

**U.** PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR  
UNIVERSIDADE DO PORTO

Artigo de Revisão Bibliográfica  
Mestrado Integrado em Medicina

**GENÉTICA DA ENXAQUECA**  
MARIA JOÃO CANAVEZ PEIXOTO

**Orientador:**

**José Fernando da Rocha Barros**

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Porto 2011

MARIA JOÃO CANAVEZ PEIXOTO

## **GENÉTICA DA ENXAQUECA**

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina  
submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas  
Abel Salazar da Universidade de Porto

Orientador: José Fernando da Rocha Barros  
Categoria: Consultor de Neurologia e Professor  
Auxiliar Convidado de Clínica Neurológica

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel  
Salazar, Largo Prof. Abel Salazar, 2. 4099-003  
Porto

## **RESUMO**

A enxaqueca é uma doença crónica paroxística que afecta cerca de 15% dos adultos, sendo mais frequente em mulheres e coincidindo tendencialmente com as fases mais produtivas da vida. A Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu a enxaqueca como uma das vinte doenças crónicas mais incapacitantes e com maior impacto sócio-económico.

A identificação de genes de susceptibilidade da enxaqueca é importante para o entendimento da sua fisiopatogenia, essencial para novas perspectivas de investigação terapêutica.

Esta área de estudo tem dificuldades. Não existe nenhum meio de diagnóstico inequívoco para avaliar os indivíduos estudados e a enxaqueca é uma doença provavelmente poligénica, multifactorial, com alguma incorporação de factores ambientais.

A enxaqueca hemiplégica familiar veio abrir novas e promissoras perspectivas. É uma forma rara, monogénica autossómica dominante, da enxaqueca com aura com muitas características semiológicas comuns à enxaqueca com aura (EcA), apresentando como particularidades a incorporação de algum grau de parésia na aura e a existência de pelo menos um familiar, em 1º grau ou em 2º grau, com sintomas idênticos. Foi descrita pela primeira vez em 1910, mas só nos últimos vinte anos mereceu grande atenção. Foram já descritos três genes responsáveis por este tipo de enxaqueca, os quais desempenham um papel no controlo dos iões e de neurotransmissores encefálicos. O papel dos seus mecanismos íntimos na enxaqueca dita comum é ainda desconhecido, não tendo sido obtida nenhuma prova convincente de que os genes da EHF intervêm nas formas comuns da enxaqueca.

O objectivo desta dissertação é a revisão e sistematização do conhecimento sobre genética da enxaqueca, com ênfase nos estudos mais recentes.

Foi efectuada uma revisão da literatura da última década e da literatura antiga essencial.

### **Palavras-chave**

Enxaqueca, enxaqueca com aura, enxaqueca hemiplégica familiar, genética, hereditariedade, EHF1, EHF2, EHF3.

## **ABSTRACT**

Migraine is a common chronic paroxysmal disease that affects about 15% of adults. Is more frequent in women and tends to coincide with the most productive stages of life. Migraine is defined by the World Health Organization as one of the twenty most disabling chronic diseases and with greater socio-economic impact.

The identification of migraine susceptibility genes is important for the understanding of pathophysiology of the disease, essential for the opening of new prospects for therapeutic research. However, this area of study has difficulties. There is no unequivocal diagnostic means to assess the condition of the subjects and migraine is a probably polygenic, multifactorial and with some incorporation of environmental factors disease.

The familial hemiplegic migraine has opened new and promising perspectives. It's a rare, monogenic autosomal dominant, type of migraine with aura with many semiological features common to migraine with aura, despite the incorporation of some degree of paresis in the aura and the existence of at least one first degree or second degree relative, with identical symptoms. It was first described in 1910, but has only received more attention in the last twenty years. Three genes responsible for this type of migraine have already been described, which play a role in the control of ions and neurotransmitters in brain. The intimate mechanisms of their role in common migraine is still unknown. Till now, no convincing evidence has been described.

The objective of this dissertation is the review and systematization of knowledge about genetics of migraine, with emphasis on more recent studies.

It was performed a review of the last decade and essential literature.

### **Key-words**

Migraine, migraine with aura, familial hemiplegic migraine, genetics, heredity, FHM1, FHM2, FHM3.

## ÍNDICE

|  |    |
|--|----|
| <b>1. ENXAQUECA</b> .....                      | 1  |
| 1.1 Introdução.....                            | 1  |
| 1.2 Epidemiologia.....                         | 2  |
| 1.3 Fisiopatogenia.....                        | 2  |
| 1.4 Clínica.....                               | 6  |
| <b>2. HEREDITARIEDADE DA ENXAQUECA</b> .....   | 8  |
| 2.1 Factores envolvidos.....                   | 8  |
| 2.2 História da genética da enxaqueca.....     | 8  |
| <b>3. ENXAQUECA HEMIPLÉGICA FAMILIAR</b> ..... | 16 |
| 3.1 Introdução.....                            | 16 |
| 3.2 EHF1.....                                  | 18 |
| 3.3 EHF2.....                                  | 18 |
| 3.4 EHF3.....                                  | 19 |
| 3.5 Mecanismos moleculares.....                | 19 |
| <b>4. CONCLUSÃO</b> .....                      | 21 |
| <b>5. BIBLIOGRAFIA</b> .....                   | 22 |
| <b>6. ANEXOS</b> .....                         | 27 |

## 1. ENXAQUECA

### 1.1. Introdução

A enxaqueca é uma cefaleia primária que tem um perfil paroxístico caracterizado por episódios recorrentes de dor incapacitante, com frequência e duração variáveis, intervalados por períodos assintomáticos. É uma doença classificada, definida e diagnosticada de acordo com os critérios da “International Classification of Headache Disorders (ICHD-II)” da “International Headache Society (IHS)”, não havendo testes laboratoriais ou marcadores que confirmem o diagnóstico (de Vries *et al.*, 2009). O diagnóstico da enxaqueca e o seu tratamento são dificultados pela ausência de biomarcadores e pela natureza episódica da doença (Wessman *et al.*, 2007). O trabalho médico assenta particularmente na anamnese, sendo essencial um alto índice de suspeição.

É clinicamente dividida em duas categorias gerais: enxaqueca sem aura (EsA), na qual não existem sintomas neurológicos focais; e enxaqueca com aura (EcA), na qual pelo menos algumas das crises coincidem com sintomas neurológicos focais transitórios (Silberstein *et al.*, 2002) (Anexo I). Em ambos os grupos, as crises de enxaqueca são normalmente precipitadas por “triggers” específicos do indivíduo, que podem incluir alterações hormonais, luzes intermitentes, ruídos, desidratação, consumo de álcool e padrões de sono ou de alimentação alterados. No entanto, os “triggers” podem variar num mesmo indivíduo.

A EsA é mais comum do que a EcA e alguns doentes têm crises de apenas um dos tipos mas cerca de um terço experimenta ambos os tipos durante a sua vida (Ducros *et al.*, 2002).

Crises de EsA são caracterizadas por cefaleia moderada a intensa, pulsátil, unilateral e agravada por actividade física de rotina. Dura entre 4 a 72h e pode ser acompanhada por náuseas, vômitos, foto e fonofobia. Num terço dos doentes, a enxaqueca é precedida por aura (EcA), consistindo normalmente em sintomas visuais unilaterais ou outros sintomas neurológicos focais transitórios, que tipicamente se desenvolvem gradualmente e duram entre 20 a 60 minutos (Anexo II). Para além de preceder a enxaqueca, estes sintomas podem também acompanhar a fase de cefaleia (Ducros *et al.*, 2002). Sintomas neurológicos mais graves, como hemiparesia, fazem parte de um espectro clínico da aura (enxaqueca hemiplégica familiar ou enxaqueca hemiplégica esporádica) (Wessman *et al.*, 2007).

Muitos clínicos assumem que a EcA e a EsA são variantes da mesma doença com base na observação de que diferentes tipos de enxaqueca partilham sintomas semelhantes, da frequência de co-ocorrência de ambos os tipos de enxaqueca num mesmo indivíduo ou família (Launer *et al.*, 1999) e da possibilidade de num mesmo indivíduo um tipo de enxaqueca poder converter-se noutro (Blau, 1995). Resultados de um estudo australiano em gémeos apoiam a

teoria de que EcA e EsA são variantes da mesma doença (Nyholt *et al.*, 2004). Contudo, um estudo dinamarquês mostra que as duas entidades não ocorrem mais comumente em gémeos do que seria esperado, parecendo tratar-se de diferentes doenças (Russell *et al.*, 2002).

## **1.2. Epidemiologia**

É uma doença comum em todo o mundo que afecta 10 a 15% dos adultos da população geral, três vezes mais frequente em mulheres (Wessman *et al.*, 2007). Em Portugal, a prevalência estimada para a enxaqueca (incluindo enxaqueca associada a outros tipos de cefaleias) é de 16,7% (Pereira Monteiro *et al.*, 1994).

Não existe uma idade específica para o início das crises de enxaqueca, mas raramente ocorre para além dos 50 anos (Barrett *et al.*, 2008). No sexo feminino, o pico de incidência está entre os 12 e os 17 anos de idade, enquanto que no sexo masculino este encontra-se entre os 5 e os 11 anos de idade (Haut *et al.*, 2006). Deste modo, nas crianças a enxaqueca poderá ser mais prevalente nos meninos.

A enxaqueca tem efeitos no bem-estar e no funcionamento geral dos indivíduos, não apenas durante a crise da enxaqueca, mas também no desempenho no trabalho, nas relações sociais e familiares e no sucesso escolar.

Está avaliada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma das vinte doenças crónicas mais incapacitantes e estima-se que seja a doença neurológica mais cara na Europa (Andlin-Sobocki, 2005).

A maioria dos doentes tem em média uma crise por mês, cerca de 25% tem pelo menos duas crises por mês e aproximadamente 10% tem pelo menos uma crise semanal (Goadsby *et al.*, 2002), o que acarreta um risco acrescido de lesões cerebrais.

## **1.3. Fisopatogenia**

A enxaqueca é uma doença provavelmente poligénica, multifactorial e com alguma influência de factores ambientais, o que dificulta o seu estudo.

Apesar de antigamente se pensar que a enxaqueca tinha ou uma origem vascular ou uma origem neurogénica, actualmente crê-se que a enxaqueca tem uma origem neurovascular, uma vez que a cefaleia não é meramente consequência de vasodilatação dolorosa mas é também devida à activação do sistema trigemino-vascular (STV), considerando-se que as alterações

vasculares são secundárias a activação neuronal. O STV é constituído pelos vasos sanguíneos meníngeos e corticais superficiais, enervados por fibras nervosas sensitivas com origem na divisão oftálmica do nervo trigémio, em conjunto com o núcleo do nervo trigémio. Durante uma crise, as fibras sensitivas libertam neuropéptidos vasoactivos como a substância P, CGRP (peptídeo relacionado com o gene da calcitonina) e neuroquinina A, os quais provocam uma resposta inflamatória na duramáter e causam a sensibilização das fibras nervosas a estímulos previamente inócuos, o que se manifesta por aumento da mecanossensibilidade intracraniana e hiperalgesia agravada pela tosse ou por movimentos cefálicos bruscos (Machado *et al.*, 2006).

### **Teoria vascular**

A teoria vascular baseia-se na premissa da isquemia ser a causadora da aura, sendo que esta seria devida à hipoperfusão secundária à vasoconstrição do vaso sanguíneo responsável pela irrigação da área cortical correspondente ao sintoma da aura. A vasodilatação reactiva explicaria a génese da dor através da estimulação das fibras perivasculares sensíveis à dor (Machado *et al.*, 2006). Esta teoria explicaria também a natureza pulsátil da enxaqueca, o alívio proporcionado pelos vasoconstritores e o desencadeamento de dor através de substâncias vasoactivas. No entanto, a explicação para estes factos parece assentar no contexto de uma enervação somatossensorial densa das veias intracranianas. Esta conceito é baseado em factos como: o peptídeo intestinal vasoactivo, que é um poderoso vasodilatador intracraniano, não desencadear enxaqueca (Rahmann *et al.*, 2008); fármacos não vasoconstritores, como o ácido acetilsalicílico (Lampl *et al.*, 2007) e antagonistas dos receptores do CGRP, podem cessar crises de enxaqueca (Olesen *et al.*, 2004).

### **Teoria neurogénica**

A teoria neurogénica tem a sua base no equivalente humano de um fenómeno chamado depressão cortical alastrante de Leão (DCA) (Leão, 1944), assumindo que as alterações no débito sanguíneo se desenvolvem como consequência de eventos neuronais. Há uma crescente evidência de que a DCA é o mecanismo subjacente da aura e possivelmente actua também como um “trigger” para a cefaleia (Bolay *et al.*, 2002).

A DCA, originalmente descrita por Leão em 1940, é uma onda de despolarização neuronal e glial, de curta duração ( $\approx 1-2$  min), que se propaga através de áreas contíguas do córtex cerebral a uma taxa de 2-5mm/min sem ter em conta as divisões corticais ou os territórios arteriais, acompanhada por um fluxo massivo de iões ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Na}^{+}$  e  $\text{K}^{+}$ ), sendo seguida por uma inibição de longa duração da actividade neuronal espontânea e evocada (Somjen, 2002). É evocada quando concentrações extracelulares de  $\text{K}^{+}$  aumentam acima de um limite



geneticamente determinado, presumindo-se que o limite para o início da DCA é inferior nos doentes com enxaqueca relativamente à população normal (Eikermann e Ayata, 2010).

Existe forte evidência de relação entre aura e DCA. Os sintomas visuais de aura nos humanos propagam-se tipicamente desde o centro do campo visual até à periferia a uma taxa de propagação comparável à DCA (Russel *et al.*, 1994). Além disso, sinais positivos (como cintilação e parestesias) e negativos (como escotoma e paresia) da aura da enxaqueca podem ser explicados pela natureza bifásica da DCA, na qual a depressão neuronal é frequentemente precedida por uma hiperexcitabilidade inicial transitória (de Vries *et al.*, 2009).

Os estudos de neuro-imagem funcional demonstraram que alterações no fluxo sanguíneo cerebral, ocorrendo durante a aura, são muito similares às aquelas observadas nos estudos em animais durante a DCA (de Vries *et al.*, 2009). Usando ressonância funcional em humanos, Hadjikhani *et al.* (2001) descobriram um aumento focal no sinal BOLD (blood oxygenation level-dependent) que se propagou através do córtex occipital a uma taxa de 3,5 mm/min. A direcção e a velocidade da propagação estavam de acordo com as experiências visuais relatadas pelo doente, e o aumento no sinal BOLD foi seguido por uma diminuição do sinal. Este padrão é consistente com as alterações características no fluxo sanguíneo cerebral (FSC) associadas às alterações electrofisiológicas em animais experimentais. Inicialmente há uma pequena e breve redução no FSC seguida por um profundo aumento do FSC, que dura vários minutos, após o qual o fluxo sanguíneo é novamente reduzido por mais de uma hora (de Vries *et al.*, 2009).

Os estudos animais foram determinantes em demonstrar que a DCA pode activar o STV e que poderá, portanto, desencadear a cefaleia por activação dos seus mecanismos. No entanto, ao contrário da aura, a ligação entre DCA e a cefaleia permanece sem uma explicação totalmente coerente. Goadsby (2001) fez uma revisão dos principais argumentos clínicos contra a hipótese da DCA poder também desencadear a activação dos mecanismos da cefaleia. Primeiro, apenas um terço dos doentes com enxaqueca relata a ocorrência de aura, levantando a questão de como a fase de cefaleia é desencadeada na maioria dos doentes que nunca tiveram sintomas de aura. Uma explicação poderá ser a possibilidade da DCA ocorrer em doentes com EsA em áreas subcorticais silenciosas sem propagação para o córtex visual (Haerter *et al.*, 2005). Segundo, seria esperado que a aura e a fase de cefaleia ocorressem em lados opostos se a DCA activasse o STV, mas em alguns casos a cefaleia pode ocorrer no mesmo lado que a aura. Terceiro, em alguns casos a aura pode ocorrer após a fase de cefaleia já se ter iniciado, sugerindo que a aura poderá não ser o factor desencadeante da cefaleia. Quarto, a aura não é exclusiva da enxaqueca. Por exemplo, auras foram também relatadas em doentes com cefaleia em salvas. Finalmente, foi constatado que o tratamento com quetamina intranasal pode reduzir os sintomas da aura mas falha na prevenção da cefaleia. Deste modo, o papel da DCA na activação dos mecanismos da cefaleia permanece obscuro.

Tem sido também sugerido que parte da dor na enxaqueca é devida ao extravasamento de proteínas plasmáticas na duramáter com inflamação neurogénica. A estimulação eléctrica dos gânglios trigeminais induz ao extravasamento de proteínas plasmáticas, que pode ser bloqueado por algumas substâncias que são activas nas crises agudas de enxaqueca (como o sumatriptano) (Buzzi e Moskowitz, 1990). Por outro lado, o bloqueio do extravasamento não é completamente preditivo de eficácia. Deste modo, o extravasamento de proteínas plasmáticas parece ser um epifenómeno em vez de um mecanismo “pivot” da activação trigeminal e do desenvolvimento de enxaqueca.

### **Neurotransmissores envolvidos**

Dados farmacológicos e outros dados apontam para o envolvimento do neurotransmissor 5-hidroxitriptamina (5-HT ou serotonina). Os triptanos foram desenvolvidos para estimular de maneira selectiva subpopulações de receptores 5-HT, sendo que os estudos demonstram que a eficácia anti-enxaqueca dos triptanos se relaciona com a sua capacidade de estimular os receptores 5-HT<sub>1B/1D</sub>, os quais se localizam nos vasos sanguíneos e nas terminações nervosas (Goadsby e Raskin, 2008).

Também é apoiado o papel da dopamina na fisiopatogenia de alguns subtipos da enxaqueca, dado que a maior parte dos sintomas da enxaqueca podem ser induzidos por estimulação dopaminérgica (Goadsby e Raskin, 2008). Certos comportamentos observados durante a crise de enxaqueca, como o bocejar, irritabilidade, hiperactividade, gastroparesia, náuseas e vômitos, estão relacionados com este neurotransmissor (Machado *et al.*, 2006).

### **Genética**

Durante os últimos 10 anos, a genética da enxaqueca tornou-se um importante tópico de pesquisa tendo como principal objectivo a identificação de genes de susceptibilidade, importantes para a compreensão dos mecanismos fisiopatogénicos e para o possível desenvolvimento de novas estratégias diagnósticas e terapêuticas (Ducros *et al.*, 2002). O conhecimento da genética molecular provém essencialmente de estudos de uma raro subtipo monogénico de enxaqueca com aura, a enxaqueca hemiplégica familiar (EHF). Os genes da enxaqueca identificados por estudos de famílias com EHF revelam o envolvimento de canais iónicos, sugerindo que alterações na excitabilidade da membrana podem predispor à enxaqueca (Goadsby e Raskin, 2008).

## **1.4. Clínica**

A enxaqueca é um conjunto de sinais e sintomas decorrentes do compromisso do sistema nervoso central, do sistema nervoso autónomo e de outros aparelhos e sistemas. Uma crise de enxaqueca pode consistir em cinco fases: pódromos, aura, cefaleia, resolução e pós-dromos, não sendo necessária a presença de todas as fases e a sua apresentação varia entre os doentes.

### **Pródromos**

São sintomas premonitórios, vagos e mal definidos, que podem preceder a cefaleia horas a dias. Podem incluir alterações de humor ou comportamento, sintomas neurológicos, sintomas sistémicos e alimentares.

### **Aura**

Ocorre em um terço dos doentes com enxaqueca, sendo uma disfunção neurológica focal transitória. A aura visual é a mais comum, podendo ser produtiva (alucinações visuais) ou deficitária (escotomas). A alteração visual geralmente inicia-se no centro e progride lateralmente. Os doentes podem apresentar auras somatosensoriais de adormecimento ou parestesias na face, mão e língua. Há ainda outras auras como hemiparésia, afasia e vertigens. Tipicamente, a aura precede a fase de cefaleia entre 5 minutos a 1 hora, mas também pode ocorrer simultaneamente ou após esta (Barrett *et al.*, 2008).

### **Cefaleia**

É classicamente descrita como pulsátil, unilateral e com duração de menos de 24 horas. É aliviada pelo sono e pelo repouso e exacerbada pelo esforço físico ou movimentos de cabeça. Foto e fonofobia, náuseas e vómitos são os sintomas acompanhantes mais frequentes. No entanto outros poderão aparecer, como sintomas gastrointestinais, visão embaçada, palidez facial, edema peri-orbitário, congestão nasal, extremidades frias e húmidas e poliúria. Concentração, memória e o pensamento abstracto estão diminuídos nas crises (Machado *et al.*, 2006).

### **Resolução e pós-dromos**

A resolução caracteriza-se por uma redução da dor, seguida por uma recuperação gradual física e mental (pós-dromos) que poderá demorar várias horas a vários dias (Kelman, 2006).

## **Comorbilidades**

Crises recorrentes de enxaqueca podem fazer parte do quadro clínico de diversas doenças orgânicas cerebrais, como malformações arteriovenosas (Bruyn, 1984); encefalopatias cerebrais, incluindo a “mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes” (MELAS) (Montagna *et al.*, 1988); doença do anticorpo antifosfolípídico (Cervera *et al.*, 2001); e algumas arteriopatias cerebrais incluindo a “cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy” (CADASIL) (Verin *et al.*, 1995), a qual começa por enxaquecas com aura em 33% dos doentes. A epilepsia é outra doença neurológica paroxística que pode estar associada à enxaqueca. As semelhanças na clínica, na epidemiologia e no tratamento sugerem uma ligação entre ambas as doenças mas não provam a existência de um mesmo “background”. A enxaqueca também pode ocorrer simultaneamente à depressão, sendo que a comorbilidade é bidireccional, o que sugere que estão envolvidos mecanismos moleculares ou outros, comuns a ambas as patologias (Machado *et al.*, 2006).

Uma crise de enxaqueca pode ser despoletada por vários eventos agudos vasculares, sendo considerada, nestes casos, como sintoma do problema subjacente. As crises sintomáticas de enxaqueca são difíceis de distinguir da enxaqueca como doença primária (Ducros *et al.*, 2002).

O encéfalo dos doentes com enxaqueca é particularmente sensível aos estímulos ambientais e sensoriais, como fadiga, excesso/ défice de sono, estímulos luminosos e esforço físico, sendo esta sensibilidade amplificada nas mulheres durante o ciclo menstrual (Goadsby e Raskin, 2008).

## **2. HEREDITARIEDADE DA ENXAQUECA**

### **2.1. Factores envolvidos**

Desde há muito tempo que a hereditariedade é um tema de estudo e especulação. Os estudos familiares e epidemiológicos têm sido dificultados por muitas variáveis relacionadas com a diversidade clínica e a etiologia multifactorial da doença, assim como pela ausência de meios de diagnóstico inequívocos e a presença de vieses metodológicos em vários estudos, como a falta de critérios diagnósticos homogéneos antes de 1988 (1ª edição dos critérios de classificação de cefaleias), a não diferenciação entre EsA e EcA, uso de questionário em vez de entrevista clínica e a selecção de probandos de centros especializados (Ducros *et al.*, 2002).

Estudos de gémeos mono e dizigóticos são o método clássico para investigação da importância relativa dos factores genéticos e ambientais. Os estudos de enxaqueca em gémeos monozigóticos, embora apontando claramente para uma componente genética, não apresentaram taxas de concordância de 100%, denotando a importância de outros factores. Alguns autores defendem que a história familiar pode dever-se não só a factores genéticos mas também a influências ambientais, assim como poderão ocorrer por acaso, uma vez que a enxaqueca é uma doença muito comum.

Aceita-se hoje que a enxaqueca terá uma hereditariedade heterogénea e multifactorial, em que 40 a 50% do risco será genético (Honkasalo *et al.*, 1995). Provavelmente muitos genes e múltiplos factores desencadeantes interagem para provocar manifestações com grande variabilidade ou sobreposição clínica.

### **2.2. História da genética da enxaqueca**

No século XIX (1873), Liveing já referia predisposição hereditária para a enxaqueca.

Baier e Dose (1985) calcularam o risco de recorrência em crianças que tinham tido uma primeira crise de enxaqueca: 12,8% se os pais não tinham enxaqueca; 66,7% se ambos tinham enxaqueca.

Ao longo do século XX foram descritas percentagens elevadas de enxaqueca entre familiares de primeiro grau, principalmente entre mães e irmãos dos probandos, pressupondo-se que a mulher seria mais sensível à influência de factores hereditários (D'Amico *et al.*, 1991).

Estudos familiares de base populacional demonstraram que o risco familiar de enxaqueca estaria aumentado (Russell e Olesen 1995). No que concerne ao modo de hereditariedade, os

resultados deste grande estudo dinamarquês de base populacional, demonstraram que tanto a EsA como a EcA têm um modo de transmissão multifactorial não mendeliano.

Num estudo português de Lemos *et al.* de 2008, os resultados mostram claramente que parentes de doentes com enxaqueca têm um risco aumentado 3 a 4 vezes, quando comparados com a população geral, enquanto que conjugues não apresentam um aumento de risco significativo.

Investigações em gémeos mono e dizigóticos são levadas a cabo na tentativa de se compreender o papel da genética e dos factores ambientais nas doenças. Nestes estudos, as taxas de concordância de enxaqueca são entre 1,5 e 2 vezes maiores em gémeos monozigóticos do que em dizigóticos tanto para EsA como para EcA (Ulrich *et al.* 1999), o que indica que factores genéticos são importantes na susceptibilidade. Um grande estudo de base populacional em gémeos compreendendo cerca de 30,000 pares de gémeos revelou que factores genéticos e factores ambientais tinham uma contribuição quase equivalente (Mulder *et al.* 2003). Em estudos comparando gémeos criados em conjunto ou separadamente, os factores ambientais partilhados pareceram ter um papel menor (Svensson *et al.* 2003).

Em conjunto, os dados destes estudos indicam que tanto a EsA como a EcA são doenças complexas causadas por uma combinação de factores genéticos e ambientais. No entanto, estudos familiares de agregação demonstraram que a enxaqueca é essencialmente causada por factores genéticos (Wessman *et al.*, 2007). Vários autores sugerem também que os factores genéticos poderão ter uma maior importância na EcA do que na EsA (Ulrich *et al.*, 1999; Russell e Olesen, 1995).

### **Estudos genéticos**

Para a criação de estudos genéticos é importante saber se a EsA e a EcA devem ser consideradas entidades diferentes ou diversas expressões da mesma doença. Há autores que apoiam a primeira condição, o que está de acordo com estudos dinamarqueses que demonstraram que não houve um aumento da co-ocorrência de EsA e EcA em doentes com enxaqueca relativamente à população geral (Russell *et al.* 1996; Russell e Olesen 1995) ou em gémeos (Russell *et al.* 2002). Outros autores acreditam que a EsA e a EcA são diferentes expressões da mesma doença, sendo que esta hipótese é apoiada pela clínica, dado que ambos os tipos de enxaqueca partilham sintomas idênticos e frequentemente co-ocorrem num mesmo indivíduo (de Vries *et al.*, 2009), e também pela co-ocorrência destes dois tipos de enxaqueca numa família ou num mesmo indivíduo, como demonstrado, por exemplo, no estudo português de Lemos *et al.* (Lemos *et al.*, 2008).

De acordo com os critérios ICHD-II, a EsA e a EcA são consideradas entidades diferentes mas sugere-se que estes dois tipos de enxaqueca partilhem alguns mecanismos

fisopatológicos (Nyholt *et al.*, 2004). Por outro lado, num estudo de Jung *et al.* (2010) são apontadas diversas razões que contradizem os sugeridos mecanismos fisiopatológicos comuns, como alguns fármacos que controlam a aura sem atenuarem a cefaleia; os estudos de imagem que demonstram uma correlação entre a aura e a DCA o que não acontece com a enxaqueca; alguns estudos recentes que associam loci cromossómicos a apenas um dos tipos de enxaqueca, o que enfatiza a teoria dos diferentes mecanismos fisiopatológicos.

Os estudos mais recentes tentam demonstrar que pelo menos alguns genes de susceptibilidade são partilhados por ambos os tipos de enxaqueca. Diversos estudos apoiam que os mesmos polimorfismos ou diferentes polimorfismos no mesmo gene podem estar associados a ambos os tipos de enxaqueca (Colson *et al.*, 2007).

### **Estudo da enxaqueca hemipléica familiar**

A enxaqueca hemipléica familiar (EHF) é a única forma de enxaqueca com aura com um padrão de transmissão claramente mendeliano, autossómico dominante de elevada penetrância. O conhecimento actual dos mecanismos fisiopatológicos da enxaqueca deve-se em grande parte aos estudos relacionados com a EHF.

A abordagem mais simples para identificar genes e desvendar os mecanismos de doenças genéticas complexas é o estudo de subtipos monogénicos da doença, facilitada pelo conhecimento preciso do modo de transmissão, por árvores familiares grandes e informativas e por um diagnóstico clínico preciso. Os estudos da EHF têm sido usados na tentativa de identificação de genes candidatos para as formas de enxaqueca mais comuns.

Uma vez que as principais manifestações clínicas da cefaleia e da aura são semelhantes na EHF e na enxaqueca “comum”, pensa-se que estas possam partilhar mecanismos fisiopatológicos semelhantes (Ferrari *et al.*, 2007). Várias manifestações clínicas apoiam a hipótese de que a EsA e EcA possam ser canolopatias neuronais (como a EHF), sendo o principal factor a apoiar esta hipótese a apresentação paroxística com crises de duração de algumas horas a alguns dias (Ducros *et al.*, 2002). Os genes da EHF representam bons candidatos para a enxaqueca dita comum. No entanto, investigações em doentes com enxaqueca “comum” têm tido sucesso limitado. Apesar de terem sido propostos alguns loci para a EcA e EsA, os genes envolvidos ainda não foram identificados, sendo que dos genes candidatos estudados foram obtidos resultados contraditórios.

O papel dos loci EHF1 e EHF2 na enxaqueca “comum” foi investigado em diversos estudos, que levaram a resultados inconsistentes, com alguma evidência a favor da hipótese de que os mecanismos fisiopatológicos serão semelhantes na enxaqueca “comum” e na EHF (Todt *et al.* 2005; Terwindt *et al.* 2001), enquanto outros não encontraram evidência da sua participação na enxaqueca “comum” (Jen *et al.*, 2004b; Jones *et al.*, 2001).

A combinação de novos métodos de fenotipagem com estudos genómicos de associação e análise de agregação poderá ser uma estratégia com sucesso na identificação de genes de susceptibilidade da enxaqueca (de Vries *et al.*, 2009). Várias estratégias, para além do estudo da EHF, têm sido definidas para o estudo da genética da enxaqueca “comum”, nomeadamente a identificação de genes de doenças monogénicas das quais a enxaqueca possa fazer parte, análise de ligação, estudos de associação caso-controlo.

### **Estudo de doenças monogénicas**

Pode dizer-se que a genética actual da enxaqueca começou com a descrição por Marie-Germaine Bousser da síndrome CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy), causada por mutações no gene NOTCH3, o qual codifica o receptor do Notch3 que tem um papel fundamental na função das células do músculo liso vascular nas pequenas artérias e arteríolas do cérebro, e o seu mapeamento no cromossoma 19p12 (Tournier-Lasserre *et al.*, 1993). Até um terço dos doentes com CADASIL, sofrem também de EcA, o que indica que vasculopatia cerebral ou meníngea e disfunção vascular poderão desempenhar um papel na enxaqueca (Vanmolkot *et al.* 2008). O papel vascular na enxaqueca foi também alertado pela alteração das propriedades funcionais das artérias e pela anormalidade de células mãe endoteliais em doentes com enxaqueca (Lee *et al.* 2008).

Joutel *et al.*, em 1993, inspirados pela associação clínica entre famílias com EHF e o CADASIL, localizaram estas duas doenças no cromossoma 19, em diferentes locus.

Mutações no gene CACNA1A (no cromossoma 19 que codifica a subunidade  $\alpha 1$ , a qual determina o tipo específico de canal de cálcio voltagem dependente), identificadas por Ophoff *et al.* em 1996, estão na base de várias perturbações alélicas de hereditariedade autossómica dominante: enxaqueca hemipléica familiar (EHF), ataxia espinocerebelosa tipo 6 (SCA6) e ataxia episódica do tipo 2 (EA2). O envolvimento do CACNA1A nos tipos mais frequentes de enxaqueca foi analisado por estudos de associação e de ligação com resultados contraditórios. Estes estudos demonstraram apenas que um locus de susceptibilidade para a enxaqueca com ou sem aura pode estar localizados nas proximidades ou na região 19p13 (locus do gene da EHF1 presente em 50% das famílias), sem evidência directa de que o CACNA1A seja um gene de susceptibilidade para a enxaqueca comum (Ducros *et al.*, 2002).

Nyholt *et al.* (2000,1998b) analisaram marcadores no cromossoma X, em três grandes famílias australianas, sendo que de acordo com estes investigadores um locus neste cromossoma (Xq24-28) poderá estar relacionado com a maior prevalência no sexo feminino. No entanto, mais estudos são necessários para confirmar o papel do cromossoma X na susceptibilidade à enxaqueca.



### **Estudos de análise de ligação**

Outra estratégia da genética para identificar genes de susceptibilidade é a clássica análise de ligação, usando uma abordagem familiar. Ao longo dos anos têm sido identificados vários loci, mas a possibilidade de replicação tem sido escassa. Um locus de susceptibilidade à enxaqueca promissor é localizado no cromossoma 4, com resultados publicados em estudo por Wessman *et al.* (2002), onde analisaram 50 famílias finlandesas.

A Classificação Internacional de Cefaleias (1ª edição em 1988 e actualização em 2004) (Anexos I, II, III e IV), foi um passo para um diagnóstico mais criterioso dos doentes com enxaqueca, não sendo, no entanto, ideal. Esta classificação consiste num conjunto de sintomas que podem ocorrer em diferentes combinações em cada doente. Consequentemente, o diagnóstico final suporta um conjunto de heterogeneidades, o que complica a investigação genética. Recentemente foram adoptadas duas abordagens na investigação genética da enxaqueca, que são baseadas nos sintomas individuais, “trait component analysis” (TCA) e “latent class analysis” (LCA). Com estas abordagens pretendeu-se reduzir a heterogeneidade clínica, sendo que os sintomas reflectem melhor os mecanismos biológicos influenciados por variações genéticas específicas, uma vez que é utilizada informação baseada em questionários de uma forma mais ideal, quando comparado com o diagnóstico final dicotómico da Classificação Internacional de Cefaleias (Anttila *et al.*, 2008).

Os primeiros a usarem a abordagem LCA foram Nyholt *et al.* em 2005, para identificarem subgrupos de doentes com enxaqueca. Nos seus estudos, a organização dos doentes em subgrupos foi baseada na presença e agrupamento de sintomas individuais de enxaqueca, o que resultou em quatro subgrupos: indivíduos assintomáticos; doentes com cefaleia não-enxaqueca ligeira e recorrente; doentes com enxaqueca moderada a grave, normalmente sem aura visual; e doentes com enxaqueca grave, normalmente com aura. Esta classificação reflecte a gravidade da doença e não separa especificamente EsA e EcA. Esta estratégia parece apoiar a hipótese de que a enxaqueca é um *continuum*, causada por múltiplos factores que contribuem para a gravidade e susceptibilidade da enxaqueca, e não tanto uma entidade dividida entre EcA e EsA.

Quanto à TCA esta foi introduzida por Palotie (Anttila *et al.*, 2006), que comparou TCA com LCA e com o método clássico de classificação (Anttila *et al.* 2008). Foi identificado um locus com um score LOD significativamente alto; no entanto falta demonstrar se uma variante genética associada a um sintoma específico aumenta o conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos da enxaqueca (de Vries *et al.*, 2009).

### **Estudos de associação caso-controlo**

Outra estratégia de estudo comumente usada para identificar variantes genéticas são os estudos de associação caso-controlo, que comparam a frequência de alelos de um marcador genético polimórfico entre doentes e controlos saudáveis. A maioria dos estudos incluiu genes envolvidos nas vias dopaminérgicas e serotoninérgicas, mas também outros genes suspeitos de estarem envolvidos na fisiopatologia da enxaqueca. No entanto a maioria das associações não é replicável, sugerindo que muitos dos achados originais representam falsos positivos, havendo vários motivos para as incongruências, como o pequeno tamanho da amostra, problemas na fenotipagem, etc. (de Vries *et al.*, 2009). Por outro lado, alguma evidência apoia o envolvimento do sistema neurotransmissor na fisiopatologia da enxaqueca (Colson *et al.*, 2007). A serotonina desempenha um papel na modulação da dor e agonistas da serotonina são uma terapêutica eficaz para a enxaqueca. No entanto, é surpreendente que apesar da forte evidência da neuroanatomia, da farmacologia e dos estudos clínicos que o sistema dopaminérgico está envolvido na etiologia da enxaqueca (Goadsby, 2007), a maior parte dos estudos de associação investigando genes desta via foi negativa ou os resultados positivos não puderam ser replicados.

Um exemplo de uma associação genética com a enxaqueca é também o gene da 5',10'-metilenotetrahidrofolato reductase, uma enzima do metabolismo do folato. A maioria dos estudos encontrou uma associação do alelo T com a enxaqueca (Scher *et al.* 2006; Oterino *et al.*, 2004), que resulta num aumento moderado dos níveis homocisteína, os quais poderão causar enxaqueca através de um efeito da disfunção vascular endotelial (Rubino *et al.* 2007), mas é necessária ainda evidência que apoie esta hipótese.

### **Estudos recentes**

Recentemente, um estudo português de Lemos *et al.* (2010) confirmou o envolvimento da sintaxina 1A (polimorfismo rs941298) na susceptibilidade da enxaqueca. A sintaxina 1A é uma proteína da membrana plasmática pré-sináptica da família da sintaxina que, em conjunto com outras proteínas, compõe o SNARE ("Soluble NSF - N-ethylmaleimide sensitive fusion protein - Attachment Protein Receptor"), o qual é crucial para a regulação da libertação pré-sináptica de neurotransmissores. A sintaxina 1A, codificada pelo gene STX1A, é uma das proteínas reguladoras da expressão e localização subcelular do transportador da serotonina (Nakamura *et al.*, 2008). Além disso, a sintaxina 1A liga-se ao transportador do GABA (ácido gama-aminobutírico), que é o principal neurotransmissor inibitório no cérebro, inibindo a sua recaptação. Alguns agonistas do receptor GABA são usados na profilaxia da enxaqueca (Fan *et al.*, 2008). Foi demonstrado também que a associação do complexo SNARE com canais de cálcio pré-sinápticos, incluindo o CACNA1A, é essencial para a libertação de

neurotransmissores (Jarvis e Zamponi, 2001). O óxido nítrico foi também associado à fisiopatologia da enxaqueca (Olesen, 2008) dado o seu envolvimento na formação do complexo SNARE e na interacção entre a syntaxina 1A e o transportador do GABA.

Outro estudo recente de Formicola *et al.* (2010) apresenta a primeira evidência genética da ligação entre variantes genéticas dos receptores do glutamato (GRIA1 – rs548294 e rs2195450 – e GRIA3 – rs3761555) e a enxaqueca com aura numa população italiana. Os resultados foram associados à enxaqueca apenas no sexo feminino, sendo necessária confirmação por outros estudos. O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório no sistema nervoso central, o qual se crê estar altamente envolvido nos mecanismos fisiopatológicos da enxaqueca. De facto, os centros nociceptivos cerebrais da enxaqueca, incluindo o gânglio trigeminal, o núcleo “caudalis” trigeminal e o tálamo, contêm neurónios glutamato-positivos e o glutamato activa o núcleo “caudalis” trigeminal. O glutamato está implicado na DCA, na activação trigemino-vascular e na sensibilização central (Vikelis e Mitsikostas, 2007), o que alega a favor de uma forte ligação entre a enxaqueca e o sistema glutaminérgico. Um número crescente de relatórios científicos baseados em dados pré-clínicos e clínicos argumentam a favor do papel da activação de receptores glutaminérgicos na enxaqueca e particularmente na DCA (Dehbandi *et al.*, 2008).

Um estudo de Jung *et al.* (2010) sugere também a possibilidade da influência de variantes genéticas do gene TPH2 (“tryptophan hydroxylase”), mapeado no cromossoma 12q21.1 na patogénese da enxaqueca sem aura, o que terá que ser confirmado por outros estudos. A TPH é a enzima limitante da taxa de biossíntese de serotonina, sendo que a disponibilidade deste neurotransmissor no cérebro e na periferia é principalmente determinada pela sua taxa de produção. A TPH sintetiza a serotonina a partir do aminoácido essencial triptofano. A TPH2 é isoforma responsável pela biossíntese cerebral da serotonina. A serotonina, um importante neurotransmissor, está envolvida em diversas funções, entre as quais a nocicepção, o estado de alerta, o sono, a ansiedade, o processamento de informação cortical e outras funções comportamentais e a motilidade gastrointestinal. Baixos níveis plasmáticos de serotonina entre as crises de enxaqueca e altos níveis plasmáticos de serotonina durante as crises, levaram à hipótese de que uma disposição de serotonina cronicamente baixa poderá ser a base bioquímica da etiologia da enxaqueca e que aumentos repentinos na libertação de serotonina são parte dos eventos desencadeantes que culminam nas crises de enxaqueca (Humphrey, 1991). A própria serotonina ou agonistas dos receptores de serotonina, os triptanos, são capazes de terminar ou aliviar as crises de enxaqueca (Humphrey, 2007).

## **Epigenética**

Uma possibilidade ainda pouco estudada é a de mecanismos epigenéticos e factores ambientais desencadeantes desempenharem um papel na fisiopatologia da enxaqueca. Mecanismos epigenéticos são aqueles que resultam de alterações no DNA e nas proteínas de ligação do DNA mas que não modificam a sua sequência nucleotídica e resultam no silenciamento ou na activação de genes (Montagna, 2008). Os factores epigenéticos estão na interface entre a variabilidade genética e factores ambientais desencadeantes e modificadores. Os factores mencionados como desencadeantes (como stress, alterações hormonais, hábitos de sono e de alimentação) contudo não são totalmente fiáveis nem compreendidos (Lambert e Zagami 2008). Estas considerações deverão ser incluídas em futuros estudos.

A identificação de biomarcadores seria o ideal uma vez que permitiria reunir grupos mais homogéneos para os estudos genéticos e, conseqüentemente, obter melhores resultados, da mesma forma que estes poderiam ter um uso directo nos doentes para monitorizar a resposta aos fármacos, prognóstico da doença e/ou a sua progressão.

### **3. ENXAQUECA HEMIPLÉGICA FAMILIAR**

#### **3.1. Introdução**

A enxaqueca hemiplégica familiar é um raro subtipo de enxaqueca com aura, de transmissão autossômica dominante, com muitas características comuns à EcA, mas caracterizada por algum grau de hemiparésia durante a fase de aura e pela existência de pelo menos um familiar em 1º ou 2º grau com sintomas idênticos (Anexo III). Na fase de aura, a hemiparésia associa-se a um ou mais sintomas neurológicos focais transitórios e pode durar desde minutos a várias horas ou, eventualmente, dias. A sequência de aparecimento mais comum é: visual, sensitiva, motora e afásica, sendo que o aparecimento e a progressão dos sintomas visuais são idênticos na EcA e na EHF. No entanto, a aura visual está ausente em 25% dos doentes com EHF. A cefaleia aparece após ou durante a aura e tem a duração de minutos a dias ou semanas, tendendo a ser mais longa do que na EcA. Pode ser unilateral ou bilateral, homolateral ou contralateral à aura (Barros, 2008).

#### **Epidemiologia**

A EHF surge habitualmente na infância ou na adolescência, embora haja grande variabilidade, sendo que a epidemiologia desta doença é ainda amplamente desconhecida (Barros, 2008).

O número de episódios nos doentes com EHF é variado, sendo que a frequência tende a diminuir a partir dos 25 anos.

#### **Factores precipitantes**

Entre os factores precipitantes mais frequentes, estão os traumatismos cefálicos triviais, sem lesões estruturais ou perda de conhecimento, e o *stress* (Barros, 2008).

#### **EHF, um modelo de estudo**

A EHF é o modelo com mais sucesso na identificação dos mecanismos celulares associados à enxaqueca e pode ser considerada um modelo para o estudo das formas mais comuns de enxaqueca dado que as características da cefaleia e da aura, além da hemiparésia, são idênticas (Thomsen *et al.*, 2002) e dois terços dos doentes com EHF têm também crises de enxaqueca “comum” não hemiplégica (Ferrari *et al.* 2007). Por outro lado, em 20% dos casos, a EHF também pode estar associada sintomas neurológicos permanentes como a ataxia cerebelosa moderada e lentamente progressiva e outros sintomas como epilepsia, atraso mental, edema cerebral e coma, algumas vezes fatal (Barrett *et al.*, 2008). Cerca de 40% dos

doentes experimentam episódios atípicos em algum momento, que podem incluir hemiplegia prolongada, confusão, alucinações visuais ou auditivas, deterioração da vigília, febre, crises epiléticas, sinais meníngeos e pleiocitose de líquido, sendo que a recuperação completa pode demorar meses (Barros, 2008).

Frequentemente os doentes são sub-diagnosticados, uma vez que tal como na enxaqueca “comum” o diagnóstico assenta essencialmente na anamnese e na história familiar. Os testes moleculares para pesquisa de mutações nos genes CACNA1A, ATP1A2 e do SCN1A estão disponíveis para confirmação do diagnóstico (Barros, 2008).

### **Enxaqueca hemipléica esporádica**

Nem todos os doentes com enxaqueca hemipléica fazem parte das famílias com EHF. Cerca de 50% dos doentes com enxaqueca hemipléica não têm familiares, em 1º ou em 2º grau, com sintomas idênticos, classificando-se estes casos como enxaqueca hemipléica esporádica (EHE) (Anexo IV) (Barros, 2008). A EHE consiste numa doença com sintomas muito semelhantes aos da EHF e tem uma prevalência semelhante à da EHF, sendo ambas doenças raras com uma prevalência de aproximadamente 0,01% (Thomsen e Olesen, 2003). Vários estudos tentaram identificar, em doentes com EHE, mutações dos genes EHF. Apesar de terem sido identificadas mutações dos genes CACNA1A e ATP1A2 em alguns doentes com EHE, outros factores, genéticos e ambientais, parecem desempenhar um papel. Alguns casos poderão resultar de penetrância incompleta (familiares portadores assintomáticos da mutação), outros poderão ser expressões de uma variedade de enxaqueca com aura de natureza multifactorial.

Tal como a EHF, a EHE tem características clínicas semelhantes às das formas mais comuns de enxaqueca. Além disso, a EHE e a enxaqueca “comum” parecem manter um forte vínculo genético e epidemiológico, sendo que estudos em doentes com EHE ajudaram a relacionar as características mendelianas com as formas mais comuns de enxaqueca (Barrett *et al.*, 2008). Num estudo de base populacional dinamarquês, familiares de 1º grau de probandos com EHE demonstraram ter risco aumentado para enxaqueca com e sem aura (Thomsen *et al.*, 2003). Apesar de clinicamente indistinguíveis, não é claro se, e em que medida, as doenças estão relacionados fisiopatologicamente.

Até à data, foram identificados três genes para a EHF.

### 3.2. EHF1

O primeiro gene a ser identificado foi o CACNA1A (EHF1), o qual se encontra no cromossoma 19p13 (Ophoff *et al.*, 1996). Este gene codifica a subunidade  $\alpha 1$  dos canais de cálcio neuronais dependentes de voltagem do tipo P/Q ( $Ca_v2.1$ ), que são amplamente expressos ao longo do sistema nervoso central (SNC). A principal função dos canais de cálcio  $Ca_v2.1$  (tipo P/Q) é desencadear a libertação de neurotransmissores, tanto ao nível das sinapses centrais como ao nível das junções neuromusculares (Barrett *et al.*, 2008).

Mais de 20 mutações foram identificadas até à data.

As mutações do gene EHF1, para além de associadas a enxaqueca hemiplégica pura, podem estar também associadas a um amplo espectro de características clínicas, em combinações variáveis com a enxaqueca hemiplégica, nomeadamente com vários graus de ataxia cerebelosa (Ophoff *et al.*, 1996) e coma fatal devido a edema cerebral grave (Kors *et al.*, 2001). Como mencionado anteriormente, mutações no gene CACNA1A foram também referidas em doenças não associadas à EHF, incluindo ataxia episódico tipo 2 (EA2) (Ophoff *et al.*, 1996), ataxia progressiva (Yue *et al.*, 1997), ataxia espinocerebelar tipo 6 (Zhuchenko *et al.*, 1997) e epilepsia, tanto durante episódios graves de EHF como independentemente destes (Kors *et al.*, 2004). Curiosamente, em várias famílias com EHF, as mutações no gene CACNA1A foram também encontradas em membros da família sem EHF, que em vez dessa doença apresentavam enxaqueca “comum”, sugerindo que as mutações da EHF poderão ser também responsáveis pelas formas comuns de enxaqueca, possivelmente devido à contribuição de diferentes factores genéticos e não genéticos (Barrett *et al.*, 2008).

Mutações no gene CACNA1A são responsáveis por aproximadamente metade de todas as famílias com EHF e por 90% das famílias com ataxia (Barrett *et al.*, 2008).

### 3.3. EHF2

O segundo gene identificado, designado ATP1A2 (EHF2) e localizado no cromossoma 1q23 (De Fusco *et al.*, 2003), não codifica um canal iónico mas sim um transportador que catalisa as trocas entre  $Na^+$  e  $K^+$  ao longo da membrana celular. Codifica a subunidade  $\alpha 2$  da  $Na,K^+$ -ATPase, uma bomba iónica de tipo P, que usa a energia da hidrólise do ATP para o transporte activo de iões, proporcionando assim o gradiente de  $Na^+$  essencial para o transporte de glutamato e  $Ca^{2+}$ .

Até à data já foram encontradas mais de 30 mutações, sendo que a maioria se trata de alterações em aminoácidos, mas também de pequenas deleções (de Vries *et al.*, 2009) e uma

mutação que afecta o codão stop que causa uma extensão da proteína do ATP1A2 (Jurkat-Rott *et al.*, 2004). A maioria das mutações estão associadas a EHF pura, sem sintomas adicionais, no entanto foram também relacionadas com EHF em associação a distúrbios cerebelosos (Spadaro *et al.*, 2004), convulsões na infância (Vanmolkot *et al.*, 2006), epilepsia (Jurkat-Rott *et al.*, 2004) e atraso mental permanente (Vanmolkot *et al.*, 2006). Demonstrou-se também que outras mutações estavam associadas a fenótipos de enxaqueca não hemiplégica, como a enxaqueca basilar (Ambrosini *et al.*, 2005) e mesmo com a enxaqueca “comum”, sugerindo que este gene poderá desempenhar um papel importante na susceptibilidade a estes tipos de enxaqueca (Todt *et al.*, 2005).

Mutações no gene ATP1A2 podem causar até cerca de 25% dos casos de EHF (Barros, 2008).

### **3.4. EHF3**

O gene mais recentemente identificado é o SCN1A (EHF3), localizado no cromossoma 2q24 (Dichgans *et al.*, 2005), que codifica a subunidade  $\alpha 1$  dos canais de sódio neuronais dependentes de voltagem  $Na_v1.1$ , responsável pelo início e propagação de potenciais de acção neuronais. No cérebro, os canais de sódio  $Na_v1.1$  são expressos primariamente em neurónios inibitórios e a sua ausência conduz a ataxia grave e convulsões, presumivelmente devido à hiperexcitabilidade neuronal (Yu *et al.*, 2006). É um gene conhecido da epilepsia.

São conhecidas apenas 5 mutações para a EHF, ao contrário das mais de 100 para a epilepsia, que resultam em alterações dos resíduos de aminoácidos (Castro *et al.*, 2009). As mutações missense Q1489K e L1649Q foram identificadas em grandes famílias e estavam associadas a EHF pura (Dichgans *et al.*, 2005). Três de cinco detentores da mutação L263V tinham crises epilépticas generalizadas tónico-clónicas (Castro *et al.*, 2009). Quatro em cada cinco detentores da mutação Q1489H, para além da enxaqueca hemiplégica também sofriam de cegueira transitória recorrente (“elicited repetitive transient daily blindness” – ERDB) que não estava associada a cefaleia ou a outros sintomas neurológicos (Le Fort *et al.*, 2004). Na família com a mutação F1499L também havia uma ligação à ERDB mas apenas no probando.

### **3.5. Mecanismos moleculares**

As consequências funcionais das mutações genéticas da EHF foram estudadas em modelos animais e celulares.



Parece consensual que as mutações destes genes aumentam os níveis de glutamato na fenda sináptica e de  $K^+$  extracelular, reduzindo o limiar de génese da DCA e facilitando a sua propagação, havendo, no entanto, controvérsia relativamente aos mecanismos moleculares envolvidos (Barros, 2008). A propensão aumentada para a DCA pode explicar a aura, contudo, como discutido anteriormente, não está ainda estabelecido se participa na activação do STMV e, conseqüentemente, na génese da cefaleia.

#### 4. CONCLUSÃO

Dada a relativamente rápida descoberta dos três genes ligados à EHF e a contínua melhoria dos métodos de sequenciação e de “screening”, novos genes ligados à EHF certamente surgirão. Esta hipótese parece ser apoiada pelo facto de nem todas as famílias com EHF terem associado algum dos três genes mencionados acima (Barrett *et al.*, 2008) e de existir variabilidade fenotípica entre indivíduos com a mesma mutação, o que sugere a coexistência de outros factores genéticos ou ambientais a influenciar o fenótipo (Barros, 2008).

É provável que a EcA e a EsA resultem de múltiplas alterações dos canais iónicos, em combinação com importantes factores ambientais.

Um conhecimento mais amplo da genética da EHF poderá, possivelmente, conduzir a um avanço no estudo da enxaqueca “comum”. É essencial uma melhor compreensão da etiologia e fisiopatologia da enxaqueca “comum” para que se possam abrir novas perspectivas de investigação terapêutica, uma vez que, apesar do avanço notável na farmacoterapia, são necessários tratamentos mais efectivos.

## 5. BIBLIOGRAFIA

- Ambrosini A, D'Onofrio M, Grieco GS, Di Mambro A, Montagna G, Fortini D, Nicoletti F, Nappi G, Sances G, Schoenen J, Buzzi MG, Santorelli FM, Pierelli F (2005) Familial basilar migraine associated with a new mutation in the *ATP1A2* gene. *Neurology* 65:1826–1828
- Andlin-Sobocki P, Jonsson B, Wittchen HU, Olesen J (2005) Cost of disorders of the brain in Europe. *Eur J Neurol* 12(suppl 1):1–27
- Anttila V, Nyholt DR, Kallela M, Arto V, Vepsäläinen S, Jakkula E, Wennerström A, Tikka-Kleemola P, Kaunisto MA, Hämäläinen E, Widén E, Terwilliger J, Merikangas K, Montgomery GW, Martin NG, Daly M, Kaprio J, Peltonen L, Färkkilä M, Wessman M, Palotie A (2008) Consistently replicating locus linked to migraine on 10q22-q23. *Am J Hum Genet* 82:1–13
- Anttila V, Kallela M, Oswell G, Kaunisto MA, Nyholt DR, Hamalainen E, Havanka H, Ilmavirta M, Terwilliger J, Sobel E, Peltonen L, Kaprio J, Farkkila M, Wessman M, Palotie A (2006) Trait components provide tools to dissect the genetic susceptibility of migraine. *Am J Hum Genet* 79:85–99
- Baier WK, Doose H (1985) Petit-mal absences of childhood onset: familial prevalence of migraine and seizures. *Neuropediatrics* 16:84-91
- Barrett CF, van den Maagdenberg AMJM, Frants RR, Ferrari MD (2008) Familial hemiplegic migraine. *Adv Genet* 63:57-83
- Barros J (2008) Enxqueca hemiplégica familiar. *Sinapse* volume 8, nº 1:77-79
- Blau JN (1995) Migraine with aura and migraine without aura are not different entities. *Cephalalgia* 15:186–90
- Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA (2002) Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med* 8:136–142
- Bruyn GW (1984) Intracranial arteriovenous malformation and migraine. *Cephalalgia* 4:191–207
- Buzzi MG, Moskowitz MA (1990) The antimigraine drug, sumatriptan (GR43175), selectively blocks neurogenic plasma extravasation from blood vessels in dura mater. *Br J Pharmacol* 99:202-206
- Castro MJ, Stam AH, Lemos C, de Vries B, Vanmolkot KR, Barros J, Terwindt GM, Frants RR, Sequeiros J, Ferrari MD, Pereira-Monteiro JM, van den Maagdenberg AM (2009) First mutation in the voltage-gated Nav1.1 subunit gene *SCN1A* with co-occurring familial hemiplegic migraine and epilepsy. *Cephalalgia* 29:308–313
- Cervera R, Piette JC, Font J, et al. (2002) Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 46:1019–27
- Colson NJ, Fernandez F, Lea RA, Griffiths LR (2007) The search for migraine genes: an overview of current knowledge. *Cell Mol Life Sci* 64:331-344
- D'Amico D, Leone M, Macciardi F, Valentini S, Bussone G (1991) Genetic transmission of migraine without aura: study of 68 families. *Neurol Sci* 12:581-584
- De Fusco M, Marconi R, Silverstri L, Atorino L, Rampoldi L, Morgante L, Ballabio A, Aridon P, Casari G (2003) Haploinsufficiency of *ATP1A2* encoding the Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet* 33:192–196
- de Vries B, Frants RR, Ferrari MD, van den Maagdenberg AMJM (2009) Molecular genetics of migraine. *Hum Genet* 126:115-132
- Dehbandi S, Speckmann EJ, Pape HC, Gorji A (2008) Cortical spreading depression modulates synaptic transmission of the rat lateral amygdala. *Eur J Neurosci* 27(8):2057-65
- Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, Babini E, Lorenz-Depiereux B, Biskup S, Ferrari MD, Herzog J, van den Maagdenberg AM, Pusch M, Strom TM (2005) Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel *SCN1A* in familial hemiplegic migraine. *Lancet* 336:371–377

- Ducros A, Tournier-Lasserre E, Bousser MG (2002) The genetics of migraine. *Lancet Neurology* 1:285-93
- Eikermann-Haerter K, Ayata C (2010) Cortical spreading depression and migraine. *Curr Neurol Neurosci Rep* 10:167-173
- Fan HP, Fan FJ, Bao L, Pei G (2006) SNAP-25/syntaxin 1A complex functionally modulates neurotransmitter gamma-aminobutyric acid reuptake. *J Biol Chem* 281(38):28174-28184
- Ferrari MD, van den Maagdenberg AM, Frants RR, Goadsby PJ (2007) Migraine as a cerebral ionopathy with impaired central sensory processing. In: Waxman SG (ed) *Molecular neurology*. Elsevier, Amsterdam, pp 439–461
- Formicola D, Aloia A, Sampaolo S, farina O, Diodato D, Griffiths LR, Gianfrancesco F, Di Iorio G, Esposito T (2010) Common variants in the regulative regions of GRIA1 and GRIA3 receptor genes are associated with migraine susceptibility. *BMC Medical Genetics* 11:103
- Goadsby PJ, Raskin NH (2008) Cefaleia. In: Harrison *Medicina Interna* (Fauci AS *et al.*, 17ed), pp95-107. Recife: Mcgraw Hill
- Goadsby PJ (2007) Recent advances in understanding migraine mechanisms, molecules and therapeutics. *Trends Mol Med* 13:39–44
- Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD (2002) Migraine - Current understanding and treatment. *N Engl J Med* 346:257–270
- Goadsby PJ (2001) Migraine, aura, and cortical spread depression; why are we still talking about it. *Ann Neurol* 49:4-6
- Haerter K, Ayata C, Moskowitz MA (2005) Cortical spreading depression: A model for understanding migraine biology and future drug targets. *Headache Currents* 2:97-103
- Haut SR, Bigal ME, Lipton RB (2006) Chronic disorders with episodic manifestations: Focus on epilepsy and migraine. *Lancet Neurol* 5:148–157
- Hadjikhani N, Sanchez del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fiscal B, et al. (2001) Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 98(8):4687-4692
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (2004) The International Classification of Headache Disorders, 2nd edn. *Cephalalgia* 24 (suppl 1): 1–152
- Honkasalo ML, Kaprio J, Winter T, Heikkila K, Sillanpaa M, Koskenvuo M (1995) Migraine and concomitant symptoms among 8167 adult twin pairs. *Headache* 35:70-78
- Humphrey PP (2007) The discovery of a new drug class for the acute treatment of migraine. *Headache* 47(Suppl 1):S10–S19
- Humphrey PP (1991) 5-Hydroxytryptamine and the pathophysiology of migraine. *J Neurol* 238(Suppl 1):S38–S44
- Jarvis SE, Zamponi GW (2001) Interactions between presynaptic Ca<sup>2+</sup> channels, cytoplasmic messengers and proteins of the synaptic vesicle release complex. *Trends Pharmacol Sci* 22(10):519-525
- Jen JC, Kim GW, Dudding KA, Baloh RW (2004b) No mutations in *CACNA1A* and *ATP1A2* in probands with common types of migraine. *Arch Neurol* 61:926–928
- Jones KW, Ehm MG, Percak-Vance MA, Haines JL, Boyd PR, Peroutka SJ (2001) Migraine with aura susceptibility locus on chromosome 19p13 is distinct from the familial hemiplegic migraine locus. *Genomics* 78:150–154
- Joutel A, Bousser MG, Biousse V, Labauge P, Chabriat H, Nibbio A, Maciaseck J, Meyer B, Bach MA, Weissenbach J et al. (1993) A gene for familial hemiplegic migraine maps to chromosome 19. *Nat Genet* 5:40-45
- Jung A, Hüge A, Kühlenbaumer G, Kempt S, Seehafer T, Evers S, Berger K, Marziniak M (2010). *J Neural Transm*
- Jurkat-Rott K, Freilinger T, Dreier JP, Herzog J, Göbel H, Petzold GC, Montagna P, Gasser T, Lehmann-Horn F, Dichgans M (2004) Variability of familial hemiplegic migraine with novel A1A2 Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase variants. *Neurology* 62:1857–1861
- Kara I, Sazci A, Ergul E, Kaya G, Kilic G (2003) Association of the C677T and A1298C

- polymorphisms in the 5, 10 methylenetetrahydrofolate reductase gene in patients with migraine risk. *Brain Res Mol Brain Res* 111:84–90
- Kelman L (2006) The postdrome of the acute migraine attack. *Cephalalgia* 26:214–220
- Kors EE, Melberg A, Vanmolkot KR, Kumlien E, Haan J, Raininko R, Flink R, Ginjaar HB, Frants RR, Ferrari MD, van den Maagdenberg AM (2004) Childhood epilepsy, familial hemiplegic migraine, cerebellar ataxia, and a new *CACNA1A* mutation. *Neurology* 63:1136–1137
- Kors EE, Terwindt GM, Vermeulen FLMG, Fitzsimons RB, Jardine PE, Heywood P, Love S, van den Maagdenberg AMJM, Haan J, Frants RR, Ferrari MD (2001) Delayed cerebral edema and fatal coma after minor head trauma: Role of *CACNA1A* calcium channel subunit gene and relationship with familial hemiplegic migraine. *Ann Neurol* 49:753–760
- Lambert GA, Zagami AS (2008) The mode of action of migraine triggers: a hypothesis. *Headache* 49:253–275
- Lampl C, Voelker M, Diener HC (2007) Efficacy and safety of 1,000 mg effervescent aspirin: individual patient data meta-analysis of three trials in migraine headache and migraine accompanying symptoms. *J Neurol* 254:705–712
- Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD (1999) The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort: the GEM study. *Neurology* 53:537–42
- Le Fort D, Safran AB, Picard F, Bouchardy I, Morris MA (2004) Elicited repetitive daily blindness: a new familial disorder related to migraine and epilepsy. *Neurology* 63:348–350
- Leao AA (1944) Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 7:359–390
- Lee ST, Chu K, Jung KH, Kim DH, Kim EH, Choe VN, Kim JH, Im WS, Kang L, Park JE, Park HJ, Park HK, Song EC, Lee SK, Kim M, Roh JK (2008) Decreased number and function of endothelial progenitor cells in patients with migraine. *Neurology* 70:1510–1517
- Lemos C, Pereira-Monteiro J, Mendonça D, Ramos EM, Barros J, Sequeiros J, Alonso I, Sousa A (2010) Evidence of syntaxin 1A involvement in migraine susceptibility. *Arch Neurol* 67(4):422–427
- Lemos C, Castro MJ, Barros J, Sequeiros J, Pereira-Monteiro J, Mendonça D, Sousa A (2008) Familial clustering of migraine: further evidence from a portuguese study. *Headache* 49: 404–411
- Livinge E (1873) *On megrim, sick-headache and some allied disorders*. London: Churchill
- Machado J, Barros J, Palmeira M (2006) Enxaqueca: fisiopatogenia, clínica e tratamento. *Rev Port Clin Geral* 22:461–470
- Montagna P (2008) Migraine: a genetic disease? *Neurol Sci* 29:S47–S51
- Montagna P, Gallassi R, Medori R, et al. (1988) MELAS syndrome: characteristic migrainous and epileptic features and maternal transmission. *Neurology* 38:751–54
- Mulder EJ, Van Baal C, Gaist D, Kallela M, Kaprio J, Svensson DA, Nyholt DR, Martin NG, MacGregor AJ, Cherkas LF, Boomsma DI, Palotie A (2003) Genetic and environmental influences on migraine: a twin study across six countries. *Twin Res* 6:422–431
- Nakamura K, Anitha A, Yamada K, et al. (2008) Genetic and expression analyses reveal elevated expression of syntaxin 1A (*STX1A*) in high functioning autism. *Int J Neuropsychopharmacol* 11(8):1073–1084
- Nyholt DR, Morley KI, Ferreira MA, Medland SE, Boomsma DI, Heath AC, Merikangas KR, Montgomery GW, Martin NG (2005) Genomewide significant linkage to migrainous headache on chromosome 5q21. *Am J Hum Genet* 77:500–512
- Nyholt DR, Gillespie NG, Heath AC, Merikangas KR, Duffy DL, Martin NG (2004) Latent class and genetic analysis does not support migraine with aura and migraine without aura as separate entities. *Genet Epidemiol* 26:231–244
- Nyholt DR, Curtain RP, Griffiths LR (2000) Familial typical migraine: significant linkage and localization of a gene to Xq24–28. *Hum Genet* 107:18–23
- Nyholt DR, Dawkins JL, Brimage PJ, Goadsby PJ, Nicholson GA, Griffiths LR (1998) Evidence for an X-linked genetic component in familial typical migraine. *Hum Mol Genet* 7:459–63

- Olesen J (2008) The role of nitric oxide (NO) in migraine, tension-type headache and cluster headache. *Pharmacol Ther* 120(2):157-171
- Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, Goadsby PJ, Hall D, Meier U, Pollentier S, Lesko LM (2004) Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med* 350:1104-1110
- Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, van Eijk R, Oefner PJ, Hoffman SMG, Lamerdin JE, Mohnenweiser HW, Bulman DE, Ferrari M, Haan J, Lindhout D, van Ommen GJB, Hofker MH, Ferrari MD, Frants RR (1996) Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca<sup>2+</sup> channel gene CACNL1A4. *Cell* 87:543-552
- Oterino A, Valle N, Bravo Y, Muñoz P, Sánchez-Velasco P, Ruiz-Alegría C, Castillo J, Leyva-Cobián F, Vadillo A, Pascual J (2004) MTHFR T677 homozygosity influences the presence of aura in migraineurs. *Cephalalgia* 24:491-494
- Pereira Monteiro JM, Maio R, Calheiros JM (1994) Overlap of migraine and tension-type headaches in a population-based study. In: Olesen J, ed. *Headache Classification and Epidemiology*. New York: Raven Press 4:103-106
- Rahmann A, Wienecke T, Hansen JM, Fahrenkrug J, Olesen J, Ashina M (2008) Vasoactive intestinal peptide causes marked cephalic vasodilation, but does not induce migraine. *Cephalalgia* 28:226-236
- Rubino E, Ferrero M, Rainero I, Binello E, Vaula G, Pinessi L (2007) Association of the C677T polymorphism in the MTHFR gene with migraine: a meta-analysis. *Cephalalgia* 29(8):818-25
- Russell MB, Ulrich V, Gervil M, Olesen J (2002) Migraine without aura and migraine with aura are distinct disorders. A population-based twin survey. *Headache* 42:332-336
- Russell MB, Rasmussen BK, Fenger K, Olesen J (1996) Migraine without aura and migraine with aura are distinct clinical entities: a study of four hundred and eighty-four male and female migraineurs from the general population. *Cephalalgia* 16:239-245
- Russell MB, Olesen J (1995) Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *Br Med J* 311:541-544
- Russell MB, Iversen HK, Olesen J (1994) Improved description of the migraine aura by a diagnostic aura diary. *Cephalalgia* 14:107-117
- Scher AI, Terwindt GM, Verschuren WM, Kruit MC, Blom HJ, Kowa H, Frants RR, van den Maagdenberg AM, van Buchem M, Ferrari MD, Launer LJ (2006) Migraine and MTHFR C677T genotype in a population-based sample. *Ann Neurol* 59:372-375
- Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ (2002) *Headache in clinical practice*. 2nd ed. Oxford, UK: Martins Dunitz
- Somjen GG (2002) Ion regulation in the brain: implications for pathophysiology. *Neuroscientist* 8:254-267
- Spadaro M, Ursu S, Lehmann-Horn F, Veneziano L, Antonini G, Giunti P, Frontali M, Jurkat-Rott K (2004) A G301R Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase mutation causes familial hemiplegic migraine type 2 with cerebellar signs. *Neurogenetics* 5:177-185
- Svensson DA, Larsson B, Waldenlind E, Pedersen NL (2003) Shared rearing environment in migraine: results from twins reared apart and twins reared together. *Headache* 43:235-244
- Terwindt GM, Ophoff RA, van Eijk R, Vergouwe MN, Haan J, Frants RR, Sandkuijl LA, Ferrari MD, Dutch Migraine Genetics Research Group (2001) Involvement of the P/Q type calcium channel 1A-subunit (CACNA1A) gene region on 19p13 in migraine with and without aura. *Neurology* 56:1028-1032
- Thomsen LL, Olesen J (2003) Sporadic hemiplegic migraine. *Cephalalgia* 24:1016-1023
- Thomsen LL, Ostergaard E, Olesen J, Russell MB (2003) Evidence for a separate type of migraine with aura: sporadic hemiplegic migraine. *Neurology* 60:595-601
- Thomsen LL, Eriksen MK, Roemer SF, Andersen I, Olesen J, Russell MB (2002) A population-based study of familial hemiplegic migraine suggests revised diagnostic criteria. *Brain* 125:1379-1391

- Todt U, Dichgans M, Jurkat-Rott K, Heinze A, Zifarelli G, Koenderink JB, Goebel I, Zumbroich V, Stiller A, Ramirez A, Friedrich T, Göbel H, Kubisch C (2005) Rare missense variants in *ATP1A2* in families with clustering of common forms of migraine. *Hum Mutat* 26:315–321
- Tournier-Lasserre E, Joutel A, Lelki J, Weissenbach J, Lathrop GM, Chabriat H, Mas JL, Cabanis EA, Baudrimont M, Maciazek J, et al. (1993) CADASIL maps to chromosome 19q12. *Nat Genet* 3:256-259
- Ulrich V, Gervil M, Kyvik KO, Olesen J, Russell MB (1999) Evidence of a genetic factor in migraine with aura: a population-based Danish twin study. *Ann Neurol* 45:242–246
- Vanmolkot KR, Terwindt GM, Frants RR, Haan J, van den Maagdenberg AM, Ferrari MD (2008) A gene for a new monogenic neurovascular migraine syndrome: a next step in unravelling molecular pathways for migraine? *Cephalalgia* 28:471–473
- Vanmolkot KR, Stroink H, Koenderink JB, Kors EE, van den Heuvel JJ, van den Boogerd EH, Stam AH, Haan J, De Vries BB, Terwindt GM, Frants RR, Ferrari MD, van den Maagdenberg AM (2006) Severe episodic neurological deficits and permanent mental retardation in a child with a novel FHM2 *ATP1A2* mutation. *Ann Neurol* 59:310–314
- Verin M, Rolland Y, Landgraf F, et al. (1995) New phenotype of the cerebral autosomal dominant arteriopathy mapped to chromosome 19: migraine as the prominent clinical feature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 59:579–85
- Vikelis M, Mitsikostas DD (2007) The role of glutamate and its receptors in migraine. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 6:251-7
- Wessman M, Terwindt GM, Kaunisto MA, Palotie A, Ophoff RA (2007) Migraine: a complex genetic disorder. *Lancet Neurol* 6:521-32
- Wessman M, Kallela M, Kaunisto MA, et al. (2002) A susceptibility locus for migraine with aura, on chromosome 4q24. *Am J Hum Genet* 70:652–62
- Yu FH, Mantegazza M, Westenbroek RE, Robbins CA, Kalume F, Burton KA, Spain WJ, McKnight GS, Scheuer T, Catterall WA (2006) Reduced sodium current in GABAergic interneurons in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Nat Neurosci* 9:1142–1149
- Yue Q, Jen JC, Nelson SF, Baloh RW (1997) Progressive ataxia due to a missense mutation in a calcium-channel gene. *Am J Hum Genet* 61:1078–1087
- Zhuchenko O, Bailey J, Donnay P, Ashizawa T, Stockton DW, Amos C, Dobyns WB, Subramony SH, Zoghbi HY, Lee CC (1997) Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA6) associated with small polyglutamine expansions in the 1A-voltage-dependent calcium channel. *Nat Genet* 15:62–69

## **6. ANEXOS**

### **ANEXO I**

Classificação dos subtipos de enxaqueca de acordo com os critérios da “International Classification of Headache Disorders” (ICHD-II, 2004) da “International Headache Society” (IHS)

---

#### **1.1 Enxaqueca sem aura**

#### **1.2 Enxaqueca com aura**

- 1.2.1 Aura típica com cefaleia típica
- 1.2.2 Aura típica com cefaleia atípica
- 1.2.3 Aura típica sem cefaleia
- 1.2.4 Enxaqueca hemiplégica familiar
- 1.2.5 Enxaqueca hemiplégica esporádica
- 1.2.6 Enxaqueca basilar

#### **1.3 Síndromes periódicos da infância geralmente precursores de enxaqueca**

- 1.3.1 Vômitos cíclicos
- 1.3.2 Enxaqueca abdominal
- 1.3.3 Vertigem paroxística benigna da infância

#### **1.4 Enxaqueca retiniana**

#### **1.5 Complicações da enxaqueca**

- 1.5.1 Enxaqueca crónica
- 1.5.2 Estado de mal de enxaqueca
- 1.5.3 Aura persistente sem enfarte
- 1.5.4 Enfarte associado à enxaqueca
- 1.5.5 Convulsão desencadeada por enxaqueca

#### **1.6 Enxaqueca provável**

- 1.6.1 Enxaqueca sem aura provável
  - 1.6.2 Enxaqueca com aura provável
  - 1.6.3 Enxaqueca crónica provável
-



## **ANEXO II**

CrITÉRIOS de enxaqueca sem aura e enxaqueca com aura de acordo com os crITÉRIOS da “International Classification of Headache Disorders” (ICHD-II, 2004) da “International Headache Society” (IHS)

---

### **1.1 Enxaqueca sem aura**

- A. Pelo menos 5 crises preenchendo os crITÉRIOS B-D
- B. A cefaleia dura 4 a 72h (sem tratamento ou com tratamento ineficaz)
- C. A cefaleia tem pelo menos duas das seguintes caracterÍsticas:
  - 1. LocalizaÇão unilateral
  - 2. Qualidade pulsátil
  - 3. Dor com intensidade moderada a grave
  - 4. Agravada pela (ou causando privaÇão da) actividade fÍsica de rotina (por exemplo, andar ou subir escadas)
- D. Durante a cefaleia, existe pelo menos um dos seguintes sintomas ou sinais:
  - 1. Náuseas e/ou vmitos
  - 2. Fotofobia ou fonofobia
- E. Exclusão de outros diagnósticos pela história clÍnica, exame objectivo e/ou exames complementares

### **Enxaqueca com aura**

- A. Pelo menos 2 crises preenchendo os crITÉRIOS B-D
  - B. Sintomas visuais completamente reversÍveis incluindo sintomas positivos (Ex: luzes, manchas ou linhas oscilantes) e /ou sintomas negativos (ex: perda de visão); alteraÇões sensitivas completamente reversÍveis, incluindo sintomas positivos (ex: formigueiros ou picadas) e/ou negativos (ex: adormecimento); alteraÇões disfásicas completamente reversÍveis
  - C. Pelo menos duas das seguintes caracterÍsticas:
    - 1. Sintomas visuais homnimos e/ou alteraÇões sensitivas unilaterais
    - 2. Pelo menos um sintoma de aura desenvolve-se gradualmente durante 5 ou mais minutos e/ou diferentes sintomas ocorrem em sucessão durante 5 ou mais minutos
    - 3. Cada sintoma dura entre 5 a 60 minutos
  - D. A cefaleia inicia-se durante ou seguindo-se à aura, num perÍodo de 60 minutos
  - E. Exclusão de outros diagnósticos pela história clÍnica, exame objectivo e/ou exames complementares
-

## **ANEXO III**

Critérios de classificação de enxaqueca hemiplégica familiar de acordo com os critérios da “International Classification of Headache Disorders” (ICHD-II, 2004) da “International Headache Society” (IHS)

---

### **Enxaqueca hemiplégica familiar**

- A. Pelo menos 2 crises preenchendo os critérios B e C
  - B. A aura consiste em parésia ou parésias completamente reversíveis e pelo menos um dos seguintes:
    - 1. Sintomas visuais completamente reversíveis, quer positivos (ex: luzes, manchas ou linhas oscilantes) quer negativos (ex: perda de visão)
    - 2. Sintomas sensitivos completamente reversíveis, quer positivos (ex: picadas), quer negativos (ex: adormecimento)
    - 3. Alterações disfásicas, completamente reversíveis
  - C. Pelo menos dois dos seguintes:
    - 1. Pelo menos um sintoma de aura desenvolve-se gradualmente em  $\geq 5$  minutos e/ou diferentes sintomas de aura ocorrem em sucessão em  $\geq 5$  minutos
    - 2. Cada sintoma de aura dura entre  $\geq 5$  minutos e  $< 24$  horas
    - 3. A cefaleia inicia-se durante ou segue-se à aura num período  $\leq 60$  minutos
  - D. Pelo menos um familiar em primeiro ou segundo grau tem crises cumprindo estes critério, de A a E
  - E. Exclusão de outros diagnósticos pela história clínica, exame objectivo e/ou exames complementares
-

## **ANEXO IV**

Critérios de classificação de enxaqueca hemiplégica esporádica de acordo com os critérios da “International Classification of Headache Disorders” (ICHD-II, 2004) da “International Headache Society” (IHS)

---

### **Enxaqueca hemiplégica esporádica**

- B. Pelo menos 2 crises preenchendo os critérios B e C
  - F. A aura consiste em parésia ou parésias completamente reversíveis e pelo menos um dos seguintes:
    - 1. Sintomas visuais completamente reversíveis, quer positivos (ex: luzes, manchas ou linhas oscilantes) quer negativos (ex: perda de visão)
    - 2. Sintomas sensitivos completamente reversíveis, quer positivos (ex: picadas), quer negativos (ex: adormecimento)
    - 3. Alterações disfásicas, completamente reversíveis
  - G. Pelo menos dois dos seguintes:
    - 1. Pelo menos um sintoma de aura desenvolve-se gradualmente em  $\geq 5$  minutos e/ou diferentes sintomas de aura ocorrem em sucessão em  $\geq 5$  minutos
    - 2. Cada sintoma de aura dura entre  $\geq 5$  minutos e  $< 24$  horas
    - 3. A cefaleia inicia-se durante ou segue-se à aura num período  $\leq 60$  minutos
  - H. Nenhum familiar em primeiro ou segundo grau tem crises cumprindo estes critério, de A a E
  - I. Exclusão de outros diagnósticos pela história clínica, exame objectivo e/ou exames complementares
-