medikamentinio gydymo pasirinkimas yra antifibrinolitiniai vaistai, iš kurių pagrindiniai yra aminokaprono rūgštis ir traneksamo rūgštis. Nors vietinio traneksamo rūgšties naudojimo kraujavimui iš nosies gydyti rezultatai prieštaringi, sisteminio naudojimo nauda akivaizdi – sumažėja kraujavimo iš nosies dažnis ir padidėja hemoglobino koncentracija kraujyje. Tačiau sunku įvertinti galimą šio gydymo riziką, pavyzdžiui, trombozės susidarymo riziką, nes trūksta didesnės inties tyrimų (46).

Kitas būdas – indukuoti ENG ir ACVRL1 genų transkripciją, o tai galima padaryti naudojant estrogenų receptorių moduliuojančius vaistus (SERM), kurie stimuliuoja Sp1 promotorių ir kompensuoja funkcinį haplonepakankamumą. Taip pat įrodyta, kad takrolimas didina ENG ir ACVRL1 ekspresiją ir gerina kraujavimo iš nosies kontrolę. Neselektyvūs beta adrenoblokatoriai ir etamsilatas taip pat buvo patvirtinti kaip vaistai, slopinantys už angiogenezę atsakingo komplekso susidarymą. Nors jų iširtas panaudojimas yra vietinis, tačiau atliekami ir klinikiniai jų sisteminio vartojimo tyrimai (46).

Bevacizumabas ir talidomidas yra antiangiogeniniai vaistai, blokuojantys VEGF receptorių, kuriuos skiriant teigiamų rezultatų pasiekta mažinant kraujavimo iš nosies dažnį, mažinant anemijos laipsnį, mažinant transfuzijų poreikį, atitolinant kepenų transplantacijos poreikį ir gerinant gyvenimo kokybę. Talidomidas taip pat siejamas su mažesniu kraujo perpylimu, mažesniu geležies stokos anemijos dažnumu ir geresne gyvenimo kokybe, nes kraujagyslės tampa tvirtesnės ir mažiau linkusios trūkinėti. Šiuo metu šie vaistai skiriami pacientams, sergantiems sunkiu kraujavimu iš nosies, kraujavimu iš virškinamojo trakto arba antrine kepenų AVM (46).

### **5.3. MIGRENA IR PAVELDIMA HEMORAGINĖ TELANGIEKTAZIJA**

Siekiant paaiškinti ryšį tarp migrenos su ar be auros ir PHT, buvo pasiūlytos kelios patofiziologinės hipotezės, susijusios su kraujagyslių pokyčiais, atsiradusiais dėl TGF- $\beta$  signalo perdavimo kelio disfunkcijos, arba su šunto nutekėjimu iš dešinės į kairę dėl plaučių AVM (47). Nors yra įtariamas ryšys tarp šunto nutekėjimo iš dešinės į kairę ir migrenos, šis ryšys iki šiol nėra galutinai įrodytas. Tam paaiškinti buvo pasiūlytos įvairios hipotezės. Pirma, kadangi tiek PHT, tiek tam tikros migrenos rūšys paveldimos autosominiu dominantiniu būdu, gali būti, kad specifinis genetinis komponentas, sukeliantis PHT pacientų vidinį šunto nutekėjimą plaučiuose, gali taip pat sukelti ir

migreną. Antra, medžiagos, sukeliančios migreną, pavyzdžiui, mikroembolijų dalelės ar vazoaktyvios cheminės medžiagos, kaip serotoninas, vietoje to, kad būtų neutralizuotos plaučių kapiliariniame sluoksnyje, gali tiesiogiai patekti į sisteminę kraujotaką per šuntą iš dešinės į kairę. Šios vazoaktyvios medžiagos gali sukelti centrinės nervų sistemos nestabilumą ar padidinti jos jaudrumą, o tai gali sukelti migrenos priepuolius su aura. Trečia, mikroembolinės oro apkrovos gali sukelti staigų deguonies prisotinimo sumažėjimą smegenų kraujotakoje, taip inicijuojant žievės plintančiąją depresiją ir galiausiai sukeldami migrenos priepuolius. Antrąjį ir trečiąjį mechanizmą patvirtina simptomų pagerėjimas po endovaskulinės plaučių AVM okliuzijos. Vis dėlto, plaučių AVM embolizacijos poveikis migrenos dažniui nėra patvirtintas. Tik vienas tyrimas parodė, kad po plaučių AVM embolizacijos migrenos epizodų skaičius reikšmingai sumažėjo (47,48).

## 6. IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

Migrena yra pirminis galvos skausmas, dažnas ne tik suaugusiųjų, bet ir tarp vaikų. Vaikams ją gali būti sudėtingiau diagnozuoti, nes dėl aktyviai besivystančių smegenų migrenos simptomai gali varijuoti net ir tarp skirtingo amžiaus vaikų. Migrena yra vienas iš labiausiai negalią sukeliančių skausmų vaikų populiacijoje, dėl ko itin prastėja jų gyvenimo kokybė. Nepaisant to, yra atlikta nepakankamai tyrimų apie vaikų migrenos diagnostiką ir gydymą, dauguma kriterijų ir rekomendacijų remiasi suaugusiųjų tyrimais. Nors migrena yra pirminio tipo galvos skausmas, tačiau jos pobūdžio pasikeitimas gali rodyti kitą patologiją, susijusią su tuo pokyčiu. Osler-Weber-Rendu sindromas, arba kitaip žinoma paveldima hemoraginė telangiektazija, tai reta autosominiu dominantiniu būdu paveldima liga, kuriai būdingi kraujavimas iš nosies, telangiektazijos odoje ir gleivinėse ir arterioveninių malformacijų susiformavimas vidaus organuose. Pateiktoje klinikinėje situacijoje Osler-Weber-Rendu sindromas buvo diagnozuotas, kai pacientė buvo tiriama dėl padažnėjusių ir sustiprėjusių migrenos su aura priepuolių ir išsiaiškinus šeimos anamnezę. Pristatytas klinikinis atvejis kartu su apžvelgta mokslinė literatūra iliustruoja galimą sutrikimo klinikinę eigą ir diagnostikos ypatumus bei galimą sėkmingo gydymo parinkimą. Pacientai sergantys Osler-Weber-Rendu sindromu turi didesnę tromboembolijų ir kraujavimų riziką. Ši liga, kaip ir migrena, taip pat daro neigiamą įtaką gyvenimo kokybei. Manoma, kad Osler-Weber-Rendu sindromas ir migrena gali būti susiję dėl kraujagyslių pokyčių, kuriuos lemia disfunkcija TGF- $\beta$  signalo perdavimo kelyje, arba su šunto nutekėjimu iš dešinės į kairę dėl plaučių AVM. Norint geriau diagnozuoti ir gydyti vaikų ir paauglių migreną, būtina žinoti apie įvairiame vaikų amžiuje pasireiškiančius su migrena susijusius sutrikimus bei itin svarbu domėtis tolimesniais didesnės apimties tyrimais, kad būtų galima sukurti diagnostinius migrenos kriterijus ir gydymo rekomendacijas vaikams. Taip pat svarbu atkreipti vaikų ligų, šeimos ir kitų sričių gydytojų dėmesį į įprastinio migreninio galvos skausmo pobūdžio

pasikeitimus ir atlikti išsamų šeimos anamnezės surinkimą, paciento somatinį ir neurologinį ištyrimą, nes to priežastimi gali būti kita patologija.

## 7. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Al Khalili Y, Asuncion RMD, Chopra P. Migraine Headache In Childhood. StatPearls [Prieiga per internetą]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [žiūrėta 2023 m. kovo 12 d.]. Adresas: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557813/>
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018 m. sausio 1 d.;38(1):1–211.
3. Kelly M, Strelzik J, Langdon R, DiSabella M. Pediatric headache: overview. Curr Opin Pediatr. 2018 m. gruodžio;30(6):748.
4. Nieswand V, Richter M, Gossrau G. Epidemiology of Headache in Children and Adolescents—Another Type of Pandemia. Curr Pain Headache Rep. 2020 m.;24(10):62.
5. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, ir kt. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. The Lancet. 2020 m. spalio 17 d.;396(10258):1204–22.
6. Saylor D, Steiner TJ. The Global Burden of Headache. Semin Neurol. 2018 m. balandžio;38(2):182–90.
7. Amiri P, Kazeminasab S, Nejadghaderi SA, Mohammadinasab R, Pourfathi H, Araj-Khodaei M, ir kt. Migraine: A Review on Its History, Global Epidemiology, Risk Factors, and Comorbidities. Front Neurol. 2022 m. vasario 23 d.;12:800605.
8. Foxhall K. Migraine: A History [Prieiga per internetą]. Johns Hopkins University Press; 2019 [žiūrėta 2023 m. balandžio 19 d.]. Adresas: <https://library.oapen.org/handle/20.500.12657/47718>
9. Abu-Arafeh I, Gelfand AA. The childhood migraine syndrome. Nat Rev Neurol. 2021 m. liepos;17(7):449–58.
10. Özge A, Faedda N, Abu-Arafeh I, Gelfand AA, Goadsby PJ, Cuvellier JC, ir kt. Experts' opinion about the primary headache diagnostic criteria of the ICHD-3rd edition beta in children and adolescents. J Headache Pain. 2017 m. lapkričio 23 d.;18(1):109.
11. Onofri A, Pensato U, Rosignoli C, Wells-Gatnik W, Stanyer E, Ornello R, ir kt. Primary headache epidemiology in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. J Headache Pain. 2023 m. vasario 14 d.;24(1):8.

12. Januškevičienė A. Mokyklinio amžiaus vaikų galvos skausmas ir jo sąsajos su nuovargiu bei gyvenimo kokybe. [Kaunas]: Lietuvos sveikatos mokslų universitetas. Prieiga per eLABa – nacionalinė Lietuvos akademinė elektroninė biblioteka; 2014. p. 137.
13. Genc D, Vaičienė-Magistris N, Zaborskis A, Şaşmaz T, Tunç AY, Uluduz D, ir kt. The prevalence of headache disorders in children and adolescents in Lithuania: a schools-based study. *J Headache Pain*. 2020 m. birželio 10 d.;21(1):73.
14. Safiri S, Pourfathi H, Eagan A, Mansournia MA, Khodayari MT, Sullman MJM, ir kt. Global, regional, and national burden of migraine in 204 countries and territories, 1990 to 2019. *PAIN*. 2022 m. vasario;163(2):e293.
15. Gelfand AA. Episodic syndromes of childhood associated with migraine. *Curr Opin Neurol*. 2018 m. birželio;31(3):281.
16. Redon S. Episodic syndromes that may be associated with migraine: What adult neurologists need to know. *Rev Neurol (Paris)*. 2021 m. rugsėjo 1 d.;177(7):773–8.
17. Greene K, Irwin SL, Gelfand AA. Pediatric Migraine: An Update. *Neurol Clin*. 2019 m. lapkričio;37(4):815–33.
18. Humbertclaude V, Krams B, Nogue E, Nagot N, Annequin D, Tourniaire B, ir kt. Benign paroxysmal torticollis, benign paroxysmal vertigo, and benign tonic upward gaze are not benign disorders. *Dev Med Child Neurol*. 2018 m.;60(12):1256–63.
19. Fernández-Alvarez E. Transient benign paroxysmal movement disorders in infancy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018 m. kovo 1 d.;22(2):230–7.
20. Greene KA, Lu V, San Luciano M, Qubty W, Irwin SL, Grimes B, ir kt. Benign paroxysmal torticollis: phenotype, natural history, and quality of life. *Pediatr Res*. 2021 m. lapkričio;90(5):1044–51.
21. Swartwood S, Pham K, Candee MS. Pediatric Migraine Phenomena and Variants: Don't Let Them Go Over Your Head. *Curr Pain Headache Rep*. 2020 m. liepos 15 d.;24(9):47.
22. Raucci U, Borrelli O, Di Nardo G, Tambucci R, Pavone P, Salvatore S, ir kt. Cyclic Vomiting Syndrome in Children. *Front Neurol*. 2020 m. lapkričio 2 d.;11:583425.
23. Azmy DJ, Qualia CM. Review of Abdominal Migraine in Children. *Gastroenterol Hepatol*. 2020 m. gruodžio;16(12):632–9.
24. Winner P. Abdominal Migraine. *Semin Pediatr Neurol*. 2016 m. vasario 1 d.;23(1):11–3.
25. Pavone P, Pappalardo XG, Ruggieri M, Falsaperla R, Parano E. Alternating hemiplegia of childhood: a distinct clinical entity and ATP1A3-related disorders: A narrative review. *Medicine (Baltimore)*. 2022 m. rugpjūčio 5 d.;101(31):e29413.

26. Formeister EJ, Rizk HG, Kohn MA, Sharon JD. The Epidemiology of Vestibular Migraine: A Population-based Survey Study. *Otol Neurotol*. 2018 m. rugsėjo;39(8):1037.
27. Neuhauser HK, Radtke A, Brevern M von, Feldmann M, Lezius F, Ziese T, ir kt. Migrainous vertigo: Prevalence and impact on quality of life. *Neurology*. 2006 m. rugsėjo 26 d.;67(6):1028–33.
28. Langhagen T, Lehrer N, Borggraefe I, Heinen F, Jahn K. Vestibular Migraine in Children and Adolescents: Clinical Findings and Laboratory Tests. *Front Neurol*. 2015 m. sausio 26 d.;5:292.
29. Kiltinavičius R, Venckutė G, Ješkevičius P. Peculiarities of diagnosis and treatment of tension type headache and migraine. Literature review. 2020 m.;8(17).
30. Youssef PE, Mack KJ. Episodic and chronic migraine in children. *Dev Med Child Neurol*. 2020 m.;62(1):34–41.
31. Liu X, Yang W, Zhu C, Sun S, Wu S, Wang L, ir kt. Toll-like receptors and their role in neuropathic pain and migraine. *Mol Brain*. 2022 m. rugpjūčio 20 d.;15(1):73.
32. Anttila V, Wessman M, Kallela M, Palotie A. Chapter 31 - Genetics of migraine. Geschwind DH, Paulson HL, Klein C, sudarytojai. *Handbook of Clinical Neurology* [Prieiga per internetą]. Elsevier; 2018 [žiūrėta 2023 m. kovo 14 d.]. p. 493–503. (Neurogenetics, Part II; t. 148). Adresas: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444640765000314>
33. Oskoui M, Pringsheim T, Holler-Managan Y, Potrebic S, Billingshurst L, Gloss D, ir kt. Practice guideline update summary: Acute treatment of migraine in children and adolescents: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. 2019 m. rugsėjo 10 d.;93(11):487–99.
34. Cromb D, Grigoratos D. Acute treatment of migraine in children and adolescents: review of the American Academy of Neurology Practice guideline update. *Arch Dis Child - Educ Pract*. 2021 m. gruodžio 1 d.;106(6):358–61.
35. Antonaci F, Dumitrache C, De Cillis I, Allena M. A review of current European treatment guidelines for migraine. *J Headache Pain*. 2010 m. vasario;11(1):13–9.
36. Loh NR, Whitehouse WP, Howells R. What is new in migraine management in children and young people? *Arch Dis Child*. 2022 m. gruodžio 1 d.;107(12):1067–72.
37. Kritharis A, Al-Samkari H, Kuter DJ. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: diagnosis and management from the hematologist's perspective. *Haematologica*. 2018 m. rugsėjo;103(9):1433–43.
38. Al-Samkari H. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: systemic therapies, guidelines, and an evolving standard of care. *Blood*. 2021 m. vasario 18 d.;137(7):888–95.

39. Faughnan ME, Mager JJ, Hetts SW, Palda VA, Lang-Robertson K, Buscarini E, ir kt. Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Ann Intern Med.* 2020 m. gruodžio 15 d.;173(12):989–1001.
40. Lantz KE, Armstrong SQ, Butt F, Wang ML, Hardman R, Czum JM. Arteriovenous Malformations in the Setting of Osler-Weber-Rendu: What the Radiologist Needs to Know. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2022 m. gegužės 1 d.;51(3):375–91.
41. Pahl KS, Choudhury A, Wusik K, Hammill A, White A, Henderson K, ir kt. Applicability of the Curaçao Criteria for the Diagnosis of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia in the Pediatric Population. *J Pediatr.* 2018 m. birželio 1 d.;197:207–13.
42. Alkhalid Y, Darji Z, Shenkar R, Clancy M, Dyamenahalli U, Awad IA. Multidisciplinary coordinated care of hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler–Weber–Rendu disease). *Vasc Med.* 2023 m. balandžio 1 d.;28(2):153–65.
43. Kühnel T, Wirsching K, Wohlgemuth W, Chavan A, Evert K, Vielsmeier V. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Otolaryngol Clin North Am.* 2018 m. vasario;51(1):237–54.
44. Bofarid S, Hosman AE, Mager JJ, Snijder RJ, Post MC. Pulmonary Vascular Complications in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia and the Underlying Pathophysiology. *Int J Mol Sci.* 2021 m. kovo 27 d.;22(7):3471.
45. Bernabeu C, Bayrak-Toydemir P, McDonald J, Letarte M. Potential Second-Hits in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *J Clin Med.* 2020 m. lapkričio 5 d.;9(11):3571.
46. Viteri-Noël A, González-García A, Patier JL, Fabregate M, Bara-Ledesma N, López-Rodríguez M, ir kt. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: Genetics, Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *J Clin Med.* 2022 m. rugsėjo 5 d.;11(17):5245.
47. Facini C, Pavlidis E, Turco EC, Pisani F. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia presenting as migraine: a case report. *Brain Dev.* 2015 m. lapkričio;37(10):974–7.
48. Onorato EM, Salvia J, Becchina M, Cipolla T, Anzola GP. Can aura migraine be elicited by isolated pulmonary arteriovenous fistula?—A case report. *Front Neurol.* 2022 m. gruodžio 15 d.;13:1079959.



## PRIEDAI

TLK-10	TLK-11
<p><b>G43 Migrena</b></p> <p>G43.0 Migrena be auros [paprastoji migrena]</p> <p>G43.1 Migrena su aura [klasikinė migrena]</p> <p>Migrena:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aura be galvos skausmo</li> <li>• bazilinė</li> <li>• ekvivalentinė</li> <li>• šeiminė</li> <li>• su: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ūmine aura</li> <li>○ užsitęsusia aura</li> <li>○ tipine aura</li> </ul> </li> </ul> <p>G43.2 Migreninė būklė</p> <p>G43.3 Komplikuota būklė</p> <p>G43.8 Kitokia migrena</p> <p style="padding-left: 40px;">Oftalmopleginė migrena</p> <p style="padding-left: 40px;">Tinklainės migrena</p> <p>G43.9 Migrena, nepatikslinta</p>	<p><b>8A80 Migrena</b></p> <p>8A80.0 Migrena be auros</p> <p>8A80.1 Migrena su aura</p> <p style="padding-left: 40px;">8A80.10 Hemipleginė migrena</p> <p style="padding-left: 40px;">8A80.1Y Kita patikslinta migrena su aura</p> <p style="padding-left: 40px;">8A80.1Z Migrena su aura, nepatikslinta</p> <p>8A80.2 Lėtinė migrena</p> <p>8A80.3 Komplikacijos, susijusios su migrena</p> <p style="padding-left: 40px;">8A80.30 Migreninė būklė (<i>status migrainosus</i>)</p> <p style="padding-left: 40px;">8A80.3Y Kitos patikslintos komplikacijos susijusios su migrena</p> <p>8A80.4 Ciklinis vėmimo sindromas</p> <p>8A80.Y Kita patikslinta migrena</p> <p>8A80.Z Migrena, nepatikslinta</p>

*Priedas 1 Migrenos klasifikacijos palyginimas tarp Tarptautinės ligų klasifikacijos (TLK) 10 ir 11 versijos.*

Epizodinio sindromo pavadinimas	ICHD-3 diagnostiniai kriterijai
<b>Ciklinio vėmimo sindromas</b>	<p><b>A.</b> Bent 5 priepuoliai stipraus pykinimo ir vėmimo, išpildantys B ir C kriterijus</p> <p><b>B.</b> Priepuoliai stereotipiniai individualiam pacientui ir nuspėjamas jų periodiškumas</p> <p><b>C.</b> Visi iš šių:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. pykinimas ir vėmimas bent 4 kartus per valandą,</li> <li>2. priepuoliai trunka <math>\geq 1</math> val., iki 10 dienų, priepuoliai įvyksta <math>\geq 1</math> savaitės tarpu.</li> </ol>
<b>Pilvo migrena</b>	<p><b>A.</b> Bent 5 pilvo skausmo priepuoliai, išpildantys B – D kriterijus</p> <p><b>B.</b> Skausmas pasižymintis bent 2 požymiais:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. vidurio linijos skausmas, aplink bambą ar neaiškios lokalizacijos</li> <li>2. bukas ar „tiesiog skauda“</li> <li>3. vidutinio ar stipraus intensyvumo</li> </ol> <p><b>C.</b> Bent 2 iš lydinčių simptomų:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. anoreksija</li> <li>2. pykinimas</li> <li>3. vėmimas</li> </ol>

	<p><b>4.</b> odos blyškumas</p> <p><b>D.</b> Negydant ar kai gydymas neefektyvus atakos trukmė 2-72 val.</p> <p><b>E.</b> Jokių simptomų nebuvimas tarp priepuolių</p> <p><b>D.</b> Nepriskiriama kitam sutrikimui</p>
<b>Gerybinis paroksizminis galvos svaigimas</b>	<p><b>A.</b> Bent 5 priepuoliai išpildantys B ir C kriterijus</p> <p><b>B.</b> Galvos svaigimas pasireiškiantis be perspėjančių simptomų, maksimalaus stiprumo priepuolio pradžioje ir praeinantis spontaniškai po minučių ar valandų be sąmonės praradimo</p> <p><b>C.</b> Bent vienas iš lydinčių simptomų:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li><b>1.</b> nistagmas</li> <li><b>2.</b> ataksija</li> <li><b>3.</b> vėmimas</li> <li><b>4.</b> odos blyškumas</li> <li><b>5.</b> nerimastingumas, baimingumas</li> </ol> <p><b>D.</b> Normalus neurologinio ištyrimo įvertinimas bei audiometrinė bei vestibulinė funkcija tarp priepuolių</p> <p><b>E.</b> Nepriskiriama kitam sutrikimui</p>
<b>Gerybinė paroksizminė kreivakaklystė</b>	<p><b>A.</b> Mažiems vaikams pasikartojantys (dažniausiai kas mėnesį) priepuoliai, išpildantys B ir C kriterijus</p> <p><b>B.</b> Galvos palenkimas į vieną pusę, su ar be nedidelės rotacijos, praeinantis spontaniškai po kelių minučių ar dienų</p> <p><b>C.</b> Bent vienas lydintis simptomas:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li><b>1.</b> odos blyškumas</li> <li><b>2.</b> irzlumas</li> <li><b>3.</b> bendras negalavimas</li> <li><b>4.</b> vėmimas</li> <li><b>5.</b> ataksija</li> </ol> <p><b>D.</b> Normalus neurologinis ištyrimas tarp priepuolių</p> <p><b>E.</b> Nepriskiriamas kitam sutrikimui</p>

*Priedas 2 Epizodinių sindromų, kurie gali būti siejami su migrena, diagnostiniai kriterijai pagal Tarptautinės galvos skausmų asociacijos 2018 metų diagnostinius kriterijus (ICHD-3).*



VIEŠOJI ĮSTAIGA  
VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONINĖ  
SANTAROS KLINIKOS

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto  
Dekanui prof. D. Jatužiui  
[mf@mf.vu.lt](mailto:mf@mf.vu.lt)

2023-01-31 Nr. SR- 688  
Į 2023-01-25 Nr. GR-784

[kamile.sabunaite@mf.stud.vu.lt](mailto:kamile.sabunaite@mf.stud.vu.lt)

*DĖL MOKSLINIO TYRIMO*

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto VI kurso studentė **Kamilė Sabūnaitė** rengdama mokslinį darbą „Vaikų migrena. Literatūros apžvalga ir atvejo aprašymas (Osler-Weber-Rendu sindromas)“ būtų naudojami nuasmeninti prašyme pateikto paciento duomenys. Už studentei teikiamų duomenų apimtį ir konfidencialumo užtikrinimą atsakinga darbo vadovė R. Praninskienė.

Konfidencialios informacijos naudojimas turi būti užtikrintas.

Direktoriaus valdymui pavaduotoja  
farmacijai ir visuomenės sveikatai

Edita Kazėnaitė

G. Burneikaitė [greta.burneikaite@santa.lt](mailto:greta.burneikaite@santa.lt)

Santariškių g. 2,  
LT-08061 Vilnius

Tel. (8 5) 236 5000  
Faks. (8 5) 236 5111

Interneto svetainė: [santa.lt](http://santa.lt)  
El.p. [info@santa.lt](mailto:info@santa.lt)

Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre.  
kodas 124364561, PVM mokesčio kodas LT243645610

*Priedas 3 VšĮ Vilniaus universiteto Santaros klinikų leidimas atlikti klinikinio atvejo aprašymą mokslo tiriamaisiais tikslais*