

TRIGEMINALNE AUTONOMNE GLAVOBOLJE dijagnostički i terapijski izazovi

Srđan Ljubisavljević

Odsek za glavobolje i hronično bolna stanja
Klinika za neurologiju, KC Niš

NEURO



DRUŠTVO MLADIH NEUROLOGA SRBIJE
SOCIETY OF YOUNG SERBIAN NEUROLOGISTS

VESTI

3. Trigeminalne autonomne glavobolje (TAG) [1]

3.1 Klaster glavobolja

3.1.1 Epizodična klaster glavobolja

3.1.2 Hronična klaster glavobolja

3.2 Paroksizmalna hemikranija

3.2.1 Epizodična paroksizmalna hemikranija

3.2.2 Hronična paroksizmalna hemikranija

3.3 Kratkotrajni unilateralni napadi neuralgiformne glavobolje

3.3.1 Kratkotrajni unilateralni napadi neuralgiformne glavobolje sa konjuktivalnom hiperemijom i lakrimacijom (*eng. SUNCT**)

3.3.1.1 Epizodični SUNCT

3.3.1.2 Hronični SUNCT

3.3.2 Kratkotrajni unilateralni napadi neuralgiformne glavobolje sa kranijalnim autonomnim simptomima (*eng. SUNA**)

3.3.2.1 Epizodična SUNA

3.3.2.2 Hronična SUNA

3.4 Hemicrania continua

3.5 Verovatne trigeminalne autonomne glavobolje

3.5.1 Verovatna klaster glavobolja

3.5.2 Verovatna paroksizmalna hemikranija

3.5.3 Verovatni kratkotrajni unilateralni napadi neuralgiformne glavobolje

3.5.4 Verovatna hemicrania continua

* *Short-lasting Unilateral Neuralgiform headache attacks with Conjunctival injection and Tearing (SUNCT)*

** *Short-lasting Unilateral Neuralgiform headache attacks with cranial Autonomic symptoms (SUNA)*

3. Trigeminalne autonomne glavobolje (TAG)

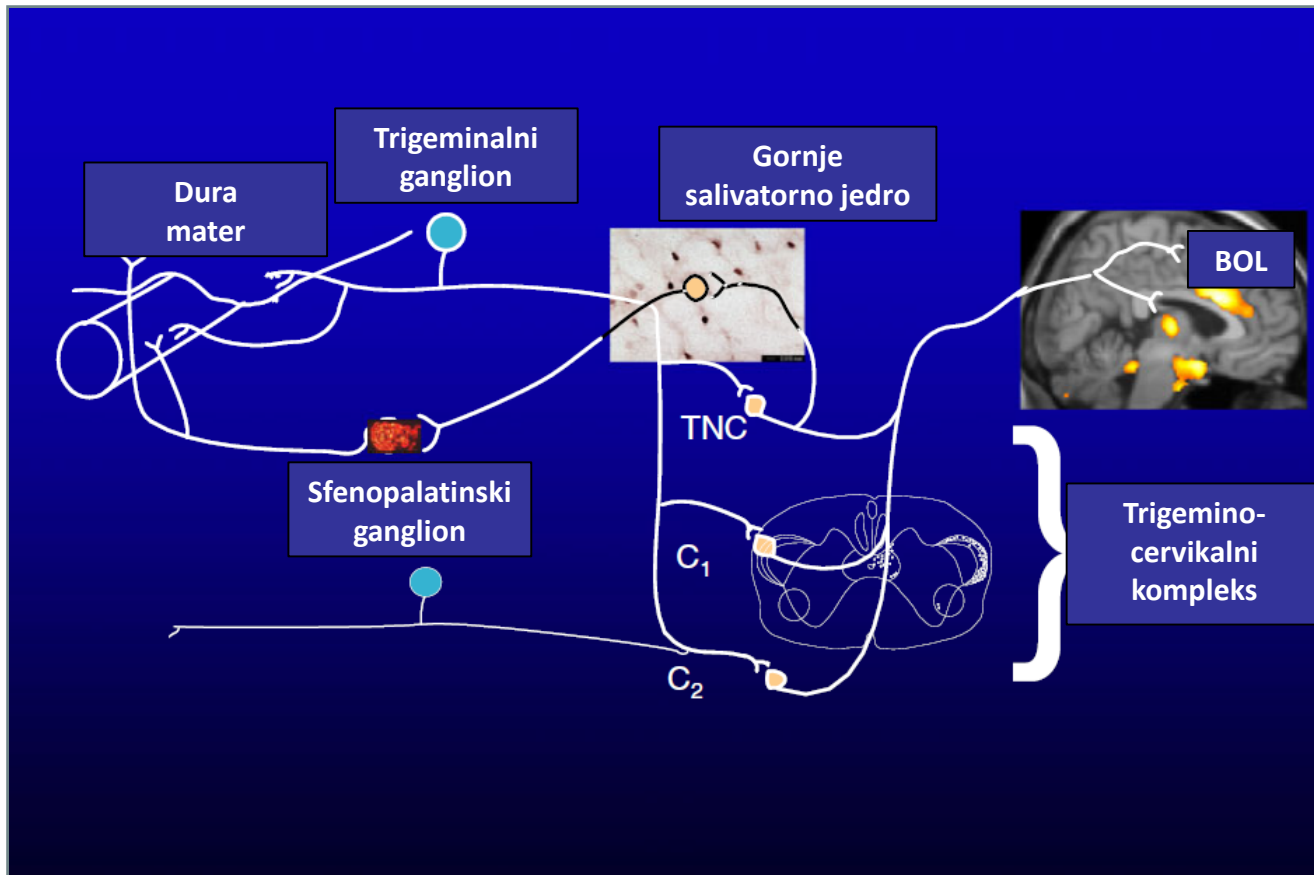
Epidemiologija

- Iako se smatraju retkim, sa podizanjem nivoa saznanja o ovoj grupi glavobolja, TAG se opisuju sve češće [2]
- **Klaster glavobolja** - odnos polova među obolelima, M/Ž - 2.5-3:1.
Može se javiti u bilo kojoj uzrasnoj dobi iako je najčešća u 3. i 4. dekadi života
- **Paroksizmalna hemikranija** - odnos polova među obolelima, M/Ž - 1:3.
Može se javiti u bilo kojoj uzrasnoj dobi, najčešće između 2. i 4. dekade života
- **SUNCT/SUNA** – odnos polova među obolelima, M/Ž - 8:1.
Obično se javlja između 3. i 6. dekade života [2, 3]

... zajedničke kliničke karakteristike za sve TAG

- jednostrana glavobolja
- prisutni istostrani kranijalni parasimpatički autonomni fenomeni
- aktivacija trigeminalno parasimpatičkog refleksa (primarni fenomen)
- klinički znaci simpatičke disfunkcije (sekundarni fenomen) [1, 4].

... zajednička klinička karakteristika za sve TAG



Neuroanatomija trigeminalnog autonomnog refleksa [4]

Klaster glavobolja

Ranije korišćeni nazivi:

Cilijarna neuralgija; eritromelalgija glave; Bingova eritrozopalgija; hemicrania angioparalytica; hemicrania neuralgiformis chronica; Histaminska glavobolja; Hortonova glavobolja; Haris-Hortonova bolest; migrenska neuralgija (Harrisova); petrozna neuralgija (Gardnera); Sluderova Neuralgija sfenopalatinska neuralgija; Vidianova neuralgija.

Klaster glavobolja

Patofiziologija:

- Istostrana dilatacija oftalmične arterije za vreme klaster ataka
- Hipotalamus - generator klaster ataka
- Kavernozi sinus - klaster “generator”
- Hiperreaktivnost paraselarne regije mozga
- „Prekomerna aktivnost,, hipotalamusa – patogenski vodič klaster glavobolje



AKTIVACIJA TRIGEMINALNOG VASKULARNOG SISTEMA [4]

* *Klaster glavobolja može biti autozomno dominantna u 5% slučajeva.*

Klaster glavobolja

Opis:

- Napadi jakog, strogo jednostranog bola lokalizovanog orbitalno, supraorbitalno, temporalno ili u više pomenutih regija, koji traje 15–180 minuta i javlja se 1-8 puta dnevno.
- Bol je udružen sa istostranom hiperemijom konjunktiva, lakrimacijom, zapušenošću nosa, rinorejom, znojenjem čela i lica, miozom, ptozom i/ili edemom kapka, i/ili sa uznemirenošću ili agitiranošću.

Klaster glavobolja

- Napadi u periodima koji traju nedeljama ili mesecima (tzv. klaster periodima) koji su odvojeni periodima bez bola (periodi remisije) u trajanju od nekoliko meseci ili godina.
- Oko 10-15% pacijenata ima Hroničnu klaster glavobolju, bez perioda remisije.
- Napadi mogu biti provocirani upotrebom alkohola, histamina i nitroglicerina.
- Udruženost Klaster glavobolje i Trigeminalne neuralgije - **Cluster-tic sindrom**.
- Oba stanja ovog sindroma (Klaster glavobolja i Trigeminalne neuralgija) moraju biti terapijski tretirana kako bi pacijent bio bez bola [3, 4]

Klaster glavobolja

Dijagnostički kriterijumi [1]:

- A.** Najmanje **pet napada** koji ispunjavaju kriterijume B–D
- B.** Jak ili veoma jak **jednostrani bol** orbitalne, supraorbitalne ili slepoočne regije koji, ukoliko nije lečen, traje **15-180 minuta**
- C.** Jedno ili oba od navedenog:
 - 1. najmanje jedan od sledećih simptoma i znakova, prisutnih na strani glavobolje:**
 - a) hiperemija konjunktive i/ili lakrimacija
 - b) zapušenost nosa i/ili rinoreja
 - c) edem kapka
 - d) oznojenost lica i čela
 - e) crvenilo lica i čela
 - f) osećaj punoće u uvu
 - g) mioza i/ili ptoza
 - 2. osećaj uzmenirenosti ili agitacije**
- D.** Učestalost napada je između jednog na dva dana do osam dnevno za više od polovine vremena za koje je glavobolja prisutna
- E.** Ne može se bolje objasniti nijednom drugom dijagnozom iz MKG-3.

Klaster glavobolja

Epizodična klaster glavobolja

Opis:

Napadi Klaster glavobolje javljaju se u periodu koji traju od 7 dana do 1 godine (obično između 2 nedelje i 3 meseca), a odvojeni su periodima bez bola u trajanju od najmanje mesec dana.

Dijagnostički kriterijumi [1]:

A. Napadi ispunjavaju kriterijume za *Klaster glavobolju* i javljaju se u tzv. klaster periodima.

B. Najmanje dva klaster perioda koji, kada nisu lečeni traju od 7 dana do 1 godine i odvojeni su periodima bez bola \geq mesec dana.

Klaster glavobolja

Hronična klaster glavobolja

- može se javiti *de novo* (primarna) ili nastati od epizodične klaster glavobolje (sekundarna).
- kod nekih pacijenata moguća je evolucija hronične u epizodičnu klaster glavobolju.

Opis:

Napadi Klaster glavobolje javljaju se u periodu dužem od 1 godine, bez remisije, ili sa periodima remisije koji traju manje od mesec dana.

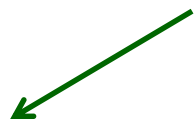
Dijagnostički kriterijumi [1]:

A. Napadi ispunjavaju kriterijume za *Klaster glavobolju* i kriterijum B.

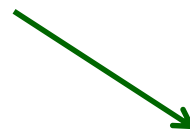
B. Javljanje bez perioda remisije ili sa remisijom koja traje < mesec dana, najmanje godinu dana.

Klaster glavobolja

Diferencijalna dijagnoza (u odnosu na primarne i sekundarne glavobolje)



Migrena
Paroksizmalna hemikranija
SUNCT
Glavobolja spavanja
Primarna probodna glavobolja



Tolosa-Hunt sindrom
Maksilarni sinusitis
Temporalni arteritis
Trigeminalna neuralgija
Readerova paratrigeminalna neuralgija [5]

Klaster glavobolja - dijagnoza

(sekundarna etiologija i stanja koja mogu imitirati klaster glavobolju)

▪ INFLAMATORNE BOLESTI

Infekcije

Aspergiloza (orbitosfenoidalne lokalizacije)

Wegenerova granulomatoza

Orbitalni miozitis

Plazmocitom

Multipla skleroza

▪ POVREDE GLAVE, VRATA I LICA

▪ VASKULARNE BOLESTI

Medularni infarkti

Disekcija karotidnih ili VB arterija

AV malformacije (okcipitalne lokalizacije)

▪ NEOPLAZME

Pituitarni tumori

Meningeomi (lokalizovani na sfenoidalnoj kosti ili u vratnoj kičmi)

Metastaze u endokranijumu [5-7]

Klaster glavobolja

... značajno za dijagnozu

- Pituitarni tumori se sreću u 4-5% obolelih od klaster glavobolje [6]
- Kod pacijenata sa „atipičnom prezentacijom TAG,, i izostankom odgovora na sprovedene terapijske protokole za TAG treba sprovesti i MR pituitarne žlezde [7]

Klaster glavobolja

TERAPIJA AKUTNIH ATAKA

- **Inhalacija 100% kiseonika, 6–12 L/min, kontinuirano tokom 15–30 min** kroz nazalnu masku - **nivo dokaza A [8]**
- **Sumatriptan - 6 mg, subkutano aplikovan** (lek prvog izbora !!!). Može biti propisan dva puta dnevno za duži vremenski period (ukoliko je neophodno) - za razliku od migrene, bez rizika za razvoj tahifilakse ili rebound efekta - **nivo dokaza A [9]**
- **Sumatriptan (20 mg) – nivo dokaza A, ili zolmitriptan (5 mg i 10 mg) – nivo dokaza A/B, nazalni sprej**, jednom dnevno ili jednom na drugi dan [9]
- **Zolmitriptan (5 mg i 10 mg), oralna upotreba – nivo dokaza B**
- **10% rastvor Lidokaina ukapan ili na vati stavljen u nozdrvu** na strani glavobolje (ili u vidu spreja) – **nivo dokaza B [10]**
- **Okreotid (100 µg) subkutana upotreba - nivo dokaza B [3]**
- **Dihidroergotamin (DHE), 1 mg (po potrebi 2 i 4 mg), nazalni sprej.**
(Nova formula DHE za inhalaciju (MAP0004) ostvaruje bolji terapijski efekat od DHE koji se aplikuje i.v. (testirano samo kod migrene, ne i kod klaster glavobolje !!!) [11])

Klaster glavobolja

„PRELAZNA,, TERAPIJA

Koristi se za brzu supresiju ataka bola do postizanja efekata preventivne terapije, ili kod epizodične klaster glavobolje sa učestalošću napada ≤ 1 mesečno, kada nije potrebno ni počinjati primenu preventivne terapije

■ KORTIKOSTEROIDNA TERAPIJA

U kombinaciji sa preventivnom terapijom (ukoliko je njeno uvođenje neophodno) - Prednison 1 mg/kg, oralno do doze od 60 mg dnevno, tokom 5 dana, nakon čega dnevnu dozu treba smanjivati za po 10 mg na svaka 3 dana do potpune obustave terapije – **nivo dokaza A [12]**

■ INTRAVENSKA PRIMENA DHE

Trodnevna intravenska primena DHE daje neposredni i odloženi povoljni učinak [13]

■ BLOKADA VELIKOG OKCIPITALNOG NERVA (VON)

Subokcipitalna aplikacija betametazona u kombinaciji sa lokalnim anestetikom, u pojedinačnoj ili ponovljenoj dozi daje neposredni i odloženi efekat u supresiji ataka bola [14]

Klaster glavobolja

PROFILAKTIČKA TERAPIJA [3]

	Nivo dokaza EFNS	Nivo dokaza AAN	Dnevna doza	Praćenje	Najčešći neželjeni efekti
VERAPAMIL	A	C	240-960 mg	EKG, (S)VES	Hipotenzija, konstipacija, edemi
LITIJUM	B	C	600-1200 mg	Nivo Li u serumu, bubrežna i tiroidna funkcija	Dijareja, tremor, poliurija
TOPIRAMAT	B	n/d	50-200 mg		Parestezije, gubitak težine, kognitivne promene, slabost, vrtoglavice, izmene ukusa
METIZEGRID	B	n/d	1-12 mg	Ehokardiografija, Rtg srca i pluća, MR abdomena i karlice (visceralna fibroza)	Mučnina/povraćanje, mišićni krampovi, bol u stomaku, edemi, retroperitonealna fibroza (retko)
GABAPENTIN	n/d	n/d	900-3600 mg		Pospanost, slabost, povećanje težine, edemi, ataksija
MELATONIN	C	C	10 mg		Slabost, sedacija
BAKLOFEN	C	C	15-30 mg		
VALPROAT	C	B	500-2000 mg	Krvna slika, funkcija jetre	Povećanje težine, slabost, tremor, alopecija, mučnina

Klaster glavobolja

Terapija

(u slučaju izostanka odgovora na preduzete farmakoterapijske mere)

- **HIRURŠKA**

Trigeminalna rizotomija, radiofrekventna rizoliza trigeminalnog gangliona [15]

- **STIMULACIJA OKCIPITALNOG NERVA**

Stimulacija okcipitalnog nerva - benefit nije neposredan već odložen sa postizanjem maksimalnog efekta za nekoliko meseci [16]

- **STIMULACIJA SFENOPALATINSKOG GANGLIONA [17]**

- **DUBOKA STIMULACIJA HIPOTALAMUSNE REGIJE MOZGA**

Plasiranje elektroda u donje zadnji region hipotalamusa (aktivisan za vreme ataka bola), istostrano sa glavoboljom uz stimulacija ove regije [18]

Klaster glavobolja - najčešće dijagnostičke i terapijske greške !!!!

2544 pacijenta

- kliničke serije slučajeva sa odloženom dijagnozom klaster glavobolje
- vreme do postavljanja tačne Dg. od 2.5 do 11 godina

Najčešće pogrešne dijagnoze

- migrena, glavobolja tenzionog tipa, sekundarne glavobolje udružene sa poremećajem oka, paranazalnih šupljina, vratne kičme, stomatološkim problemima,

Najčešće pogrešne terapijske intervencije

- opioidni analgetici, beta blokatori (propranolol, ...), triciklični antidepresivi (amitriptilin), antikonvulzivi (karbamazepin...), antiserotoninergici (pizotifen), alternativne metode lečenja, (akupunktura, hiropraksija, homeopatija...) [19]

Paroksizmalna hemikranija

Opis:

- Napadi jake, strogo jednostrane glavobolje orbitalne, supraorbitalne, temporalne ili u više pomenutih lokalizacija, trajanja od 2 do 30 minuta koja se javlja više puta u toku dana.
- Napadi su udruženi sa istostranom hiperemijom konjunktiva, lakrimacijom, zapušenošću nosa, rinorejom, znojenjem čela i lica, miozom, ptozom i/ili edemom kapka.
- Indometacin je apsolutno efikasan lek.

Paroksizmalna hemikranija

Dijagnostički kriterijumi [1]:

- A.** Najmanje **20 napada** koji ispunjavaju kriterijume B-E
- B.** Napadi jakog jednostranog orbitalnog, supraorbitalnog i/ili temporalnog **bola koji traju 2–30 minuta**
- C.** Najmanje jedan od sledećih simptoma i znakova, prisutnih na strani glavobolje:
 - 1. hiperemija konjunktiva i/ili lakrimacija
 - 2. zapašenost nosa i/ili rinoreja
 - 3. edem kapka
 - 4. oznojenost lica i čela
 - 5. crvenilo lica i čela
 - 6. osećaj punoće u uvu
 - 7. mioza i/ili ptoza
- D.** Učestalost napada je više od pet napada dnevno za više od polovine vremena za koje je glavobolja prisutna
- E.** Napade potpuno sprečava Indometacin u terapijskim dozama
- F.** Ne može se bolje objasniti nijednom drugom dijagnozom iz MKG-3.

Paroksizmalna hemikranija

Epizodična paroksizmalna hemikranija

Opis:

Napadi paroksizmalne hemikranije se javljaju u periodu koji traje od 7 dana do 1 godine, a odvojeni su periodima bez bola u trajanju od najmanje mesec dana.

Dijagnostički kriterijumi [1]:

A. Napadi ispunjavaju kriterijume za **Paroksizmalnu hemikraniju** i javljaju se u serijama

B. **Najmanje dva napada** koji, kada nisu lečeni traju od 7 dana do 1 godine i odvojeni su periodima **bez bola najmanje mesec dana**.

Paroksizmalna hemikranija

- Hronična paroksizmalna hemikranija može biti udružena sa trigeminalnom neuralgijom, ovaj sindrom je poznat kao ***CPH-tic sindrom***
- Prepoznavanje pacijenata sa ovim sindromom je od izuzetnog značaja jer oba poremećaja zahtevaju poseban terapijski tretman [1, 4, 7].
- Patofiziološka osnova udruženosti ova dva poremećaja još uvek nije razjašnjena [4, 5].

Paroksizmalna hemikranija

... značajno za dijagnozu

- DDg. Paroksizmalna hemikranija u odnosu na druge TAG – **indometacinski test!**
- Sekundarna etiologija Paroksizmalne hemikranije (?)
↓
- MR endokranijuma - tumori pituitarne žlezde, [20]

Paroksizmalna hemikranija

Terapija

- **Indometacinski test** je *sine qua non* za Dg paroksizmalne hemikranije – potpuna redukcija bola unutar 1-2 dana od početka primene indometacina u dozi of 100 -150 mg dnevno (do 300 mg) – 3 dana (doze za i.m. su manje, 25 do 100 mg dnevno) – **nivo dokaza A**, najčešće su neophodne manje doze održavanja uz postepeno smanjivanje doze leka.
- Kod pacijenata sa hroničnom paroksizmalnom hemikranijom neophodna je duža primena leka uz obaveznu gastroprotekciju - preporučuje se obustava leka najmanje jednom na 6 meseci [21]
- Dugotrajna primena **inhibitora COX-2**, rofekoksiba i celekoksiba, udružena je sa povećanom učestalošću pojave infarkta miokarda i mozga [22]
- Značajan procenat pacijenata ima intoleranciju na indometacin (usled neželjenih efekata od strane gastrointestinalnog trakta) – terapija izbora kod njih je primena selektivnih inhibitora COX-2 – **nivo dokaza C**, **topiramata** (u terapijskim dozama do 150 mg dnevno) ili **verapamila** [23]– **nivo dokaza C**
- **Blokada velikog okcipitalnog nerva depo preparatima kortikosteroida** u kombinaciji sa lokalnim anestetikom [24]

Paroksizmalna hemikranija – najčešće dijagnostičke i terapijske greške !!!

30 pacijenata

- kliničke serije slučajeva sa odloženom dijagnozom paroksizmalne hemikranije
- vreme do postavljanja tačne Dg. od 10 meseci do 12 godina

Najčešće pogrešne dijagnoze

- migrena, sekundarne glavobolje udružene sa poremećajem paranazalnih šupljina, stomatološkim problemima, poremećaji TMZ, trigeminalna neuralgija,....

Najčešće pogrešne terapijske intervencije

- neopioidni analgetici (paracetamol), kortikosteroidi (metilprednizolon), beta blokatori (propranolol, ...), antikonvulzivi (karbamazepin, fenitoin...), hirurške intervencije (maksilektomija, kondiloplastika, ekstrakcija zuba, ...) [19]

Kratkotrajni unilateralni napadi neuralgiformne glavobolje

Opis:

- napadi umerenog ili jakog, strogo jednostranog bola trajanja nekoliko sekundi ili minuta, koji se javlja najmanje jednom dnevno
- udružen sa upadljivom lakrimacijom i crvenilom istostranog oka.

Kratkotrajni unilateralni napadi neuralgiformne glavobolje

Dijagnostički kriterijumi [1]:

A. Najmanje 20 ataka koji ispunjavaju kriterijume B–D

B. Umeren ili jak unilateralni bol, orbitalne, supraorbitalne, temporalne i/ili druge trigeminalne distribucije, **trajanja od 1–600 sekundi**, probodnog ili pulsirajućeg karaktera (u vidu jednog ili serije proboda ili bola koji bi se grafički mogao prikazati zupcima testere)

C. **Najmanje jedan od sledećih kranijalnih autonomnih simptoma i znakova, prisutnih na strani glavobolje:**

1. hiperemija konjunktiva i/ili lakrimacija
2. zapušenost nosa i/ili rinoreja
3. edem kapka
4. oznojenost lica i čela
5. crvenilo lica i čela
6. osećaj punoće u uvu
7. mioza i/ili ptoza

D. **Učestalost napada najmanje jedan dnevno** za više od polovine vremena za koje je glavobolja prisutna

E. Ne može se bolje objasniti nijednom drugom dijagnozom iz MKG-3.

Kratkotrajni unilateralni napadi neuralgiformne glavobolje

Postoje dva podtipa Kratkotrajnih unilateralnih napada neuralgiformne glavobolje:

- Kratkotrajni unilateralni napadi neuralgiformne glavobolje sa hiperemijom konjunktiva i lakrimacijom (*eng. SUNCT**), i
- Kratkotrajni unilateralni napadi neuralgiformne glavobolje sa kranijalnim autonomnim simptomima (*eng. SUNA***).

I SUNCT I SUNA karakteriše odsustvo refraktornog perioda – suprotnost u odnosu na trigeminalnu neuralgiju koja obično ima refraktorni period posle svakog ataka bola.

** Short-lasting Unilateral Neuralgiform headache attacks with Conjunctival injection and Tearing (SUNCT)*

*** Short-lasting Unilateral Neuralgiform headache attacks with cranial Autonomic symptoms (SUNA)*

Kratkotrajni unilateralni napadi neuralgiformne glavobolje sa hiperemijom konjunktiva i lakrimacijom (SUNCT)

Dijagnostički kriterijumi [1]:

- A. Napadi ispunjavaju kriterijume za *Kratkotrajne unilateralne napade neuralgiformne glavobolje*

- B. Bol prate hiperemija konjunktiva i lakrimacija

Kratkotrajni unilateralni napadi neuralgiformne glavobolje sa hiperemijom konjunktiva i lakrimacijom (SUNCT)

Epizodični SUNCT

Opis:

Napadi SUNCT javljaju se u periodu koji traje od 7 dana do 1 godine, a odvojeni su periodima bez bola u trajanju od najmanje mesec dana.

Dijagnostički kriterijumi [1]:

A. Napadi ispunjavaju kriterijume za *Kratkotrajne unilateralne napade neuralgiformne glavobolje sa hiperemijom konjunktiva i lakrimacijom* i javljaju se u serijama

B. Najmanje dve serije napada trajanja od 7 dana do 1 godine koji su odvojeni periodima bezbolne remisije od \geq mesec dana.

Kratkotrajni unilateralni napadi neuralgiformne glavobolje sa hiperemijom konjunktiva i lakrimacijom (SUNCT)

Hronični SUNCT

Opis:

Napadi SUNCT javljaju se u periodu dužem od 1 godine bez remisije, ili sa periodima remisije trajanja manjeg od mesec dana.

Dijagnostički kriterijumi [1]:

- A. Napadi ispunjavaju kriterijume za *Kratkotrajne unilateralne napade neuralgiformne glavobolje sa hiperemijom konjunktiva i lakrimacijom*, i navedeni kriterijum B
- B. Bez perioda remisije ili sa periodima remisije \leq mesec dana

Kratkotrajni unilateralni napadi neuralgiformne glavobolje sa kranijalnim autonomnim simptomima (SUNA)

Dijagnostički kriterijumi [1]:

- A. Napadi ispunjavaju kriterijume za Kratkotrajni unilateralni napadi neuralgiformne glavobolje, i navedeni kriterijum B
- B. Jedan ili nijedan od hiperemija konjunktiva i lakrimacija.

Kratkotrajni unilateralni napadi neuralgiformne glavobolje sa kranijalnim autonomnim simptomima (SUNA)

Epizodična SUNA

Opis:

Napadi SUNA javljaju se u periodu koji traje od 7 dana do 1 godine, a odvojeni su periodima bez bola u trajanju od najmanje mesec dana.

Dijagnostički kriterijumi [1]:

- A. Napadi ispunjavaju kriterijume za Kratkotrajne unilateralne napade neuralgiformne glavobolje sa kranijalnim autonomnim simptomima i javljaju se u serijama
- B. Najmanje dve serije napada trajanja od 7 dana do 1 godine koji su odvojeni periodima bez bola u trajanju od najmanje mesec dana.

Kratkotrajni unilateralni napadi neuralgiformne glavobolje sa kranijalnim autonomnim simptomima (SUNA)

Hronična SUNA

Opis:

Napadi SUNA javljaju se u periodu dužem od 1 godine bez perioda remisije ili sa periodima bez bola u trajanju manjem od mesec dana.

Dijagnostički kriterijumi [1]:

- A. Napadi ispunjavaju kriterijume za Kratkotrajne unilateralne napade neuralgiformne glavobolje sa kranijalnim autonomnim simptomima i kriterijum B
- B. Bez perioda remisije ili sa periodima remisije \leq mesec dana

Kratkotrajni unilateralni napadi neuralgiformne glavobolje

... značajno za dijagnozu

- Primarna ili sekundarna etiologija SUNCT/SUNA (?), trigeminalna neuralgija, primarna probodna glavobolja (?)
- Lezije u zadnjoj lobanjskoj jami i na pituitarnoj žlezdi čest uzrok SUNCT/SUNA
- Istostrani (sa glavoboljom) neurovaskularni (trigeminovaskularni) kontakt relativno čest MR nalaz kod SUNCT/SUNA – **MR pregled obavezan u Dg SUNCT/SUNA (i svih TAG)**
- Razlikovanje SUNCT/SUNA i trigeminalne neuralgije - preklapanja kliničke prezentacije ova dva različita klinička fenotipa bola lica [20, 25]
- Opisani su pacijenti koji su imali simptome i znake međusobnog preklapanja SUNCT i Trigeminalne neuralgije i SUNCT i Klaster glavobolje [1, 25]

Kratkotrajni unilateralni napadi neuralgiformne glavobolje

„PRELAZNA,, Terapija

- **INTRAVENSKA PRIMENA LIDOKAINA**

Nakon intravenske primene lidokaina period bez bola – 3 nedelje do 6 meseci.

Preporučena doza lidokaina za ovaj način aplikacije je od 1.3 mg/kg/h do 3.3 mg/kg/h tokom 7–10 dana (efektivna brzina infuzije 15 ml/h-30 ml/h) [3]

- **BLOKADA VELIKOG OKCIPITALNOG NERVA**

Blokada velikog okcipitalnog nerva depo preparatima kortikosteroida u kombinaciji sa lokalnim anestetikom – period remisije nekoliko nedelja do nekoliko meseci [26]

Kratkotrajni unilateralni napadi neuralgiformne glavobolje

Preventivna terapija

(preporuke bazirane na serijama slučajeva)

- **LAMOTRIGIN (NIVO DOKAZA C)**

Doza do 200 mg dnevno, ograničenja neželjena dejstva leka !!! [3]

- **TOPIRAMAT**

Doza do 400 mg dnevno

- **GABAPENTIN**

Doza 900–2700 mg dnevno [26]

Kratkotrajni unilateralni napadi neuralgiformne glavobolje

Terapija

(u slučaju izostanka odgovora na preduzete farmakoterapijske mere)

- **HIRURŠKA [26]**

Invazivne procedure, tehnike neuromodulacije

- **PROCEDURE NA TRIGEMINALNOM NERVU [3, 4]**

Perkutana trigeminalna stimulacija, mikrovaskularna dekompresija trigeminalnog nerva, termokoagulacija trigeminalnog gangliona, glicerolska retroganglijska rizoliza, *gamma knife* intervencije – period bez bola 3 meseca do 5 godina (moguć izostanak obezboljavanja! postoperativne komplikacije !)

- **STIMULACIJA VELIKOG OKCIPITALNOG NERVA [27]**

Obostrana stimulacija velikog okcipitalnog nerva – period bez bola u proseku 2 godine

- **DUBOKA STIMULACIJA HIPOTALAMUSNE REGIJE MOZGA [3, 4]**

Postizanje perioda stabilne remisije, u proseku par godina

Kratkotrajni unilateralni napadi neuralgiformne glavobolje – najčešće dijagnostičke i terapijske greške !!!

2 pacijenta

- kliničke serije slučajeva) sa odloženom dijagnozom SUNCT/SUNA
- vreme do postavljanja tačne Dg. od 2 do 9 godina

Najčešće pogrešne dijagnoze

- atipična migrena, klaster glavobolja, trigeminalna neuralgija,....

Najčešće pogrešne terapijske intervencije

- indometacin, baklofen, litijum, antikonvulzivi (karbamazepin, fenitoin...), beta blokatori (propranolol, ...), triciklični antidepresivi (amitriptilin) [19]

Hemicrania continua

Opis:

- Perzistentna, strogo unilateralna glavobolja udružena sa istostranom hiperemijom konjuktiva, lakrimacijom, zapušenošću nosa, rinorejom, znojenjem lica i čela, miozom, ptozom i/ili edemom kapka i/ili sa uznemirenošću i agitacijom.
- Glavobolja je apsolutno senzitivna na Indometacin.

Hemicrania continua

Dijagnostički kriterijumi [1]:

- A.** Jednostrana glavobolja koja ispunjava kriterijume B–D
- B.** Traje **>3 meseca**, sa pogoršanjima od bola umerene jačine do izuzetno jakog
- C.** Jedno ili oba od navedenog:
 - 1.** najmanje jedan od sledećih simptoma i znakova, prisutnih na strani glavobolje:
 - a) hiperemija konjunktive i/ili lakrimacija
 - b) zapušenost nosa i/ili rinoreja
 - c) edem kapka
 - d) oznojenost lica i čela
 - e) crvenilo lica i čela
 - f) osećaj punoće u uvu
 - g) mioza i/ili ptoza
 - 2.** osećaj uzmenirenosti ili agitacije, ili pogoršanje bola kretanjem
- D.** Potpun odgovor na terapijske doze Indometacina
- E.** Ne može se bolje objasniti nijednom drugom dijagnozom iz MKG-3.

Hemicrania continua

Hemicrania continua – remitirajući podtip

Opis:

Hemicrania continua se karakteriše pojavom bola koji nije kontinuiran i koji je prekinut periodom remisije u trajanju od najmanje 1 dana.

Dijagnostički kriterijumi [1]:

- A. Glavobolja ispunjava kriterijume za Hemicrania continua, i navedeni kriterijum B
- B. Glavobolja nije svakodnevna i nije konstantna, bez terapije prekinuta je periodom remisije u trajanju od najmanje 1 dana.

Hemicrania continua

Hemicrania continua – neremitirajući podtip

Opis:

Hemicrania continua se karakteriše konstantnim bolom, bez perioda remisije u trajanju od najmanje 1 dana, tokom perioda od najmanje jedne godine

Dijagnostički kriterijumi [1]:

- A. Glavobolja **ispunjava kriterijume za Hemicrania continua**, i navedeni kriterijum B
- B. Glavobolja je **dnevna i kontinuirana najmanje 1 godinu, bez perioda remisije od 1 dana.**

Hemicrania continua

... značajno za dijagnozu

- Migreniformni simptomi kao što su fotofobija i fonofobija se često sreću kod obolelih od *Hemicrania continua*.
- 2/3 obolelih, slično ostalim TAG, a suprotno migreni, oseća uznemirenost i agitirano je u ataku bola
- Iako nije tipično, bol se može javljati i na kontralateralnoj strani i može biti obostran
- Hemicrania continua je senzitivna na indometacinski test - značajno za DDg migrenske glavobolje [28]
- Neurovizuelizacione studije mozga ukazuju na ulogu sive mase posteriornog regiona hipotalamusa u patofiziologiji [1, 4].

Hemicrania continua

Terapija

- Lek izbora je **indometacin** – ograničenja primene leka su vezana za neželjeni profil (gastrointestinalane tegobe, kardio i cerebrovaskularni inzulti)
- Alternativna terapija može biti primena **topiramata** u dnevnoj dozi do 200 mg, sa postepenim povećanjem doze [28]

Hemicrania continua

Terapija (savremene opcije)

- **Blokada velikog okcipitalnog nerva [29]**
- **Stimulacija velikog okcipitalnog nerva [30]**

Hemicrania continua - najčešće dijagnostičke i terapijske greške !!!

56 pacijenata

- kliničke serije slučajeva sa odloženom dijagnozom hemikranije kontinue
- vreme do postavljanja tačne Dg. **od 6 meseci do 5 godina**

Najčešće pogrešne dijagnoze

- hronična migrena, hronična klaster glavobolja, sekundarna glavobolja udružena sa poremećajem na nivou vrata, paranazalnih šupljina, stomatološkim problemima, psihijatrijskim poremećajem, atipični bol lica, atipična odontalgija, poremećaji TMZ

Najčešće pogrešne terapijske intervencije

- NSAID (diklofenak), anilidi (paracetamol), serotonergici (triptani), ergotamin, beta blokatori (propranolol), antidepresivi, antikonvulzivi (topiramid, gabapentin), verapamil, melatonin, hirurške metode (ekstrakcija zuba, revizija dentalnog kanala), alternativne metode lečenja, fizioterapija [19]

Verovatna trigeminalna autonomna glavobolja

Opis:

Napadi glavobolje za koje se veruje da bi mogli biti tip TAG, ali koje ne ispunjavaju jedan od kriterijuma kako bi bile svrstane u neki od podtipova ove grupe glavobolja, pri čemu ne ispunjavaju u potpunosti kriterijume ni za drugu vrstu glavobolja.

Dijagnostički kriterijumi [1]:

- A. Napadi glavobolje ispunjavaju **sve sem jednog od kriterijuma za Klaster glavobolje, za Paroksizmalnu hemikraniju za Kratkotrajni unilateralni napadi neuralgiformne glavobolje ili za Hemicrania continua.**
- B. Ne ispunjavaju MKG-3 ni za jednu drugu glavobolju
- C. Ne može se bolje objasniti nijednom drugom dijagnozom iz MKG-3.

Diferencijalna dijagnoza kratkotrajnih glavobolja [1, 3, 4]

karakteristike	KLASTER GLAVOBOLJA	PAROKSIZMALNA HEMIKRANIJE	SUNCT/SUNA	HEMICRANIA CONTINUA	TRIGEMINALNA NEURALGIJA *	PRIMARNA PROBODNA GLAVOBOLJA	GLAVOBOLJA SPAVANJA
POL M:Ž	3:1	1:1.5	1.5-2:1	1:1.5-2	2:1	Ž > M	Ž = M
BOL tip intenzitet lokacija	oštar vrlo jak orbitalno	oštar vrlo jak orbitalno	oštar vrlo jak orbitalno	konstantan pulsirajući jak unilateralan	vrlo oštar jak V2 ili V3 > V1	probodan izuzetno jak promjenjive lokalizacije	pulsirajući blag do umeren bilateralan
TRAJANJE	15 -180 min	2-30 min	1-10 min	-	< 1 s	2-3 s	15-240 min
UČESTALOST	1/2- 8/dnevno	1-40/dnevno	najmanje 1/dnevno	-	Promjenjive učestalosti	Promjenjive učestalosti	1-3/noć
AUTONOMNI FENOMENI	+	+	+	+	-	-	-
INDOMETACIN	-	+	-	+	-	+	litijum

*TN se odlikuje postojanjem refraktornog perioda i provociranjem bola različitim trigerima

Udruženost TAG i TN – koincidencija ili komorbiditet?

- Retko, sve trigeminalno autonomne glavobolje (epizodične i hronične) mogu biti udružene sa trigeminalnom neuralgijom – **klaster-tic sindrom, PH-tic sindrom**
- Ova stanja **mogu biti simptomatska** usled patoloških procesa, najčešće u zadnjoj lobanjskoj jami
- Pravovremeno dijagnostikovanje → adekvatna terapija
- Zajednički etiopatogenetski mehanizmi nastanka kraniofacijalnog bola (TAG, TN) - **patofiziološki kontinuum, koincidencija ili komorbiditet ?????**
[31, 32]

..... TN i drugi uzroci bola lica – diferencijalna dijagnoza [33]

	BOL SE JAVLJA U ATACIMA				
	<u>Ne</u>	<u>Uglavnom traje duže od sek ili min</u>	<u>Nije jednostran</u>	<u>Ne javlja se u inervacionom području n. V.</u>	<u>Unilateralni autonomni fenomeni</u>
MUSKULOSKELETNI	✓	✓	✓	✓	✓
DENTOALVEOLARNI	✓	✓	✓	✓	✓
UVO, GRLO, NOS	✓	✓	✓	✓	✓
VELIKO ČELIJSKI ARTERITIS	✓	✓	✓	✓	✓
GLAUKOM		✓	✓	✓	✓
KLASTER GLAVOBOLJA		✓	✓	✓	✓
ATIPIČNA MIGRENA		✓	✓	✓	✓
HRONIČNA PAROKSIZMALNA HEMIKRANIA		✓	✓	✓	✓
POREMEĆAJ TEMPOROMANDIBULARNOG ZGLOBA			✓	✓	✓
CRACKED TOOTH SINDROM				✓	✓
PRIMARNA PROBODNA GLAVOBOLJA				✓	✓
GLOSOFARINGEALNA NEURALGIJA				✓	✓
NEURALGIJA N. INTERMEDIUSA				✓	✓
SUNCT					✓
TRIGEMINALNA NEUROPATIJA					
ATIPIČNA NEURALGIJA TRIGEMINUSA					
TIPIČNA NEURALGIJA TRIGEMINUSA					

UMESTO ZAKLJUČKA

- TAG predstavljaju grupu primarnih glavobolja koje karakteriše unilateralni kratkotrajni bol udružen sa istostranim kranijalnim autonomnim fenomenima
- Diganoza TAG se postavlja KLINIČKI, primenom dijagnostičkih kriterijuma MKG-III
- Tačno dijagnostikovanje značajno je za preduzimanje definisanih terapijskih strategija koje su najčešće i neposredno i odloženo apsolutno efikasne
- Iako su u najvećem procentu slučajeva ova stanja idiopatska, u 5-10% slučajeva mogu biti simptomatska
- Retko, TAG mogu biti udružene sa trigeminalnom neuralgijom - *TAG-tic* sindromi čije je prepoznavanje značajno jer zahteva definisani politerapijski pristup kako bi bolesnik bio bez tegoba