

Revisión

KRANION 2002;2:8-21

Genética y migraña

O. DE FÀBREGUES I NEBOT

RESUMEN

Se considera que la migraña es una cefalea neurovascular multifactorial y poligénica. Existen casos con una clara herencia mendeliana y otros con mayor influencia ambiental. Muchos individuos pueden sufrir alguna cefalea migrañosa aislada a lo largo de su vida sin ser migrañosos, pues lo que define a esta enfermedad es la recurrencia de las crisis, característica que, probablemente, está en gran medida condicionada por factores genéticos. Se han realizado numerosos estudios familiares, de asociación y de ligamiento, descubriendose varias mutaciones en genes de canales de calcio neurales. Se está investigando con otros genes, como los de receptores de dopamina, receptores y transportador de serotonina y ADN mitocondrial. En general, la transmisión genética más plausible es la poligénica, hecho que dificulta la identificación de genes candidatos. Sin duda, el componente genético de susceptibilidad a la migraña es importante, especialmente en la migraña con aura, pero los factores ambientales no lo son menos. En la próxima década se identificarán más genes relacionados, hecho que permitirá un mayor conocimiento fisiopatológico, un diagnóstico más preciso y un mejor tratamiento.

Palabras clave: Migraña. Genética. Herencia. Marcadores genéticos.

SUMMARY

Migraine is considered to be a neurovascular headache that is multifactorial and polygenic. There are cases that clearly show Mendelian heredity and others where there is a greater environmental influence. Many individuals can suffer from some type of isolated migraine headache during their life without being migraine sufferers as the definition of this disease implies the recurrence of crises, and this characteristic is probably highly influenced by genetic factors. Numerous family association and linkage studies have revealed various mutations in genes of the neural calcium channels. Research is still continuing with other genes, including dopamine receptors, serotonin receptors and carriers, and mitochondrial DNA. In general, the most plausible genetic transmission is polygenic, making it even more difficult to identify the candidate genes. Without doubt, the genetic component of susceptibility to migraine is important, especially in migraine with aura, but environmental factors also have a considerable influence. Over the next decade more related genes will be identified and this will enable us to gain a greater physiopathological understanding, more precise diagnosis and better treatment.

Key words: Migraine. Genetic. Geredity. Genetic markers.

Ser o no ser..., *nature or nurture*...he aquí el dilema, herencia o circunstancia. ¿Es la migraña un trastorno neurológico de origen genético o bien su causa es ambiental? En la actualidad se considera la migraña, a grandes rasgos, como un trastorno multifactorial y poligénico. Somos, sin embargo, ahora más conscientes que reconocemos con el mismo epígrafe (migraña) a un abanico de trastornos, unos con una clara herencia mendeliana y otros con más marcada influencia ambiental.

Los avances en el conocimiento bioquímico y neurofisiológico, el mayor rigor en la descripción y clasificación clínicas, las aportaciones de la neuroimagen y del estudio vascular cerebral, así como el esfuerzo de la investigación, han conseguido solapar las diferentes teorías fisiopatológicas hasta ahora existentes del ataque de migraña. De forma que, en la actualidad, se nos hace relativamente comprensible lo que ocurre en una crisis de migraña. En el ataque de migraña se estima acontece una cascada de sucesos de inicio neuronal –si bien la experiencia clínica no nos permite excluir un desencadenante periférico-vascular, siguiendo lo que sería una vía retrógrada a diferentes niveles y en diversos núcleos troncoencefálicos¹, que se seguirán, a través del sistema trigémino-vascular, de una inflamación neurogénica estéril y la consiguiente respuesta vascular, procesos mediados por distintos agentes bioquímicos entre los que destaca la serotonina (Fig. 1).

Pero, ¿por qué razón, en las mismas condiciones, un sujeto sufre un ataque de migraña y su compañero no? ¿Por qué los ataques son recurrentes? Recuénde-

se que es criterio diagnóstico de migraña, según la *International Headache Society*², la recurrencia de 5 crisis migrañosas. ¿Por qué un sujeto es, pues, migrañoso? ¿Es la migraña una condición heredada o se desarrolla por algún motivo ajeno?

La etiopatogenia de la migraña, el porqué y el cómo un sujeto presenta de forma recurrente ataques de migraña, sigue siendo desconocida. El conocimiento actual aboga por la existencia de un sistema anatómico y funcional, que supondría la capacidad en cualquier hombre de desarrollar una crisis migrañosa. De hecho, no es anormal sufrir alguna cefalea migrañosa en el curso de la vida, lo que resulta anormal y patológico es la tendencia a sufrirlas. Cabe, pues, postular que el migrañoso, como enfermo, sería aquel que, por predisposición –¿condicionamiento genético?–, sufriría algún tipo de fallo en el sistema anatómico-funcional del ataque de migraña, que supondría una fácil activación del mismo.

Este condicionamiento genético fue hipotetizado, ya en el siglo XVIII, a raíz de la sospecha clínica de la existencia de un componente hereditario en la migraña por Tissot³, y ha sido reconocido claramente a partir de 1993, al introducirse la genética en el estudio de la migraña, con el hallazgo de un locus para la migraña hemipléjica familiar en el brazo corto del cromosoma 19⁴.

La voluntad de resolver el dilema sobre la base genética de la migraña ha generado numerosos estudios familiares, de asociación y de ligamiento. Se ha obtenido un éxito claro con el descubrimiento de

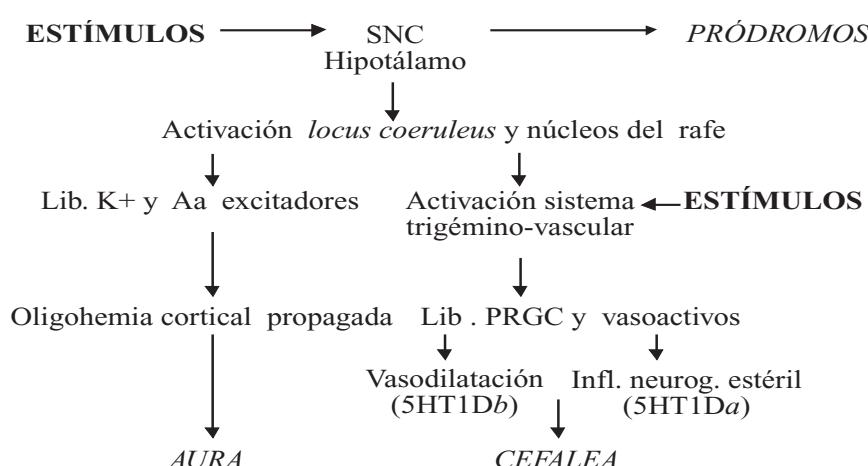


Figura 1. Fisiopatología de la migraña. Esquema que resume los conocimientos actuales.

varias mutaciones en genes de canales de calcio neurales, y se han investigado con resultados esperanzadores los genes de receptores de dopamina, receptores y transportador de serotonina y ADN mitocondrial. Estos estudios genéticos de la migraña, si bien no son todavía concluyentes, sí se antojan como puerta de comprensión de la patogenia de la enfermedad y representan la entrada de la migraña en la era molecular.

ESTUDIOS FAMILIARES EN MIGRAÑA

La inicial suposición de un componente hereditario en la migraña se originaba, como se ha comentado, en la evidencia empírica de una elevada agregación familiar^{3,5}. Para precisar y determinar la existencia de esta supuesta agregación familiar y establecer su patrón de herencia se diseñaron los estudios familiares. Desde 1930 se han llevado a cabo distintos estudios familiares⁶⁻²⁰, que han avalado la existencia de un factor genético, pero sus resultados no han sido resolutivos e inequívocos. Los principales problemas causantes de confusión en los primeros estudios fueron, en primer lugar, la ausencia de un criterio diagnóstico claro de la migraña con aceptación internacional, que no se estableció hasta 1988² y, además, la no distinción de los tipos de migraña sin aura (antes migraña común) y con aura (antes migraña clásica). En segundo lugar, se debía tener en cuenta que la tan elevada prevalencia de la migraña en la población general puede ocasionar una agregación familiar atribuible al mismo azar. Y en tercer lugar, y sobre todo, el método del estudio, según el cual no ha habido una entrevista directa con los familiares en casi ninguno de los estudios. Este hecho desvirtúa los resultados e infraestima el número de afectados, llevando a conclusiones no resolutivas²¹. Estos problemas han ido progresivamente siendo superados durante estos últimos años, al aumentar el tamaño de la muestra y mejorar el método de los estudios. Pero sólo en 2 estudios se ha llevado a cabo un contacto directo con los familiares^{11,19}. Waters, pionero en estudios epidemiológicos en migraña, en un estudio más válido en diseño, comparó la agregación familiar de la migraña en familiares de primer grado de sujetos migrañosos y de no-migrañosos, y demostró que a pesar de existir una mayor agregación en los familiares de primer grado de pacientes migrañosos, ésta no era significativa¹¹. Por el contrario, Russell y Olesen^{19,29}, interrogando también a los participantes de forma directa, han obtenido resultados distintos, y concluyen que la migraña es una

enfermedad hereditaria y, además, que las migrañas con y sin aura podrían ser entidades genéticamente distintas. Sus resultados indicaban que en la migraña con aura existía una clara determinación genética, mientras que en la migraña sin aura los factores ambientales seguían siendo importantes. En este estudio se demuestra que los familiares de primer grado de pacientes migrañosos sin aura tienen un riesgo significativamente mayor que la población general de sufrir migraña sin aura (con un cociente de 1,9) y con aura (cociente de 1,4), y los familiares de primer grado de pacientes migrañosos con aura tienen un riesgo 4 veces superior (cociente 3,8) de sufrir migraña con aura sin tener incrementado el riesgo de migraña sin aura.

A pesar de que este estudio es claramente el mejor existente en la actualidad, sigue habiendo algunas cuestiones metodológicas que podrían causar sesgos. Su desproporción hombres-mujeres y el hecho de que pocos pacientes sufrían ambos tipos de migraña, con y sin aura –según nuestra experiencia es raro que el paciente con aura no sufra ataques de migraña sin aura–, podrían sesgar el diferente riesgo genético entre ambos tipos de migraña.

Los múltiples estudios existentes permiten establecer: 1) que los familiares de primer grado de pacientes migrañosos tienen un mayor riesgo que los de los controles no-migrañosos (sugiriendo pero no probando, la existencia de un factor hereditario); 2) que la madre del migrañoso parece más afectada que el padre, y 3) que la genética de la migraña con aura y sin aura puede ser diferente, de forma que el componente hereditario en la migraña con aura es más fuerte, mientras que en la migraña sin aura debe estar influenciado por otros factores ambientales. Se debe concluir, aún, que existe poca información respecto a la ocurrencia familiar de la migraña, pues sólo existe un estudio familiar riguroso¹⁹ y con resultados que requieren confirmación.

ESTUDIOS EN GEMELOS

Los estudios en gemelos son excelentes para establecer el papel del factor genético. Los resultados de los estudios en gemelos llevados a cabo hasta la actualidad²²⁻²⁹ corroboran firmemente la existencia de un componente genético en la migraña. En estos estudios se demuestra una mayor concordancia de la migraña en gemelos homocigotos (del 14, hasta casi el 100%, con una media del 50%, según los

estudios) que en los dizigotos (0 al 40%, con media del 14%). Este hecho apoya la existencia de un fuerte componente genético en la migraña, pero que no se trata de una herencia simple, pues la concordancia en ninguna serie es del 100%, y aboga por una herencia multifactorial²⁶.

Entre los estudios más extensos en pares de gemelos, el estudio finlandés²⁵ con 8.167 pares de gemelos, estableció que el factor genético se encontraba presente en un 40-50%. Otro extenso estudio americano, con 5.127 pares de gemelos, encontró una concordancia de migraña en monozigotos del 35% y en dizigotos del 16%²⁷. El estudio más extenso, sueco²⁶, que incluía una cohorte de gemelos mayores de 40 años de 6.448 pares y una cohorte de gemelos jóvenes de 12.884 pares, obtiene una concordancia en monozigotos del 48% y en dizigotos del 31%. Los estudios daneses^{28,29} han diferenciado la migraña con y sin aura; en ambos casos se ha demostrado la existencia de un factor genético. En la migraña sin aura²⁸ la concordancia en monozigotos fue mayor que en dizigotos, indicando la existencia de un factor genético. En este estudio se establece también que al menos la mitad de la variación fenotípica en la migraña sin aura se debe a factores ambientales que inciden en el individuo. Respecto a la migraña con aura²⁹, la concordancia en monozigotos respecto a la concordancia en dizigotos era el doble (34 vs 12%) y, curiosamente, mayor en hombres que en mujeres. Esto indica un principal componente genético en la migraña con aura, pero el factor ambiental sigue siendo importante, puesto que la concordancia en monozigotos es inferior al 100%.

Modelo de transmisión genética

Se ha especulado mucho sobre el modelo de herencia de la migraña. Diversos autores, en estudios que no han llegado a establecer de forma inequívoca su modelo de transmisión genética, han sugerido una herencia autosómica dominante⁶, autosómica recesiva¹⁰, recesiva con elevada penetrancia⁷, poligénica¹², de tipo materno y multifactorial^{14,26,30}. También se ha sugerido la heterogeneidad genética¹⁵ –el mismo fenotipo es expresión de diferentes genotipos–, hipótesis avalada con los recientes descubrimientos sobre la heterogeneidad genética de la migraña hemipléjica familiar^{31,32}. McKusick, en *Mendelian inheritance in Man*, catálogo de enfermedades genéticas de mayor autoridad³³, recoge la migraña como una enfermedad de transmisión autosómica dominante, si bien nos parece un poco prematuro. Los distintos

patrones de herencia de la migraña con y sin aura también sugieren un modo de transmisión genética distinta.

La actual tendencia es considerar la migraña como un trastorno multifactorial, con factores genéticos y ambientales como causantes, y poligénico, con múltiples genes involucrados e interactuando^{34,35}, aunque se ha demostrado que un subgrupo de migraña con aura, la migraña hemipléjica familiar, tiene sin duda una herencia mendeliana autosómica dominante.

Estudios con marcadores genéticos, asociación con enfermedades hereditarias y migraña hemipléjica familiar

A pesar de que sigue existiendo, todavía en la actualidad, una necesidad de mejores estudios familiares y en gemelos, que sigan los criterios de la IHS para la migraña y con un método inequívoco, es asumible una base genética en la migraña. Esta conclusión posibilita seguir otras vías de investigación, a la búsqueda del gen o genes implicados en el desarrollo de la enfermedad. En el caso de la migraña, en que no se conoce la existencia de ninguna proteína anómala, el primer objetivo es localizar y aislar el o los genes implicados, y en segundo término analizar su producto y función. Esto puede llevarse a cabo a través de los marcadores genéticos, que pueden estar asociados con la enfermedad en la población (estudios de asociación) o segregarse junto con la enfermedad en familias (estudios de ligamiento), y que permitirán ubicar en el genoma el locus o loci relacionados con la enfermedad. También aporta una inestimable fuente de información el estudio de la asociación de la migraña con otras enfermedades hereditarias, considerando que tal asociación podría ser el resultado de ligamiento por proximidad de sus genes, o por mutaciones diferentes del mismo gen compartido. En tercer lugar, los estudios genéticos en variantes hereditarias raras de migraña pueden dar claves de los factores genéticos que existen en la migraña en general. El ejemplo más importante de tal variedad hereditaria de migraña es la migraña hemipléjica familiar.

Estudios con marcadores genéticos. Asociación

Por lo que respecta a los estudios de asociación, cabe concluir que no se han encontrado asociaciones con los diversos antígenos HLA (ubicados en el brazo corto del cromosoma 6)³⁶⁻³⁸, como tampoco se ha encontra-

do asociación con el polimorfismo de la sintasa de óxido nítrico endotelial NOS3³⁹, ni tampoco con polimorfismos de la región promotora del gen inductor de la sintasa de óxido nítrico⁴⁰, ni con receptores de serotonina⁴¹. Sí encontraron asociación los Dres. Pardo y Noya, en su estudio⁴², con la proteína del grupo componente (cuyo gen se localiza en el cromosoma 4) y la esterasa D (cromosoma 13). Se ha encontrado también una asociación positiva entre migraña y uno de los polimorfismos del gen del receptor de la endotelina tipo A (el polimorfismo -231 A/G, alelo AA se asocia a migraña)⁴³. Finalmente, existen también estudios de asociación positivos con polimorfismos de genes relacionados con el metabolismo del neurotransmisor dopamina: la catecol-O-metil transferasa (COMT)⁴⁴ y la dopamina beta-hidroxilasa y migraña⁴⁵.

Estudios con marcadores genéticos. Ligamiento (*linkage*)

Si bien los estudios de ligamiento son muy útiles en descifrar los factores genéticos en herencias mendelianas, no lo son tanto cuando abordamos trastornos multifactoriales, como parece ser el caso de la migraña. Se han llevado a cabo varios estudios de ligamiento con resultados negativos. Buchwalder, et al.⁴⁶, analizando 18 familias de migrañosos (con y sin aura) excluyeron la participación del locus de los genes de los receptores serotoninérgicos 5-HT2A (en cromosoma 13) y 5-HT2C (en cromosoma X) en el desarrollo de la migraña. Tampoco se ha encontrado ligamiento con el gen de la sintasa de óxido nítrico endotelial³⁹.

Existen, sin embargo, 3 estudios de ligamiento con resultados positivos. En el primero, el equipo de Joutel y Tournier-Lasserve, tras mapear en 1993 el locus CADASIL (arteriopatía cerebral de herencia autosómica dominante con infartos subcorticales y leuкоencefalopatía) en el cromosoma 19, hallaron que varios pacientes afectos de CADASIL presentaban crisis con aura motora, de forma similar a la migraña hemipléjica familiar. Con la sospecha de que ambas entidades pudiesen ser enfermedades alélicas con un mismo locus, analizaron 4 polimorfismos ADN que flanquean el locus CADASIL en 2 familias francesas con migraña hemipléjica familiar, encontrando ligamiento con los marcadores D19S216 y D19S215, estableciendo el locus para la migraña hemipléjica familiar en el brazo corto del cromosoma 19 (9p13)⁴. El segundo concluye la existencia de ligamiento de la migraña con el gen polimórfico del receptor D2 de dopamina (DRD2). De forma que en la migraña con aura predomina el alelo C -27% DRD2 C/C, 16% DRD2 C/T y 5% DRD2 T/T- mientras que en la

migraña sin aura y en los controles predomina el alelo T⁴⁷. El último y más reciente estudio de ligamiento con resultados positivos, realizado por Nyholt en 1998, concluye la existencia de un locus en el cromosoma X (Xq24-28) y podría ofrecer la explicación del aumento de riesgo en familiares de primer grado de un probando masculino y de la mayor prevalencia femenina^{48,49}.

Asociación con otras enfermedades (hereditarias)

Es también posible investigar la genética de la migraña, considerando su asociación con enfermedades hereditarias. Con la sospecha, que tal asociación podría darse como resultado de genes cercanos -(la migraña únicamente se asociaría a la enfermedad con mayor frecuencia -migraña idiopática no incluida en el síndrome hereditario)- o de por mutaciones diferentes del mismo gen -(la migraña sería un componente integrante de la enfermedad -“migraña-plus”- migraña incluida en el síndrome)-. Pero, a pesar de que hoy día se conoce ya algún locus de estas enfermedades, su estudio genético no está todavía concluido. Las enfermedades de sospechada o conocida base genética que se asocian con la migraña son las siguientes:

Cefalea en racimos

Se ha sugerido que la migraña y la cefalea en racimos (*cluster headache*) podrían ser diferentes expresiones del mismo trastorno genético^{50,51}. Si bien anteriormente se consideraba la cefalea en racimos como esporádica, estudios familiares^{52,53} y en gemelos⁵⁴⁻⁵⁶ abogan por su base genética. Se describió una mutación puntual en el ARNt Ieu (UUR) en un paciente japonés⁵⁷, pero ésta no estaba presente en 47 pacientes italianos con cefalea en racimos, por lo que dicha mutación probablemente se trata de un polimorfismo geográfico y no de una mutación responsable de la enfermedad⁵⁸.

Hemiplejía alternante autosómica dominante de la infancia

Existe asociación de migraña con y sin aura con este síndrome raro⁵⁹⁻⁶² pero el hecho de que éste se asocie a deterioro cognitivo progresivo, corea y distonía, hace suponer que tengan una fisiopatología diferente. De todas formas, se han descrito casos sin deterioro (hemiplejía alternante nocturna benigna de la infancia)⁶⁰. Su genética es todavía desconocida.

Enfermedad de Rendu-Osler-Weber (telangiectasia hemorrágica hereditaria)

Los pacientes afectos de esta enfermedad a menudo son migrañosos^{63,64}. La enfermedad de Rendu-Osler tiene una herencia autosómica dominante y se han encontrado diversos loci responsables de la misma en los cromosomas 9q33-34, 3p22 y 12q^{65,66}.

Malformaciones cavernomatosas cerebrales

A menudo la clínica de las malformaciones cavernomatosas consiste en ataques de migraña. En algunas familias se ha encontrado un locus cromosómico en 7q11.2-q21^{67,68}.

Migraña - síndrome retinopatía vascular autosómica dominante

La asociación de migraña, fenómeno de Raynaud y retinopatía vascular hereditaria fue descrita en 1991 en una gran familia⁶⁹⁻⁷¹. Su locus radica en el cromosoma 3p21.1-p21.3.⁷²

Angiopatía amiloide cerebral hereditaria tipo holandés

La angiopatía amiloide cerebral hereditaria tipo Dutch es una enfermedad de herencia autosómica dominante, causada por una mutación en el codón 693 del gen de la proteína precursora del amiloide en el cromosoma 21, que conduce a ictus recurrentes y demencia⁷³. Muchos de estos pacientes sufren ataques de migraña sin aura^{74,75}, esto hace del cromosoma 21 un candidato a locus para la migraña.

Amiloidosis meningocerebrovascular familiar tipo húngaro

La angiopatía amiloide de herencia autosómica dominante en una familia húngara se describió causada por una mutación en el codón 18 del gen de la transtiretina⁷⁶.

CADASIL

Arteriopatía con infartos subcorticales y leucoencefalopatía de herencia autosómica dominante, causada por una mutación. Hasta la fecha se han descrito 25 mutaciones sin sentido, en el gen Notch 3⁷⁷ del cromosoma 19p13.1. El 38% de los casos se asocian a migraña que en un 87% corresponde a episodios de migraña con aura⁷⁸. La mutación del Notch3

Arg153Cis se asocia con migraña con aura de herencia autosómica dominante y anomalías de sustancia blanca cerebral en resonancia magnética⁷⁹.

Migraña-HERNS (endoteliotipatía hereditaria con retinopatía, nefropatía e ictus)

Enfermedad sistémica con infartos cerebrales asociada a migraña, es un síndrome hereditario autosómico dominante consistente en retinopatía, nefropatía e ictus y migraña, distinto al CADASIL⁸⁰.

Migraña - coceletipatía bilateral

Vestibulopatía familiar de herencia autosómica dominante que se asocia a migraña⁸¹.

Enfermedades mitocondriales

La práctica totalidad de los pacientes afectos de MELAS (*Mitochondrial Encephalomyopathy with Lactic Acidosis Syndrome*) sufren ataques de migraña⁸²⁻⁸⁵ y muchos familiares de estos pacientes son también migrañosos con y sin aura^{83,85}. Un estudio en pacientes japoneses⁸⁶ encontró una mutación en la que se sustituye la base 11084 A por G en 13 de 53 pacientes migrañosos. Esta mutación se encuentra en una región que codifica para la subunidad ND4 del complejo respiratorio, involucrada en la fosforilación oxidativa mitocondrial^{87,88}.

Síndrome de Stormorken

Descrito en 1985, trastorno serotoninérgico de herencia autosómica dominante, consistente en trombocitopenia, fatiga muscular, asplenia, miosis, dislexia e ictiosis⁸⁹. Si bien no forma parte del síndrome, muchos de los pacientes sufren migraña sin aura, aunque se ha postulado que se trata de una cefalea secundaria a la anomalía de serotonina⁹⁰.

Dislipoproteinemias familiares

En 1986 se publicó un estudio que mostraba que una alta proporción de niños con migraña presentaban hipercolesterolemia, y que esos niños a menudo tenían antecedentes familiares de migraña, así como de infartos de miocardio y accidentes vasculares cerebrales⁹¹. Esto sugería una relación de probable determinación genética entre anomalías de las lipoproteínas y la migraña. De todas formas, la genética de las dislipoproteinemias es compleja y no aporta clave alguna para el estudio genético de la migraña.

Epilepsia

Existe polémica en establecer asociación o no de la migraña con la epilepsia. En 1994 se publicó un estudio⁹² en el que la razón de migraña era de 2,4 entre epilépticos y familiares epilépticos respecto a familiares no-epilépticos. En 1996 otro estudio estableció que, a pesar de la comorbilidad, la migraña y la epilepsia no comparten la misma susceptibilidad genética⁹³. Existen, en cualquier caso, formas de epilepsia parcial benigna de la infancia que parecen tener una clara asociación genética con la migraña⁹⁴⁻⁹⁶. Hay una mayor incidencia de migraña en pacientes con epilepsia rolándica benigna⁹⁷ y en pacientes con epilepsia infantil con paroxismos occipitales⁹⁸, así como en sus familiares de primer grado. Se ha descrito también asociación de la migraña con epilepsia temporal hereditaria autosómica dominante en una extensa familia italiana⁹⁹ y también en una familia con epilepsia mioclónica benigna de inicio de adulto¹⁰⁰. Se han relatado asociaciones entre epilepsia, migraña y ataxia apuntando a un posible origen común en defectos de canales iónicos¹⁰¹. De todas formas, de estos tipos de epilepsia no se conoce aún su gen, y entre los síndromes epilépticos de los cuales se conoce el locus cromosómico, no existe asociación demostrada con la migraña.

Migraña - distonía paroxística inducida por el ejercicio

La distonía paroxística inducida por el ejercicio (PED) es una enfermedad autosómica dominante con baja penetrancia que se asocia a migraña sin aura. Por la negatividad en los estudios de ligamiento, debe tener un locus genético distinto al cromosoma 2q33-35 (de la discinesia paroxística no-cinegénica), cromosoma 19p (de la migraña hemipléjica familiar) y al cromosoma 16 (de la coreoatetosis paroxística y convulsiones infantiles familiares)¹⁰².

Temblor esencial

Un extenso estudio¹⁰³ estableció que un 26% de los pacientes con temblor esencial sufrían migraña con aura^{104,105}. El temblor esencial, si bien hay casos esporádicos, es una enfermedad de herencia autosómica dominante, probablemente con penetrancia incompleta.

Síndrome de Gilles de la Tourette

Existe un estudio demostrativo de la asociación de la migraña con el síndrome de Gilles de la Tourette¹⁰⁶, sugiriendo una anormalidad genética común¹⁰⁷.

Trastornos psiquiátricos

La comorbilidad de la migraña con distintos trastornos psiquiátricos (depresión, ansiedad, fobias, ataque de pánico y trastorno bipolar) ha sido establecida¹⁰⁸⁻¹¹². La investigación de la genética de estos trastornos psiquiátricos está en estudio sin resultados todavía. El equipo que analizó con resultados positivos la relación genética entre la migraña y las variaciones alélicas del gen del receptor de dopamina D2 demostró también que la migraña con aura, así como la depresión mayor, ansiedad generalizada, ataques de pánico y fobias se asocian al genotipo C/C del gen DRD2 Ncol¹¹³.

Estudios genéticos en variantes hereditarias de migraña: migraña hemipléjica familiar

La migraña hemipléjica familiar (MHF) es un subtipo raro de migraña con aura, genéticamente determinado^{114,115}, en que los ataques de migraña, con cefalea, sonido y fotofobia, náuseas y vómitos, se preceden o acompañan de hemiparesia. La hemiplejía generalmente afecta al mismo lado en los sucesivos episodios, puede ser prolongada, pero se resuelve siempre sin secuela. Puede acompañarse de confusión, disfasia, trastorno de conciencia hasta coma y meningitis aséptica. El inicio de los ataques de migraña es generalmente en la infancia y prácticamente siempre antes de los 30 años de edad. El síndrome aparece en cada generación y tiene una herencia autosómica dominante¹¹⁶.

Como ya hemos comentado al tratar los estudios con marcadores genéticos, la asociación encontrada entre el CADASIL y la migraña inspiró al equipo de E. Tournier-Lasserre la realización de estudios *linkage* en la MHF utilizando marcadores del cromosoma 19p (cercaos al gen Notch3 del CADASIL), con el resultado positivo de encontrar un locus para la MHF en el cromosoma 19p13⁴. Ophoff, et al.¹¹⁷, en 1996, identificó 4 mutaciones en pacientes afectos de MHF, en el locus citado, en el gen que codifica para la subunidad alfa 1A de un canal calcio dependiente de voltaje específico cerebral de tipo P/Q: CACNL1A4 (luego llamado CACNA1A), así como 2 mutaciones en el mismo gen, en la ataxia episódica tipo 2 (ataxia cerebelosa paroxística que responde a acetazolamida), y sugirió que ambas entidades serían trastornos alélicos. Además de estas 4 mutaciones descritas inicialmente, se han descubierto otras más y unas *de novo*¹¹⁸⁻¹²³. Todas ellas afectan al poro o a la parte sensora de voltaje del canal iónico¹²⁴ (Fig. 2).

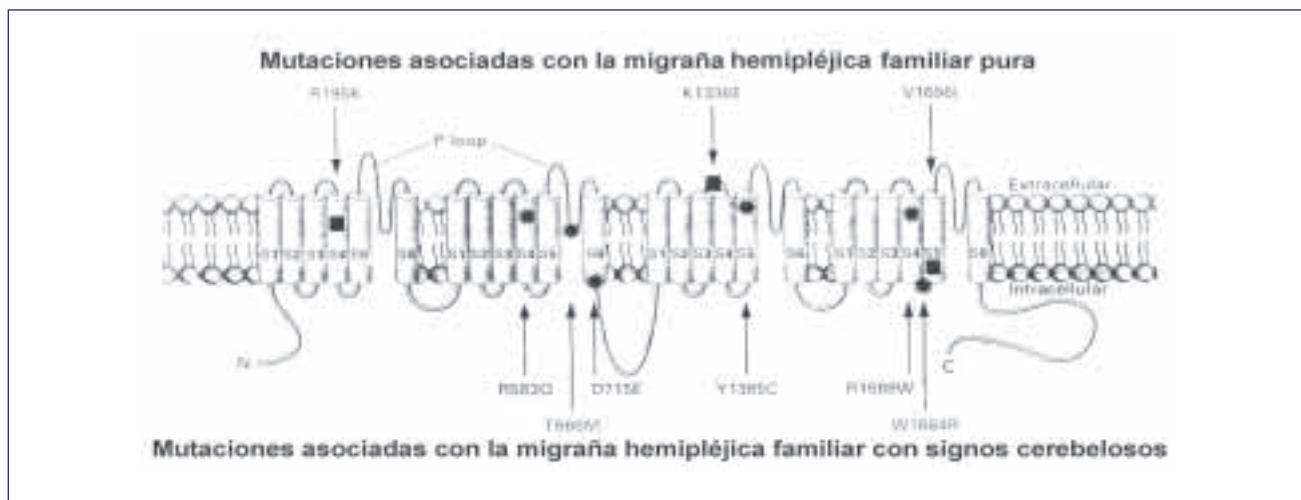


Figura 2. Mutaciones del CACNA1A. Causantes de migraña hemipléjica.

Estudios posteriores demostraron que sólo el 50% de familias con MHF presentan ligamiento para el locus descrito 19p13³¹ y se estableció así la existencia de una heterogeneidad genética en la MHF. Esto impulsó otros estudios a la búsqueda de nuevos loci. Gardner, et al.¹²⁵, en 1997, encontraron un nuevo locus en otras familias con MHF, en el cromosoma 1q31, y Ducros –del equipo francés de Joutel y Tournier-Lasserve– encontró ligamiento en un segundo locus para la MHF en el cromosoma 1q21-q23¹²⁶. Gardner, en la misma familia, estableció posteriormente ligamiento en 2 regiones: 1q31 y 1q21-23, separadas por una región sin ligamiento donde, curiosamente, yace el gen del canal calcio CACNL1A6. A pesar del descubrimiento de un segundo locus, todavía hay familias con MHF sin ligamiento positivo para estos loci, de foma que tiene que existir algún otro locus más¹²⁶.

Si bien clínicamente la migraña hemipléjica debida por alteración en el cromosoma 19 (MHF19) y la debida a alteración en el cromosoma 1 (MHF1) son indistinguibles¹²⁷, la MHF19 se asocia a ataxia o temblor esencial mientras que la MHF1 se asocia a epilepsia y convulsiones febriles.

Estos hallazgos permiten concluir que la MHF, y posiblemente la migraña en general, es un trastorno de canales iónicos, y que, como otras disfunciones de canal, se expresa con síntomas paroxísticos desencadenados por factores externoambientales. La alteración por mutación genética de las características del canal iónico podría ser responsable de una excitabilidad neuronal anormal en la MHF. El canal calcio P/Q se expresa principalmente en terminales presinápticos troncocefálicos y cerebelosos (también en la unión neuro-

muscular). Se podría mantener la hipótesis de que el trastorno en el flujo de calcio tendría como consecuencia una alteración en la excitabilidad neuronal, que podría desencadenar una despolarización responsable de la depresión cortical propagada, y se debe tener en cuenta, además, que los canales calcio neurales median en la liberación de serotonina¹²⁸, neurotransmisor especialmente involucrado en la migraña. Estos descubrimientos han abierto de forma revolucionaria interesantes posibilidades para el estudio fisiopatológico de la migraña y el desarrollo de nuevos tratamientos, que ya no deberán tener como diana el fenómeno último, mediado por el sistema trigémino-vascular, de la inflamación neurógena estéril y los trastornos vasculares, sino aquellos fenómenos patogénicamente anteriores.

La migraña como síndrome

Los estudios realizados hasta la actualidad concluyen que la migraña es un trastorno multifactorial. Evidencian un principal componente genético en la susceptibilidad a la migraña, especialmente en migraña con aura, pero los factores ambientales son también importantes. Se ha demostrado, además, la existencia de una heterogeneidad genética, un mismo fenotipo (una misma presentación clínica: MHF) es expresión de distintos genotipos (distintos genes: en cromosoma 19 y cromosoma 1).

Nos planteamos, ante la carencia de resultados inequívocos de los distintos estudios genéticos de la migraña, tener en cuenta la posibilidad de que con el término de migraña, como apuntaba Manzoni en 1986, se

escondan entidades diferentes. Ziegel¹²⁹, analizando los resultados de los estudios en gemelos, destacaba la existencia de más de un síndrome migrañoso, de los cuales al menos uno tendría un claro y poderoso componente genético y uno o más síndromes carecerían de él. Apoyaría esta hipótesis la distinta agregación familiar entre migraña con y sin aura –los resultados de los estudios de Russell y Olesen^{17,20,30} condujeron a aseverar que la migraña con y sin aura tienen una etiología diferente–, así como el hecho de existir formas particulares de migraña con un muy fuerte componente genético, como es la migraña basilar –en la que el 95% de una serie de 27 pacientes tenían antecedentes familiares¹³⁰–, la migraña acefálgica familiar, la hemiplejia alternante de la infancia y la migraña hemipléjica familiar. El proceso fisiopatológico del ataque de migraña es una cascada que a través de diferentes niveles confluye en un desencadenante final, que es la inflamación neurógena estéril y la respuesta vascular. Este modelo mantiene abierta la posibilidad de existir anomalías diferentes en cada distinto nivel de la cascada patogenética, que ocasionalmente trastornos diferentes con un final común, y que clínicamente cursan como migraña.

Algunos de estos trastornos podrían tener su origen en alteraciones de canales iónicos, otros en alteraciones de los sistemas de neurotransmisión serotonínica o dopaminérgica, otros en alteraciones en la generación neuronal de energía por oxidación (cadena respiratoria mitocondrial). Estas alteraciones, además, podrían combinarse y recibir una modulación ambiental.

MIGRAÑA-CANALOPATÍA

El éxito obtenido con el ligamiento de la MHF al cromosoma 19p ha generado 2 estudios de este locus en la migraña en general. El estudio finlandés¹³¹ no encontró asociación entre marcadores del cromosoma 19p en 4 familias de migrañosos. May, Ophoff, et al.¹³², usando el marcador D19S394 en 28 familias de migrañosos, sí obtuvieron resultados sugestivos de que el gen del cromosoma 19p13 desempeña un papel determinante en muchas familias migrañosas. Nyholt, et al.¹³³ también obtuvieron resultados positivos analizando una extensa familia de migrañosos.

Los hallazgos de estos estudios contribuyen a evidenciar la importancia del gen del 19p13 en la causa de la migraña, y a considerar la migraña como una

canalopatía, aunque hasta la fecha no se ha publicado ninguna familia con migraña común o clásica, que no sea MHF, portadora del gen CACNA1A de la MHF19. No se han hecho estudios con respecto al segundo locus del cromosoma 1. La especulación de que la migraña sería una canalopatía entroncaría con la teoría fisiopatológica de hiperexcitabilidad neural. La evidencia de la heterogeneidad genética mantiene la esperanza de encontrar más genes implicados en estudios futuros.

Migraña - trastorno dopaminérgico

Los descubrimientos de Peroutka, et al.⁴⁷ han dado un aval genético a la importancia de la ya conocida participación de la neurotransmisión dopaminérgica en la patogenia de la migraña¹³⁴. La activación del receptor DRD2 está implicada en la migraña con aura. Del Zompo, et al.¹³⁵ estudiaron 50 familias sardas con migraña sin aura sin resultados significativos, pero en los "migrañosos con hiperactividad dopaminérgica" (subgrupo con clínica de bostezos, náuseas y vómitos) sí existía un desequilibrio entre alelos del gen DRD2. De todas formas, un estudio de Dichgans, et al.¹³⁶ estableció que 47 migrañosos con aura y 55 migrañosos sin aura tenían la misma distribución de alelos C y T que la población general (a pesar de que no analizaron controles). Así, pues, el verdadero papel patogénico de los receptores dopaminérgicos sigue precisando estudios más concluyentes. Recientemente se ha descrito que el alelo L del polimorfismo del gen de la catecol-O-metil transferasa (COMT) se encuentra con mayor frecuencia en migrañosos, con o sin aura, respecto a los controles⁴⁴. Se ha evidenciado que existe asociación entre alelos del gen de la dopamina betahidroxilasa y migraña⁴⁵.

Migraña - trastorno serotoninérgico

La participación de la serotonina en la migraña está fuera de duda, como se ha demostrado experimentalmente y con la efectividad del tratamiento con triptanes, pero que en el metabolismo de este neurotransmisor radique la base genética de la migraña es una hipótesis que ha dado pocos resultados. Se han llevado estudios de asociación y de ligamiento con los genes de los receptores de serotonina 5-HT2A, 5-HT2C, 5-HT1D, 5-HT1B todos con resultados negativos^{41,46,137-140}. El único hallazgo positivo ha sido el descubrimiento de que la susceptibilidad de sufrir migraña con o sin aura tiene un

componente genético ligado a alelos distintos del gen del transportador de la serotonina (5-HTSERT)¹⁴¹.

Migraña - trastorno mitocondrial

A pesar de que Mochi, et al.¹⁶ excluyeron que el genoma mitocondrial estuviese involucrado en la migraña, la asociación con la encefalomielitis mitocondrial con acidosis láctica e ictus (MELAS), debida a mutaciones de los codones, entre otros, 3243, 3251 y 3271 del ADN mitocondrial, mantiene la sospecha del papel patogénico de una anormal cadena respiratoria en la migraña¹⁴². Esta sospecha ha instigado numerosos estudios, la mayoría con resultados negativos o dudosos. Majamaa, et al. analizaron a 29 pacientes con MELAS e infarto occipital, 18 con migraña, y concluyeron que el haplotipo (los haplotipos mitocondriales son polimorfismos presentes en la población) U mtDNA –polimorfismo 12308 np, al asociarse, representa un riesgo para la migraña-infarto¹⁴³. Ohno, et al. hallaron que un paciente con historia de 3 generaciones maternas de MHF era portador de 2 mutaciones de ADN mitocondrial, en tRNAGlu y 12S rRNA¹⁴⁴.

Migraña - cromosoma X

Nyholt, et al. parecen haber iniciado una nueva brecha de acercamiento al hallazgo de otro gen para la migraña. En 2 extensas familias encontraron un exceso significativo de alelos distribuidos en marcadores de la porción larga del cromosoma X, localizando un locus de susceptibilidad para la migraña en el cromosoma X⁴⁸, Xq24-28⁴⁹.

Migraña-isquemia

El componente vascular de la migraña representa también un estímulo para la búsqueda de genes de la migraña, pero los resultados generados con esta línea de investigación son generalmente negativos. Haan, et al. hallaron un caso de migraña-infarto portador de la mutación Leiden del factor V¹⁴⁵. Pero los estudios posteriores no han podido establecer una asociación significativa de la migraña con aura o la migraña-infarto con esta mutación protrombótica. Recientemente, un estudio francés de polimorfismos relacionados con la endotelina, un potente vasoconstrictor, ha concluido que una variante polimórfica del gen que codifica para el receptor de la endotelina tipo A puede modular el riesgo de migraña⁴³.

CONCLUSIONES

La migraña es una enfermedad crónica sembrada de signos y síntomas agudos nombrados normalmente, y de acuerdo con los criterios de la IHS, como “ataques”; pero la variabilidad con que se manifiesta en un mismo sujeto o en individuos distintos (presencia - ausencia de aura, intensidad del dolor, inicio y evolución, asociación con otras enfermedades, etc.) la convierte en un trastorno heterogéneo.

Hay suficiente evidencia para argumentar que la recurrencia de los ataques de migraña se ve influenciada por una susceptibilidad genética. De todas formas, los estudios familiares y en gemelos no permiten establecer todavía con certeza la naturaleza hereditaria de la migraña. Así pues, la sentencia resolutiva del dilema entre la importancia de la herencia o del ambiente en el desarrollo de la migraña no puede considerarse fallada aún¹⁴⁶.

Los complejos análisis de segregación resuelven que los factores genéticos son importantes tanto en migraña con aura como en migraña sin aura, aunque el factor genético es predominante en la génesis de la migraña con aura²⁰. Los múltiples hallazgos obtenidos hasta ahora permiten considerar que la migraña es un trastorno multifactorial y la transmisión genética más plausible es la poligenética, hecho que dificulta la identificación de los genes implicados. La MHF es la única variedad de migraña con herencia mendeliana, autosómica dominante.

Los estudios con marcadores genéticos y la asociación de la migraña con otras enfermedades hereditarias van estrechando el cerco para encontrar cromosomas candidatos donde hallar los genes de la migraña. Uno de estos genes ha sido hallado en una variante de migraña con aura, la MHF, en el cromosoma 19p, y codifica para un canal calcio. Existe otro locus génico de la MHF en el cromosoma 1q. El locus del cromosoma 19 de la MHF también está involucrado en la migraña en general, con y sin aura. Además del cromosoma 19p, existe evidencia de un locus para la migraña familiar en el cromosoma Xq28 y de la relación de la migraña, especialmente con aura, con polimorfismos del receptor de dopamina DRD2.

Algunos de estos genes deben ser determinantes (p. ej. canales calcio), otros podrían ser genes modificadores (p. ej. receptores dopaminérgicos, comorbilidad, asociación no coincidente con otras enfermedades neurológicas).

Se espera la identificación de más genes en la próxima década, hecho que permitirá un mayor conocimiento fisiopatológico de la migraña, un diagnóstico más preciso y establecer un mejor tratamiento según su respuesta a la alteración genética individual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bahra A, Matharu MS, Buchel C, et al. Brainstem activation specific to migraine headache. *Lancet* 2001;357 (9261):1016-7.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalgia* 1988;8(Suppl 7):1-96.
3. Tissot SA. Traité des nerfs et leurs maladies. En: Oeuvres de Monsieur Tissot. Vol. 13. Lausanne 1790;92-3.
4. Joutel A, Bousser MG, Bioussé V, et al. A gene for familial hemiplegic migraine maps to chromosome 19. *Nature Genet* 1993;5:40-5.
5. Christiansen V. Rapport sur la migraine (étude clinique). *Rev Neurol* 1925;32:854-81.
6. Allen W. The inheritance of migraine. *Arch Intern Med* 1930;13:590-9.
7. Goodell H, Lewontin R, Wolff HG. Familial occurrence of migraine headache. A study of heredity. *Archives of Neurology and Psychiatry* 1954;72:325-34.
8. Selby G, Lance JW. Observations on 500 cases of migraine and allied vascular headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:23-36.
9. Dalsgaard-Nielsen T. Migraine and heredity. *Acta Neurol Scand* 1965;41:287-300.
10. Barolin GS, Sperlich D. Migränefamilien. Beitrag zum genetischen Aspect des Migräneleidens. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1969;37:521-44.
11. Waters WE. Migraine: intelligence, social class and familial prevalence. *BMJ* 1971;2:77-81.
12. Dalsgaard-Nielsen T, Ulrich J. Prevalence and heredity of migraine and migrainoid headaches among 461 Danish doctors. *Headache* 1973;12:168-72.
13. Ziegler DK. Genetics of migraine. *Headache* 1977;16:330-1.
14. Baier WK. Genetics of migraine and migraine accompagnée: A study of eighty-one children and their families. *Neuropediatrics* 1985;16:84-91.
15. Devoto M, et al. Segregation analysis of migraine in 128 families. *Cephalalgia* 1986;6:101-5.
16. Mochi M, Sangiorgi S, Cortelli P, et al. Testing models for genetic determination in migraine. *Cephalalgia* 1993;13: 389-94.
17. Russell MB, Hilden J, Soresen SA, Olesen J. Familial occurrence of migraine without aura and migraine with aura. *Neurology* 1993;43:1369-73.
18. Stewart WF, Schechter A, Rasmussen BK. Migraine prevalence: A review of population-based studies. *Neurology* 1994;44(Suppl 4):S17-S23.
19. Russell MB, Olesen J. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *BMJ* 1995;311:541-4.
20. Russell MB, Iselius L, Olesen J. Migraine without aura and migraine with aura are inherited disorders. *Cephalgia* 1996;16:305-9.
21. Ottman R, Hong S, Lipton RB. Validity of family history data on severe headache and migraine. *Neurology* 1993;43:1954-60.
22. Harvald B, Hauge M. A catamnestic investigation of Danish Twins. A preliminary report. *Dan Med Bull* 1956;3:150-8.
23. Ziegler DK, Hassanein RS, Harris D, Stewart R. Headache in a non-clinic twin population. *Headache* 1975;14:213-8.
24. Lucas RN. Migraine in twins. *J Psychosom Res* 1977;20:147-56.
25. Honkasalo ML, Kaprio J, Winter MA, et al. Migraine and concomitant symptoms among 8167 adult twin pairs. *Headache* 1995;35:70-8.
26. Larsson B, Bille B, Pedersen NL. Genetic influence in headaches: A swedish Twin study. *Headache* 1995;35:513-9.
27. Albakri EA, Concato J, Fayad PB, et al. Genetic contribution to migraine. *Neurology* 1995;45(Suppl 4):A464-A465.
28. Gervil M, Ulrich V, Kaprio J, Olesen J, Russell MB. The relative role of genetic and environmental factors in migraine without aura. *Neurology* 1999;53(5):995-9.
29. Ulrich V, Gervil M, Kyvik KO, Olesen J, Russell MB. Evidence of a genetic factor in migraine with aura: A population-based Danish Twin Study. *Ann Neurol* 1999; 45:242-6.
30. Russell MB, Olesen J. The genetics of migraine without aura and migraine with aura. *Cephalalgia* 1993;13:245-8.
31. Ophoff RA, Van Eijk R, Sandkuijl LA, et al. Genetic heterogeneity of familial hemiplegic migraine. *Genomics* 1994;22:21-6.
32. Joutel A, Ducros A, Vahedi K, et al. Genetic heterogeneity of familial hemiplegic migraine. *Am J Hum Genet* 1994;55:1166-72.
33. McKusick VA. Mendelian Inheritance in Man. Baltimore: The Johns Hopkins University Press 1994.
34. Ulrich V, Russell MB, Ostergaard S, Olesen J. Analysis of 31 families with an apparently autosomal-dominant transmission of migraine with aura in the nuclear family. *Am J Med Genet* 1997;74:395-7.
35. Montagna P. Molecular genetics of migraine headaches: a review. *Cephalalgia* 2000;20:3-14.
36. Kudrow L. HLA antigens in cluster headache and classical migraine. *Headache* 1978;18:167-8.
37. O'Neill BP, Kapur JJ, Good AE. HLA antigens in migraine. *Headache* 1979;19:71-3.
38. Giacovazzo M, Valeri M, Piazza A, et al. Elevated frequency of HLA shared-haplotypes in migraine families. *Headache* 1987;27:575-7.
39. Griffiths LR, Nyholt DR, Curtain RP, Goadsby PJ, Brimage PJ. Migraine association and linkage studies of an endothelial nitric oxide synthase (NOS3) gene polymorphism. *Neurology* 1997;49(2):614-7.
40. Lea RA, Curtain RP, Shepherd AG, Brimage PJ, Griffiths LR. No evidence for involvement of the human inducible nitric oxide synthase (iNOS) gene susceptibility to typical migraine. *Am J Med Genet* 2001;8:105.
41. Burnet PW, Harrison PJ, Goodwin GM, et al. Allelic variation in the serotonin 5-HT2C receptor gene and migraine. *Neuroreport* 1997;8:2651-3.
42. Pardo J, Carracedo A, Muñoz I, et al. Genetic markers: Association study in migraine. *Cephalgia* 1995;14:200-4.

43. Tzourio C, El Amrani M, Poirier O, et al. Association between migraine and endothelin type A receptor (ETA -231 A/G) gene polymorphism. *Neurology* 2001;56(10):1273-7.
44. Emin Erdal M, Herken H, Yilmaz M, Bayazit YA. Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in migraine. *Brain Res Mol Brain Res* 2001;94(1-2):193-6.
45. Lea RA, Dohy A, Jordan K, et al. Evidence for allelic association of the dopamine beta-hydroxylase gene (DBH) with susceptibility to typical migraine. *Neurogenetics* 2000;3(1):35-40.
46. Buchwalder A, Welch SK, Peroutka SJ. Exclusion of 5-HT2A and 5-HT2C receptor genes as candidate genes for migraine. *Headache* 1996;36:254-6.
47. Peroutka SJ, Wilhoit T, Jones K. Clinical susceptibility to migraine with aura is modified by dopamine D2 receptor (DRD2) Ncol alleles. *Neurology* 1997;49:201-6.
48. Nyholt R, Dawkins JL, Brimage PJ, et al. Evidence for an X-linked genetic component in familial typical migraine. *Hum Mol Genet* 1998;7:459-63.
49. Nyholt DR, Curtain RP, Griffiths LR. Familial typical migraine: significant linkage and localization of gene to Xq24-28. *Hum Genet* 2000;107(1):18-23.
50. Kudrow L, Kudrow DB. Inheritance of cluster headache and its possible link to migraine. *Headache* 1994;34(7): 400-7.
51. D'Amico D, Centonze V, Grazi L, et al. Coexistence of migraine and cluster headache: report of 10 cases and possible pathogenic implications. *Headache* 1997;37(1):21-5.
52. Bordini CA, Arruda MA, Ciccarelli M, et al. Cluster headache: report of seven cases in three families. *Funct Neurol* 1997;12(5):277-82.
53. Russell MB, Andersson PG. Clinical intra- and interfamilial variability of cluster headache. *European Journal of Neurology* 1995;1:253-7.
54. Couturier EG, Hering R, Steiner TJ. The first report of cluster headache in identical twins. *Neurology* 1991;41:761.
55. Roberge C, Bouchard JP, Simard D, et al. Cluster headache in twins. *Neurology* 1992;42:1255-6.
56. Sjaastad O. The hereditary syndrome of thrombocytopathia, bleeding tendency, extreme miosis, muscle fatigue, asplenia, headache, etc. ("Stormorken syndrome") *Headache* 1994;34:221-5.
57. Shimomura T, Kitano A, Marukawa H, et al. Point mutation in platelet mitochondrial tRNA leu(UUR) in patient with cluster headache. *Lancet* 1994;344:625.
58. Cortelli P, Zucchini A, Barboni P, et al. Lack of association between mitochondrial tRNA leu(UUR) point mutation and cluster headache. *Lancet* 1995;345:1120-1.
59. Andermann E, Andermann F, Silver K, et al. Benign familial nocturnal alternating hemiplegia of childhood. *Neurology* 1994;44(10):1812-4.
60. Hosking GP, Cavanagh NPC, Wilson J. Alternating hemiplegia of childhood: Complicated migraine of infancy. *Arch Dis Child* 1978;53:656-9.
61. Silver K, Andermann F. Alternating hemiplegia of childhood: A study of 10 patients and results of flunarizine treatment. *Neurology* 1993;43:36-41.
62. Aminian A, Strashun A, Rose A. Alternating hemiplegia of childhood: Studies of regional cerebral blood flow using 99mTc-hexamethylpropylene amine oxime single-photon emission computed tomography. *Ann Neurol* 1993; 33:43-7.
63. Guttman AE, Marchuk DA, White RI. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 1995;333:918-24.
64. Steele JG, Nath PU, Burn J, et al. An association between migrainous aura and hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Headache* 1993;33:145-8.
65. Johnson DW, Berg JN, Gallione CJ, et al. A second locus for hereditary hemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 12. *Genome Res* 1995;5:21-8.
66. Vincent P, Plauchu H, Hazan J, et al. A third locus for hereditary haemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 12q. *Hum Mol Genet* 1995;4:945-9.
67. Dubovsky J, Zabramski JM, Kurth J, et al. A gene responsible for cavernous malformations of the brain maps to chromosome 7q. *Hum Mol Genet* 1995;4:453-8.
68. Moussa RF, Wong JH, Awad IA. Genetic factors related to intracranial arteriovenous malformations. *Neurochirurgie* 2001;47(2-3 Pt 2):154-7.
69. Stormans CW, Van Schooneveld MJ, Oosterhuis JA, Bos PJ. A new autosomal dominant vascular retinopathy syndrome. *Eur J Ophthalmol* 1991;1(2):73-8.
70. Frants RR, Terwindt GM, Ophoff RA, et al. A large pedigree with migraine, vascular retinopathy, cerebral vasculopathy, and Raynaud's phenomenon: A new syndrome? *Cephalgia* 1995;15(Suppl 14):277.
71. Terwindt GM, Haan J, Ophoff RA, et al. Clinical and genetic analysis of a large Dutch family with autosomal dominant vascular retinopathy, migraine and Raynaud's phenomenon. *Brain* 1998;121:303-16.
72. Ophoff RA, DeYoung J, Service SK, et al. Hereditary vascular retinopathy, cerebroretinal vasculopathy, and hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy, and stroke map to a single locus on chromosome 3p21.1-p21.3. *Am J Hum Genet* 2001;69(2):447-53.
73. Haan J, Olafsson I, Jensson O. Non-Alzheimer familial cerebral amyloid angiopathy. En: Leys D, Scheltens P (ed). *Vascular Dementia*. Dordrecht: ICG Publications 1994:183-93.
74. Haan J, Roos RAC, Algra PR, et al. Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis-Dutch type: Magnetic resonance imaging findings of seven cases. *Brain* 1990;113:1251-67.
75. Watterndorff AR, Bots GTAM, Went LN, et al. Familial cerebral amyloid angiopathy presenting as recurrent cerebral hemorrhage. *J Neurol Sci* 1982;55:121-35.
76. Garzuly F, Vidal R, Wisniewski T, et al. Familial meningo-cerebrovascular amyloidosis, Hungarian type, with mutant transthyretin (TTR Asp18Gly). *Neurology* 1996;47(6): 1562-7.
77. Joutel A, Corpechot C, Ducros A, et al. Notch 3 mutations in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL), a mendelian condition causing stroke and vascular dementia. *Ann NY Acad Sci* 1997;826:213-7.
78. Dichgans M, Mayer M, Uttner I, et al. The phenotypic spectrum of CADASIL. Clinical findings in 102 cases. *Ann Neurol* 1998;44:731-9.
79. Ceroni M, Poloni TE, Tonietti S, et al. Migraine with aura and white matter abnormalities: Notch3 mutation. *Neurology* 2000;54(9):1869-71.
80. Jen J, Cohen AH, Yue Q, et al. Hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy, and stroke (HERNS). *Neurology* 1997;49(5):1322-30.
81. Baloh RW, Jacobson K, Fife T. Familial vestibulopathy: a new dominantly inherited syndrome. *Neurology* 1994;44: 20-5.

82. Ciafaloni E, Ricci E, Shanske S, et al. MELAS: Clinical features, biochemistry, and molecular genetics. *Ann Neurol* 1992;31:391-8.
83. Crimmins D, Morris JGL, Walker GL, et al. Mitochondrial encephalomyopathy: Variable clinical expression within a single kindred. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:900-5.
84. Koo B, Becker LE, Chuang S, et al. Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes (MELAS): Clinical, radiological, pathological, and genetic observations. *Ann Neurol* 1993;34:25-32.
85. Montagna P, Gallasi R, Medori R, et al. MELAS syndrome: Characteristic migrainous and epileptic features and maternal transmission. *Neurology* 1988;38:751-4.
86. Shimomura T, Kitano A, Marukawa H, et al. Mutation in platelet mitochondrial gene in patients with migraine. *Cephalgia* 1995;15(Suppl 14):10.
87. Sano M, Ozawa M, Shiota S, et al. The T-C(8356) mitochondrial DNA mutation in a Japanese family. *J Neurol* 1996;243:441-4.
88. Manouvrier S, Rotig A, Hannebique G, et al. Point mutation of the mitochondrial tRNA (Leu) gene (A 3243 G) in maternally inherited hypertrophic cardiomyopathy, diabetes mellitus, renal failure, and sensorineural deafness. *J Med Genet* 1995;32:654-6.
89. Stormorken H, Sjaastad O, Langslet A, et al. A new syndrome: Thrombocytopathia, muscle fatigue, asplenia, migraine, dyslexia and ichthyosis. *Clin Genet* 1985;28:367-74.
90. Sjaastad O. The hereditary syndrome of thrombocytopathia, bleeding tendency, extreme miosis, muscular fatigue, asplenia, headache, etc. ("Stormorken's syndrome"): I. The headache. *Headache* 1994;34(4):221-5.
91. Glueck CJ, Bates SR. Migraine in children: Association with primary and familial dyslipoproteinemias. *Pediatrics* 1986;77:316-21.
92. Ottman R, Lipton RB. Comorbidity of migraine and epilepsy. *Neurology* 1994;44:2105-10.
93. Ottman R, Lipton RB. Is the comorbidity of epilepsy and migraine due to a shared genetic susceptibility? *Neurology* 1996;47(4):918-24.
94. Andermann F. Migraine: epilepsy relationships. *Epilepsy Res* 1987;1:213-26.
95. Andermann F, Andermann E. Migraine and epilepsy, with especial reference to the benign epilepsies of childhood. *Epilepsy Res* 1992;(Suppl 6):207-14.
96. Terwindt GM, Ophoff RA, Lindhout D, et al. Partial cosegregation of familial hemiplegic migraine and a benign familial infantile epileptic syndrome. *Epilepsia* 1997;38:915-21.
97. Guiroud M, Couillaut G, Arnould S, et al. Epilepsie a paroxysmes rolandiques et migraine, une association non fortuite. Resultats d'une étude controlée. *Pediatrie* 1989;44:659-64.
98. Andermann F, Zifkin B. The benign occipital epilepsies of childhood: an overview of the idiopathic syndromes and of the relationship to migraine. *Epilepsia* 1998;39(Suppl 4):S9-23.
99. Gambardella A, Messina D, Le Piane E, et al. Familial temporal lobe epilepsy autosomal dominant inheritance in a large pedigree from southern Italy. *Epilepsy Res* 2000;38(2-3):127-32.
100. Saka E, Saygi S. Familial adult onset myoclonic epilepsy associated with migraine. *Seizure* 2000;9(5):344-6.
101. Singh R, Macdonell RA, Scheffer IE, Crossland KM, Berkovic SF. Epilepsy and paroxysmal movement disorders in families: evidence for shared mechanisms. *Epileptic Disorders* 1999;1(2):93-9.
102. Munchau A, Valente EM, Shahidi GA, et al. A new family with paroxysmal exercise induced dystonia and migraine: a clinical and genetic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68(5):609-14.
103. Bain PG, Findley LJ, Thompson PD, et al. A study of hereditary essential tremor. *Brain* 1994;117(Pt 4):805-24.
104. Baloh RW, Foster CA, Yue Q, Nelson SF. Familial migraine with vertigo and essential tremor. *Neurology* 1996;46:458-60.
105. Biary N, Koller W, Langenberg P. Correlation between essential tremor and migraine headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53(12):1060-2.
106. Barabas G, Matthews WS, Ferrari M. Tourette's syndrome and migraine. *Arch Neurol* 1984;41:871-2.
107. Barabas G, Matthews WS. Homogeneous clinical subgroups in children with Tourette syndrome. *Pediatrics* 1985;75(1):73-5.
108. Merikangas KR, Merikangas JR, Angst J. Headache syndromes and psychiatric disorders: Association and familial transmission. *J Psychiatr Res* 1993;27:197-210.
109. Merikangas KR, Rish NJ, Merikangas JR, et al. Migraine and depression: Association and familial transmission. *J Psychiatr Res* 1988;22:119-29.
110. Stewart W, Breslau N, Keck PE Jr. Comorbidity of migraine and panic disorder. *Neurology* 1994;44(10)(Suppl 7):S23-7.
111. Breslau N, Merikangas K, Bowden CL. Comorbidity of migraine and major affective disorders. *Neurology* 1994;44(10)(Suppl 7):S17-22.
112. Mahmood T, Silverstone T. Twin concordance for bipolar disorder and migraines. *Am J Psychiatry* 2001;157(12):2057.
113. Peroutka SJ, Price SC, Wilhoit TL, Jones KW. Comorbid migraine with aura, anxiety, and depression is associated with dopamine D2 receptor (DRD2) N101 alleles. *Mol Med* 1998;4(1):14-21.
114. Clarke JM. On recurrent motor paralysis in migraine, with report of a family in which recurrent hemiplegia accompanied the attacks. *Br Med J* 1910;1:1534-8.
115. Whitty CWM. Familial hemiplegic migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1953;16:172-7.
116. Glista GG, Mellinger JF, Rooke ED. Familial hemiplegic migraine. *Mayo Clin Proc* 1975;50:307-11.
117. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996; 87:543-52.
118. Ducros A, Denier C, Joutel A, et al. Characterization of CACNA1A mutations in familial and sporadic hemiplegic migraine. *Neurology* 1999;52(Suppl 2):A273-4.
119. Gardner K, Bemal O, Keegan M, et al. A new mutation in the Ch19p calcium channel gene CACNLIA4 causing hemiplegic migraine with ataxia. *Neurology* 1999;52(Suppl 2): A115.
120. Ducros A, Denier C, Joutel A, et al. Recurrence of the T666M calcium channel CACNA1A gene mutation in familial hemiplegic migraine with progressive cerebellar ataxia. *Am J Hum Genet* 1999;64:89-98.

121. Carrera P, Piatti M, Stenirri S, et al. Genetic heterogeneity in Italian families with hemiplegic migraine. *Neurology* 1999;53:26-33.
122. Battistini S, Stenirri S, Piatti M, et al. A new CACNA1A gene mutation in acetazolamide-responsive familial hemiplegic migraine and ataxia. *Neurology* 1999;53:38-43.
123. Vahedi K, Denier C, Ducros A, et al. Sporadic hemiplegic migraine with *de novo* CACNA1A missense mutation. *Neurology* 1999;52(Suppl 2):A274.
124. Kraus RL, Sinnegger MJ, Glossmann H, et al. Familial hemiplegic migraine mutations change alpha1A Ca²⁺ channel kinetics. *J Biol Chem* 1998;273:5586-90.
125. Gardner KB, Armada MM, Ptacek LJ, Hoffman EP. A new locus for hemiplegic migraine maps to chromosome 1q31. *Neurology* 1997;49:1231-8.
126. Ducros A, Joutel A, Vahedi K, et al. Mapping of a second locus for familial hemiplegic migraine to 1q21-q23 and evidence of further heterogeneity. *Ann Neurol* 1997;42: 885-90.
127. Terwindt GM, Ophoff RA, Haan J, Frants RR, Ferrari NM. Familial hemiplegic migraine: a clinical comparison of families linked and unlinked to chromosome 19. *Cephalgia* 1996;16:153-5.
128. Bayliss DA, Li'YW, Talley EM. Effects of serotonin on caudal raphe neurons: inhibition of n- and P/Q-type calcium channels and the after hyperpolarization. *J Neurophysiol* 1997;77:1362-74.
129. Ziegler DK. Genetics of migraine. En: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL (eds). *Handbook of Clinical Neurology*. Vol. 48. Amsterdam: Elsevier Science Publishers 1986:23-30.
130. Lapkin ML, Golden GS. Basilar artery migraine. *Am J Dis Child* 1978;132:278-81.
131. Hovatta I, Kallela M, Farrkila M, Peltonen L. Familial migraine: exclusion of susceptibility gene from the reported locus of familial hemiplegic migraine on 19p. *Genomics* 1994;23:707-9.
132. May A, Ophoff RA, Terwindt GM, et al. Familial hemiplegic migraine locus on 19p13 is involved in the common forms of migraine with and without aura. *Hum Genet* 1995;96:604-8.
133. Nyholt DR, Lea RA, Goadsby PJ, Brimble PJ, Griffiths LR. Familial typical migraine: linkage to chromosome 19p13 and evidence for genetic heterogeneity. *Neurology* 1998; 50:1428-32.
134. Del Zompo M. Dopaminergic hypersensitivity in migraine: clinical and genetic evidence. *Funct Neurol* 2000; 15(Suppl 3):163-70.
135. Del Zompo M, Cherchi A, Palmas MA, et al. Association between dopamine receptor genes and migraine without aura in a Sardinian sample. *Neurology* 1998;51:781-6.
136. Dichgans M, Forderreuther S, Deiterich M, Pfaffenrath V, Gasser T. The D2 receptor Nco1 allele: absence of allelic association with migraine with aura. *Neurology* 1998; 51:928.
137. Nyholt DR, Curtain RP, Gaffney PT. Migraine association and linkage analyses of the human 5-hydroxytryptamine (5HT2A) receptor gene. *Cephalgia* 1996;16:463-7.
138. Monari L, Mochi M, Valentino ML, et al. Searching for migraine genes: exclusion of 290 cM out of the whole human genome. *Ital J Neurol Sci* 1997;1(8):277-82.
139. Maassen VanDenBrink A, Vergouwe MN. 5-HT1B receptor polymorphism and clinical response to sumatriptan. *Headache* 1998;38:288-91.
140. Maassen VanDenBrink A, Vergouwe MN, Ophoff RA, et al. Chromosomal localization of the 5-HT1F receptor gene: no evidence for involvement in response to sumatriptan in migraine patients. *Am J Med Genet* 1998;77:415-20.
141. Ogilvie AD, Russell MB, Dhali P, et al. Altered allelic distributions of serotonin transporter gene in migraine without aura and migraine with aura. *Cephalgia* 1998;18:23-6.
142. Montagna P, Sacquegna T, Cortelli P, Lugaresi E. Migraine as a defect of brain oxidative metabolism: a hypothesis. *J Neurol* 1989;236:123-5.
143. Majamaa K, Turkka J, Karppa M, et al. The common MELAS mutation A3243G in mitochondrial DNA among young patients with an occipital brain infarct. *Neurology* 1997;49:1331-4.
144. Ohno K, Tanaka M, Takano A, Teramoto J. Point mutations of mitochondrial DNA in familial hemiplegic migraine. *JAMA* 1998; DLO412.
145. Haan J, Terwindt GM, Ferrari MD. Genetics of migraine. *Neurol Clin* 1997;15:43-60.
146. Waters WE. Migraine runs in families... but is it inherited? *BMJ* 1995;311:1227.