

Disease course of cluster headache



이 미 지

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 신경과

Mi Ji Lee, MD, PhD

Department of Neurology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Disclosure

- Research Support: Yuhan Co.
 - Honoraria: YuYu Pharma, Sanofi-Aventis Korea Co.
 - Site investigator of multi-center trials: Otsuka, Novartis
 - Funding: National Research Foundation of Korea(NRF) grant funded by the Korea government (MSIP) (No. 2017R1A2B4007254)
- None is relevant to this lecture

Outline

- | Overview
- | Question 1: CH remission
- | Question 2: CH conversion
- | Question 3: CH evolution
- | Limitation & Suggestion

Why Clinical Course Matters?

매년 연례행사처럼 오던 것이 나이를 먹으니 조금씩 짧아지고 주기도 길어지는 것 같으니 50대 완치성에 희망을 잃어버립니다. 병을 낫기 위해 나이를 먹어야 한다는 점이 서글퍼지고 하지만 절정으로 आएँ 때 정말 졸음으로 머리를 쓰고 싶은 중증도 생깁니다..

저도 30년이 다 되어가요. 나이가 들수록 주기는 짧아지고 대서 폭풍의 크기는 조금씩 줄어드는 거 같아요. 현재를 중3때 발병했을 때 3년 주기였는데 오면에는 1년 반도 안되었는데 발병했어요.

아이고 선배님들 꾸벅 저는 18년째입니다. 고1부터 아파서 아플 때마다 책상에서 잔다고 선생님이 재촉이 아프냐고 물어오면 친구들이 해머가 아프냐고 시작해서 지금 34살인데도 해마다 아니면 1년반정도 예방반씩 옵니다. 아시다시피 한달정도 있다가 가는데 18년째고 난 무식하게 오면 알고 있다고 있습니다. 딱히 해결책도 모르구요 선배님들 나이가 들었으니 아파시더니 걱정입니다 진짜 너무 무손죄를 타고 나서 이런 병을 알아야 하나요 인터넷보니 50대 정도 되면 수그러들더라고요 그것도 아닌 거 같습니다. 너무 통제할 방법이 있어 아하는데 발만 50대 이후로 귀찮아질 수 있다 70대 되면 완치된다 후에 한평생을 달고 사는 우리는 운이 좋네요

공감합니다. 저는 이제 미혼 중반 되니 사려려네요. 거의 지랄 발병시기는 비슷하시네요. 저는 스테로이드제를 아주 체계 처방받고.. 비록 네오 덕분에 미미하게나마 먹었지만.. 고통받는 하루에 감사하며 살고 있습니다. 약물 복용도 산소치료도 잘 해보시고 고통에서 하루빨리 벗어나시길 바랍니다

여기 계신분들 대부분 20대에 시작하는 것 같은데 전 40대 초반 시작해 51입니다. 매해 격고 있는 것 같고 나이가 들며 증폭어지는 느낌이지만 어찌까지 할지 답답합니다.

2017.12.02, 15:15 답글
제가 나를 듣기엔 20년이라 합니다. 아직 조금 더 남았을 듯 하네요. 힘드시더라도 견뎌주세요

Overview

Cluster Headache

- Notorious for excruciating pain (“Suicide headache”)
- Once started, occurs almost everyday (1/2d – 8/d)
- Lasts for weeks – months
- Recurs after months – years: for how long?

Unsolved questions

- Does CH remit?
- Does CH subtype convert spontaneously?
- Does CH change in clinical profiles?

6

Pre-existing Literature – 1

Natural History of Cluster Headache- Part 1 Outcome of Drop-out Patients

Lee Kudrow, M.D.

From the California Medical Clinic for Headache, 16542 Ventura Boulevard, Encino, California 91436.

Accepted for Publication: December 14, 1981

- 3 – 8 년 follow up loss 된 환자 178 명 중 149명의 환자 또는 보호자와 contact

Kudrow. 1982 Headache

Pre-existing Literature – 2

THE PROGNOSIS OF CLUSTER HEADACHE. A LONG-TERM OBSERVATION OF 226 CLUSTER HEADACHE PATIENTS

Annette Krabbe
Department of Neurology, State University Hospital, 2100 Copenhagen, Denmark.

Cephalalgia 1988, (suppl. 7): 35-38.

- 1976 – 1989 년 Clinic 에 방문한 CH 환자 290 명 contact, 226명을 인터뷰함

Krabbe. 1988 Cephalalgia

Pre-existing Literature – 3

Cluster headache course over ten years in 189 patients

Gian Camillo Manzoni, Giuseppe Micieli, Franco Granella, Cristina Tassorelli, Carla Zanferrari, Anna Cavallini

Greppi Prize: Senior.

Cephalalgia

Manzoni GC, Micieli G, Granella F, Tassorelli C, Zanferrari C, Cavallini A. Cluster headache-course over ten years in 189 patients. Cephalalgia 1991;11:169-74. Oslo. ISSN 0333-1024

- 최근 10 년 사이에 방문한 환자 중 Disease duration 10 년 이상 된 환자 221명을 전화 또는 편지로 contact 해서 내원 부탁 또는 전화로 인터뷰
- 189명 참여함

Manzoni et al. 1991 Cephalalgia

Pre-existing Literature – 4

Natural History of Cluster Headache

JMS Pearce, M.D., F.R.C.P.

Hull Royal Infirmary, Anlaby Road, Hull HU3 2JZ, United Kingdom.

Accepted for publication: January 7, 1993

All correspondence to: Dr. JMS Pearce, 304 Beverley Road, Anlaby, Hull HU10 7BG. UK.

SYNOPSIS

- 1967 – 1982 년에 초진한 모든 환자들을 contact
 - Follow-up range 10 – 25 years
 - Hospital visit or telephone/mail
- 101 ECH & 7 CCH 환자를 조사함

Pearce. 1993 Headache

Question – 1

- Does CH remit?

11

1) CH remission

- Literatures are limited because...
- Study design
 - Needs an extremely long-term observation (e.g. 20 years)
- Study population
 - Population-based study: impossible
 - Clinic-based study: Remitted patients cannot be seen in clinic
- Definition of remission?

12

1) CH remission: literature review

- Kudrow 1982
 - Prolonged (permanent?) remission in 34.2%
 - Prolonged remission 정의: 평소의 관해기보다 긴 관해
 - Factors related to prolonged remission
 - Disease duration 이 길다
 - 과거의 평균 관해기간이 길다
 - Active patients: 평균 관해기간 9.7 mo (33.6% > 12 mo)
 - Remitted patients: 평균 관해기간 18.9 mo (62.5% > 12 mo)

Kudrow. 1982 Headache

1) CH remission: literature review

- Krabbe 1988
 - CH termination in 12%
 - 정의: 2년 이상 두통이 없으면 'cessation' 으로 정의
 - 15년 관해된 후 재발한 환자 1례 (total 58 years of CH)
- Manzoni 1991
 - Prolonged (>3 year) remission in 18.5%
 - 5% (n=9) 은 5년 이상, 1.6% (n=3) 은 10년 이상 remitted
 - Factors
 - Episodic 에서 더 많고, disease duration 과 상관 없다.
 - 나이와 상관없다. 60 세 이상 환자 중 14% 만이 remission.
 - 금연, 흡연과 상관 없다. 금주한 경우 21% 에서 remission.
 - 43% 에서는 치료를 통해 remission 을 달성함.
 - 30년 관해된 후 재발한 환자 1례

Krabbe. 1988 Cephalalgia; Manzoni et al. 1991 Cephalalgia

1) CH remission: literature review

- Pearce 1998
 - Prolonged remission 정의: sx-free for >4 years
 - ECH: 11.9% (12 / 101)
 - CCH: 14.3% (1 / 7)
 - 현재 70세, 45세때부터 remission

Pearce. 1993 Headache

1) CH remission: our study

Original Article

Cephalalgia International Headache Society

Natural course of untreated cluster headache: A retrospective cohort study

Mi Ji Lee, Hyun Ah Choi, Jong Hwa Shin, Hea Ree Park and Chin-Sang Chung

 Cephalalgia
2018, Vol. 38(4) 635-641
© International Headache Society 2017
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/0333102417708350
journals.sagepub.com/home/cpg
SAGE

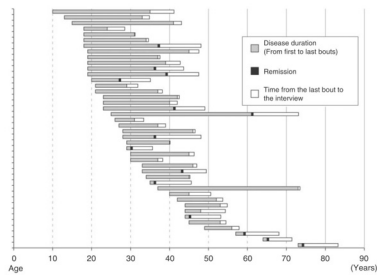
Lee et al. 2018 Cephalalgia

1) CH remission: our study

- 1997 – 2010 년에 처음 방문했던 환자들 중 5년 이상 f/u loss 된 환자들에게 전화로 contact
- Remission 정의
 - Symptom-free for > 5 years & 기존에 경험한 관해기의 2배 이상
- Remission occurred in 14 / 42 (33.3%) patients

17

1) CH remission: our study



- Age at onset 과 remission 나이는 특정한 패턴이 없어 보임
- Late onset 의 경우 좀더 Disease duration 짧고 remission 이 더 잘 되는 경향?
- Age at remission: highly variable

18

1) CH remission: our study

- Remitted vs active patients
 - Remission 군에서 현재 나이가 더 많다. (48세 vs. 42세)
 - Remission 군에서 total lifetime bouts 를 더 적게 겪은 경향 (3회 vs. 12회)
 - Remission 군에서 Disease duration 이 더 짧은 경향 (7.5년 vs. 13년)
 - Remission 군에서 Seasonal rhythmicity 더 적은 경향 (36% vs. 76%)
 - Remission 군에서 Circadian rhythmicity 더 적은 경향 (36% vs. 73%)
 - Active 군에서 경과 중 Circadian rhythmicity 의 감소를 더 많이 겪었다 (0% vs. 35%)

*Median

19

1) CH remission: our study

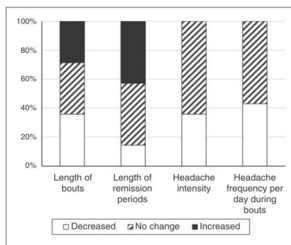


Figure 4. Pattern of remission. In 14 patients in remission, the length of bouts and out-of-bout periods was either increased, decreased, or unchanged before the remission. Intensity and frequency of headache were either unchanged or decreased.

Remission 되기 전의 경과

- 군발기
 - 길어지거나, 짧아지거나, 변화 없음
- 관해기
 - 길어지거나, 짧아지거나, 변화 없음
- 두통강도
 - 변화없거나, 줄어듦
- 두통빈도
 - 변화없거나, 줄어듦

20

1) CH remission: summary

- 일부 환자에서 상당한 장기 관해가 일어난다
 - 그러나, 장기 관해가 질병의 종료를 보장하는 것은 아님
- Common beliefs
 - 특정 나이가 되어야 종료된다? (x)
 - 일정량의 Disease burden 을 겪어야 종료된다? (x)
 - 군발기, 관해기 duration 변화가 종료를 암시한다? (x)
 - Disease burden 이 적은 사람이 더 쉽게 관해되는 것일지도
 - 더 적은 lifetime bouts / (유의하지 않지만) 늦은 onset
- Seasonal & circadian rhythmicity
 - 더 적은 사람이 관해된다 & active 한 경우는 점차 circadian rhythmicity가 줄어든다
 - Circadian rhythmicity 의 존재 또는 변화가 Active disease 의 marker?

21

Question – 2

- Does CH subtype convert spontaneously?

22

2) CH subtype conversion

- Is CCH a unique subtype of CH or a severe form of ECH?

23

2) CH conversion: literature review

- Kudrow 1983
 - 7.4% experienced a conversion of CH type
 - ECH → CCH: 4.8%
 - CCH → ECH: 20%
 - Conversion 과 disease duration 사이에 유의한 상관 없다.
- Krabbe 1988
 - CCH → ECH: 7.5%
- Manzoni 1991
 - ECH → CCH: 13%

Kudrow. 1982 Headache; Krabbe. 1988 Cephalalgia; Manzoni et al. 1991 Cephalalgia

2) CH conversion: literature review

- Pearce 1998
 - ECH → CCH: 4% (4 / 101)
 - CCH → ECH: 29% (2 / 7)

Pearce. 1993 Headache

2) CH conversion: our study



RESEARCH ARTICLE

Clinical features of chronic cluster headache based on the third edition of the International Classification of Headache Disorders: A prospective multicentre study

Soo-Jin Cho^{1*}, Mi Ji Lee^{2*}, Byung-Kun Kim³, Heul-Soo Moon⁴, Pil-Wook Chung⁴, Jong-Hee Sohn⁵, Soo-Kyoung Kim⁶, Yunju Choi⁷, Tae-Jin Song⁸, Jae-Moon Kim⁹, Daeyoung Kim¹⁰, Jeong Wook Park¹⁰, Kwang-Yeol Park¹¹, Jae-Myun Chung¹², Jin-Young Ahn¹³, Byung-Su Kim¹⁴, Kyungmi Oh¹⁵, Dae-Woong Bae¹⁶, Min Kyung Chu^{17*}, Chin-Sang Chung²

Cho & Lee et al. 2019 Plos One

2) CH conversion: our study

- Korean Cluster Headache Registry (KCHR)
 - 2016 – 2018 년에 15개의 병원에서 CH 환자를 등록함
 - Baseline CRF & questionnaire
 - Prospective follow-up at ≤1 month, 3 months, 1 year, and annually
 - 1 기 환자 등록 완료 & 추적중
 - 2 기 환자 등록 중
- 250 KCHR-1 participants
 - 176 (70%) had ECH
 - 12 (4.8%) had CCH (정의: 1년중 3개월 이하의 관해기)
 - 이 중 6 명은 ECH 에서 conversion 된 CCH

Cho & Lee et al. 2019 Plos One

2) CH conversion: our study

- ECH → CCH: 3.2% (6 / 182)
- Factors associated with ECH → CCH conversion (ECH → CCH [n=6] vs. ECH → ECH [n=176])
 - ECH → CCH 군에서 Total lifetime bouts 가 더 많은 경향 (16.5회 vs. 7회)
 - ECH → CCH 군에서 Disease duration 이 유의하게 짧음 (5.5년 vs. 10년)
 - ECH → CCH 군에서 Age at onset 이 늦은 경향 (40.5세 vs. 24세)
 - ECH → CCH 군에서 흡연자가 더 많다 (67% vs. 46%)
 - ECH → CCH 군에서 diurnal rhythmicity가 유의하게 적다 (0% vs. 51%)

Cho & Lee et al. 2019 Plos One

2) CH conversion: summary

- ECH 와 CCH 의 spontaneous conversion 일어날 수 있다
- ECH → CCH rate: 3 – 13 %
- CCH → ECH rate: 7.5 – 29 %
- 대부분의 경우, ECH는 ECH로, CCH는 CCH 로 남아 있다
- Role of smoking and circadian rhythmicity?

29

Question – 3

- Does CH change in clinical profiles?

30

3) CH evolution in clinical features

- Is there any change in clinical features of CH during the disease course?

31

3) CH evolution: Literature review

- Manzoni 1991 – ECH data
 - 군발기 duration
 - 초발때보다 길어짐 (48%)
 - 변화없음 (44%)
 - 짧아짐 (6%)
 - Variable (2%)
 - 60% 가 minibout 경험함 (군발기간 3 – 6일)
 - 48% 가 isolated attack 경험함
 - Attack characteristics
 - Attack duration 길어지는 경향
 - Side 변화
 - Unchanged (78%)
 - 한 군발기 중에는 변화없으나 다음 군발기때 side shift 경험 (12%)
 - 한 군발기 중에도 side shift 경험 (11%)
 - Bilateral/alternating attack (6%)

Manzoni et al. 1991 Cephalalgia

3) CH evolution: Literature review

- Manzoni 1991 – ECH data
 - 자율신경증상
 - 유지됨 (79%)
 - 변함 (21%)
- Pearce 1998 – ECH data
 - 군발기 발생 빈도는 약간 늘어나는 경향
 - 각 군발기 duration 은 10주 정도로 비슷함
 - 군발기간 중 attack frequency: unchanged
 - 군발기간 중 attack duration: unchanged

Manzoni et al. 1991 Cephalalgia; Pearce. 1993 Headache

3) CH evolution: our study (1)

Original Article

Cephalalgia International Headache Society

Natural course of untreated cluster headache: A retrospective cohort study

Mi Ji Lee, Hyun Ah Choi, Jong Hwa Shin, Hea Ree Park and Chin-Sang Chung

Cephalalgia 2018, Vol. 38(4) 455-461
© International Headache Society 2017
Reprints and permissions: sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/0333102417706350
journals.sagepub.com/home/icep
SAGE

Lee et al. 2018 Cephalalgia

3) CH evolution: our study (1)

- CH core features
 - Side-locked unilaterality: 93 → 79%
 - Seasonal rhythmicity: 64 → 39%
 - Circadian rhythmicity: 62 → 41%
 - Autonomic symptom: 95 → 75%
- Active patients (n=28)
 - 29% Side shift 경험
 - 32% Seasonal rhythmicity 감소 경험
 - 35% Circadian rhythmicity 감소 경험
 - 16% autonomic symptoms 감소 경험

Cho & Lee et al. 2019 Plos One

3) CH evolution: our study (2)

Original Article

Cephalalgia International Headache Society

Temporal changes of circadian rhythmicity in cluster headache

Mi Ji Lee^{1,*}, Soo-Jin Cho^{2,*}, Jeong Wook Park³, Min Kyung Chu⁴, Heui-Soo Moon⁵, Pil-Wook Chung⁶, Jae-Myun Chung⁷, Jong-Hee Sohn⁷, Byung-Kun Kim⁸, Byung-Su Kim⁹, Soo-Kyoung Kim¹⁰, Tae-Jin Song¹¹, Yun-Ju Choi¹², Kwang-Yeol Park¹³, Kyungmi Oh¹⁴, Jin-Young Ahn¹⁵, Sook-Young Woo¹⁶, Seonwoo Kim¹⁶, Kwang-Soo Lee¹⁷ and Chin-Sang Chung¹

Cephalalgia 0(0) 1-10
© International Headache Society 2019
Article reuse guidelines: sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/0333102419883372
journals.sagepub.com/home/cep
SAGE

Lee & Cho et al. Cephalalgia (in press)

3) CH evolution: our study (2)

- 군발기에 등록된 175명의 KCHR-1 participants
- 이번 군발기의 circadian rhythmicity: 49%
- 과거 Circadian rhythmicity 변화 경험: 46%
 - Developing (9.4%)
 - Decreasing (13.7%)
 - Variable (22.3%)
 - NA (2.2%)
 - No change (52.5%)

Cho & Lee et al. 2019 Plos One

3) CH evolution: our study (2)

	1st-2nd	3rd	4th	5th	6th	7th	8th	9th	10th
N	36	23	22	17	10	17	15	21	14
Range	1-1	2-2	3-3	4-5	6-6	7-8	9-10	12-20	22-100
Mean	1	2	3	4.6	6	7.4	9.7	17.1	44.1

Deciles of the number of total lifetime bouts

Disease progression(총군발횟수)에 따라 환자를 10 군으로 나누었음. 현 군발기의 Circadian rhythmicity는 비슷하게 보고됨. Most advanced group에서 좀더 적었으나 유의하지 않음.

Cho & Lee et al. 2019 Plos One

3) CH evolution: our study (2)

Time of the most frequent CH attack

Number of total lifetime bouts

Morning Afternoon Evening Hypnic

질병의 초기에는 군발두통이 호발하는 시간대가 다양하나, 질병이 진행할수록 dichotomize 되는 경향 (midday 전후 / midnight부터 아침까지)

Cho & Lee et al. 2019 Plos One

3) CH evolution: our study (2)

Nighttime (7 p.m. to 6 a.m.) Daytime (7 a.m. to 6 p.m.)

Spline (total lifetime bouts)

Number of total lifetime bouts

호발시간을 낮/밤으로 나누었을때, 질병경과에 따라 낮/밤 ratio가 달라진다. 어느 정도 질병이 진행할 때까지는 낮/밤 ratio가 늘어나다가, 그 이후로는 줄어드는 패턴

Cho & Lee et al. 2019 Plos One

3) CH evolution : summary

- 질병경과에 따라 CH feature의 변화가 일어난다
- 특히 side shift, autonomic symptom 감소는 잘 알려져 있다
- 군발기간의 경우 감소/증가 등 다양한 변화
 - 특정 패턴이 존재하지 않는 듯
- Lost to follow up 환자를 대상으로 한 우리나라 연구에서는 circadian rhythmicity의 감소가 보고되었다
- 그러나 active 환자를 대상으로 한 우리나라 연구에서는 현 군발기의 circadian rhythmicity는 질병경과와 상관없이 50% 전후로 보고됨
 - Active 환자의 특성?

41

3) CH evolution : summary

- Circadian rhythmicity 는 변하는 인자이다
 - 환자의 50% 정도에서는 매 군발기마다 다르다
 - 호발시각이 질병경과에 따라 다르게 보고된다

42

Limitations

- CH 질병 경과 연구의 어려움
 - Extremely long-term follow-up 필요
 - Retrospective cohort 연구시 recall bias 발생
- Consensus definition 의 부재
 - Remission 의 정의? Termination 의 정의?
 - Circadian rhythmicity 의 정의?
- Effect of treatment?
 - 질병의 특성상, 전향적 연구를 위해 치료를 미룰 수 없음
 - 치료에 의한 경과 변화 여부는 전향적 데이터를 필요로 하므로 연구가 매우 어렵다

43

Summary & Suggestion

- 군발두통의 장기관해가 일부 환자에게서 일어난다
 - 장기관해와 질병종료의 consensus definition 필요
- 만성형과 간헐형이 바뀔 수 있다
 - Conversion factor 에 대해 더 large size 연구 필요
- 군발두통 임상특징들은 변할 수 있다
 - 자율신경증상 줄고 side shift 생길 수 있다
 - Circadian rhythmicity 가 군발기마다 다르게 나타날 수 있다
 - 질병경과에 따라 attack 호발시각이 달라진다
 - Retrospective recall에 의한 연구결과만 존재
 - Prospective recording 통한 validation 필요

44

SAMSUNG MEDICAL CENTER

Thank you
Mijilee.md@gmail.com

