
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar
Largo Prof. Abel Salazar, nº2, 4099-003, Porto

RELAÇÕES ENXAQUECA - EPILEPSIA

Maria Marta Gomes da Silva Morais Figueira

ORIENTADOR: Dr. José Barros

Porto, 19 de Junho, 2009

RESUMO

A enxaqueca e a epilepsia são síndromes paroxísticas muito prevalentes. Algumas das suas variadas expressões clínicas podem ser classificadas como canalopatias neuronais, um grupo de perturbações neurológicas causadas por alterações nos canais iónicos. Há evidências epidemiológicas seguras de que a ocorrência simultânea no mesmo indivíduo exprime comorbilidade e não simples coincidência. Isto indicia uma ligação genética e/ou fisiopatológica entre as duas doenças, desde há muito tempo suspeitada pela comunidade científica. Neste trabalho abordaremos a enxaqueca, a epilepsia e as suas possíveis ligações.

As respostas estão longe de ser definitivas, a natureza da relação entre a enxaqueca e a epilepsia permanece em grande parte desconhecidas e novas perguntas vão surgindo.

PALAVRAS-CHAVE

Canalopatias, enxaqueca, epilepsia, enxaqueca hemiplégica familiar, depressão cortical alastrante, CACNA1A.

INTRODUÇÃO

A enxaqueca e a epilepsia são perturbações recorrentes, com manifestações paroxísticas, devidas a alterações da excitabilidade cerebral. Considerando a alta prevalência de ambas as doenças, a sua coexistência no mesmo indivíduo poderá ser a uma coincidência. No entanto, estudos epidemiológicos demonstram uma relação que supera o acaso.

A ligação entre a enxaqueca e a epilepsia parece ter como base não só uma genética comum, mas, principalmente, um mecanismo fisiopatológico partilhado. Ambas as patologias poderão ser classificadas como canalopatias, um grupo de distúrbios neurológicos emergente e apenas recentemente delineado.

CANALOPATIAS NEURONAIS E CANAIS IÓNICOS

Canalopatias neuronais são um grupo de perturbações neurológicas ligadas a mutações genéticas que levam ao aumento ou diminuição da função dos canais iónicos. São classificadas de acordo com o canal ou o órgão afectado e apresentam uma grande heterogeneidade genética

(mutações em genes diferentes causam fenótipos iguais) e fenotípica (mutações do mesmo gene causam doenças diferentes). As suas manifestações tendem a ser paroxísticas.

Canais iónicos são poros glicoproteicos transmembranares constituídos por várias subunidades, codificadas por um gene diferente. Há dois tipos principais de canais iónicos: voltagem-dependentes ou ligando-dependentes. (Bernard G et al. 2008)

Canais voltagem-dependente são activados por alterações dos potenciais transmembranares e localizam-se em diferentes zonas do neurónio. São constituídos por 6 regiões transmembranares, formando um poro central. É a estrutura específica deste poro central que determina o tipo de ião conduzido, sendo que as subunidades 5 e 6 é que determinam esta permeabilidade selectiva. A subunidade 4 é o sensor de voltagem localizado no campo eléctrico da membrana, detectando oscilações de potencial.

Estes canais são identificados de acordo com o ião principal que conduzem. Os canais de sódio são responsáveis pelo influxo rápido de iões sódio, levando a uma despolarização e à geração do potencial de membrana. Os canais de potássio são os responsáveis pelo restabelecimento do potencial de membrana após a despolarização e pela hiperpolarização subsequente, permitindo o fluxo de iões de potássio para fora da célula. Os canais de cloro são também responsáveis pela hiperpolarização. Os canais de cálcio são responsáveis pela geração do potencial de membrana nos músculos cardíaco e liso, pela contracção muscular, sinalização intracelular e libertação de neurotransmissores. (Bernard G et al. 2008)

Entre os canais de cálcio voltagem-dependentes destaca-se o tipo P/Q, localizado somente a nível neuronal e distribuído por todo o sistema nervoso, embora com maior expressão nos terminais pré-sinápticos do cerebelo e do tronco cerebral. Estes canais devem o seu nome ao tipo de corrente que geram: corrente do tipo P, identificada nas células de Purkinje e Q, identificada nas células granulosas, do cerebelo. Intervêm em processos de sobrevivência, excitabilidade e plasticidade neuronal, mediando o processo de neurotransmissão rápida na sinapse e na junção neuromuscular. Permitem o influxo de cálcio na célula, após a despolarização membranar, o que estimula a exocitose de vesículas sinápticas. São assim responsáveis pela libertação de acetilcolina e glutamato na fenda sináptica, bem como por correntes inibitórias mediadas pelo GABA.

O tipo específico de canal de cálcio voltagem dependente é determinado pela subunidade alfa1. São conhecidos dez tipos de subunidades alfa1, sendo que os canais de cálcio tipo P/Q são constituídos pela subunidade alfa1 do tipo A. A subunidade alfa1A é codificada pelo gene CACNA1A, do cromossoma 19, e constituída por 4 domínios (I-IV) cada um deles com 6 segmentos que atravessam a membrana (S1-S6). (Gazulla J et al. 2007)

Mutações no gene CACNA1A estão na base de várias perturbações alélicas de hereditariedade autossômica dominante: ataxia espinocerebelosa tipo 6 (SCA6), enxaqueca hemiplégica familiar (EHF) e ataxia episódica do tipo 2 (EA2).

- SCA6 – síndrome cerebelosa de início na terceira à quinta década de vida e evolução progressiva, ocasionalmente incapacitante. Não apresenta oftalmoplégia, retinopatia, parkinsonismo ou outras síndromes, ao contrário de outras ataxias espinocerebelosas
- EA2 – caracterizada por paroxismos de ataxia, vertigens e náuseas que duram horas ou dias. Pode ser acompanhada de nistagmo e atrofia do vérmis. Responde à profilaxia com acetazolamida. (Gazulla J et al. 2007)
- EHF – descrita posteriormente.

Os **canais ligando-dependentes** são activados pela ligação do ligando respectivo, como, por exemplo, os receptores nicotínicos (ach), os receptores GABA_A e os receptores glicínicos. Encontram-se distribuídos pelo sistema nervoso central e periférico e são constituídos por 5 subunidades, cada uma com 4 domínios transmembranares, sendo que a subunidade M2 de cada domínio é que determina a selectividade iónica do canal. (Bernard G et al. 2008)

ENXAQUECA

A enxaqueca é uma entidade clínica clássica com características bem definidas, mas também com alguma variabilidade. Tem um perfil temporal paroxístico, com episódios de frequência e duração variáveis, intervalados por períodos assintomáticos. O diagnóstico de enxaqueca é clínico. Não há testes laboratoriais ou marcadores que confirmem o diagnóstico. (Machado J et al. 2006)

Fisiopatogenia

A enxaqueca é uma doença primária do cérebro (Goadsby PJ et al. 2001) em que fenómenos neuronais complexos resultam em vasodilatação e numa cascata de acontecimentos neuroquímicos.

A teoria neurogénica tem a sua base na depressão alastrante de Leão, que assume que as alterações no débito sanguíneo se desenvolvem como consequência de eventos neuronais.

A depressão cortical alastrante (DCA) foi descoberta em 1940, na Universidade de Harvard, pelo brasileiro Leão. Cinco segundos após a estimulação eléctrica do córtex cerebral de animais, Leão observou uma depressão marcada e prolongada de actividade eléctrica espontânea no EEG, que se alastrava lentamente em todas as direcções a uma velocidade de cerca de 3 mm/min. A sugestão inicial de que a DCA seria responsável pela aura de enxaqueca surgiu de comparação das taxas de progressão da aura e da depressão.

Este fenómeno constitui um processo de despolarização rápida e quase completa, de uma agregado de neurónios, com um influxo maciço de iões de K^+ , que progride lentamente através do córtex, gerando um potencial intenso mas transitório, seguido de depressão neuronal de longa duração.

Durante a crise há uma breve fase de hiperperfusão seguida de hipoperfusão, que corresponde à depressão alastrante cortical. Este facto provavelmente reflecte a onda de despolarização neuronal e glial seguida de supressão sustentada da actividade neuronal.

Estudos em ressonância funcional, utilizando a técnica BOLD (*blood oxygenation level-dependent*) vieram confirmar estes dados. Contudo, a duramáter e os vasos sanguíneos meníngeos são ricamente enervados por fibras nervosas sensitivas, com origem na divisão oftálmica do trigémio. Em conjunto com o núcleo do nervo trigémio constituem o sistema nervoso trigémio-vascular. Durante a crise estas fibras sensitivas libertam substância P, CGRP (*calcitonin gene-related peptide*) e neuroquinina A. Estes péptidos provocam uma resposta inflamatória estéril na duramáter e causam a sensibilização das fibras nervosas a estímulos previamente inócuos, como as pulsações dos vasos sanguíneos e as alterações na pressão venosa. A sensibilização periférica dos neurónios trigémio-vasculares medeia a dor pulsátil e o seu agravamento pela inclinação anterior da cabeça; a sensibilização central dos neurónios trigémio-vasculares no núcleo *caudalis* medeia a hipersensibilidade do couro cabeludo e pele peri-orbitária, como por exemplo a alodínia cutânea.

Um estudo recente com PET mostrou a primeira evidência da presença de extravasão plasmática localizada às regiões extraparenquimatosas ipsilaterais à localização da dor durante um ataque espontâneo de enxaqueca. A activação trigémio-vascular ocorre secundariamente a um factor iniciador da crise de enxaqueca, não sendo ainda claro o que será. Estruturas do tronco, do córtex ou uma disfunção neuroquímica poderão ter um papel importante na génese da enxaqueca, na sua modulação ou em ambas.

Um estudo do débito sanguíneo com PET, realizado durante uma crise de cefaleia unilateral em nove doentes com enxaqueca sem aura, colocou a hipótese de existir um “gerador da enxaqueca” na porção rostral do tronco cerebral. Foi demonstrado, no mesmo estudo, um aumento do débito sanguíneo cerebral regional na porção interna do tronco, predominantemente contralateral à cefaleia, que persistiu após a administração de sumatriptano que provocou o

alívio da dor. O papel destes núcleos do tronco como “geradores da enxaqueca”, como participantes na modificação do limiar para a activação neuronal ou fazendo parte do sistema neuronal que termina uma crise ainda não está completamente clarificado. Estudos recentes sugerem o papel de núcleos do tronco cerebral como “geradores da enxaqueca”, tendo igualmente um importante papel na expressão fenotípica desta cefaleia primária.

Epidemiologia

A prevalência no adulto situa-se entre 10% e 15%. No único estudo de base populacional realizado em Portugal, a prevalência de formas puras de enxaqueca foi de 8,8%. (Pereira-Monteiro JM et al. 1995) A maior prevalência da enxaqueca no sexo feminino é unanimemente aceite; a razão homem:mulher é, consoante os estudos, de 1:2-3. A enxaqueca aparece pela primeira vez habitualmente na segunda ou terceira décadas, e raramente após a meia-idade. Rapazes e meninas podem ser igualmente atingidos; o predomínio do sexo feminino só aparece na adolescência. A enxaqueca tende a diminuir ou desaparecer após a quinta década.

Clínica

A enxaqueca é uma entidade crónica paroxística, já descrita nas antigas civilizações da Suméria e da Mesopotâmia, com características definidas, mas também com alguma variabilidade clínica e diversas formas de expressão.

Um episódio pode surgir a qualquer hora do dia ou da noite. Na maioria dos casos vai-se desenvolvendo e progredindo lentamente durante o dia, com o indivíduo em actividade. A frequência dos episódios é muito variável. A maioria das pessoas com enxaqueca tem um ou mais episódios por mês. A enxaqueca não é apenas uma cefaleia. É um conjunto de sinais e sintomas decorrentes do compromisso do sistema nervoso central, do sistema nervoso autónomo e de outros aparelhos e sistemas.

A descrição convencional da crise de enxaqueca consiste numa sequência de acontecimentos, sistematizados por Blau em cinco fases: 1) pródromos, 2) aura, 3) cefaleia, 4) resolução, 5) pós-dromos. Entretanto, na maioria dos casos, esta ordem académica não se verifica. Algumas fases podem faltar em algumas pessoas e/ou em algumas crises, a ordem de aparecimento pode ser outra, em sequência contínua ou com intervalos variáveis entre as fases.

1) **Pródromos:** Estes sintomas vagos e mal definidos podem preceder a aura ou a cefaleia de horas ou dias. Os pródromos podem incluir alterações de humor ou comportamento, sintomas sistémicos e alimentares.

2) **Aura:** É uma disfunção neurológica focal transitória que se desenvolve em cerca de 5 a 20 minutos. A aura aparece em menos de 20% das pessoas com enxaqueca. A aura visual é a mais comum, podendo ser produtiva (alucinações visuais) ou deficitária (escotomas). O escotoma cintilante é o mais distintivo sintoma visual: banda ou arco de visão amputada com uma moldura em *zig-zag* resplandecente. Os doentes também podem apresentar auras somato-sensoriais na face, mão e língua. Há ainda outros tipos de aura: hemiparésia, afasia, vertigens. Em algumas pessoas, um tipo de aura pode seguir-se a outro.

3) **Cefaleia:** Quase sempre é intensa, pulsátil, e com menos de 24 horas. Nas enxaquecas unilaterais pode haver, ou não, alternância de lado. A localização é habitualmente fronto-temporal ou para-ocular. A dor é exacerbada pelo esforço físico ou movimentos da cabeça. A intolerância à luz (fotofobia) ou ao ruído (fonofobia) são os sintomas acompanhantes mais frequentes. Quase todos os doentes tem náuseas e metade vomitam durante as crises.

4) **Resolução:** A dor reduz-se lentamente em horas, mas muitos episódios só são concluídos pelo sono. Os vômitos, espontâneos ou provocados, podem aliviar a dor. Pode haver desejo de alimentos quentes.

5) **Pós-dromos:** Nesta fase, o trabalho físico já é possível, mas o esforço intelectual ainda é penoso. A fadiga, a letargia, a fraqueza, o descuido pessoal podem manter-se. A necessidade de conforto e afectividade é comum. Ao contrário, em alguns casos, verifica-se euforia e sensação de rejuvenescimento.

Em 1988, a International Headache Society (IHS), aprovou a classificação e critérios de diagnóstico de cefaleias. Esta classificação foi revista em 2004 é um instrumento fundamental na investigação clínica e epidemiológica. Perante um doente concreto, é necessário alguma flexibilidade na interpretação e aplicação dos critérios.

Resumo da Classificação da Enxaqueca da International Headache Society (2004)	
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 periódicas da infância geralmente precursoras de enxaqueca
1.3.1	Vómitos 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/atribuído à enxaqueca
1.5.5	Crise epiléptica desencadeada por enxaqueca
1.6	Provável enxaqueca

ENXAQUECA HEMIPLÉGICA FAMILIAR

A melhor forma de estudar os mecanismos celulares da enxaqueca é através da sua rara forma mendeliana, a Enxaqueca Hemiplégica Familiar (EHF). É um subtipo autossômico dominante de enxaqueca com aura (EcA), caracterizado por parésia de intensidade variável e pelo menos um familiar em primeiro ou segundo grau com a mesma sintomatologia para o diagnóstico. (Thomsen LL. 2007) O seu início é na infância e adolescência. Os sintomas incluem cefaleia uni ou bilateral, precedida e/ou acompanhada por aura, que, para além das alterações motoras características, se manifesta ainda com pelo menos três dos quatro sintomas típicos da aura da EcA (visuais, sensitivos, motores e afásicos). Tanto a cefaleia como a aura tendem ter uma duração maior relativamente à EcA. No entanto, alguns doentes nunca têm cefaleia (1-5%) e cerca de 40% apresentam formas atípicas de EHF com hemiplegia prolongada, confusão, alucinações visuais ou auditivas, alterações de consciência (desde obnubilação até coma profundo) febre, sinais meníngeos, pleocitose do líquido e crises epiléticas. A epilepsia pode ocorrer durante ou independentemente da EHF e em 20% das famílias alguns doentes têm sintomas e sinais cerebelosos fixos, com ataxia progressiva com ou sem nistagmo, associada a atrofia do vérmis. (Pietrobon D. 2007 e Barros J. 2008)

Stress emocional e físico e traumatismo craniano de pequena gravidade estão entre os desencadeantes mais comuns. A administração endovenosa de contrastes radiológicos iodados pode precipitar ou agravar os episódios e cerca de 10% dos doentes identificam factores desencadeantes comuns à EcA (por exemplo, ciclos menstruais). (Barros J. 2008)

Até ao momento, foram descobertos três genes responsáveis pela EHF – dois que codificam canais iónicos e um que codifica um transportador de ATP. Estas mutações levam, em geral, a uma hiperexcitabilidade neuronal, quer através do aumento da libertação de glutamato ou K^+ quer da diminuição da sua *clearance*, na fenda sináptica, tornando o cérebro mais susceptível à depressão cortical alastrante (DCA).

o EHF do tipo 1:

- Mutações do gene CACNA1A (cromossoma 19p13)
- Responsável por 50% dos casos de EHF;
- Descobertas 18 mutações diferentes;
- Algumas mutações causam epilepsia durante episódios de EHF ou até independentemente;
- Frequentemente associada aos sintomas cerebelosos, que são quase exclusivos desta mutação;

- o EHF do tipo 2:
 - Mutação do gene ATP1A2 (cromossoma 1q21-31):
 - Cerca de 30 mutações foram descobertas;
 - Codifica a subunidade alfa2 de um transportador Na⁺/K⁺ ATPase;
 - Pode causar ausência completa do transportador ou apenas modificações na sua actividade;
 - Pode-se manifestar com atraso mental permanente, enxaqueca confusional e epilepsia, incluindo epilepsia benigna da infância;
- o EHF do tipo 3:
 - Mutação do gene SCN1A (cromossoma 2q24):
 - Recentemente descoberto;
 - Codifica a subunidade formadora do poro de um canal de Na⁺ voltagem-dependente;
 - A mutação acelera a recuperação após a inactivação rápida;
 - Mutações neste gene causam epilepsia mioclónica grave da infância (EMGI), um distúrbio raro caracterizado por convulsões febris precoces seguidas de epilepsia imprevisível, deterioração mental e ataxia. (Pietrobon D. 2007 e Wessman M et al. 2007)

Os 50% de casos de EH sem história familiar são classificados como Enxaqueca Hemiplégica Esporádica (EHE), que poderá resultar de penetrância incompleta ou de observação clínica insuficiente, ou poderá ser a manifestação de uma variedade de EcA de natureza multifactorial, intrincando factores genéticos complexos. (Barros J. 2008)

Alguns casos de Enxaqueca Hemiplégica Esporádica (HEE) apresentam mutações nos genes CACNA1A e ATP1A2.

Foram descritas mutações em algumas famílias portuguesas: R583Q no gene CACNA1A em família com indivíduos com EHF1, SCA6 ou ambas (Arch Neurol 2003 Apr; 60(4): 610-4); R1347Q no gene CACNA1A em família com ataxia cerebelosa progressiva e enxaqueca hemiplégica precipitada por esforços físicos (Clin Genet 2004 Jan; 65(1):70-2); M731T e T376M, em duas famílias com EHF pura (J Hum Genet 2007; 52(12): 990-8); V362E no gene ATP1A2 de uma família com EHF2 associada a personalidade borderline e P796S no gene ATP1A2 em família EHF2 com atraso mental (Clin Genet. 2008 Jan; 73(1): 37-43). (Barros J. 2008)

Vários genes de susceptibilidade foram associados à enxaqueca dita comum, mas a maioria dos resultados permanece controversa e necessita de confirmação.

Faltam evidências que permitam compreender até que ponto as formas mendelianas de enxaqueca, partilham o mecanismo com as formas simples. Podemos dizer porém que todos os tipos de EHF apontam para uma alteração do equilíbrio do potencial de membrana, semelhante a outros distúrbios paroxísticos, como algumas epilepsias.

EPILEPSIA

A epilepsia é uma doença caracterizada por crises espontâneas, convulsivas ou não, causadas por descargas anormais, excessivas e hipersíncronas de um agregado de neurónios. A sua prevalência é cerca de 1%, afectando todas as faixas etárias, com maior incidência na infância e na terceira idade.

As descrições mais antigas de epilepsia são atribuídas aos egípcios e sumérios, datando de aproximadamente 3.500 a.C.

Por volta de 400 a.C., Hipócrates afirmou que a causa da epilepsia não estava em espíritos malignos, mas sim no cérebro. Na origem da crise epiléptica estão descargas eléctricas não controladas dos neurónios corticais. A actividade paroxística é causada por uma despolarização de longa duração da membrana neuronal devida ao influxo de cálcio extracelular, levando à abertura dos canais de sódio voltagem-dependentes e consequentemente à geração de potenciais de acção repetidos. Em seguida, dá-se um pós-potencial hiperpolarizante compensatório, mediado por receptores do GABA ou canais de potássio, dependendo do tipo celular.

A classificação das crises e síndromes epilépticas tem sofrido algumas alterações nos últimos anos.

Em geral, a classificação das crises epilépticas está dividida em dois grupos principais, baseados no mecanismo biológico específico envolvido nas convulsões e na sua localização anatómica.

Crises parciais são aquelas em que a actividade convulsiva se restringe a áreas isoladas do córtex cerebral e estão mais frequentemente associadas a anormalidades estruturais.

Quando há preservação da consciência a crise é denominada crise parcial simples. Este tipo pode manifestar-se com confusão mental, movimentos clónicos e, por vezes, postura tónica pura, parestesias, alterações visuais, sintomas autónomos e ainda sintomas únicos, como medo, sensação de mudança iminente, dissociação, despersonalização, *déjà vu*, micropsia, macropsia,

cheiros e paladares intensos. Em alguns doentes a crise pode começar numa zona muito restrita e avançar gradualmente para uma área maior (marcha *jacksoniana*), representando a extensão da área convulsiva a uma região progressivamente maior do córtex cerebral. Após a crise o doente pode apresentar fraqueza ou parésia localizada dos músculos envolvidos (paralisia de Todd), de minutos até várias horas.

Se a consciência for comprometida, a crise denomina-se crise parcial complexa. Metade das crises em adultos são parciais complexas; cerca de 80% são originadas no lobo temporal e 20% no lobo frontal. Caracterizam-se pelo compromisso temporário da capacidade do doente de interagir normalmente com o ambiente, podendo ser precedidas por aura. Esta é caracterizada por sintomas visuais, olfactivos ou auditivos e pode ser uma crise parcial simples. Após alguns segundos os doentes podem iniciar movimentos repetitivos, como mastigar ou estalar os lábios e a transição até à recuperação plena da consciência pode demorar de segundos até uma hora. Este tipo de crise é ocasionalmente seguido por cefaleias intensas.

Por vezes uma crise parcial complexa pode evoluir para uma crise generalizada, sendo classificada como crise parcial com generalização secundária.

Crises generalizadas envolvem regiões difusas do cérebro simultaneamente e estão mais frequentemente associadas a alterações celulares e bioquímicas. Por definição comprometem simultaneamente ambos os hemisférios cerebrais. Têm características distintivas que permitem a divisão em vários subtipos:

Crises de ausência caracterizam-se por lapsos bruscos e súbitos de consciência, sem perda do controle postural e em geral acompanhadas de sinais motores bilaterais subtis, não apresentando confusão pós-ictal.

Crises tónico-clónicas podem iniciar-se subitamente sem aviso prévio embora alguns doentes descrevam sintomas premonitórios. A fase inicial da crise consiste numa contracção tónica generalizada, podendo dar origem ao grito-ictal quando acomete a musculatura respiratória. Após dez a vinte segundos evolui para a fase clónica que não costuma durar mais de um minuto. O doente gradualmente recupera a consciência em alguns minutos ou horas havendo um período de confusão pós-ictal. Posteriormente os doentes queixam-se de fadiga, cefaleias e mialgias que podem durar várias horas.

Existem variantes deste tipo convulsivo como as crises clónicas ou tónicas puras.

Crises atónicas caracterizam-se por perda súbita do tónus postural com um a dois segundos de duração, havendo breve perda de consciência e apenas raramente confusão pós-ictal.

Crises mioclónicas são caracterizadas por contracções musculares súbitas e breves podendo comprometer uma parte ou todo o corpo.

Várias síndromes epiléticas têm características clínicas e patológicas que sugerem uma etiologia subjacente específica e comum. A sua classificação é baseada na etiologia e na localização do foco epileptogénico. Parte destas síndromes fazem parte do grupo maior das canalopatias e estão associados a mutações genéticas com implicação no funcionamento dos canais iónicos.

Epilepsia do lobo frontal, nocturna autossómica dominante (ELFNAD): causada por mutações dos genes CHRNA4 (20q13.2) e CHRNA2 (1q21.3) que codificam uma subunidade de um receptor nicotínico; tem início na infância e, tal como o nome indica, caracteriza-se por convulsões nocturnas breves com movimentos motores proeminentes.

Convulsões neonatais familiares benignas (CNFB): causadas por mutações nos genes KCNQ2 e KCNQ3 que codificam subunidades de um canal de potássio voltagem-dependente; tem hereditariedade autossómica dominante e início na primeira semana de vida; a remissão dá-se em semanas ou meses, mas em cerca de 10 a 15% dos casos a epilepsia mantém-se.

Epilepsia generalizada com convulsões febris *plus* (EGCF+): causada por mutações nos genes SCN1B (EGCF+ tipo 1), SCN1A (EGCF+ tipo 2), que codificam as subunidades beta, alfa de um canal de sódio voltagem-dependente, e GABRG2 (EGCF+ tipo 3) e GABRD (EGCF+ tipo 5), que codificam subunidades do receptor GABA_A associado a um canal de cloro; é autossómica dominante e apresenta-se como convulsões febris em crianças com idade média de um ano, podendo persistir para além dos seis anos como convulsões não associadas a febre.

Convulsões familiares benignas da infância (CFBI): ligada a três genes de susceptibilidade localizados nos cromossomas 19q12-q13.11, 16p12-q12 e 2q23-31, sendo que nenhum gene responsável foi ainda identificado; é caracterizada por crises de convulsões afebris, por volta do sexto mês de vida; têm uma evolução benigna, permitindo um crescimento normal.

Epilepsia de ausência da infância: ligada a mutações nos genes GABRG2, CLCN2 e possivelmente CACNA1H; tem início entre os quatro e os dez anos e desaparece espontaneamente antes dos doze anos, sem recidivas; é caracterizada por crises leves, de curta duração e apresentação monótona, com ruptura do contacto completa, geralmente várias vezes ao dia; não alteram o desenvolvimento psicológico do doente.

Epilepsia mioclónica grave da infância (EMSI ou Síndrome de Dravet): variante muito rara, causada por mutações nos genes SCN1A e GABRG2; inicia-se no primeiro ano de vida, geralmente como uma crise clónica (unilateral ou generalizada), frequentemente despoletada por febre; ao longo da sua evolução pode apresentar-se com crises focais ou

generalizadas, clónicas, tónicas, mioclónicas, hemiclónicas, tónico-clónicas ou crises de ausência típicas; é geralmente refractária ao tratamento.

Epilepsia benigna da infância (Epilepsia Rolândica): síndrome epiléptica parcial, de herança autossómica dominante, aparentemente ligada ao cromossoma 15q14 e à subunidade alfa-7 do receptor de acetilcolina; tem início entre os três e os treze anos de idade; as crises são caracterizadas por parestesias e actividade clónica ou tónica da face inferior, associada a hipersalivação e disartria; tendem a ocorrer à noite e podem ter generalização secundária; normalmente as crianças apresentam um desenvolvimento normal e as crises não persistem para além da primeira metade da adolescência.

EPILEPSIA E ENXAQUECA

A epilepsia e a enxaqueca representam no seu conjunto quase metade dos pedidos de consultas hospitalares de neurologia. A relação entre as duas doenças é debatida há séculos, pelo menos desde a publicação original de Jackson em 1888. (Pace BP. JAMA 1998) No entanto as suas afinidades e associações permanecem mal compreendidas

Na grande maioria dos casos, a distinção clínica entre a enxaqueca e a epilepsia é fácil. Mas as suas características sensoriais, motoras e cognitivas sobrepõem-se frequentemente e ambas se podem manifestar com cefaleia. Por isso, há situações especiais em que o diagnóstico diferencial pode ser problemático.

Cada uma delas tem um sistema de classificação internacionalmente reconhecido (Haut SR et al. 2006), cuja categorização permite uma certa analogia entre as cefaleias primárias e as epilepsias idiopáticas. (Bigal ME et al. 2003)

Outro ponto em comum entre a enxaqueca e epilepsia é o facto de ambas partilharem as mesmas fases durante a crise. Desta forma, tanto a crise da enxaqueca como a crise epiléptica podem ser divididas em quatro fases essenciais: fase premonitória (pródromo), aura, fase ictal e fase da resolução (pós-ictal). (Bigal ME et al. 2003)

Verifica-se ainda uma sobreposição terapêutica considerável: valproato de sódio e topiramato têm eficácia confirmada na enxaqueca e na epilepsia. (Faught E et al 1996; Beydoun A et al. 1997; Freitag FG et al. 2002; Brandes JL et al. 2004) Alguns estudos sugerem que os antiepilépticos lamotrigine (D'andrea G et al. 1999), gabapentina (Saper JR et al. 2001), levetiracetam (Drake ME et al. 2001) e sonizamida (Drake ME et al. 2004) possam ser eficazes na enxaqueca.

A enxaqueca e a epilepsia partilham como factores de risco história familiar, presença de depressão e presença da outra doença. (Hesdorffer DC et al. 2000; Chin RF et al 2004;

Asadi-Pooya AA et al.2005; Lyngberg AC et al. 2005) Neste sentido, e embora os dados publicados variem, o consenso geral é que a epilepsia e a enxaqueca são patologias altamente comorbidas, isto é, a ocorrência de ambas no mesmo indivíduo pode não se tratar de mero acaso. (Andermann E et al. 1987; Ottman R et al. 1994; Lipton RB et al. 2004)

De acordo com Andermann E et al. (1987) a prevalência média de epilepsia em indivíduos com enxaqueca seria de 5,9%, consideravelmente maior do que os 0,5% da população geral. Igualmente, Ottman R e Lipton RB (1996) chegaram a uma incidência de enxaqueca 2,4 vezes superior nas pessoas com epilepsia em relação à população sem epilepsia. Dois outros estudos demonstram ainda que crianças com epilepsia têm um risco muito superior de apresentarem também EcA (prevalência de 46% em relação aos 3% no grupo controlo). (Yamane LE et al. 2004; Ludvigsson P et al. 2006)

Mais recentemente, um estudo norueguês (Syvertsen M et al 2007) demonstrou uma prevalência de cefaleias em doentes epiléticos de 65%, cerca do dobro da prevalência de um estudo populacional na mesma área, que, com o mesmo questionário, encontrou uma prevalência de 38% de cefaleias na população geral. Dentro dos 65% dos doentes com cefaleia, 52% apresentavam cefaleia inter-ictal, 44% pós-ictal, 6% pré-ictal e nenhum com cefaleia ictal. Enxaquecas foram descritas em 41% dos indivíduos com cefaleia inter-ictal, 42% nos com cefaleia pós-ictal e em cerca de 57% dos indivíduos com cefaleia pré-ictal.

Há várias relações clínicas possíveis entre a enxaqueca e a epilepsia. A primeira pode desencadear a segunda, o que a ICHD-II classifica como convulsões despoletadas por enxaqueca (1.5.5). Esta “migralepsy” é limitada a doentes com EcA, refere-se à ocorrência de uma crise epilética durante uma aura típica e é observada mais raramente do que o esperado, considerando as taxas de comorbilidade entre as duas doenças. (Simone R et al. 2007) A enxaqueca pré-ictal é definida como uma enxaqueca que se inicia nunca antes de 24 horas de uma crise e que dura até ao início da mesma. Diferencia-se da anterior pelo facto de não implicar presença de aura. Para além destas duas, existem as, já mencionadas: enxaqueca ictal, que ocorre durante uma crise parcial simples, enxaqueca pós-ictal, que se inicia desde três horas após a crise e cessa antes das 72 horas, e enxaqueca inter-ictal, que se inicia sempre depois de três horas após a crise e que nunca a precede directamente. (Syvertsen M et al 2007)

Apesar da aceitação da comorbilidade entre enxaqueca e epilepsia, os mecanismos subjacentes a esta associação epidemiológica permanecem insuficientemente conhecidos. As três principais hipóteses descritas por Ottman R e Lipton RB (1996) são: a enxaqueca é um factor de risco para epilepsia (causando, por exemplo, dano ou isquemia cerebral); a epilepsia é

um factor de risco para enxaqueca (possivelmente através da activação do sistema trigémino-vascular); a enxaqueca e a epilepsia partilham uma influência comum de factores genéticos e ambientais.

Todas estas possibilidades acabaram por ser rejeitadas pelos próprios autores. As duas primeiras hipóteses implicariam um aumento da incidência de enxaqueca antes ou após a crise epiléptica, o que não se verifica, havendo uma comorbilidade bidireccional, com uma incidência aumentada de enxaqueca quer antes quer depois. (Lipton RB et al. 1994) Isto implica a existência de mecanismos patológicos comuns às duas doenças, a base da terceira hipótese. Esta última acabou por ser rejeitada, uma vez que não se observou prevalência superior de enxaqueca nos indivíduos com epilepsias familiares. (Ottman R et al 1996)

Os autores sugeriram então que a hiperexcitabilidade cortical que caracteriza ambas as patologias seria o mecanismo etiológico comum, explicando esta comorbilidade bidireccional.

Uma hiperexcitabilidade cortical inter-ictal poderia predispor o cérebro a DCA, nos doentes com EcA e possivelmente EsA. De facto, é possível que a DCA ocorra também nos doentes com EsA, mas em regiões corticais que permaneçam clinicamente silenciosas com a passagem da onda. (Del Rio S et al. 2004)

Graças aos avanços da genética molecular, parte da base genética dos subtipos monogénicos de enxaqueca e epilepsia foi já clarificada. Os únicos três genes da enxaqueca conhecidos até hoje estão associados à EHF e, até certo ponto, também à epilepsia.

As mutações do gene CACNA1A manifestam-se, como já referido, assumem vários fenótipos, incluindo EHF1 pura, EHF1 com ataxia, EHF1 com atraso mental e EHF1 com coma fatal. Várias das mutações deste gene estão associadas à epilepsia, que ocorre principalmente como parte da crise hemiplégica, mas, ocasionalmente, de forma independente da enxaqueca. (Haan J et al. 2008)

As alterações deste gene afectam as propriedades biofísicas dos canais de Ca^{2+} e a sua densidade na superfície celular. De facto, todas as mutações conhecidas causam uma diminuição o limiar de activação do canal, levando à sua abertura em resposta a despolarizações menores do que o habitual. Esta facilitação da actividade canalicular com potenciais negativos leva ao aumento do influxo de Ca^{2+} e, consequentemente, à libertação excessiva de glutamato na fenda sináptica.

A EHF2 apresenta-se com vários fenótipos, incluindo ataxia e atraso mental. Mutações graves estão associadas a síndromes epiléticas como as convulsões familiares benignas da infância (CFBI) e a epilepsia de ausência da infância. (Kraus RL et al. 1998) Recentemente foi descoberta uma mutação do gene ATP1A2 em duas famílias belgas com CFBI e EHF (família

com mutação p.Gly900Arg) ou simplesmente enxaqueca com ou sem aura (família com mutação p.Cys702Tyr). (Deprez L et al. 2008)

As bombas Na^+/K^+ gliais e neuronais são fundamentais na *clearance* de K^+ do espaço extracelular, bem como de glutamato da fenda sináptica. As mutações do gene ATP1A2 causam a perda de função, grave ou completa, desta bomba de ATP. Consequentemente, há uma diminuição da *clearance* de K^+ e glutamato, levando à despolarização membranar e impossibilitando a repolarização. (Pietrobon D et al. 2007)

Mutações no gene SCN1, já implicadas em síndromes epiléticas, como a epilepsia generalizada com convulsões febris mais (EGCF+) e a epilepsia mioclónica grave da infância (EMSI), foram descobertas em 2005 em famílias com EHF, sendo que alguns destes doentes com esta EHF3 apresentavam ainda epilepsia benigna da infância. Estas mutações podem levar ao aumento ou diminuição da função dos canais de Na^+ . Verificou-se que a perda de actividade dos canais de $\text{Na}_v1.1$ afectava essencialmente o funcionamento dos neurónios inibitórios. Por outro lado, as mutações associadas a ganho de função levam a uma recuperação acelerada, após inactivação rápida, dos canais de $\text{Na}_v1.2$ e $\text{Na}_v1.5$ localizados nos neurónios excitatórios. (Kraus RL et al. 1998) Desta forma, todas as mutações levam a um aumento de excitabilidade neuronal, quer através da facilitação da despolarização, verificada na EHF3 e na EGCF+, quer através da diminuição da inibição, presente na EMSI. (Pietrobon D et al. 2007)

Todos estes genes codificam subunidades de canais iónicos que têm uma influência directa na excitabilidade membranar e consequentemente na libertação de neurotransmissores. Mutações destes genes causam perturbação do equilíbrio entre o estímulo excitatório e o inibitório, levando a hiperexcitabilidade e a crises. (Steinlein OK et al. 2004) O efeito final é um aumento de K^+ e glutamato na fenda sináptica e uma propensão para a depressão alastrante cortical (DCA), causando enxaqueca, e para mudanças despolarizantes paroxísticas (Deprez L et al. 2008), levando a crises epiléticas.

Para além disso, algumas destas mutações, ao causarem alteração na modulação dos potenciais inibitórios pós-sinápticos (PIPS), aumentam a susceptibilidade cortical às descargas epiléticas.

Parisi P et al (Epilepsia 2007) descreveram o caso de uma doente de 14 anos de idade com crise epilética occipital fotossensível seguida de um estado de enxaqueca durante três

dias. O EEG demonstrou um estado paroxístico occipital durante a enxaqueca e a administração de diazepam IV levou à supressão das descargas epilépticas e das cefaleias.

Na opinião dos autores (Parisi P et al. *Med Hypotheses* 2007), a enxaqueca e a epilepsia representam dois aspectos do mesmo fenómeno neurofisiopatológico. Defeitos iónicos que levam a alterações da excitabilidade neuronal podem resultar em manifestações típicas de enxaqueca e epilepsia, através de DCA, PDS e modulação de PIPS. Porque motivo é que esta hiperexcitabilidade cortical se manifesta frequentemente apenas como enxaqueca? Neste artigo a enxaqueca/cefaleia é vista como uma manifestação autonómica do evento epiléptico, que pode acontecer isoladamente (enxaqueca), antes (cefaleia pré-ictal), após (cefaleia pós-ictal) ou durante (cefaleia ictal) o mesmo, dependendo da idade do doente, do tamanho do foco epileptogénico, da velocidade, tipo, percurso e forma de propagação da onda.

Assim, uma alteração na excitabilidade cortical seria capaz de resultar tanto em epilepsia como em enxaqueca /cefaleia, dependendo das variáveis anatomo-neurobiológicas.

Concluindo, a enxaqueca poderia ser encarada como um fenómeno epiléptico de longa duração e, em certos casos, até como um “estado epiléptico autónomo puro”. (Ferrie CD et al. 2007; Ghofrani M et al. 2007; Parisi P et al. *Epilepsia* 2007)

CONCLUSÃO

Nos artigos acerca da relação enxaqueca-epilepsia a aceitação da sua comorbilidade é praticamente global. Os estudos genéticos dos subtipos monogénicos permitiram encontrar pontos de contacto entre as duas patologias e fazer luz sobre os seus mecanismos neurobiológicos. No entanto, a intensidade e a forma exacta da ligação entre estas duas patologias permanecem desconhecidas.

Seria interessante perceber porque é que a maioria dos doentes com EHF não apresenta epilepsia, uma vez que as mutações são comuns às duas patologias. E, por outro lado, permanece também desconhecido o motivo porque diferentes mutações no mesmo gene levam a um ganho de função que se manifesta umas vezes como EHF e outras vezes como epilepsia.

Mais de 100 anos de estudo dedicado à possível relação entre a enxaqueca e a epilepsia não foram suficientes para encontrar uma explicação cabal dos mecanismos que estão na sua origem. Espera-se que os estudos nesta área criem conhecimento sobre a biologia destas síndromes, permitindo o desenho de medicamentos mais específicos e eficazes, e mais qualidade de vida para os milhões de pessoas que sofrem de enxaqueca, de epilepsia e de síndromes afins.

REFERÊNCIAS

1. ANDERMANN E e ANDERMANN FA (1987): Migraine–epilepsy relationships: epidemiological and genetic aspects. In: Andermann FA, Lugaresi E, editors. Migraine and epilepsy. Boston: Butterworth; p. 281–91
- BERNARD G e SHEVELL MI (2008): Channelopathies: A Review. *Pediatr Neurol*;38:73-85
2. ASADI-POOYA AA e HOJABRI K (2005): Risk factors for childhood epilepsy: a case-control study. *Epilepsy Behav*;6:203–06
3. BARROS J (2008): Enxaqueca Hemiplégica Familiar, Resumo de comunicação. *Momento das Cefaleias, Sinapse*, vol. 8, nº1, Maio
4. BEYDOUN A, SACKELLARES JC e SHU V (1997): Safety and efficacy of divalproex sodium monotherapy in partial epilepsy: a double-blind, concentration response design clinical trial. *Neurology* 48:182–188
5. BIGAL ME, LIPTON RB e COHEN J (2003): Epilepsy and migraine. *Epilepsy & Behavior* 4 S13–S24
6. BRANDES JL et al (2004): MIGR-002 Study Group. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *JAMA* 291:965–973
7. CHIN RF, NEVILLE BG e SCOTT RC (2004): A systematic review of the epidemiology of status epilepticus. *Eur J Neurol*;11:800–10
8. D’ANDREA G et al (1999): Effectiveness of lamotrigine in the prophylaxis of migraine with aura: an open pilot study. *Cephalalgia* 19:64–66
9. DE SIMONE R et al (2007): Migraine and epilepsy: clinical and pathophysiological relations. *Neurol Sci* 28:S150–S155
10. DEPREZ L et al (2008): Epilepsy as part of the phenotype associated with ATP1A2 mutations. *Epilepsia* 49, 500–508
- HAAN J et al (2008): Migraine and epilepsy: genetically linked? *Expert Rev. Neurother.* 8(9), 1307–1311
11. DRAKE ME, GREATHOUSE HI, ARMENTBRIGHT AD et al (2001): Levetiracetam for preventive treatment of migraine. *Cephalalgia* 21:373
12. DRAKE ME et al (2004): Openlabel zonisamide for refractory migraine. *Clin Neuropharmacol* 27:278–280
13. FAUGHT E et al (1996): Topiramate placebo controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 20-, 400-, and 600-mg daily dosages. *Neurology* 46:1684–1690

14. FERRIE CD, CARABALLO R, COVANIS A et al (2007): Autonomic status epilepticus in Panayiotopoulos Syndrome and other childhood and adult epilepsies: a consensus view. *Epilepsia*;48(6):1165–72 [Review]
15. FREITAG FG et al (2002): Migraine Study Group. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. *Neurology* 58:1652–1659
16. GAZULLA J e TINTORÉ M (2007): Canales de calcio dependientes de voltaje de tipo P/Q en neurología. *Neurología*;22(8):511-516
17. GHOFrani M, MAHVELATI F, TONEKABONI H (2007): Headache as sole manifestation in nonconvulsive status epilepticus. *J Child Neurol*;22(5):660–258
18. GOADSBY PJ: Pathophysiology of headache. In: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ, editors. *Wolff's headache and other head pain*. 7th ed. New York: Oxford University Press; 2001. p. 57-72
19. HAUT SR, BIGAL ME e LIPTON RB (2006): Chronic disorders with episodic manifestations: focus on epilepsy and migraine. *Lancet Neurol*. February ; 5(2): 148–157
20. HESDORFFER DC et al (2000): Major depression is a risk factor for seizures in older adults. *Ann Neurol*;47:246–49
21. KASPER et al: *Harrison Medicina Interna*, 16ª Edição, Volume II, McGraw Hill, 2006
22. KRAUS RL et al (1998): Familial hemiplegic migraine mutations change $\alpha 1A$ Ca^{2+} channel kinetics. *J Biol Chem*; 273: 5586–90
23. LIPTON RB et al (1994): Comorbidity of migraine: the connection between migraine and epilepsy. *Neurology*;44:28–32
24. LUDVIGSSON P et al (2006): Migraine with aura is a risk factor for unprovoked seizures in children. *Ann. Neurol*. 59, 210–213
25. LYNGBERG AC et al (2005): Incidence of primary headache: a Danish epidemiologic follow-up study. *Am J Epidemiol*;161:1066–73
26. MACHADO J, BARROS J e PALMEIRA M (2006): Enxaqueca: fisiopatogenia, clínica e tratamento. *Rev Port Clin Geral*; 22 : 461-470)
27. OTTMAN R e LIPTON RB (1994): Comorbidity of migraine and epilepsy. *Neurology*;44:2105–10
28. OTTMAN R e LIPTON RB (1996): Is the comorbidity of epilepsy and migraine due to a shared genetic susceptibility? *Neurology*;47:918–24
29. PACE BP (1998): JAMA 100 years ago: migraine and epilepsy. *JAMA*; 279:1126.
30. PARISI P et al (2007): A case with atypical childhood occipital epilepsy “Gastaut type”: an ictal migraine manifestation with a good response to intra-venous diazepam. *Epilepsia*;48(11): 2181–6

31. PARISI P et al (2008): Hypothesis on neurophysiopathological mechanisms linking epilepsy and headache. *Med Hypotheses*, doi:10.1016/j.mehy.2007.11.013
32. PEREIRA-MONTEIRO JM (1995): Cefaleias- estudo epidemiológico e clínico de uma população urbana, Porto
33. PIETROBON D (2007): Familial Hemiplegic Migraine, *Neurotherapeutics. The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* Vol. 4, 274–284, April
34. SANCHEZ DEL RIO M, ALVAREZ LINERA J (2004): Functional neuroimaging of headaches. *Lancet Neurol*;3(11):645–51
35. SAPER JR et al (2001): Efficacy of gabapentin in migraine prophylaxis. *Headache* 41:119–128
36. STEINLEIN OK (2004): Genetic mechanisms that underlie epilepsy. *Nat. Rev. Neurosci.* 5, 400–408
37. SYVERTSEN M et al (2007): Headaches add to the burden of epilepsy. *J Headache Pain* 8:224-230
38. THOMSEN LL, KIRCHMANN M e BJORNSSON A (2007): The genetic spectrum of a population-based sample of familial hemiplegic migraine. *Brain*, 130, 346–356
39. WESSMAN M, TERWINDT GM e KAUNISTO MA (2007): Migraine: a complex genetic disorder. *Lancet Neurol*; 6: 521–32
40. YAMANE LE, MONTENEGRO MA e GUERREIRO MM (2004): Comorbidity headache and epilepsy in childhood. *Neuropediatrics* 35:99–102
41. The International Classification of Headache Disorders 2nd Edition. *Cephalalgia*. 2004; (Suppl 1):1-160)