

D 2013

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

ENXAQUECA HEMISPLÉGICA E SÍNDROMES RELACIONADAS EM FAMÍLIAS PORTUGUESAS

JOSÉ FERNANDO DA ROCHA BARROS
TESE DE DOUTORAMENTO APRESENTADA
AO INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
DA UNIVERSIDADE DO PORTO EM
CIÊNCIAS MÉDICAS

Legislação e regulamentos aplicáveis ao Doutoramento em Ciências Médicas:

Decreto-Lei nº 74/2006, de 24 de março, com a redação dada pelos Decretos-Lei nº 107/2008 e 230/2009, de 25 de junho e 14 de setembro. Regulamento geral dos terceiros ciclos de estudos da Universidade do Porto, aprovado pelo despacho reitoral GR.05/11/2009, de 24 de novembro. Deliberação n.º 3218/2009 de 24 de novembro do Reitor da Universidade do Porto, publicada em Diário da República, 2.ª série, n.º 232 de 30 de novembro. Regulamento Específico do Doutoramento em Ciências Médicas aprovado da Comissão Coordenadora do Conselho Científico do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto, a 21 de abril de 2010.

A capa da tese obedece ao manual de imagem da Reitoria da Universidade do Porto.

JOSÉ FERNANDO DA ROCHA BARROS

ENXAQUECA HEMIPLÉGICA E SÍNDROMES RELACIONADAS EM FAMÍLIAS PORTUGUESAS

Tese de Candidatura ao grau de Doutor em
Ciências Médicas, submetida ao Instituto de
Ciências Biomédicas Abel Salazar
da Universidade do Porto.

Orientador:

Doutor José Maria Pereira Monteiro
Professor Auxiliar Convidado com Agregação,
Regente da disciplina de Clínica Neurológica/
Neurocirurgia,
Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar,
Universidade do Porto.

Coorientadora:

Doutora Maria Paula Mourão do Amaral Coutinho
Neurologista,
Centro de Genética Preditiva e Preventiva,
Instituto de Biologia Molecular e Celular,
Universidade do Porto.

À minha mãe.

À memória do meu pai.

Índice

Publicações	10
Acrónimos, siglas e símbolos	13
Resumo	15
Abstract	17
CAPÍTULO I Introdução	21
1. Prefácio	21
2. Revisão do conhecimento	22
2.1. Enxaqueca.....	22
Definição e clínica.....	22
Fisiopatogenia	23
Suscetibilidade genética.....	24
2.2. Enxaqueca Hemiplégica Familiar.....	26
Definição, classificação e nomenclatura	26
História.....	26
Epidemiologia	27
Clínica	27
Fatores precipitantes	31
Genética	31
Genes, fenótipos e correlações	32
Esporádicos	34
Fisiopatologia	35
Diagnóstico e diagnóstico diferencial.....	36
Tratamento e orientação	38
3. Fragilidades, contradições e áreas de incerteza	40
4. Objetivos.....	44
CAPÍTULO II Doentes, famílias e métodos	47
CAPÍTULO III Resultados	51
1. Enxaqueca hemiplégica familiar tipo 1	51
Artigo 1. The prevalence of familial hemiplegic migraine with cerebellar ataxia and spinocerebellar ataxia type 6 in Portugal	

Artigo 2. Cerebellar ataxia, hemiplegic migraine, and related phenotypes due to a CACNA1A missense mutation: 12-year follow-up of a large Portuguese family.	
Artigo 3. Phenotypes of spinocerebellar ataxia type 6 and familial hemiplegic migraine caused by a unique CACNA1A missense mutation in patients from a large family	
Artigo 4. A novel R1347Q mutation in the predicted voltage sensor segment of the P/Q-type calcium-channel alpha-subunit in a family with progressive cerebellar ataxia and hemiplegic migraine	
2. Enxaqueca hemiplégica familiar tipo 2.....	87
Artigo 5. Psychotic aura symptoms in familial hemiplegic migraine type 2 (ATP1A2)	
Artigo 6. Nova mutação recorrente no gene ATP1A2 numa família portuguesa com enxaqueca hemiplégica familiar tipo 2.	
3. Enxaqueca hemiplégica familiar tipo 3.....	105
Artigo 7. Familial hemiplegic migraine due to L263V SCN1A mutation: discordance for epilepsy between two kindred from Douro valley.	
4. Fronteiras da enxaqueca hemiplégica familiar	123
Artigo 8. Monozygotic twin sisters discordant for familial hemiplegic migraine.	
Artigo 9. Migraine-Induced epistaxis and sporadic hemiplegic migraine. Unusual features in the same patient	
Artigo 10. Sporadic hemiplegic migraine with normal imaging as the initial manifestation of CADASIL	
CAPÍTULO IV Discussão	151
Prevalência	151
Idade de início.....	151
Género	153
Fenótipos	154
Cefaleias	157
Incongruências	157
Precipitantes	158
Penetrância	159
Antecipação	159
Heritabilidade e ambiente.....	159
Crítica dos critérios de diagnóstico.....	161
Vantagens do seguimento clínico	163

CAPÍTULO V Conclusões	167
1. Prevalência da FHM com ataxia em Portugal	167
2. Idade de início.....	167
3. Relação entre géneros	167
4. Espectro fenotípico e sua relação com os genótipos.....	167
5. Cefaleias	168
6. Incongruências das relações de lateralidade topográfica	168
7. Fatores precipitantes dos episódios.....	168
8. Penetrância e antecipação	169
9. Progressos em genética molecular	169
10. Heritabilidade e ambiente na formação dos fenótipos	169
11. Consistência e adequação dos critérios de diagnóstico.....	169
12. Observações pontuais e seguimento a longo prazo	170
Posfácio.....	171
 CAPÍTULO VI Bibliografia	 177
 Agradecimentos	 201

Publicações

Na dissertação foram incorporados resultados de artigos publicados e de manuscritos candidatos a publicação. Ordenam-se em ordem cronológica descendente:

Barros J, Ruano L, Domingos J, Tuna A, Damásio J, Alonso I, Silveira I, Sequeiros J, Coutinho P. **The prevalence of familial hemiplegic migraine with cerebellar ataxia and spinocerebellar ataxia type 6 in Portugal**. Em preparação.

Barros J, Ferreira A, Brandão AF, Lemos C, Correia F, Damásio J, Tuna A, Sequeiros J, Coutinho P, Alonso I, Pereira-Monteiro J. **Familial hemiplegic migraine due to L263V SCN1A mutation: discordance for epilepsy between two kindred from Douro valley**. Em preparação.

Barros J, Barreto R, Brandão AF, Domingos J, Damásio J, Ramos C, Lemos C, Sequeiros J, Alonso I, Pereira-Monteiro J. **Monozygotic twin sisters discordant for familial hemiplegic migraine**. Em preparação.

Coutinho P, Ruano L, Loureiro, JL, Cruz VT, Barros J, Tuna A, Barbot C, Guimarães J, Alonso I, Silveira I, Sequeiros J, Neves JM, Serrano P, Silva MC. **Hereditary ataxia and spastic paraplegia in Portugal: a population-based prevalence study**. JAMA Neurology 2013;70(4):481-487. doi:10.1001/jamaneurol.2013.1956.

Barros J, Damásio J, Tuna A, Alves I, Silveira I, Pereira-Monteiro J, Sequeiros J, Alonso I, Sousa A, Coutinho P. **Cerebellar ataxia, hemiplegic migraine, and related phenotypes due to a CACNA1A missense mutation: 12-year follow-up of a large Portuguese family**. JAMA Neurology. 2013;70(2):235-240. doi:10.1001/jamaneurol.2013.591.

Barros J; Damásio J; Tuna A; Pereira-Monteiro J. **Migraine-Induced Epistaxis and Sporadic Hemiplegic Migraine: Unusual Features in the Same Patient**. Case Reports in Neurology 2012;4:116-119. doi:10.1159/000339824.

Monteiro C, Barros J, Taipa R, Pereira-Monteiro J. **Sporadic hemiplegic migraine with normal imaging as the initial manifestation of CADASIL**. Cephalalgia 2012;32(3):255-7. doi: 10.1177/0333102411434809.

Barros J, Mendes A, Matos I, Pereira-Monteiro J. **Psychotic aura symptoms in familial hemiplegic migraine type 2 (ATP1A2)**. Journal of Headache and Pain 2012;13(7):581-5. doi: 10.1007/s10194-012-0462-5

Castro MJ, Stam AH, Lemos C, de Vries B, Vanmolkot KR, Barros J, Terwindt GM, Frants RR, Sequeiros J, Ferrari MD, Pereira-Monteiro JM, van den Maagdenberg AM. **First mutation in the voltage-gated Nav1.1 subunit gene SCN1A with cooccurring familial hemiplegic migraine and epilepsy**. Cephalalgia 2009; 29, 08-13. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01721.x.

Castro MJ, Nunes B, de Vries B, Lemos C, Vanmolkot KR, van den Heuvel JJ, Temudo T, Barros J, Sequeiros J, Frants RR, Koenderink JB, Pereira-Monteiro JM, van den Maagdenberg AM. **Two novel functional mutations in the Na⁺,K⁺-ATPase alpha2-subunit ATP1A2 gene in patients with familial hemiplegic migraine and associated neurological phenotypes**. Clinical Genetics 2008;73,37-43. doi: 10.1111/j.1399-0004.2007.00918.x.

Castro MJ, Stam AH, Lemos C, Barros J, Gouveia RG, Martins IP, Koenderink JB, Vanmolkot KR, Mendes AP, Frants RR, Ferrari MD, Sequeiros J, Pereira-Monteiro JM, van den Maagdenberg AM. **Recurrent ATP1A2 mutations in Portuguese families with familial hemiplegic migraine**. Journal of Human Genetics 2007; 52(12):990-8. doi: 10.1007/s 10038-007-0205-7

Castro MJ, Barros J, Lemos C, Mendes A, Vanmolkot K, Frants R, Sequeiros J, Pereira-Monteiro J, van den Maagdenberg AM. **Nova mutação recorrente no gene ATP1A2 numa família portuguesa com enxaqueca hemiplégica familiar tipo 2**. Sinapse 2006; 6(2): 4-10.

Alonso I, Barros J, Tuna A, Seixas A, Coutinho P, Sequeiros J, Silveira I. **A novel R1347Q mutation in the predicted voltage sensor segment of the P/Q-type calcium-channel alpha-subunit in a family with progressive cerebellar ataxia**

and hemiplegic migraine. Clinical Genetics 2004 Jan;65(1):70-2.
doi: 10.1111/j.2004.00187.x

Alonso I, Barros J, Tuna A, Coelho J, Sequeiros J, Silveira I, Coutinho P.
Phenotypes of spinocerebellar ataxia type 6 and familial hemiplegic migraine caused by a unique CACNA1A missense mutation in patients from a large family. Archives of Neurology 2003;60(4):610-4 doi:10.1001/archneur.60.4.610.

Coutinho P, Barros J, Costa Silva C. **Rastreio de Ataxias Hereditárias: um projeto em curso na região norte.** EntreTanto (revista da Administração Regional de Saúde do Norte) 1997;6:23-25.

Acrónimos, siglas e símbolos

ADCA	Ataxia cerebelosa autossômica dominante
AHC	Hemiplegia alternante da infância
AVC	Acidente vascular cerebral
AIT	Acidente isquêmico transitório
ATP	Trifosfato de adenosina
<i>ATP1A2</i>	Gene que codifica a subunidade α_2 da sódio/potássio ATPase
<i>ATP1A3</i>	Gene que codifica a subunidade α_3 da sódio/potássio ATPase
ATPase	Enzimas que catalisam a desfosforilação do ATP
BDNF	Fator neurotrófico derivado do cérebro
BioFIG	Center for Biodiversity, Functional & Integrative Genomics
BM	Enxaqueca basilar
<i>CACNA1A</i>	Gene que codifica a subunidade α -1a do canal de cálcio neuronal dependente da voltagem $\text{Ca}_v2.1$ (ou de tipo P/Q)
CADASIL	Arteriopatia cerebral autossômica dominante com enfartes subcorticais e leucoencefalopatia
Ca^{2+}	Cálcio
CAG	Trinucleotídeo citosina-adenina-guanina
CGPP	Centro de Genética Preditiva e Preventiva, IBMC, UP
CGRP	Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina
CHP	Centro Hospitalar do Porto
CSD	Depressão cortical alastrante
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EA-2	Ataxia episódica tipo 2
FCT	Fundação para a Ciência e Tecnologia
FHM	Enxaqueca hemiplérgica familiar
FHM-1	Enxaqueca hemiplérgica familiar tipo 1 (gene <i>CACNA1A</i>)
FHM-2	Enxaqueca hemiplérgica familiar tipo 2 (gene <i>ATP1A2</i>)
FHM-3	Enxaqueca hemiplérgica familiar tipo 3 (gene <i>SCN1A</i>)
FHM-4	Enxaqueca hemiplérgica familiar tipo 4 (gene <i>PRRT2</i>)
GWAS	Estudo de associação pan-genómico
HaNDL	Síndrome de cefaleias e défices neurológicos transitórios com linfocitose no líquido céfalo-raquidiano
HSA	Hospital de Santo António
IBMC	Instituto de Biologia Molecular e Celular, UP
ICBAS	Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, UP
ICD-11	Classificação Internacional de Doenças (11ª revisão)
ICHD-2	Classificação Internacional de Cefaleias (2ª edição)
ICHD-3 beta	Classificação Internacional de Cefaleias (3ª edição)
IHS	Sociedade Internacional de Cefaleias
K^+	Potássio
MoA	Enxaqueca sem aura
MLPA	Amplificação de sondas dependente de ligação
MELAS	Síndrome mitocondrial com miopatia, encefalopatia, acidose

	láctica e pseudo-enfartes cerebrais
MTHFR	Metilenotetrahidrofolato redutase
MUMS	Enxaqueca com sintomas motores unilaterais
Na ⁺	Sódio
MA	Enxaqueca com aura
MWA	Enxaqueca com aura
Na ⁺ ,K ⁺ -ATPase	Enzima sódio/potássio ATPase
Na _v 1.1	Canal de sódio controlado por voltagem de subunidade alfa
NO	Óxido nítrico
<i>NOTCH3</i>	Gene associado à CADASIL
OMIM	Catálogo online de genes humanos e doenças genéticas
OMS	Organização Mundial de Saúde
<i>PRRT2</i>	Gene da proteína transmembranar rica em prolina
RM	Ressonância magnética
SCA	Ataxia espinocerebelosa
<i>SCN1A</i>	Gene que codifica a subunidade α_1 de canal de sódio neuronal dependente da voltagem Na _v 1.1
SHM	Enxaqueca hemiplégica esporádica
SPC	Sociedade Portuguesa de Cefaleias
SPN	Sociedade Portuguesa de Neurologia
TFND	Sintomas neurológicos focais transitórios
UnIGENE	Unidade de Investigação Genética e Epidemiológica em Doenças Neurológicas, IBMC, UP
UP	Universidade do Porto
YLD	Anos vividos com incapacidade

Nomenclatura das mutações

Exemplo: mutação R583Q

R	583	Q
Arginina (aminoácido original)	Codão	Glutamina (aminoácido mutado)

Símbolos dos aminoácidos:

C	Cisteína	K	Lisina	R	Arginina
D	Aspartato	L	Leucina	S	Serina
E	Glutamato	M	Metionina	T	Treonina
F	Fenilalanina	N	Asparagina	V	Valina
G	Glicina	P	Prolina	W	Triptofano
H	Histidina	Q	Glutamina	Y	Tirosina
I	Isoleucina				

Resumo

A enxaqueca hemiplégica familiar (FHM) é uma forma rara, autossômica dominante, de enxaqueca com aura. Os critérios de diagnóstico exigem que a aura inclua um déficit motor e pelo menos outro sintoma neurológico transitório, e que episódios idênticos ocorram pelo menos num familiar. A FHM tem um fenótipo extremamente variável, que pode incluir episódios neurológicos (coma, convulsões e outros) e sintomas permanentes (ataxia cerebelosa, atraso cognitivo). O traumatismo craniano banal é um fator precipitante frequente. Três tipos de enxaqueca hemiplégica familiar (FHM-1, FHM-2, FHM-3) têm sido associados a mutações em genes (*CACNA1A*, *ATP1A2* e *SCN1A*) que codificam para proteínas envolvidas na excitabilidade neuronal.

O nosso conhecimento sobre FHM tem fragilidades no que respeita a epidemiologia, espectro fenotípico, relação com o genótipo, enviesamentos de seleção e de memória. Ademais, há contradições em relação ao predomínio de género, duração dos episódios, incongruências semiológicas, prevalência da ataxia, fronteiras clínicas. Finalmente permanecem áreas de incerteza em temas como heritabilidade, penetrância, antecipação, significado dos esporádicos, novos genes e mutações, e adequação dos critérios de diagnóstico.

O objetivo geral do trabalho foi o desenvolvimento de uma parte do material clínico e genético acumulado, procurando consolidar o conhecimento e contribuir para a discussão dos aspetos frágeis, contraditórios ou incertos.

Os doentes e famílias tiveram proveniências na Consulta de Cefaleias do Hospital de Santo António e no Rastreio de Ataxias Hereditárias em Portugal. Os estudos genéticos foram realizados no Instituto de Biologia Molecular e Celular. A maioria das famílias incluídas foi seguida durante longos períodos. Os resultados estão em forma de dez artigos científicos que foram publicados, ou que estão a ser preparados. Estes trabalhos apresentam dados epidemiológicos decorrentes do rastreio de ataxias hereditárias, estudos clínicos e genéticos de famílias portuguesas com enxaqueca hemiplégica e doentes com síndromes relacionadas. Em Portugal e na Dinamarca, a FHM com ataxia cerebelosa é raríssima, com muitos doentes monossintomáticos (atáxicos), sem paroxismos. Por isso, as mutações no gene *CACNA1A* deverão ser consideradas nos doentes com ataxia cerebelosa pura criptogénica. Os sintomas da FHM surgem na infância, mas as idades de início dos sintomas dum fenótipo complexo são tendencialmente divergentes. Na FHM-1 a heterogeneidade de idade início foi enorme.

Os sintomas da FHM surgem na infância, mas as idades de início dos diferentes sintomas dum fenótipo complexo são tendencialmente divergentes. Na FHM-1 a heterogeneidade de idade início foi enorme, à semelhança da sua diversidade fenotípica. Não há predomínio de género em estudos sistemáticos e prolongados em grandes famílias com FHM.

O estudo das famílias portuguesas ajudou a melhorar a definição fenotípica da FHM, através da confirmação de aspetos particulares de descrições anteriores ou de detalhes inéditos. A articulação com a investigação molecular permitiu-nos a descrição original das duas mutações (R1347Q no gene *CACNA1A* e L263V no gene *SCN1A*) e a confirmação da natureza patológica de outras duas (R583Q no gene *CACNA1A* e M731T no gene *ATP1A2*).

Em cada uma das famílias houve particularidades. Nas duas famílias FHM-1 a ataxia cerebelosa foi um fenótipo mais frequente do que a aura motora. Na FHM-2 encontramos sintomatologia psicótica incorporada na aura. Numa das FHM-3, enxaqueca e epilepsia, em coocorrência independente, segregaram com a mutação, mas noutra família com o mesmo genótipo nenhum doente teve crises epiléticas. Na família, com diversas formas de enxaqueca e sem mutação conhecida, encontramos divergência entre gémeas monozigóticas e auras neuropsicológicas raras. Houve casos de auras motoras exclusivamente cruais e de CADASIL a satisfazer critérios da enxaqueca hemiplégica esporádica.

Algumas características foram partilhadas por mais do que uma família. As incongruências de lateralidade topográficas de auras e cefaleias sugerem um atingimento encefálico assimétrico, desigual e eletivo, porém bilateral. Traumatismo craniano banal foi um fator precipitante comum de paroxismos. A penetrância foi modesta para a aura motora, mas completa se aceitarmos quaisquer combinações sindromáticas. Os doentes destas famílias apresentaram muitas divergências fenotípicas, apesar da partilha genética e ambiental. A heritabilidade, os fatores endógenos e o ambiente terão contribuições relativas na formação dos fenótipos, para já difíceis de medir e sistematizar.

Os critérios de diagnóstico da *International Headache Society* para a FHM não se adequam à diversidade e plasticidade da FHM. A ataxia cerebelosa e sintomas complexos deveriam aceitar-se como critérios, em equidade com as parestias. A expressão *enxaqueca hemiplégica* não deverá ler-se de forma literal.

Os indivíduos suspeitos de FHM deverão ser observados, por mais do que um neurologista e em tempos diferentes. Recomenda-se também a observação clínica de longo prazo.

Abstract

Familial hemiplegic migraine (FHM) is a rare autosomal dominant form of migraine with aura. Diagnostic criteria require the presence of a reversible motor deficit associated with at least one other transient neurological symptom, and identical episodes in at least one relative. FHM has a remarkably variable phenotype, which may include neurological episodes (coma, seizures or others) and permanent symptoms (cerebellar ataxia, cognitive decline). Minor head trauma is frequently reported as a trigger. Three types of familial hemiplegic migraine (FHM-1, FHM-2 and FHM-3) have been associated with mutations in genes encoding proteins involved in neuronal excitability, *CACNA1A*, *ATP1A2* and *SCN1A*.

Our understanding of FHM is limited with regard to the epidemiology, phenotypic spectrum, genotype-phenotype relationships and selection and memory biases. Furthermore, there is contradicting evidence regarding gender predominance, the duration of episodes, semiologic incongruities, prevalence of ataxia and migraine boundaries. Finally, areas of uncertainty remain to be addressed, including questions related to heritability, penetrance, anticipation, sporadic patients, new genes and mutations and the reliability of the diagnostic criteria.

This project was designed to provide an analysis of the clinical and genetic data collected this far. An effort was done to consolidate knowledge and contribute to the discussion of weak, contradictory or unreliable findings. Patients and families included were selected from the Headache Outpatient Clinic, Hospital de Santo António and the Survey of Hereditary Ataxias in Portugal. Genetic studies were done at Instituto de Biologia Molecular e Celular, Universidade do Porto. Most of these families were followed up for a long period of time.

We discuss ten scientific papers that have been published or are in process of publication. Some papers present epidemiological data from the survey of hereditary ataxia, others are new genetic and clinical studies of Portuguese families with hemiplegic migraine and patients with related disorders.

In Portugal and Denmark, FHM with cerebellar ataxia is extremely rare, with many patients being monosymptomatic (ataxic), without paroxysms. Therefore mutations in *CACNA1A* gene should be considered in patients with cryptogenic pure cerebellar ataxia. FHM symptoms often arise during childhood, but the age-of-onset of the different symptoms of a complex phenotype tends to be

divergent. FHM-1 presents extreme variation in age-of-onset and considerable phenotypic diversity. No predominance of gender has been reported in systematic and prolonged studies in large families.

Studies of Portuguese families have helped to define the phenotype by confirming previous reports or providing previously unreported details. Molecular investigations have allowed for the description of two original mutations (R1347Q in the *CACNA1A* gene and L263V in the *SCN1A* gene) and confirmation of the pathogenicity of two other (R583Q in the *CACNA1A* gene and the M731T in the *ATP1A2* gene).

All of the studied families exhibited unique features. In FHM-1, the cerebellar ataxia phenotype was more frequent than motor aura. In FHM-2, we found psychotic symptoms associated with aura. In FHM-3, migraine and epilepsy symptoms occur together and have segregated with the mutation, but in one other family with the same genotype, none of the patients had seizures. In a family with several forms of migraine but without any known mutation, we found differences among monozygotic twins with rare neuropsychological auras. There have been single cases of solely crural motor aura and CADASIL that meet the diagnostic criteria for sporadic hemiplegic migraine.

Some traits are shared by more than one family. Inconsistencies in the laterality of aura and headache suggest an asymmetric, uneven and elective, though bilateral, brain involvement. Trivial head trauma was a frequent precipitating factor of paroxysms. Penetrance of motor aura was low but complete if we accept any syndromic combination. Patients showed many phenotypic differences, despite sharing genetic and environmental influences. Heritability, as well as endogenous and environmental factors contributed to the genesis of phenotypes. Notwithstanding, for the time being, these factors are difficult to measure and systematise.

The International Headache Society diagnostic criteria are not well suited for the diversity and plasticity of FHM. Cerebellar ataxia and complex paroxysmal symptoms should be accepted as diagnostic criteria, equivalent to motor aura. The term *hemiplegic migraine* should not be interpreted literally.

Individuals suspected of having FHM should be observed by more than one neurologist at different times. We also recommend long-term clinical observation.

CAPÍTULO I

Introdução

CAPÍTULO II

Doentes, famílias e métodos

CAPÍTULO III

Resultados

CAPÍTULO IV

Discussão

CAPÍTULO V

Conclusões

CAPÍTULO VI

Bibliografia

| CAPÍTULO I

Introdução

1. Prefácio

A importância da história familiar na enxaqueca é bem conhecida, podendo dever-se a fatores genéticos e epigenéticos, mas também ao ambiente, à educação e ao meio cultural. A investigação em enxaqueca hemiplégica familiar foi o maior impulso de sempre no conhecimento da hereditariedade em cefaleias. Interessei-me especialmente pela enxaqueca hemiplégica familiar por circunstâncias e acasos.

Trabalho há mais de vinte anos com o Prof. Pereira Monteiro e a enxaqueca foi sempre o nosso principal interesse clínico, formativo e de investigação.

Conheci o trabalho pioneiro do grupo da Prof. Marie-Germaine Bousser em enxaqueca hemiplégica familiar e CADASIL, durante um estágio no Hôpital de Saint-Antoine (Paris). Não tive a perceção imediata da importância futura do que via, nesse decisivo ano de 1995. No entanto, percebi logo que ali era o trabalho clínico bem feito que tracionava a investigação genética.

Regressado, participei no rastreio de ataxias hereditárias em Portugal, um projeto de longa duração coordenado pela Prof. Paula Coutinho. Em trabalho de campo, observamos quatro doentes trazidos pelo desequilíbrio, mas com outras histórias para contar. Nos meses e anos seguintes, fomos compondo a maior e mais variada árvore de uma família com enxaqueca hemiplégica familiar, com doentes espalhados por diversos países. A sua descrição clínica e genética despertou interesse e foram-nos aparecendo novas famílias.

Desde 2003, o Centro de Estudos de Cefaleias tem desenvolvido trabalhos também em formas comuns de enxaqueca, com ênfase em fatores de suscetibilidade.

As equipas da UnIGENE e do CGPP do Instituto de Biologia Molecular e Celular da Universidade do Porto estiveram connosco em todos os trabalhos, sob a coordenação do Prof. Jorge Sequeiros.

A epidemiologia da enxaqueca hemiplégica familiar continua desconhecida e as descrições clínicas mantêm muitos pontos fracos. A sorte de ter trabalhado nestas encruzilhadas deu-me a obrigação de tentar melhorar a definição clínica da doença. E isso tem sido um gosto, a tender mesmo para o deslumbramento.

2. Revisão do conhecimento

2.1. Enxaqueca

Definição e clínica

A enxaqueca é uma doença crônica paroxística, definida por cefaleias hemicranianas, pulsáteis, intensas, exacerbadas por esforços físicos, acompanhadas por náuseas, vômitos e fonofotofobia, com duração entre quatro horas e três dias.¹ Os conhecimentos sobre enxaqueca estão documentados desde a antiguidade,² tendo tido uma expansão notável nas últimas décadas.^{3,4}

A enxaqueca afeta 15% dos adultos,⁵⁻⁷ sendo a prevalência inferior a 10% na infância, aumentando na adolescência e juventude, e atingindo o pico aos 40 anos (20% das mulheres e 10% dos homens).^{7,8} Em 2012, a Organização Mundial de Saúde incluiu a enxaqueca entre as sete doenças que mais contribuem para os anos vividos com incapacidade (YLD) pela população mundial.^{5,9}

Algumas pessoas (4,4% de todos os adultos e 1,6% das crianças)⁷ apresentam enxaqueca com aura (MWA), caracterizada por sintomas neurológicos transitórios focais, totalmente reversíveis, localizáveis ao córtex ou ao tronco cerebral.¹⁰ A maioria tem sintomas visuais, sensitivos ou afasia (enxaqueca com aura típica); raros apresentam manifestações bi-hemisféricas ou do tronco cerebral (enxaqueca basilar) ou sintomas motores (enxaqueca hemiplégica).¹ Cada um dos sintomas alastra gradualmente, em 5 a 20 minutos. Convencionou-se que a aura dura menos de uma hora,¹ mas pode permanecer mais tempo.¹¹

Os critérios de diagnóstico das diversas formas de enxaqueca integram a 2ª edição da classificação internacional de cefaleias (*ICHD-2*). Os textos integrais estão livremente acessíveis em <http://ihs-classification.org/en/> (inglês) e em <http://spneurologia.com/> (português).

Os tipos de enxaqueca foram definidos por critérios focados nas cefaleias, nos sintomas acompanhantes e na aura. Os critérios são pouco sensíveis às variedades clínicas, às singularidades individuais e à caprichosa evolução ao longo da vida.⁸ Emerge atualmente um grande interesse pelos sintomas premonitórios,¹² pelas dificuldades cognitivas, laborais ou sociais subsequentes à cefaleia¹³ e pela alodinia (dor inesperada despertada por estimulação tátil ou movimentos cefálicos).^{14,15} Indivíduos com alodinia têm um limiar desencadeante reduzido e uma resposta exacerbada a fatores precipitantes.¹⁶ A sequência

clássica de fases (pródromos, aura, cefaleias e pós-dromos) tem evoluído para uma perspectiva dinâmica marcada por sintomas concomitantes ou alternados, totalmente ou em parte.¹⁷

Fisiopatogenia

A enxaqueca é uma doença neuronal^{4,18} assente numa suscetibilidade genética complexa.¹⁹⁻²¹ O estado de hiperexcitabilidade cerebral tornará alguns indivíduos propensos à ocorrência de crises.^{22,23} No entanto, não há sintomas entre os episódios, sugerindo mecanismos biológicos periódicos. Sabemos que outras doenças paroxísticas, sensíveis a fatores precipitantes, devem-se a alterações iónicas^{24,25} e que leves alterações nos canais induzem desequilíbrios importantes nos níveis de excitabilidade neuronal²⁶ e glial.^{27,28} Assim, a enxaqueca é uma verosímil canalopatia neuronal.

A fisiopatologia das crises assenta na depressão cortical alastrante (que explica a aura) e na inflamação neurogénica do sistema trigémino-vascular (que explica as cefaleias). Além destes conceitos principais, há dados sugestivos da ignição das crises no tronco cerebral, sendo a informação aí gerada modulada ao longo da formação reticular.^{28,29} As conexões entre os três mecanismos são ainda modestamente compreendidas.

Depressão cortical alastrante

A depressão cortical alastrante (CSD) é aceite como o mecanismo neuronal das auras.³⁰ Em 1873 Liveing descreveu a progressão lenta dos sintomas da aura da enxaqueca.³¹ Em 1941 Lashley desenhou as suas próprias auras visuais e calculou a velocidade de processamento do córtex occipital em 3mm/minutos.⁴ Três anos mais tarde, Leão descreveu a depressão cortical alastrante,⁴ uma onda de despolarização que se propaga no córtex cerebral à velocidade de 3 a 6 mm/minuto, induzindo uma interrupção transitória da atividade neuronal. Este fenómeno experimental não depende das estruturas vasculares. Em 1981 Olesen documentou a hipoperfusão alastrante durante a aura, paralela e comparável à depressão cortical alastrante.^{32,33} Esta redução do fluxo sanguíneo cerebral tem início occipital e progressão anterior, lenta, por contiguidade, desrespeitando as fronteiras dos territórios vasculares e tendendo a poupar as áreas motoras.^{4,32,33} A hipoperfusão traduz uma disfunção metabólica neuronal responsável pelos sintomas da aura. O início occipital e o predomínio de auras visuais explicam-se pela suscetibilidade particular das células gliais do córtex occipital. O

desenvolvimento da depressão cortical alastrante em encéfalos suscetíveis pode ser favorecido (genes, estrogénios) ou frenado (androgénios, fármacos profiláticos).³⁴

Inflamação neurogénica trigémino-vascular

São poucas as estruturas intracranianas capazes de gerar sinais nociceptivos (nervos, vasos meníngeos e da base do crânio). Provavelmente as cefaleias serão geradas a partir da inflamação das paredes dos vasos. A enervação nociceptiva dos vasos meníngeos é garantida pelo sistema trigémino-cervical, composto por fibras do ramo oftálmico do nervo trigémio e da raiz de C2. As terminações trigeminais perivascularas serão ativadas, de modo ainda algo enigmático, levando à libertação de neuropeptídeos vasoativos, culminado numa cascata algógena: extravasamento de proteínas plasmáticas, desgranulação mastocitária, vasodilatação, libertação de citocinas e outros mediadores pró-inflamatórios. Os estímulos nociceptivos são transmitidos ao núcleo no nervo trigémio, ao tálamo e ao córtex cerebral. Ao nível do tronco cerebral, o trigémio ativa fibras parassimpáticas destinadas a vasos meníngeos, que libertam substâncias vasodilatadoras, mantendo a inflamação peri-vascular.³⁵ Demonstrou-se em modelos animais que a CSD pode desencadear a cascata da inflamação neurogénica,³⁶ mas esta hipótese é controversa em humanos.^{37,38}

Suscetibilidade genética

A enxaqueca é uma doença genética com modulação ambiental.^{20,39,40} Metade dos indivíduos com enxaqueca têm um familiar direto afetado.⁴¹ Em estudos populacionais, demonstrou-se um risco triplo de enxaqueca em familiares de probandos,⁴² sendo superior na MWA.^{43,44} Por análise de segregação não se encontrou uma hereditariedade mendeliana para as formas comuns,⁴⁵ mas o padrão de transmissão pode ser camuflado pela baixa penetrância e pela variabilidade.

A taxa de concordância de enxaqueca em pares de gémeos monozigóticos é alta,^{46,47} provavelmente dupla da encontrada em dizigóticos.^{48,49} Na população geral os fatores genéticos e ambientais têm influência idêntica;⁴⁷ uma meta-análise confirmou que a heritabilidade da enxaqueca é de 50%.⁵⁰ Em contracorrente, um estudo não encontrou diferenças entre gémeos separados, desvalorizando a influência ambiental a favor da genética.⁵¹

Os estudos são dificultados pela coexistência de diferentes formas de enxaqueca.²³ Enxaqueca sem aura e enxaqueca com aura serão os extremos de uma doença ou entidades distintas? A coexistência de ambas é igual⁵²⁻⁵⁴ à que se esperaria do produto da sua ocorrência separada, sugerindo que sejam entidades diferentes. Contudo, num estudo a coexistência foi superior ao esperado²³ e a coocorrência acompanhou-se de sintomas mais complexos.⁵⁵ Um trabalho em gémeos australianos, estratificando os sintomas em três classes de complexidade, sugeriu que são entidades da mesma natureza,⁵⁶ os resultados foram replicados em gémeos holandeses.⁵⁷ Identificou-se um *locus* no cromossoma 4q para as duas formas de enxaqueca,^{58,59} podendo tratar-se de um gene unificador ou apenas de dois genes vizinhos. Será provavelmente prudente tratar os dados separadamente nos estudos genéticos sobre as duas formas de enxaqueca.¹⁹

Nos últimos dois anos, os estudos de associação pan-genómica (GWAS) permitiram a identificação de *loci* de suscetibilidade em formas comuns de enxaqueca, abrindo perspetivas de desenvolvimento inteiramente novas⁴¹.

A forma monogénica como modelo

Um meio de desvendar os mecanismos moleculares e descobrir genes em doenças de hereditariedade complexa é estudar os subtipos monogénicos da mesma doença.²¹ A genética da enxaqueca adquiriu dimensão nas últimas décadas, através do estudo da enxaqueca hemiplégica familiar (FHM), uma forma monogénica, modelo das formas comuns.⁶⁰ Muitos centros de estudos de genética da enxaqueca desenvolvem trabalho nas formas comuns, mas dedicam uma linha de investigação específica à FHM. No Porto temos investigado as formas comuns de enxaqueca, com ênfase nos fatores de suscetibilidade,⁶¹⁻⁶⁶ e principalmente os aspetos clínicos e genéticos da forma monogénica, a que respeita esta dissertação.⁶⁷⁻⁷⁵

2.2. Enxaqueca Hemiplégica Familiar

Definição, classificação e nomenclatura

A enxaqueca hemiplégica familiar (FHM) é uma variedade de enxaqueca com aura (MWA), de transmissão autossômica dominante, com grande heterogeneidade semiológica e genética. A FHM tem muitas características comuns à MWA, apresentando como particularidades a incorporação de algum grau de paresia na aura e um familiar, em 1º grau ou em 2º grau, com fenótipo idêntico. A aura deverá incluir pelo menos mais um sintoma neurológico focal transitório (visual, sensitivo ou afasia), de instalação gradual e duração até 24 horas. A cefaleia terá características idênticas às da enxaqueca sem aura (MoA), iniciando-se nos primeiros 60 minutos da crise. A história, o exame físico e neurológico deverão excluir a hipótese de etiologia estrutural, podendo excepcionalmente recorrer-se a exames complementares.¹

A semiologia neurológica específica da FHM pode sistematizar-se em três grupos: aura pura, clássica; episódios complexos, destacando-se o coma e as convulsões; síndromes neurológicas permanentes, como a ataxia cerebelosa e o atraso mental.

Foram descritos três tipos de FHM (FHM-1, FHM-2 e FHM-3), associados a mutações nos genes *CACNA1A*,⁷⁶ *ATP1A2*⁷⁷ e *SCN1A*.⁷⁸ Recentemente, mutações no gene da proteína *PRRT2* foram identificadas como causas de síndromes paroxísticas complexas, incluindo FHM.⁷⁹⁻⁸¹ No entanto, não se encontraram genes mutados na maioria dos doentes com FHM.^{80,82} As relações genótipo-fenótipo são débeis, embora haja algumas mutações com comportamento previsível.⁸³

História

O conhecimento clínico e genético da enxaqueca hemiplégica é recente. Até ao final de 2012 foram indexados na base *Pubmed*TM 349 artigos com a expressão *hemiplegic migraine* incorporada no título, sendo 66% já no século XXI, representando mais de 3% do total de publicações sobre enxaqueca.

Há 140 anos Liveing fez a descrição inaugural da enxaqueca hemiplégica e a primeira família foi apresentada por Clarke em 1910.^{31,84} Nenhum outro artigo foi publicado até 1953. Nesse ano, Whitty descreveu um caso de enxaqueca com aura motora e alterações da vigília prolongadas.^{85,86} Nas décadas seguintes deu-se relevo a sintomas neurológicos permanentes na FHM.^{87,88} Em 1985 foi descrita ataxia e atrofia cerebelosa numa família com paroxismos complexos e coma.⁸⁹

Meses depois despertou-se para a importância do traumatismo craniano banal como fator precipitante.⁹⁰ Em 1993 a FHM foi associada ao um *locus* do cromossoma 19p13, o que levaria ao gene *CACNA1A* (FHM-1).⁷⁶ Em 1995 começou o único estudo de base populacional, na Dinamarca.^{60,91,92} Dois anos mais tarde, foram descritas crises epiléticas focais concomitantes com auras de FHM.⁹³ Em 2003 descobriu-se o gene *ATP1A2* (FHM-2)⁷⁷ e surgiram os primeiros ratos transgênicos com uma mutação no gene *CACNA1A*.⁹⁴ Em 2005 foi identificado o gene *SCN1A*.⁷⁸ Recentemente surgiram modelos transgênicos FHM-2⁹⁵ e foram descritas mutações no *PRRT2*, o primeiro gene não iônico associado à FHM.⁷⁹⁻⁸¹

Epidemiologia

A FHM é muito rara, desconhecendo-se a ordem de grandeza da sua prevalência. O conhecimento desenvolveu-se com base em famílias selecionadas, desde a descrição inaugural⁸⁴ até hoje.⁶⁷ O único estudo de base populacional,^{60,91,92} estimou uma prevalência de 2,8/10⁵ para as formas claramente familiares (147 doentes de 44 famílias dinamarquesas).⁶⁰ A prevalência de casos isolados foi ligeiramente inferior (2/10⁵).^{60,92} Constatou-se predomínio do gênero feminino em famílias selecionadas (cerca de 1:3)^{83,92,96,97} e mesmo no estudo populacional.⁶⁰ A coexistência de episódios de FHM e de MWA típica dificulta o diagnóstico. O risco relativo de MWA é cerca de sete vezes mais elevado em indivíduos com FHM.^{60,98} Há portadores de mutações que nunca tiveram auras motoras, mas têm MWA,⁸² provavelmente uma expressão fruste ou incompleta de FHM. Ao contrário, as alterações sensitivas negativas da MWA podem ser interpretadas erradamente como paresias ou afasias, originando falsos casos de enxaqueca hemiplégica esporádica (SHM).⁹⁹

Clínica

A FHM surge tendencialmente no final da infância⁸³ ou na adolescência,⁶⁰ mas há grandes variações de idade de início (do lactente^{60,83} ao idoso¹⁰⁰). A frequência varia entre dois episódios ao longo da vida¹⁰¹ e cinco por semana.¹⁰² Os dados sobre a frequência média são divergentes. Há autores a sugerir duas crises por ano^{83,103} e outros a afirmar que a frequência é semelhante à encontrada na MWA.^{60,104} Os episódios diminuem com a idade,^{60,105} dando lugar a fenótipos atenuados a partir dos 50 anos.⁹⁶ Os períodos de remissão podem ser de anos ou mesmo de décadas.⁸³

Os sintomas e a sequência de fases da FHM pura têm muitas semelhanças com os encontrados na MWA típica.^{97,104} No entanto, na FHM a idade de início é mais precoce^{60,104} e as auras são mais longas, compostas ou complexas,⁹⁷ incorporando algum grau de paresia¹ e frequentemente sintomas do tronco cerebral.¹⁰⁶ Os sintomas visuais surgem mais vezes na MWA do que na FHM.^{60,104} As auras duram mais do que uma hora na maioria dos doentes, e mais do que um dia em alguns.^{60,83,91} Há famílias com uma diversidade fenotípica notável, marcada por sintomas paroxísticos complexos ou sinais neurológicos permanentes. Mesmo nas formas puras, as características das auras e das cefaleias podem variar entre famílias, mas também entre diferentes membros de uma mesma família, e até entre diferentes episódios ao longo da vida de um indivíduo.¹⁰⁷ O exame neurológico durante os episódios pode evidenciar alterações da vigília ou do conteúdo da consciência e sinais piramidais unilaterais.⁹⁶ Em alguns indivíduos encontram-se alterações cognitivas e sinais cerebelosos permanentes.

Auras

A paresia associa-se a sintomas visuais (74 a 89%), sensitivos (93 a 98%) ou a afasia (79 a 83%).^{83,107} O fenótipo mais comum da FHM reúne os quatro tipos de sintomas cardinais (65%). As combinações sem sintomas sensitivos são excecionais.⁶⁰ A maioria dos sintomas tem topografia bilateral.^{91,92,107}

Os sintomas do tronco cerebral são referidos por mais de 50% dos doentes selecionados.⁶⁰ Mais de metade de um grupo de doentes com FHM, cumpriam critérios de enxaqueca basilar (BM),¹⁰⁶ sugerindo a partilha de mecanismos biológicos.

Na maioria dos casos, a aura progride gradualmente de 5 a 30 minutos,⁶⁰ em sequência (visual ou sensitiva, motora, afásica).^{60,92,103} A duração das auras motoras ultrapassa as duas horas em 30% dos episódios, as 24 horas em cerca de 2%, e dias ou semanas em crises raras.^{60,69,83} A classificação internacional de cefaleias parece desajustada no que respeita à duração da aura da FHM (5 minutos a 24 horas).¹

A aura motora pode variar entre a perceção de um membro pesado e a hemiplegia,^{103,107} atingindo o membro superior (quase sempre), o membro inferior e a região oro-língua-facial (mais de 50%) e o tronco (cerca de 30%).⁶⁰ Os sintomas sensitivos iniciam-se por formigueiros nos dedos, alastrando ao membro superior, à face, à língua, ao tronco e ao membro inferior.¹⁰⁸ Por vezes, há sintomas sensitivos negativos.¹⁰⁹ O atingimento sensitivo tende a sobrepor-se e a

ser mais extenso do que a paresia, particularmente no que respeita à face e à língua.⁶⁰ A aura sensitivo-motora pode assumir três padrões topográficos: unilateral não alternante,⁹¹ unilateral alternante e bilateral (na instalação ou durante a progressão).^{60,83,106}

Os sintomas visuais negativos são mais frequentes do que os produtivos.¹⁰³ A aura visual está presente em apenas 75% a 90% dos doentes com FHM, sendo praticamente universal na MWA.^{60,83} A progressão inferior a cinco minutos é mais frequente na FHM, sendo raríssima na MWA.^{60,104}

As alterações da linguagem podem acompanhar sintomas sensitivo-motores direitos, esquerdos ou bilaterais.^{68,83,107}

Cefaleias

O espectro de intensidade, duração e caráter das cefaleias é mais alargado na FHM do que na MWA.^{60,92} Quase todos os indivíduos têm cefaleias em todos os episódios.^{60,92} No entanto, 1% dos doentes têm sempre aura sem cefaleia.^{60,91} O início das cefaleias segue-se habitualmente à aura visual (73%), mas pode ser anterior à sequência de auras.^{60,92} As cefaleias da FHM não são pulsáteis em 20% dos indivíduos,⁶⁰ ultrapassam as 24 horas em 30%,⁶⁰ podendo ser bilaterais ou unilaterais (contralaterais ou ipsilaterais à aura).⁶⁰ A coincidência de lado na MWA é mais rara em estudos prospetivos,^{108,110} sugerindo enviesamentos de memória na entrevista clássica.

Manifestações neurológicas complexas

Perturbações da consciência

A maioria dos doentes mantém FHM pura ao longo da vida. No entanto, 40% dos indivíduos^{83,103} têm episódios de baixa da vigília, entre a sonolência e o coma profundo,¹¹¹ frequentemente associados a sinais focais. Estes episódios são mais comuns em jovens, mas podem ocorrer em quaisquer idades.^{83,112} A recuperação da consciência e a reversão dos défices focais podem demorar meses.¹¹³⁻¹¹⁷

As manifestações encefalopáticas podem incluir convulsões,¹¹³ confusão,^{111,118} delírio,¹¹⁹ sinais meníngeos e febre,^{83,111,113} pleocitose de líquido céfalo-raquidiano¹²⁰⁻¹²² e edema cerebral.^{112,115,123-125} Embora raramente, estes episódios podem levar a deterioração cognitiva^{118,126-128} ou a morte.^{89,112,129-131}

Crises epiléticas

No estudo dinamarquês 7% dos indivíduos com FHM tinham epilepsia, independentemente dos episódios de enxaqueca, ultrapassando a prevalência habitual.⁶⁰ As crises epiléticas, parciais ou generalizadas, são fáceis de controlar, mas podem culminar em estado de mal epilético.^{132,133} As convulsões com febre são frequentes.^{81,134-136} A associação faz-se com mutações nos genes *CACNA1A*,^{112,123,128,132,137-141} *ATP1A2*,^{77,109,112,113,127,135,140,142-149} *SCN1A*^{71,78,134,150,151}, e *PRRT2*.⁸⁰ Em cada família, há habitualmente apenas um ou dois doentes com epilepsia, embora na FHM-2 a penetrância seja mais alta (30-60%).^{142,152}

Outros paroxismos

Na FHM as vertigens^{60,106} são frequentes e as ataxias episódicas⁷⁶ são ocasionais. Alterações da atenção e da memória podem persistir durante semanas ou meses.¹¹⁸ Perturbações psiquiátricas agudas foram associadas raramente à enxaqueca hemiplégica.^{69,83,119,153,154} A cegueira provocada repetitiva diária (transitória, breve e em resposta a estímulos) segrega com FHM-3 em duas famílias^{150,151} provavelmente por fenómenos bioelétricos retinianos análogos à depressão cortical alastrante.

Expressão em meios de diagnóstico

No decurso de episódios complexos, poderá encontrar-se edema cortical contralateral ao défice motor,¹⁵⁵⁻¹⁵⁹ alterações à difusão das moléculas de água e captação meníngea de gadolínio na RM,^{155-157,160} atividade difusa de ondas lentas no eletroencefalograma^{113,116,126,143} e pleocitose linfocitária no líquido céfalo-raquidiano.^{85,89,120,122} Documentou-se vasodilatação cerebral^{117,156,161,162} e vasoconstrição com hipoperfusão cerebral.¹⁶³⁻¹⁶⁶

*Alterações neurológicas permanentes**Ataxia cerebelosa*

A ataxia cerebelosa e os nistagmos são os sinais permanentes mais frequentes em doentes com FHM.^{22,60,76,83,88,91,105,167-172} Cerca de 20% das famílias publicadas apresentavam síndrome cerebelosa estática e cinética lentamente progressiva.¹⁰³ No entanto, a ataxia foi identificada em apenas 12 indivíduos, sendo 11 da mesma família,⁶⁰ em estudo populacional tendo os habitantes da Dinamarca como denominador. A ataxia é tardia, com expressividade inferior à das auras,

acompanhada por atrofia cerebelosa vermiana anterior.^{67,75,89,91,105,167,173} Contudo, pode preceder o primeiro episódio paroxístico.^{67,75,83,174,175}

A ataxia é típica da FHM-1. Algumas mutações no gene *CACNA1A* alteram os canais $Ca_v2.1$ do cerebelo, condicionando o influxo de cálcio, levando a disfunção das células de Purkinje e a perda neuronal.¹³¹ Não há descrições de ataxia na FHM-3 (gene *SCN1A*), sendo rara e fruste na FHM-2 (gene *ATP1A2*)^{109,113,127,147} e na SHM.¹⁰²

Outras alterações permanentes

O atraso mental foi descrito em famílias com mutações nos genes *CACNA1A*^{123,124,130,140,176,177} e *ATP1A2*^{72,77,109,140,146,147,149} e na SHM.^{148,168} A gravidade é variável, tal como o perfil temporal.^{128,131,168} Há casos de regressão cognitiva na sequência de episódios graves de FHM.^{118,126,127}

Foram raramente descritos a irreversibilidade dos sintomas clássicos de aura,⁸³ a surdez neuro-sensorial,¹⁷⁴ os movimentos involuntários,^{81,169,178-180} as alterações comportamentais¹⁸¹ e da personalidade.⁷²

Foram documentados casos de hemiatrofia cerebral¹⁸² e necrose laminar unilateral¹⁸³ e hiperintensidades subcorticais na ressonância magnética (RM).¹⁸²

Fatores precipitantes

A enxaqueca hemiplégica tem dois fatores precipitantes clássicos: traumatismos cefálicos e administração de contrastes iodados.^{83,86,89,109,184}

Os traumatismos cefálicos estão particularmente ligados ao gene *CACNA1A*.^{67,112,115,123,124,138,185,186} O intervalo entre o impacto e o início dos sintomas poderá atingir uma hora,¹⁷⁰ desencadeando excepcionalmente episódios graves.^{67,83,118,126,133,187,188} A mutação S218L no gene *CACNA1A* é um fator de risco para coma profundo e morte.¹¹²

Além de precipitantes comuns (*stress*, emoções, luminosidade, falta ou excesso de sono),¹⁸⁹ foram descritos outros (gravidez,^{84,115,164,190} esforço físico,^{74,187,191} e sedação com fentanil¹⁹²). Algumas famílias partilham os principais fatores precipitantes,^{101,184} sugerindo mecanismos biológicos desencadeantes comuns.

Genética

Identificaram-se mutações em três genes associados ao transporte iónico (*CACNA1A*, *ATP1A2* e *SCN1A*). Os fenótipos causados por estas mutações denominam-se FHM-1, FHM-2 e FHM-3.

Uma mutação no gene *CACNA1A* estará presente em menos de 50% e uma mutação no gene *ATP1A2* em cerca de 25%, considerando as publicações respeitantes a famílias selecionadas. Estes números elevados poderão explicar-se pela tentação de privilegiar a publicação de fenótipos complexos e de resultados positivos. De facto, no estudo populacional dinamarquês,⁸² apenas foram descritas seis mutações nas 44 famílias. Noutra série de 20 famílias, foram encontradas mutações em apenas nove.⁷⁸ Num grupo de italianos com FHM ou SHM, 8% tinham mutações no gene *ATP1A2*, sendo os restantes negativos.¹⁹³ A FHM-3 é extraordinariamente rara, conhecendo-se sete mutações no gene *SCN1A*,^{78,151,194,195} respeitantes a nove famílias. Dado que quase metade dos doentes não têm nenhuma das mutações, há certamente genes ainda por identificar.⁹⁹ Na ausência de estudos funcionais, as novas mutações têm de interpretar-se com cautela, podendo corresponder a polimorfismos não patogénicos. As mutações que segregam com FHM em grandes famílias são provavelmente patogénicas, assim como as mutações *de novo* na SHM.

Encontram-se portadores assintomáticos ou sem aura motora em famílias com mutações nos genes *CACNA1A* e *ATP1A2*, denotando penetrância incompleta (63 e 89%).^{82,83,103,109,196,197} Pelo contrário, a penetrância é completa nas raras famílias *SCN1A*.

Recentemente, mutações no gene da proteína transmembranar rica em prolina (*PRRT2*) foram identificadas como a causa de síndromes paroxísticas complexas (convulsões, discinesias paroxísticas, enxaqueca hemiplégica, ataxia episódica).⁷⁹⁻

⁸¹ O *PRRT2* é o primeiro gene não associado a canais iónicos encontrado na FHM, havendo quem já use a sigla FHM-4.¹⁹⁸

Genes, fenótipos e correlações

Não há relações sistematizáveis entre mutações e fenótipos.^{83,118} A insuficiência das descrições clínicas nos artigos sobre FHM dificulta-as. As tentativas de distinguir clinicamente os três tipos baseiam-se na duração das auras, nos episódios complexos e nos sinais neurológicos permanentes. Tendencialmente, o coma e a ataxia cerebelosa associam-se a mutações *CACNA1A* e a epilepsia a mutações *ATP1A2*. Mas há casos em que estas associações são cruzadas. Encontram-se variações fenotípicas entre indivíduos com a mesma mutação, possivelmente associadas a elevada prevalência de polimorfismos em genes modificadores.¹⁹⁹ Ao contrário, mutações de natureza diferente podem determinar fenótipos similares. Por exemplo, a ataxia cerebelosa progressiva tem

características idênticas na FHM-1 (mutações pontuais *missense*) e na SCA6 (expansões CAG).²⁰⁰

CACNA1A/FHM-1 (OMIM#141500)

O gene *CACNA1A*, localizado no cromossoma 19p13, codifica a subunidade α_{1A} de um canal de cálcio neuronal dependente da voltagem $Ca_v2.1$ (ou de tipo P/Q).⁷⁶ A ataxia episódica tipo 2 (diversos tipos de mutações) e ataxia espinocerebelosa tipo 6 (expansões de triplete de nucleotídeos CAG) são doenças neurológicas alélicas da FHM-1.^{76,201-203}

Estão descritas mais de 25 mutações *missense*, sendo as mais frequentes as T666M, R583Q e R1347Q.¹⁹ Quase todas as famílias com FHM e ataxia cerebelosa permanente têm uma mutação no gene *CACNA1A*.^{76,83} A mutação T666M apresenta combinações variadas, em número e complexidade, incluindo confusão,¹¹⁸ coma,^{118,172,204,205} convulsões,²⁰⁵ atraso mental,¹⁷⁶ ataxia,^{83,118} e atrofia cerebelosa.^{176,204,205} Em japoneses, o nistagmo posicional *downbeat* foi o denominador comum.²⁰⁶ A mutação R583Q associa-se a sinais cerebelosos tardios, progressivos e permanentes.^{67,83,207} Alguns episódios foram associados a traumatismo cefálico banal,⁶⁷ mas na maioria não houve desencadeantes.²⁰⁷ A atrofia cerebelosa é praticamente constante. A mutação R1347Q inclui enxaqueca hemiplégica precipitada por traumatismos cranianos ou esforços físicos, com ou sem ataxia, perturbações da vigília e epilepsia.^{74,138} A mutação S218L está associada a fenótipos exuberantes desencadeados por traumatismos cefálicos banais, incluindo convulsões, edema cerebral e coma irreversível.^{112,185} Em ratinhos esta mutação aumenta as correntes de cálcio, baixa o limiar da depressão cortical alastrante (CSD) e facilita a recorrência em resposta a um estímulo único.²⁰⁸ A CSD propagou-se ao hipocampo e ao tálamo de modelos com esta mutação, não ultrapassando o estriado no caso da mutação R192Q (FHM pura).²⁰⁹

ATP1A2/FHM-2 (OMIM#602481)

O gene *ATP1A2*, localizado no cromossoma 1q23, codifica a subunidade α_2 da Na^+,K^+ -ATPase, uma bomba iônica astrocitária, que usa energia do ATP.⁷⁷ Esta bomba troca iões Na^+ por K^+ , criando um gradiente de fluxo de Na^+ , o que facilita a remoção de K^+ e glutamato da fenda sináptica para as células gliais.¹⁹ Das mais de 50 mutações, a maioria são de tipo *missense* e associadas a FHM pura (R593W, V628M, M731T, T376M).^{73,210}

As famílias da descrição inaugural da FHM-2 apresentavam epilepsia.⁷⁷ As mutações R65W,²¹¹ I286T,²¹² T415M²¹² e R763C⁸² associam-se a FHM pura. Algumas mutações podem associar-se a convulsões^{77,112,127,135,140,142-145,147-149,152,196} psicose aguda,⁶⁹ coma,^{109,113,146} hemiplegia prolongada,¹⁴⁵ e atraso mental.^{109,126} Fenótipos particularmente graves foram associados a determinadas mutações: convulsões, coma e febre (G301R);¹¹³ convulsões e perturbações cognitivas (D718N e P979L);¹⁰⁹ convulsões, febre, sinais meníngeos e coma (G900R).¹⁴⁶ A mutação G615R foi associada a encefalopatia grave numa criança, evocando o quadro dramático da mutação S218L no gene *CACNA1A*.¹²⁶ A mutação E700K foi descrita numa família com FHM pura desencadeada por traumatismos cefálicos e coma após angiografia.¹⁸⁴ Doentes com FHM-2 podem apresentar raramente sinais cerebelosos permanentes.^{113,127,147} A mutação R548H foi encontrada em membros de uma família com enxaqueca basilar (BM), sugerindo que a FHM-2 e a BM são doenças alélicas,²¹³ e a mutação C515Y foi associada a formas comuns de enxaqueca.²¹⁴ As mutações no gene *ATP1A2* podem ser causa de aura motora prolongada em crianças.¹⁴⁵

SCN1A FHM-3 (OMIM#609634)

O gene *SCN1A*, localizado no cromossoma 2q24, codifica a subunidade α_1 de um canal de sódio neuronal dependente da voltagem $\text{Na}_v1.1$, que tem ação neuronal inibitória; a sua disfunção induz hiperexcitabilidade neuronal.⁷⁸

Centenas de variantes no gene *SCN1A* têm sido associadas com uma ampla variedade de epilepsias e encefalopatias graves. Sugerindo uma ligação biológica entre epilepsia e enxaqueca, sete mutações no gene *SCN1A* foram descritas na FHM, em nove famílias, com fenótipos variados: FHM pura (Q1489K, L1649Q, I1498M),^{78,194,195} FHM e episódios de cegueira transitória provocada (Q1489H e F1499L),^{150,151} FHM e epilepsia (L263V, T1174S).^{71,136}

Esporádicos

As taxas de deteção de mutações na enxaqueca hemiplégica esporádica (SHM) têm variado entre 1% e 12%,^{102,197,215} subindo em jovens isolados com início precoce e fenótipos complexos.¹⁴⁰ Provavelmente as séries de SHM pura com baixas taxas de mutações estão contaminadas por indivíduos com enxaqueca com aura típica exuberante, simulando enxaqueca hemiplégica.⁹⁹ Por outro lado, o tempo e o trabalho podem converter casos isolados em familiares.²¹⁶ Mutações no gene

SCN1A nunca foram encontradas em casos esporádicos, não se justificando o teste clínico.^{140,197}

Fisiopatologia

A hiperexcitabilidade neuronal e as alterações ao metabolismo do glutamato têm um papel determinante na FHM. As mutações conhecidas induzem hiperexcitabilidade neuronal e reduzem o limiar para desencadear a depressão cortical alastrante (CSD).

Canais de cálcio

Os canais de tipo P/Q dos terminais pré-sinápticos do sistema nervoso central têm uma elevada concentração de subunidade α_{1A} no cerebelo e no tronco cerebral²¹⁷ e participam no controlo da libertação de glutamato; a sua ativação aumenta a neurotransmissão.¹⁹ Estes canais também têm alguma ação inibitória GABAérgica. As mutações associadas à FHM-1 induzem ganho de função dos canais $Ca_v2.1$ pré-sinápticos dos neurónios excitatórios,²¹⁸ baixando o limiar de excitação e abertura, levando ao influxo de cálcio para o citoplasma, à libertação de glutamato para a fenda sináptica e à redução do limiar desencadeante da CSD.^{219,220}

Bomba de sódio-potássio

A bomba de sódio-potássio astrócitária ATP1A2 garante o transporte ativo de sódio para a fenda sináptica, promovendo um gradiente favorável à remoção de potássio e glutamato. As mutações no gene *ATP1A2* induzem haploinsuficiência da subunidade α_2 da bomba,⁷⁷ prejudicando a remoção de potássio e glutamato para as células gliais.

Canais de sódio

Os canais de sódio dependentes da voltagem $Na_v1.1$ expressam-se nos neurónios corticais, através da geração e propagação de potenciais de ação dos interneurónios inibidores GABAérgicos. As mutações no gene *SCN1A* induzem uma recuperação mais rápida da inativação a voltagem negativa dos canais $Na_v1.1$.²²¹ As mutações *SCN1A* associadas à FHM têm um comportamento dual, podendo induzir ganho de função (hiperexcitabilidade) ou perda de função (hipoexcitabilidade).^{222,223}

Fenda sináptica

As mutações dos três genes aumentam os níveis de K^+ e de glutamato na fenda sináptica, por libertação excessiva de glutamato (FHM-1) e de K^+ (FHM-3) ou pela insuficiente remoção de ambos (FHM-2),²²⁴ induzindo excitabilidade neuronal, reduzindo o limiar de gênese da CSD e facilitando a sua propagação.

Apesar de muitas semelhanças entre a FHM e as formas comuns de enxaqueca, não foi possível reproduzir na FHM a hipersensibilidade ao óxido nítrico (NO),²²⁵⁻²²⁸ nem ao peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP),^{229,230} sugerindo divergências na fisiopatologia. Também não se reproduziu na FHM a redução na habituação de respostas aos potenciais evocados, documentada nas formas comuns.²³¹

Diagnóstico e diagnóstico diferencial

O diagnóstico assenta na anamnese e na história familiar. Tendencialmente todos os membros da árvore genealógica devem ser observados. O exame neurológico intercrítico é quase sempre normal, embora possa apresentar sinais permanentes (ataxia, nistagmos, atraso cognitivo). A confirmação genética garante o direito do doente a um diagnóstico preciso, evita o desperdício de recursos em exames inúteis e previne iatrogenias em situações de urgência.

O diagnóstico diferencial é um desafio com pertinência ou dificuldades variáveis, consoante se trate de um episódio inaugural em indivíduos sem história familiar, de episódios recorrentes em doente com casos idênticos na família, ou de situações intermédias. As alterações da vigília ou da linguagem podem impedir o doente de revelar episódios prévios ou mesmo o diagnóstico molecular já conhecido.

Episódio inaugural

O diagnóstico de enxaqueca hemiplégica não é formalmente possível no episódio inaugural.¹ O primeiro episódio de uma hemiparesia exige a exclusão de doença estrutural, principalmente nos casos de perfil temporal abrupto ou duração prolongada, na presença de coma, febre ou convulsões, ou na ausência de cefaleias e de história familiar.

O diagnóstico diferencial pode ser difícil em situações de emergência. Na via verde do acidente vascular cerebral (AVC),²³² o transporte do doente e os procedimentos são executados em contrarrelógio, não permitindo uma história clínica clássica. Há dados que favorecem a etiologia vascular: fatores de risco,

perfil abrupto, ausência de cefaleias ou de sintomas produtivos visuais ou sensitivos. Um episódio exuberante de enxaqueca hemiplégica pode simular uma encefalite; a discussão do diagnóstico diferencial pode complicar-se perante alterações nas imagens de ressonância magnética ou na citologia do líquido céfalo-raquidiano.

Episódios recorrentes

É necessário aprofundar os antecedentes pessoais e familiares de défices neurológicos permanentes (com exceção de nistagmos e ataxia cerebelosa), AVC e demência. Algumas angiopatias cerebrais hereditárias podem incluir paroxismos similares aos da enxaqueca hemiplégica: CADASIL (arteriopatia cerebral autossómica dominante com enfartes subcorticais e leucoencefalopatia), MELAS (miopatia mitocondrial, encefalopatia, acidose láctica e episódios tipo enfarte cerebral), angiopatia amiloide e outras. A CADASIL é uma síndrome complexa (enxaqueca com aura, enfartes cerebrais subcorticais, depressão, apatia, disfunção executiva, incapacidade motora e demência) com graves lesões na RM, com mutações no gene *NOTCH3* e outros genes do cromossoma 19.^{233,234} Foi a semelhança semiológica entre a CADASIL e a FHM que levou à procura de genes candidatos no mesmo cromossoma.²³⁵ Foi descrita enxaqueca hemiplégica em membros de uma família canadiana com amiloidose por transtirretina,²³⁶ e é clássica a associação da enxaqueca com aura complexa às citopatias mitocondriais.²³⁷ Chegou a admitir-se que a enxaqueca hemiplégica poderia ser uma forma monossintomática de MELAS, o que foi contrariado por estudos moleculares.²³⁸

A enxaqueca hemiplégica pode iniciar-se no primeiro ano de vida. No entanto, em lactentes é necessário discutir a hemiplegia alternante da criança (AHC), uma doença esporádica que começa por paroxismos motores, interrompidos pelo sono, tornando-se grave e progressiva (deterioração mental, ataxia e distonia).²³⁹ Identificou-se uma mutação no gene *CACNA1A* em gémeos monozigóticos com AHC, sugerindo uma sobreposição de mecanismos moleculares entre FHM-1 e AHC.¹⁴¹ A associação ao gene *ATP1A2* (FHM-2) chegou a ser sugerida;¹²⁷ recentemente a AHC foi associada a mutações no gene *ATP1A3* (sem relação com FHM).²⁴⁰

A síndrome *HaNDL* (síndrome de cefaleias e défices neurológicos transitórios com linfocitose no líquido céfalo-raquidiano) deverá excluir-se nos casos recorrentes, sem história familiar.

Outras variedades de enxaqueca

Frequentemente os indivíduos com enxaqueca hemiplégica não têm familiares em 1º ou 2º grau com aura motora.^{1,92} Estas formas isoladas são semiologicamente diferentes da MWA típica, sendo idênticas à FHM.^{1,92} Alguns poderão resultar de penetrância incompleta (familiares portadores assintomáticos) ou de insuficiências de observação clínica; outros poderão ser expressões de uma variedade de enxaqueca com aura de natureza multifatorial, intrincando fatores ambientais e poligénicos complexos. Têm sido encontradas mutações dos genes *CACNA1A* e *ATP1A2* em alguns indivíduos com SHM. O estudo dessas mutações em doentes com SHM pode fazer o diagnóstico e evitar estudos desnecessários. Finalmente consideramos a síndrome MUMS (*migraine with unilateral motor symptoms*), proposta para caracterizar indivíduos com enxaqueca acompanhada por fraqueza muscular ipsilateral à cefaleia, poupando a face, com marcha rostro-caudal, persistindo entre os episódios e associando-se a sintomas sensitivos e alodinia, sem perturbações psicológicas.²⁴¹ A sua natureza e significado permanecem incertos,²⁴² como acontece com alguns sintomas inexplicáveis, que rotulamos como funcionais ou psicogénicos.^{243,244} A MUMS pode confundir-se com a SHM.

Tratamento e orientação

Os princípios e orientações do tratamento da enxaqueca com aura são aplicáveis à FHM. Os doentes com história familiar ou pessoal de coma precipitado por traumatismo craniano deverão abster-se de desportos de contacto, particularmente os portadores da mutação S218L.⁹⁹

Fase aguda

Não há ensaios clínicos sobre a eficácia ou a segurança dos triptanos na enxaqueca hemiplégica. Um estudo retrospectivo concluiu pela eficácia e segurança dos triptanos,²⁴⁵ no entanto, após uma toma única de rizatriptano, um doente manteve a aura durante meses.²⁴⁵ Autores de referência assumem o uso *off label* em episódios não complicados,¹⁰³ apesar das propriedades serotoninérgicas vasoconstritoras. A procura de um fármaco para travar a aura tem tido resultados frágeis (cetamina nasal²⁴⁶, verapamilo endovenoso,¹⁶² acetazolamida oral²⁴⁷) ou contraproducentes (nimodipina endovenosa¹⁸⁷).

Profilaxia

Não há ensaios clínicos robustos, mas a profilaxia medicamentosa poderá fazer-se em indivíduos jovens com episódios frequentes ou complexos. A flunarizina reduziu a frequência de episódios em 85% numa série pediátrica. O verapamilo oral foi eficaz em casos esporádicos.^{248,249} A lamotrigina atenuou auras motoras, sem efeito sobre as cefaleias.^{250,251} A acetazolamida foi eficaz em sete indivíduos, tendo os episódios piorado com a suspensão em dois.⁹⁹ O uso de propranolol foi recomendado no passado,²⁵² mas tem o risco de hipoperfusão cerebral.

Orientação

Os doentes e as famílias deverão ser informados cabalmente sobre a natureza da doença, e possuir um relatório escrito, prevenindo futilidades diagnósticas ou terapêuticas. Em Portugal serão candidatos naturais ao “cartão de pessoa com doença rara”, criado pelo parlamento e em fase de implementação pela Direção-Geral de Saúde.

Os testes genéticos preditivos são pouco pertinentes, atendendo ao prognóstico relativamente benigno e à falta de modificadores da história natural da doença.

3. Fragilidades, contradições e áreas de incerteza

A enxaqueca é conhecida desde a antiguidade,² tem uma clínica bem detalhada e uma epidemiologia robusta. Paradoxalmente, tudo isto tem tido uma incorporação limitada na compreensão dos mecanismos íntimos da doença. Quanto ao conhecimento sobre a enxaqueca hemiplégica, é recente e baseado em poucas centenas de famílias selecionadas. Não obstante, foram descobertos genes e mutações, criados modelos experimentais e provadas alterações funcionais. A genética molecular da FHM surgiu numa época em que os próprios fenótipos eram ainda pouco apurados. Por exemplo, a descoberta no gene *CACNA1A*⁷⁶ precedeu a valorização da epilepsia focal na FHM.⁹³ A partir de 1995, os primeiros resultados moleculares atraíram o interesse de todos, médicos e cientistas. Hoje os artigos sobre genética ou fisiopatogenia da enxaqueca servem-se largamente da enxaqueca hemiplégica, reservando-lhe um papel central na estrutura dos textos. O investimento na investigação da enxaqueca hemiplégica tornou-se rentável e de retorno rápido. Vale a pena identificar e sinalizar as fragilidades, as contradições e as áreas de incerteza.

Fragilidades

O conhecimento sobre a FHM teve incorporações relativamente homogêneas, pouco diversificadas. Os dados sobre prevalência, demografia e impacto socioeconómico da FHM são frágeis,^{5,6,9,78} baseados em famílias selecionadas, com pouca diversidade geográfica. Alguns grupos de investigação europeus publicaram a maioria dos artigos. Falta um estudo populacional recente.

As correlações genótipo-fenótipo são inseguras, não facilitando a seleção de testes genéticos em função dum fenótipo, nem sequer a previsão da história natural em função duma mutação.⁸³ Prevalecem as metodologias e a linguagem da biologia molecular em algumas publicações, sendo os fenótipos apresentados de modo sucinto e pouco específico. Sobretudo as alterações cognitivas, mentais e psiquiátricas, paroxísticas ou permanentes, frequentemente associadas à FHM, são mal documentadas.^{69,72,83,119,153} As auras motoras podem ser descritas por defeito (mutações com baixa penetrância)⁸² ou por excesso (alterações sensitivas interpretadas como paresias).⁹⁹ As auras sensitivas oro-linguo-faciais podem simular alterações da linguagem.

Os fenótipos graves, de elevada penetrância ou com resultado molecular positivo estarão mais representados, sendo os fenótipos frustes provavelmente subestimados, como é frequente nas publicações.

Contradições

A FHM aumenta sete vezes o risco para enxaqueca com aura (MWA), sugerindo uma partilha genética ou fisiopatológica. No entanto, a hipersensibilidade ao NO²²⁵⁻²²⁷ e ao CGRP, típicas da MWA,^{229,230} não se replicaram na FHM. Além disso, a pesquisa na MWA das mutações em genes da FHM tem sido desanimadora. Por outro lado, o predomínio do género feminino (3:1) é inesperado numa doença autossómica dominante, mesmo admitindo alguma contribuição de fatores endócrinos na formação do fenótipo. Quanto ao quadro clínico, tornou-se consensual que a ataxia cerebelosa estará presente em 20% das famílias com FHM¹⁰³ e que os sintomas basilares são frequentes.¹⁰⁶ No entanto, apenas uma das 44 famílias do estudo populacional dinamarquês apresentava ataxia⁶⁰, e os sintomas basilares nem mereceram menção em muitas descrições. Também as frequências médias das crises são divergentes.^{60,83,103,104} Os critérios de diagnóstico da classificação internacional de cefaleias¹ contemplam apenas os sintomas da aura típica (FHM pura). A semiologia episódica complexa é comentada, sem peso específico na construção do diagnóstico, o mesmo acontecendo com a ataxia cerebelosa permanente. A epilepsia, o atraso cognitivo e a precipitação pelo exercício físico nem sequer são referidos, apesar de toda a evidência publicada. A duração máxima prevista para as auras (24 horas) está dissociada dos tempos descritos em muitas publicações.

Áreas de incerteza

Hereditariedade

Admite-se que a hereditariedade e o meio contribuam em partes iguais para os fenótipos das formas comuns de enxaqueca.⁵⁰ O padrão de transmissão poderá estar mascarado pela baixa penetrância e pela variabilidade.⁴⁵ A partilha de bases biológicas e da genética entre as diferentes formas de enxaqueca (sem aura, com aura, com aura típica, basilar, hemiplégica) é incerta. Desconhecem-se os mecanismos que permitem a síndromes de genética diferente (CADASIL, MELAS) mimetizar a enxaqueca hemiplégica. Há também poucas certezas sobre os esporádicos, sendo os testes genéticos tendencialmente negativos. Poderão

expressar mutações desconhecidas de baixa penetrância ou resultar de uma genética não mendeliana (enxaqueca com aura-*plus*).

A FHM-1, a SCA6 e a ataxia episódica tipo 2 (EA-2) são doenças alélicas provocadas por mutações no gene *CACNA1A*.²⁰³ A antecipação genética é expectável na SCA6 (expansão de trinucleotídeos),²⁵³ mas também foi descrita na EA-2 (mutação *splice site*)²⁵⁴ O fenómeno não foi estudado na FHM-1. Não se conhecem os condicionantes da enorme diversidade fenotípica entre famílias com a mesma mutação, entre membros de uma família, e mesmo entre os episódios ao longo da vida de um indivíduo. Encontramos portadores assintomáticos entre os familiares de probandos.^{82,196,197} A penetrância da FHM-1 e da FHM-2 é incompleta.^{82,83,103,109} Desconhecem-se os fatores que silenciam as mutações e os padrões de penetrância. A percentagem de testes positivos na FHM pura é inferior a 50%.^{80,82} Haverá genes ainda desconhecidos. Não se sabe se o gene *PRRT2*⁷⁹⁻⁸¹ respeita a síndromes complexas com traços de enxaqueca ou se será o primeiro gene não iónico da enxaqueca hemiplégica familiar (FHM-4).

Expressão clínica

Não é claro se o estatuto distintivo da aura motora, relativamente a outros sintomas neurológicos focais transitórios, é uma arbitrariedade empírica, na lógica operativa das classificações nosológicas, ou se tem substrato biológico. A aura motora poderá ser um marcador, uma linha de fronteira de uma doença. Mas poderá ser apenas uma das diversas expressões de um *continuum*. No limite, no seio de uma família com padrão dominante, poderemos afirmar o diagnóstico de FHM em indivíduos desprovidos de aura motora? As auras visuais são menos frequentes na FHM do que na MWA, não sendo o seu significado claro.^{60,104} As lateralidades topográficas clássicas da semiologia neurológica podem ser desrespeitadas na composição das auras; a afasia pode acompanhar sintomas sensitivo-motores esquerdos^{67,68,83,107} e as cefaleias podem ser ipsilaterais à aura.⁶⁰ Em parte as incongruências poderão atribuir-se a enviesamentos de memória, mas provavelmente terão algum significado fisiopatológico.

Algumas das características principais da ataxia (penetrância inferior à das auras, início tardio, atrofia cerebelosa associada)¹⁰³ tendem a ter exceções, não sendo claro em que casos ou circunstâncias. A FHM e a MWA partilham alguns fatores precipitantes,¹⁸⁹ mas alguns são típicos da FHM (traumatismo cefálico banal, contraste iodado, gravidez, esforço físico), sendo incertos os mecanismos que levam à ativação da depressão cortical alastrante. Certas características

partilhadas pela FHM-1 e FHM-2 (ataxia cerebelosa, atraso mental, precipitação por traumatismo craniano) não se encontram na FHM-3. Além destas divergências, as mutações no gene *SCN1A* têm penetrância completa e nunca foram encontradas em casos esporádicos. Finalmente, atendendo a que o *SCN1A* é o mais importante gene associado à epilepsia, as crises epiléticas são inesperadamente raras. Estas características distintivas da FHM-3 poderão não resistir à expansão do número de famílias.

4. Objetivos

O conhecimento em doenças raras progride frequentemente pela agregação de pequenas contribuições, podendo beneficiar de pontes imprevistas entre projetos com temas diferentes e metodologias distintas. O objetivo geral do trabalho foi o desenvolvimento de uma parte do material clínico acumulado na Consulta de Cefaleias e no Rastreio de Ataxias Hereditárias em Portugal, procurando melhorar o conhecimento sobre enxaqueca hemiplégica familiar e síndromes relacionadas, através da discussão de aspetos frágeis, contraditórios ou incertos.

Foram finalidades específicas:

1. Determinar a prevalência da FHM com ataxia em Portugal.
2. Apurar a idade de início.
3. Apurar a relação entre géneros.
4. Refinar o espectro fenotípico e sua relação com os genótipos.
5. Caracterizar as cefaleias.
6. Sistematizar as incongruências das relações de lateralidade topográfica.
7. Descrever os fatores precipitantes dos episódios.
8. Avaliar penetrância e antecipação.
9. Contribuir para os progressos em genética molecular.
10. Avaliar o peso da heritabilidade e do ambiente na formação dos fenótipos.
11. Testar a consistência e adequação dos critérios de diagnóstico.
12. Comparar as observações pontuais e o seguimento a longo prazo.

CAPÍTULO I

Introdução

CAPÍTULO II

Doentes, famílias e métodos

CAPÍTULO III

Resultados

CAPÍTULO IV

Discussão

CAPÍTULO V

Conclusões

CAPÍTULO VI

Bibliografia

| CAPÍTULO II

Doentes, famílias e métodos

Os doentes e famílias tiveram proveniências variadas e ocorreram em diferentes épocas, em contexto quer de assistência clínica, quer de investigação epidemiológica.

As famílias com ataxia cerebelosa foram identificadas no trabalho de campo do rastreio de ataxias hereditárias em Portugal, cuja metodologia está publicada.^{255,256}

Os restantes doentes foram observados no âmbito da consulta de cefaleias do Hospital de Santo António (HSA) do Centro Hospitalar do Porto (CHP).

A investigação genética desenvolveu-se na Unidade de Investigação Genética e Epidemiológica em Doenças Neurológicas (UnIGeNe) e no Centro de Genética Preditiva e Preventiva (CGPP) do Instituto de Biologia Molecular e Celular (IBMC) da Universidade do Porto.

O trabalho beneficiou da colaboração ocasional médicos e outros profissionais não integrados nos projetos e com o apoio de outras instituições; estão referidas nos artigos.

O rastreio de ataxias hereditárias agregou uma sequência de estudos transversais de base distrital, abrangendo todas as regiões portuguesas entre 1994 e 2004, e cobrindo 95% da população. Foram utilizadas múltiplas fontes numa estratégia de base populacional, baseando-se principalmente na pesquisa de médicos de família. Os dados foram ampliados e refinados até 2010. Os doentes foram observados por neurologistas da equipa e classificados de acordo com critérios homogéneos. Os dados clínicos foram registados e promoveram-se os estudos moleculares.

A Consulta de Cefaleias foi criada em 1983, recebendo doentes de diversas regiões e garantindo cerca de 2000 consultas por ano. A consulta está ligada ao Centro de Estudos de Cefaleias do CHP, uma estrutura que coordena a investigação clínica e faz a ligação à biologia molecular.

O IBMC é uma instituição de referência em biologia molecular, neuroepidemiologia e aconselhamento genético de doenças neurológicas tardias. Através das suas unidades UnIGeNe e CGPP, tem sido um parceiro permanente e essencial dos projetos de ataxias hereditárias e de genética da enxaqueca.

Os doentes e familiares foram observados pessoalmente e por outro neurologista, pelo menos, em tempos diferentes. A maioria das famílias foi seguida periodicamente durante longos períodos.

As árvores familiares foram construídas e melhoradas com base nos testemunhos de doentes ou familiares diretos; prescindimos do recurso a arquivos de registo civil.

As observações clínicas e as colheitas de produtos biológicos foram feitas, após consentimento informado escrito, em ambiente hospitalar, em centros de saúde e em domicílios. As amostras de DNA foram guardadas no biobanco autorizado do IBMC.

O estudo foi autorizado pelo Conselho de Administração do Centro Hospitalar do Porto, após pareceres favoráveis da Comissão de Ética e do Departamento de Ensino, Formação e Investigação. Adotaram-se metodologias clínicas e genéticas diversas, apropriadas a cada um dos estudos; estão descritas nos artigos.

CAPÍTULO I

Introdução

CAPÍTULO II

Doentes, famílias e métodos

CAPÍTULO III

Resultados

CAPÍTULO IV

Discussão

CAPÍTULO V

Conclusões

CAPÍTULO VI

Bibliografia

| CAPÍTULO III

Resultados

1. Enxaqueca hemiplégica familiar tipo 1

Artigo 1.

The prevalence of familial hemiplegic migraine with cerebellar ataxia and spinocerebellar ataxia type 6 in Portugal

Barros J, Ruano L, Domingos J, Tuna A, Damásio J, Alonso I, Silveira I, Sequeiros J, Coutinho P.

Artigo em preparação.

The prevalence of familial hemiplegic migraine with cerebellar ataxia and spinocerebellar ataxia type 6 in Portugal

José Barros,^{1,2} Luís Ruano,³ Joana Domingos,¹ Assunção Tuna,¹ Joana Damásio,¹ Isabel Alonso,^{2,4} Isabel Silveira,⁴ Jorge Sequeiros,^{2,4} Paula Coutinho.⁴

Affiliations:

1- Hospital de Santo António (HSA), Centro Hospitalar do Porto (CHP), Porto, Portugal

2- Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS), Universidade do Porto, Portugal

3- Hospital de São Sebastião, Centro Hospitalar de Entre Douro e Vouga (CHEDV), Santa Maria da Feira, Portugal

4- Instituto de Biologia Molecular e Celular (IBMC), Universidade do Porto, Portugal

Key words: Hemiplegic migraine – hereditary ataxia – SCA6 – epidemiology – CACNA1A

Corresponding author:

Dr. José Barros

Serviço de Neurologia

Hospital de Santo António

Centro Hospitalar do Porto

Largo Abel Salazar

4099-001 Porto, Portugal

Phone: +351222002479

Fax: +351222002479

e-mail: josebarros.neuro@hgsa.min-saude.pt

Abstract

Background

CACNA1A gene disorders present a variable familiar phenotype of ataxia, migraine with aura and/or hemiplegic migraine. Prevalence data for these conditions are scarce. The aim of this study is to report a minimal prevalence estimate for familial hemiplegic migraine with cerebellar ataxia and SCA6 in Portugal.

Methods

Patients and families with SCA6 or familial hemiplegic migraine and cerebellar ataxia identified through the Portuguese survey of hereditary ataxias and spastic paraplegias were re-evaluated. Prevalent patients were confirmed to be alive and affected at the 1st of January 2013.

Results

One family with SCA6 and two families with other *CACNA1A* gene mutations were identified. From these families, 23 patients were alive and living in Portugal in the prevalence day, for an estimated national prevalence of 0.22 per 100,000 inhabitants (95% confidence interval 0.15-0.33/10⁵)

Conclusion

The prevalence of familial hemiplegic migraine with cerebellar ataxia and SCA6 are both probably low in Portugal.

Introduction

Familial hemiplegic migraine (FHM) is an autosomal dominant type of migraine with aura (1). Diagnostic criteria require the presence of reversible motor deficits, associated with at least another transient neurological symptom and identical episodes in one or more first- or second-degree relatives (1). FHM has a variable phenotype, including other paroxysmal symptoms or progressive syndromes (1, 2). Cerebellar ataxia is the most relevant permanent phenotype, as it can reach 20% of the FHM kindred. Half of the families affected with FHM (90% of those with permanent cerebellar ataxia) have a missense mutation in the *CACNA1A* gene, on chromosome 19p (3). The whole range of phenotypes (migraine with aura, progressive ataxia, coma triggered by minor head trauma and transient focal neurological deficits) can be found in affected members of the same family with simple missense *CACNA1A* mutations (4).

The worldwide epidemiology of FHM is largely unknown. The only population-based study(5) has shown a prevalence of 3.0 per 100,000 inhabitants in Denmark. The proportion of patients with *CACNA1A* gene mutations was not reported. In this study, 10 out of 147 patients presented cerebellar ataxia, most of them belonging to the same family (2).

Several *CACNA1A* gene mutations have also been associated to the allelic diseases episodic ataxia type 2 and spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6) (6). SCA6 is caused by a CAG repeat expansions in the *CACNA1A* gene on chromosome 19p and presents with a pure late onset progressive cerebellar ataxia (7). Patients with episodic ataxia due to *CACNA1A* mutations often develop persistent cerebellar symptoms and cerebellar atrophy (8).

SCA6 has been reported in many populations worldwide, and is probably the third most widespread form of autosomal dominant cerebellar ataxia (ADCA), after Machado-Joseph disease and SCA2. Nevertheless, SCA6 prevalence was found to be extremely variable in the few population based-studies that performed the genetic analysis. While none patients were found in southeast Norway (9) and Padua (10), the highest prevalence values were described in the in Hokuriku district of Japan (1.7/10⁵) (11).

The aim of this study is to report a minimal prevalence estimate for FHM with permanent cerebellar ataxia and SCA6 in Portugal.

Methods

A nationwide survey of hereditary ataxias and spastic paraplegias was performed in Portugal from 1994 to 2004. Multiple sources were used to identify affected patients in community and health-care settings: clinical files search, active call for the collaboration of neurologists and geneticists, active survey of general practitioners and investigation of probands' families. Neurologists from the research team evaluated all the patients using defined inclusion criteria and extensive genetic testing was performed. Families without identified mutation after genetic testing were systematically reviewed and grouped according to clinical phenotypes. The complete methods of this study can be found elsewhere (12). The families with AD HCA were tested for the most common SCA mutations, including the CAG repeat expansion in the *CACNA1A* gene responsible for SCA6. Additionally, families that besides progressive ataxia had members with hemiplegic migraine or episodic ataxia phenotypes were screened for mutations in the *CACNA1A* entire coding region.

Patients and families identified through the survey were contacted and clinically re-evaluated. Families were included in the study if they presented an autosomal dominant progressive cerebellar ataxia associated to hemiplegic migraine or episodic ataxia and/or carried a *CACNA1A* mutation (CAG repeat expansion or missense mutation). Prevalent patients were confirmed to be alive, affected and living in Portugal at the 1st of January 2013. The reference population was estimated in the last national census as 10,562,178 inhabitants (June of 2011).

Results

In the national survey, 574 patients from 199 families were identified as being affected with ADCA, yielding an estimated prevalence of $5.6/10^5$. The pathologic mutation was identified in 63.8% of the ADCA families. Machado Joseph disease (SCA3) was identified in 322 patients, and had the highest prevalence ($3.1/10^5$); followed by dentatorubro-pallidoluysian atrophy, found in 34 patients. The third most prevalent ADCA was due to *CACNA1A* gene missense mutations, in two unrelated families (13).

In one family, with a *R583Q* mutation, a total of 33 patients from four generations were identified, of whom 26 were directly observed (4). Five phenotypes were present: slowly progressive cerebellar ataxia, migraine with motor aura, migraine without aura, transient focal neurological deficits and coma triggered by minor head trauma. The initial manifestation was a transitory episode in 16, and ataxia in 10 patients. Isolated late-onset ataxia was seen in 17 patients. One sibship presented isolated late-onset ataxia, whereas their descendants had early-onset ataxia and paroxysmic episodes. In the other family, with a *R1347Q* mutation, three patients from two generations presented a phenotype of progressive cerebellar ataxia and hemiplegic migraine.

Only one family had SCA6, with two affected siblings with late onset progressive pure ataxia, without other neurological symptoms.

A family with a phenotype of EA type 2 was also identified in the survey. The mother had migraine without aura, while four out of eight siblings had paroxysmic episodes of ataxia, vertigo, nausea and migraine headache lasting from two to five days. Genetic testing for *CACNA1A* CAG expansion and point mutations) and *KCNA1* mutations was negative. No permanent neurological symptoms were observed; therefore this family was excluded from the prevalence estimates.

Overall, 30 patients from three families were observed through the survey or additional familial investigation. At the 1st of January 2013, 28 of them were alive, and 23 lived in Portugal, for an estimated national prevalence of 0.22 per 100,000 inhabitants (95% confidence interval 0.15-0.33/10⁵) was obtained (Table 1).

Table 1 – Prevalence of familiar hemiplegic migraine with cerebellar ataxia and SCA6 in Portugal (2012) and affected families

Mutation	Patients	Families	Age at onset <i>median (range)</i>	Prevalence <i>per 10⁵ [95% CI]</i>
R583Q Exon 13	20	1	19 (1-50)	0.19 [0,12-0,29]
R1347Q Exon 25	2	1	14.5 (11-18)	0.02 [0,01-0,07]
SCA6	1	1	65	0.01 [0,00-0,05]
Total	22	3	-	0.22 [0.15-0.33]

Conclusion

To our best knowledge, this is first prevalence study of the spectrum of hemiplegic migraine with cerebellar ataxia and spinocerebellar ataxia type 6. We report a prevalence of 0.22 per 100,000 inhabitants in Portugal. This represents a minimal prevalence estimate, and was mainly based in the results of a multisource population based survey. This survey was probably the largest ever performed for hereditary cerebellar ataxia. Although the survey covered all the regions of Portugal (mainland and islands) and mobilized the majority of general practitioners and health centres, some patients have probably been missed.

In this population-based survey, *CACNA1A* mutations other than the SCA6 CAG repeat expansion were the third most frequent cause of autosomal dominant hereditary ataxia, presenting in many of the patients with a progressive ataxia phenotype. As these mutations have seldom been screened in surveys and other prevalence studies of hereditary ataxia, they can represent an under recognized cause of progressive cerebellar ataxia, mainly in patients with late onset pure cerebellar ataxia. SCA6 is probably a rare cause of ataxia in Portugal. As SCA6 seems to be relatively frequent in some countries, the association of hemiplegic migraine and cerebellar ataxia might also be higher in those populations.

Conflict of Interest Statement

The Authors declare that there is no conflict of interest.

Funding

This study was supported by the grant PIC/IC/83232/2007 from the Fundação para a Ciência e Tecnologia. Isabel Alonso is funded by the Programa Ciência, POPH-QREN-Tipologia 4.2-Promoção do Emprego Científico, cofunded by the European Social Fund, and has received national funds from the Ministério da Ciência e Ensino Superior.

References

- [1] Russell MB, Ducros A. Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. *Lancet neurology*. 2011;10(2011):457-70.
- [2] Thomsen LL, Eriksen MK, Roemer SF, Andersen I, Olesen J, Russell MB. A population-based study of familial hemiplegic migraine suggests revised diagnostic criteria. *Brain*. 2002;125(2002):1379-91.
- [3] Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, van Eijk R, Oefner PJ, Hoffman SM, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell*. 1996;87(1996):543-52.
- [4] Barros J, Damasio J, Tuna A, Alves I, Silveira I, Pereira-Monteiro J, et al. Cerebellar ataxia, hemiplegic migraine, and related phenotypes due to a cacna1a missense mutation: 12-year follow-up of a large portuguese family. *JAMA neurology*. 2013;70(2013):235-40.
- [5] Lykke Thomsen L, Kirchmann Eriksen M, Faerch Romer S, Andersen I, Ostergaard E, Keiding N, et al. An epidemiological survey of hemiplegic migraine. *Cephalalgia*. 2002;22(2002):361-75.
- [6] Barrett CF, van den Maagdenberg AM, Frants RR, Ferrari MD. Familial hemiplegic migraine. *Advances in genetics*. 2008;63(2008):57-83.
- [7] Stevanin G, Durr A, David G, Didierjean O, Cancel G, Rivaud S, et al. Clinical and molecular features of spinocerebellar ataxia type 6. *Neurology*. 1997;49(1997):1243-6.
- [8] Denier C, Ducros A, Vahedi K, Joutel A, Thierry P, Ritz A, et al. High prevalence of CACNA1A truncations and broader clinical spectrum in episodic ataxia type 2. *Neurology*. 1999;52(1999):1816-21.
- [9] Erichsen AK, Koht J, Stray-Pedersen A, Abdelnoor M, Tallaksen CM. Prevalence of hereditary ataxia and spastic paraplegia in southeast Norway: a population-based study. *Brain*. 2009;132(2009):1577-88.
- [10] Zortea M, Armani M, Pastorello E, Nunez GF, Lombardi S, Tonello S, et al. Prevalence of inherited ataxias in the province of Padua, Italy. *Neuroepidemiology*. 2004;23(2004):275-80.

- [11] Shibata-Hamaguchi A, Ishida C, Iwasa K, Yamada M. Prevalence of spinocerebellar degenerations in the Hokuriku district in Japan. *Neuroepidemiology*. 2009;32(2009):176-83.
- [12] Silva MC, Coutinho P, Pinheiro CD, Neves JM, Serrano P. Hereditary ataxias and spastic paraplegias: methodological aspects of a prevalence study in Portugal. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(1997):1377-84.
- [13] Coutinho P, Ruano L, Loureiro, JL, Cruz VT, Barros J, Tuna A, Barbot C, Guimarães J, Alonso I, Silveira I, Sequeiros J, Neves JM, Serrano P, Silva MC. Hereditary ataxia and spastic paraplegia in Portugal: a population-based prevalence study. *JAMA Neurol*. 2013;70(4):481-487.

1. Enxaqueca hemiplégica familiar tipo 1

Artigo 2.

Cerebellar ataxia, hemiplegic migraine, and related phenotypes due to a CACNA1A missense mutation: 12-year follow-up of a large Portuguese family.

Barros J, Damásio J, Tuna A, Alves I, Silveira I, Pereira-Monteiro J, Sequeiros J, Alonso I, Sousa A, Coutinho P.

JAMA Neurology 2013;70(2):235-240. doi:10.1001/jamaneurol.2013.591.

© American Medical Association

Licença de reutilização 3165601174695 (10-06-2013), da Copyright Clearance Center / RightsLink

Cerebellar Ataxia, Hemiplegic Migraine, and Related Phenotypes Due to a *CACNA1A* Missense Mutation

12-Year Follow-up of a Large Portuguese Family

José Barros, MD; Joana Damásio, MD; Assunção Tuna, MD, Msc; Ivânia Alves, MD; Isabel Silveira, PhD; José Pereira-Monteiro, MD, PhD; Jorge Sequeiros, MD, PhD; Isabel Alonso, PhD; Alda Sousa, PhD; Paula Coutinho, MD, PhD

Objective: To document and discuss the broad phenotypic variability in a Portuguese family with cerebellar ataxia, hemiplegic migraine, and related syndromes caused by missense mutation c.1748 (p.R583Q) in the *CACNA1A* gene.

Design: Observational 12-year follow-up study.

Setting: Community and hospital care.

Patients: Sixteen patients in a 4-generation family were identified in 1998 in a population-based survey. The follow-up revealed 28 patients (25 of whom were observed) and 32 unaffected relatives with an a priori risk of 50%.

Results: Four major phenotypes (migraine with multiple auras, transient focal neurological deficits without headache, coma triggered by minor head trauma, and slowly progressive cerebellar ataxia) were present in vari-

ous combinations. The initial manifestation was ataxia in 16 patients and a transient episode in 12 patients. Eighteen patients did not have migraine, and 11 showed only ataxia. The c.1748 (p.R583Q) mutation in *CACNA1A* was confirmed in all 23 of the patients who were tested but was not found in any of the 27 adult relatives. The *CACNA1A* CAG repeat expansion was excluded.

Conclusions: A unique missense mutation in the *CACNA1A* gene, which exhibits a very high penetrance and expressivity, may present a phenotypic spectrum that is broader than current descriptions. Single-gene disorders can behave as complex traits, which reinforces the importance of genetic modifiers in the tightly regulated function of P/Q-type calcium channels. The clinical spectrum of missense mutation *CACNA1A*-related disorders is much broader than strictly familial hemiplegic migraine.

JAMA Neurol. 2013;70(2):235-240. Published online November 12, 2012. doi:10.1001/jamaneurol.2013.591

Author Affiliations: Serviço de Neurologia, Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto (Drs Barros, Damásio, Tuna, and Pereira-Monteiro), and Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (Drs Barros, Pereira-Monteiro, Sequeiros, Alonso, and Sousa) and Instituto de Biologia Molecular e Celular (Drs Silveira, Pereira-Monteiro, Sequeiros, Alonso, Sousa, and Coutinho), Universidade do Porto, Porto, and Hospital de São Sebastião, Centro Hospitalar de Entre Douro e Vouga, Santa Maria da Feira (Dr Alves), Portugal.

FAMILIAL HEMIPLEGIC MIGRAINE (FHM) is an autosomal dominant type of migraine with aura (MA). Diagnostic criteria require the presence of reversible motor deficits that are associated with at least 1 other transient neurological symptom and identical episodes in at least 1 first- or second-degree relative.¹⁻⁴ The phenotype of FHM is remarkably variable,^{2,3} including other paroxysmal episodes (coma,⁵⁻⁷ seizures,⁸⁻¹⁰ basilar aura,^{2,11} elicited repetitive transient blindness,¹² episodic ataxia,¹³ and cerebrospinal fluid abnormalities¹⁴), permanent neurological signs (ataxia,^{3,5,15,16} cognitive dysfunction,^{2,17} and deafness¹⁸), and, infrequently, delayed fatal cerebral edema.⁷ Cerebellar ataxia is the most frequent of these phenotypes (up to 20% of families²) and usually begins after paroxysmal episodes^{5,18,19}; however, ataxia may be an isolated finding.^{5,19}

The first FHM gene was identified as *CACNA1A* (GenBank NM_001127221.1) on chromosome 19p13, which codes for the α_{1A} subunit of the voltage-dependent calcium channel $Ca_v2.1$.^{13,20} Dozens of genetic mutations in *CACNA1A* have been described and associated with a wide range of phenotypes, including both pure¹³ and FHM-complex^{5,13,21} syndromes. Half of all families with FHM (90% of those with permanent cerebellar ataxia) have a missense mutation in *CACNA1A*.^{13,22}

Furthermore, *CACNA1A* mutations have also been associated with allelic non-migrainous diseases (episodic ataxia type 2, progressive cerebellar ataxia, spinocerebellar ataxia type 6, and epilepsy).⁴

We examined a family (**Figure 1**) with multiple cases of MA, transient focal neurological deficits (TFND) without headache, coma triggered by minor head trauma, and progressive cerebellar ataxia caused by mutation c.1748 (p.R583Q) in

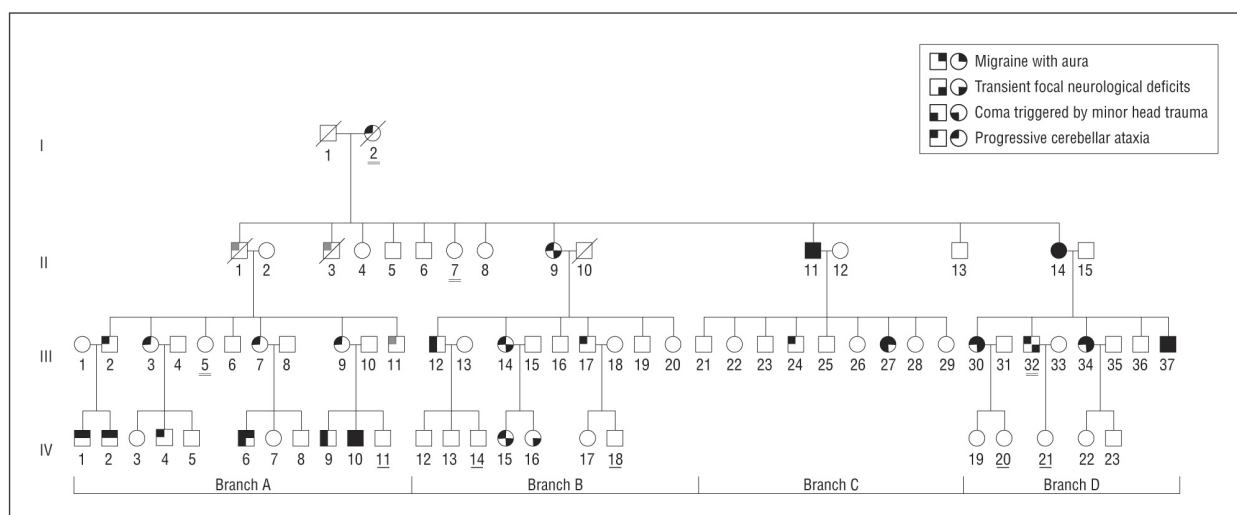


Figure 1. Pedigree structure. Black-filled quadrants indicate combinations of the 4 major phenotypes; gray-filled quadrants, individuals who are probably affected but were not observed; single-underlined numbers, asymptomatic minors who were not tested; double-underlined numbers, individuals who were not tested for other reasons; squares, males; circles, females; and diagonal lines, deceased.

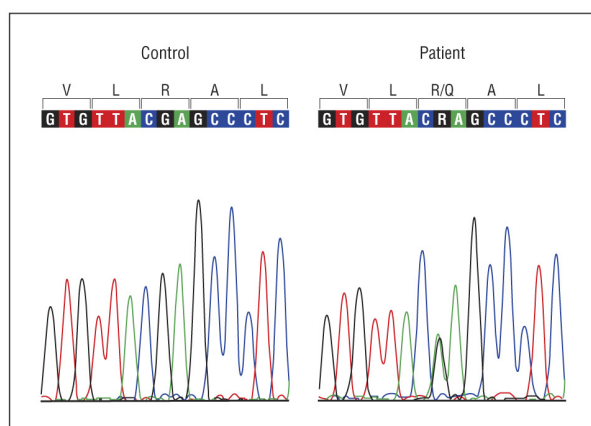


Figure 2. Sequencing of exon 13 in a healthy relative (IV:7) and a patient (IV:10). A G-to-A substitution was detected at position 1748, which caused an arginine-to-glutamine change in the P/Q-type α_{1A} subunit.

CACNA1A.²³ The 12-year follow-up period allowed us to refine clinical information, identify newly affected individuals, and observe rare or unknown features.

METHODS

In 1998, a family doctor referred a woman and 3 children with progressive cerebellar ataxia and paroxysmal symptoms during our systematic population-based survey of hereditary ataxias and spastic paraplegias.²⁴ All of the available relatives in 4 successive generations were examined in their homes in a Portuguese fishing town. The present study was approved by the Ethics Committee of the Hospital de Santo António. After written consent, DNA was obtained from the peripheral blood of affected and healthy family members and was stored at the authorized biobank at Centro de Genética Preditiva e Preventiva, Instituto de Biologia Molecular e Celular. Genetic linkage to *CACNA1A* region markers was achieved, and the mutation was detected after single-strand conformation polymorphism and sequencing (**Figure 2**). The *CACNA1A* repeat expansion was detected by fluorescently labeled poly-

merase chain reaction and capillary electrophoresis.²³ We have been monitoring known affected patients at our clinic and observing all of the suspected and newly affected relatives. The long-term follow-up allowed us to witness the emergence of new cases, observe the temporal profile of paroxysms, and monitor the progression of ataxia and variability between generations. In 2011 and early 2012, we promoted a large clinical and laboratorial operation and updated pedigree information (**Figure 1**). We performed new examinations, and samples (blood or saliva) were obtained from patients and asymptomatic adults with an a priori risk of 50%, including migrants who had not been previously studied. Asymptomatic minors did not undergo genetic testing. We considered unobserved individuals as probably affected if suggestively described by at least 2 first-degree relatives.

RESULTS

We examined 25 patients (24 are still alive). In addition to these patients, the pedigree (**Figure 1**) includes 2 patients who died and 1 unreachable migrant (III:11). We also examined 34 relatives with an a priori risk of 50%. Disease was confirmed in all individuals suggestively described by first-degree relatives. We found typical symptoms in 4 subjects who were initially described as asymptomatic.

The mutation c.1748 (p.R583Q) in *CACNA1A* was confirmed in all 23 of the tested patients. The mutation was not found in any of the 27 tested relatives with an a priori risk of 50%: 23 were asymptomatic adults and 4 had migraine with typical aura (III:22, III:25, IV:19, and IV:23). The *CACNA1A* CAG repeat expansion was excluded in all of the family branches.

The **Table** lists the patients' sex, age at the last examination or information, and age at onset. Ten patients had MA, 11 had TFND without headache, 8 had coma triggered by minor head trauma, and 27 had progressive cerebellar ataxia (several patients had a combination of these symptoms). In addition, 1 woman (III:31) had migraine without aura. The age at the last

Table. Age at Onset of First Symptom and of All Clinical Features^a

Subject No.	Sex	Age at Last Examination or Information, y	Age at Onset, y	Inaugural Symptom	Age at Onset of All Clinical Features, y			
					MA	TFND Without HA	Coma	Ataxia
I:2 ^b	F	94	50	Ataxia	...	...	...	50
II:1 ^c	M	65	50	Ataxia	...	...	...	50
II:3 ^c	M	84	45	Ataxia	...	...	...	45
II:9	F	75	40	Ataxia	...	74	...	40
II:11	M	73	22	Coma	23	23	22	40
II:14	F	69	20	MA	20	20	23	23
III:2	M	60	27	Ataxia	...	...	...	27
III:3	F	59	40	Ataxia	...	...	...	40
III:7	F	50	34	Ataxia	...	...	...	34
III:9	F	46	33	Ataxia	...	...	...	33
III:11 ^d	M	40	19	Ataxia	...	...	...	19
III:12	M	55	21	Ataxia	...	...	35	21
III:14	F	53	14	Ataxia	...	16	...	14
III:17	M	43	20	Ataxia	...	...	...	20
III:24	M	45	20	Ataxia	...	...	...	20
III:27	F	40	6	Ataxia	19	...	19	6
III:30	F	45	18	TFND	18	18	...	18
III:32 ^e	M	43	8	TFND	...	8	...	25
III:34	F	41	15	TFND	16	15	...	16
III:37	M	35	7	TFND/coma	8	7	7	18
IV:1	M	32	13	MA	13	...	...	28
IV:2	M	31	14	MA	14	...	...	20
IV:4	M	30	19	Ataxia	...	...	...	19
IV:6	M	29	7	Ataxia	15	...	18	7
IV:9	M	27	1	Coma	...	...	1	20
IV:10	M	20	2	TFND	15	2	3	14
IV:15	F	26	10	TFND	...	10	...	22
IV:16	F	21	12	TFND	...	12	...	...
All (N = 28)								
Mean (SD)		47.5 (19.2)	21.0 (13.9)		16.1 (4.2)	18.6 (19.4)	16.0 (11.6)	25.5 (12.0)
Range		20-94	1-50		8-23	2-74	1-35	6-50
Median		44	19		15.5	15	18.5	21
Male (n = 16)								
Mean (SD)		44.5 (18.2)	18.4 (13.6)		14.7 (4.8)	10.0 (9.1)	14.3 (13.1)	24.6 (11.4)
Range		20-84	1-50		8-23	2-23	1-35	7-50
Median		41.5	19		14.5	7.5	12.5	20
Female (n = 12)								
Mean (SD)		51.6 (20.5)	24.3 (14.3)		18.3 (1.7)	23.6 (22.5)	21.0 (2.8)	26.9 (13.4)
Range		21-94	6-50		16-20	10-74	19-23	6-50
Median		48	19		18.5	16	21	23

Abbreviations: HA, headache; MA, migraine with aura; TFND, transient focal neurological deficits; ellipses, not applicable.

^aAtaxia indicates progressive cerebellar ataxia; coma was triggered by minor head trauma.

^bPatient was examined but not tested and is now deceased.

^cIndividuals were probably affected but were not observed and are now deceased.

^dUnreachable migrant who was probably affected but not observed.

^eDistant-water fisherman who was examined but not tested.

observation ($P = .25$) and the age at onset ($P > .99$) were not significantly different between the male and female patients (Mann-Whitney test). Two individuals (III:24 and III:27) exhibited hearing loss due to homozygosity for the 35delG mutation in *GJB2*, which is the most common form of autosomal nonsyndromic deafness in Europe.²³ Detailed member-by-member characterization is provided in eTables 1, 2, and 3 (<http://www.jamaneuro.com>).

MIGRAINE WITH AURA

The number of episodes, duration and type of aura, age at onset, peak periods, accompanying symptoms, pre-

cipitating factors, and other features are described in eTable 1 for each of the 10 patients with MA. There was no record of auras with hyperacute beginnings (<5 minutes). Eight patients had compound auras including motor deficit. One patient (III:27) showed isolated scintillating scotoma, and 1 patient (IV:1) had solely sensitive aura. The aura could be side locking or side shifting, even during an episode. In addition, dysphasia could appear with symptoms in any side of the body.

TFND WITHOUT HEADACHE

The age at onset and the clinical presentation, including the number of episodes, peak periods, duration and type

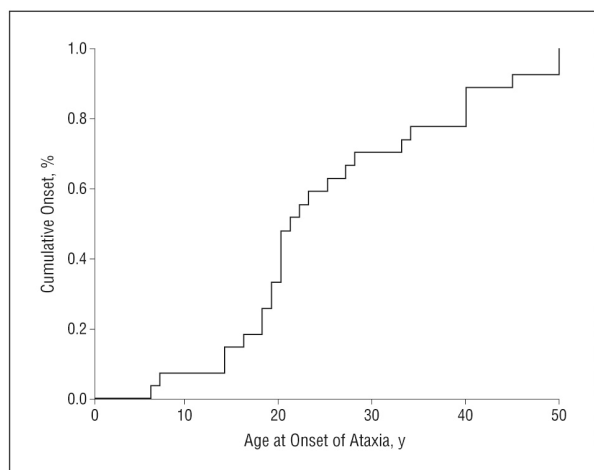


Figure 3. Kaplan-Meier curve for the age at onset of cerebellar ataxia.

of symptoms, accompanying symptoms, and precipitating factors, are described in eTable 2 for each of the 11 patients who had TFND without headache. Six of the patients reported 10 or more lifetime episodes. One patient (II:14) experienced a peak during her 50s and continues to have episodes at age 69 years. In one patient (IV:15), episodes recurred at age 22 years after an 11-year remission. Some of the patients displayed isolated TFND, whereas other patients had variable combinations of deficits. No patients presented with isolated visual symptoms. The majority identified recreational activities with physical stress or minor head trauma as a triggering factor.

COMA TRIGGERED BY MINOR HEAD TRAUMA

The age at onset and the clinical presentation, including the number of episodes, peak periods, duration, and clinical features, are described in eTable 3 for each of the 8 patients with coma triggered by head trauma. All of the episodes were precipitated by minor head trauma without visible head damage and involved a negative or inconclusive investigation. Five patients reported a single episode. Two early-onset patients (IV:9 and IV:10) described several episodes of coma. Childhood play and sports were the most frequent causes of head trauma. Some episodes were accompanied by hemiplegia (II:11, III:37, and IV:10).

PROGRESSIVE CEREBELLAR ATAXIA

Twenty-seven patients had permanent, slowly progressive cerebellar ataxia. The patients' ages at onset are presented in the Table and **Figure 3**. Except for one 20-year-old woman (IV:16), all of the examined patients had ataxic gait with variable severity; however, all of the patients were able to maintain some autonomy: 1 patient (II:11) had progression over 33 years using 1 crutch, 2 patients (I:2 and II:14) used occasional support against the wall while walking, 14 patients had staggering gait and difficulty on half turns, and the remaining patients were unable to perform tandem walking. Limb ataxia was

present in 13 patients, and 15 patients had dysarthria. In addition, 3 patients presented with horizontal gaze nystagmus. Cerebellar vermis atrophy was found in 6 of 7 patients who underwent brain magnetic resonance imaging. Interestingly, one 39-year-old woman (III:14) with ataxia since age 14 years had normal findings on magnetic resonance imaging.

SYNDROME COMBINATIONS

The 3 unobserved patients were described as having isolated ataxia. In the 25 patients who were examined, the 4 main syndromes were expressed in various combinations to produce 9 different phenotypes (Figure 1 and Table). Nine patients had isolated syndromes (8 had ataxia and 1 had TFND). Four patients had the 4 main syndromes. Among the 16 patients with 2 or more syndromes, the first manifestations were variable (5 ataxia, 5 TFND, 3 MA, 2 coma, and 1 TFND/coma). Ataxia and episodic symptoms began in the same year in 3 patients. One patient (II:9) had ataxia since age 40 years, and she had a transitory episode of aphasia and right hemiplegia that lasted 8 hours at age 74 years; vascular investigation and cerebrospinal fluid analysis findings were normal.

ANALYSIS OF FAMILY BRANCHES

All of the patients in the third generation of branch A had isolated ataxia (Figure 1 and Table). Some of their children had early ataxia accompanied by numerous paroxysmal episodes. Interestingly, the mean (SD) age at onset decreased from 33.5 (7.2) years to 9.3 (5.3) years between 2 generations. In branch B (mean [SD] age at onset, 19.5 [10.9] years), MA was never observed. Branch C (mean [SD] age at onset, 16.0 [8.7] years) had patients with 3 different syndrome combinations. In branch D (mean [SD] age at onset, 13.6 [5.9] years), there were different combinations in each generation, although none had isolated ataxia.

COMMENT

We describe a family segregating an autosomal dominant variable phenotype due to mutation c.1748 (p.R583Q) in *CACNA1A* whom we followed up for a 12-year period. The mutation was confirmed in all 23 patients tested and was not found in any of the 27 tested relatives with an a priori risk of 50%; thus, the mutation exhibited a very high penetrance and expressivity. The *CACNA1A* CAG repeat expansion was excluded.

This is most likely the largest family with FHM type 1-related disorder ever reported and the family with the widest phenotypic variation. Interestingly, no patients experienced some of the previously reported FHM-related syndromes such as basilar migraine,^{2,11} cognitive impairment,² or epilepsy.^{9,10}

Screening for FHM based on relatives' testimonials was specific but not sensitive. The diagnosis of FHM type 1 based on the first-degree relatives' information seems reliable because all of the patients who were described as

symptomatic were confirmed to have the disorder; however, exclusion of the diagnosis on the same grounds cannot be considered because some subjects described as asymptomatic were found to be affected after our examination. Ataxia was the most frequent phenotype and was almost universal in adults. Chronic progressive cerebellar ataxia appeared after paroxysmal episodes (9 patients), in advance of these (5 patients), or as an isolated feature (11 patients); this confirms and adds robustness to descriptions of the variable natural history of ataxia in FHM type 1–related disorders.^{5,18,19,23} The majority of our patients, however, did not have nystagmus, which disagrees with previous reports. One patient (III:14) with a long history of ataxia had normal findings on brain magnetic resonance imaging, which suggested that atrophic cerebellar degeneration is not a necessary pathological expression of channelopathies.

The number and temporal profile of paroxysmal transient episodes were extremely variable. Syndromic combinations and age at onset were also rather variable. Paroxysmal episodes were more frequent in the second or third decades and tended to attenuate with age, whereas ataxia worsened with age. Only 10 of the 25 observed patients had MA, and only 8 of these 10 patients had hemiplegic aura. This differs from most reported series of CACNA1A-related disorders. Although aura varied in type, location, body side, and topographic congruence (eg, aphasia with right or left hemiparesis), the duration was identical to MA but shorter than the duration usually described in FHM.² Headache was migrainous in character but mostly bilateral. Cumulative 10-year prevalence of migraine without aura in this family was lower than in the general population.²⁶ This may suggest that migraine without aura and calcium channelopathies are unrelated, which has previously been proposed.²⁷

Six of the 11 patients with TFND without headache also had MA, with similar age at onset for both syndromes. Although some features of TFND are similar to aura, identified differences were lack of scintillating scotoma or isolated visual aura, longer duration, and more frequent precipitating factors. Some patients with TFND had early remission, whereas 1 had an apparent remission and another had the first episode at age 74 years. These findings may suggest that there is a higher triggering threshold for TFND, which may require multiple and stronger endogenous and environmental stimuli. Episodic coma triggered by minor head trauma occurred in patients with a younger age at onset and was often a single event. The predominance of males could be explained by a greater exposure to coma triggers during childhood. The frequent association of coma with TFND in the same episode and shared precipitating factors suggest a common pathogenesis.

The migrainous nature of sensorineural deafness, which was found in 3 of our patients and previously described¹⁸ in FHM, was excluded by genetic analysis. We recommend judicious evaluation of atypical symptoms before assuming that they are part of the channelopathic spectrum.

All of the patients of the third generation in branch A had isolated cerebellar ataxia. Disease onset was earlier in the fourth generation, and the phenotype was more

severe and complex. The tendency for anticipation of age at onset seems real; however, it is generally agreed that true anticipation is mimicked by random variation in severity and ascertainment biases. The absence of paroxysmal symptoms in the third generation can be attributed to a recall bias, which has been documented for sporadic hemiplegic migraine.²⁸ A lifelong history of isolated cerebellar ataxia does not preclude the later onset of focal episodes (eg, patient II:9).

It is widely accepted that mutations of CACNA1A cause a variety of manifestations depending on differing underlying mutations. In the present family, 1 missense mutation manifested as a syndromic continuum with an even broader and more heterogeneous spectrum than previously reported. Functional studies will help to explain how the variability can be attributed to a single mutation.

Electrophysiological studies have shown that the R583Q mutation shifts the voltage dependence of activation to more hyperpolarized potentials and slows channel recovery from inactivation.²⁹ These alterations in channel properties result in increased P/Q currents (even at weak depolarizations) that have been suggested to be the cause for the initiation of cortical spreading depression as a result of minor head trauma. In addition, increased calcium influx probably results in neuronal dysfunction and Purkinje cell death and thus correlates with the ataxic features found in patients with the R583Q mutation. Moreover, the clinical variability found in the present patients with the R583Q CACNA1A mutation is a good example of how single-gene disorders can behave as a complex trait and reinforces the importance of genetic modifiers in the tightly regulated function of P/Q-type calcium channels.

The clinical spectrum of CACNA1A-related disorders is much broader than strictly FHM. A family history of hemiplegic aura, coma triggered by minor head trauma, and progressive cerebellar ataxia should be accepted as diagnostic evidence for FHM. In contrast, migraine with typical aura does not predict a diagnosis of channelopathy, even in individuals from a susceptible family. Perhaps this statement could be considered in the future review process of the International Classification of Headache Disorders.¹

Accepted for Publication: April 5, 2012.

Published Online: November 12, 2012. doi:10.1001/jamaneurol.2013.591

Correspondence: José Barros, MD, Serviço de Neurologia, Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto, Largo Professor Abel Salazar, 4099-001 Porto, Portugal (josebarros.neuro@hgsa.min-saude.pt).

Author Contributions: *Study concept and design:* Barros and Coutinho. *Acquisition of data:* Barros, Damásio, Tuna, Alves, and Coutinho. *Analysis and interpretation of data:* Barros, Damásio, Tuna, Silveira, Pereira-Monteiro, Sequeiros, Alonso, Sousa, and Coutinho. *Drafting of the manuscript:* Barros, Damásio, Sequeiros, Alonso, Sousa, and Coutinho. *Critical revision of the manuscript for important intellectual content:* Barros, Tuna, Alves, Silveira, Pereira-Monteiro, Sequeiros, Alonso, Sousa, and Coutinho. *Statistical analysis:* Sousa. *Obtained funding:* Bar-

ros, Silveira, Pereira-Monteiro, Sequeiros, Alonso, and Coutinho. *Administrative, technical, and material support*: Barros, Damásio, Tuna, and Alves. *Study supervision*: Barros and Coutinho.

Conflict of Interest Disclosures: None reported.

Funding/Support: This study was supported by grants PRAXIS /P/SAU/13226/1998, POCTI/32643/ESP/2000, and PIC/IC/83232/2007 from the Fundação para a Ciência e Tecnologia, the Tecnifar award and grant from the Sociedade Portuguesa de Cefaleias, and the SPN award and grant from the Sociedade Portuguesa de Neurologia. Dr Alonso is funded by the Programa Ciência, POPH-QREN-Tipologia 4.2-Promoção do Emprego Científico, is cofunded by the European Social Fund, and has received national funds from the Ministério da Ciência e Ensino Superior.

Online-Only Material: The eTables are available at <http://www.jamaneuro.com>.

Additional Contributions: Graça Fialho, PhD, and Helena Caria, PhD, Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa, performed the molecular study of congenital deafness, Teresa Gomes performed blood sampling, and Centro Hospitalar Póvoa de Varzim/Vila do Conde allowed the use of their facilities.

REFERENCES

- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia*. 2004;24(suppl 1):9-160.
- Russell MB, Ducros A. Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. *Lancet Neurol*. 2011;10(5):457-470.
- Thomsen LL, Eriksen MK, Roemer SF, Andersen I, Olesen J, Russell MB. A population-based study of familial hemiplegic migraine suggests revised diagnostic criteria. *Brain*. 2002;125(pt 6):1379-1391.
- Barrett CF, van den Maagdenberg AM, Frants RR, Ferrari MD. Familial hemiplegic migraine. *Adv Genet*. 2008;63:57-83.
- Ducros A, Denier C, Joutel A, et al. The clinical spectrum of familial hemiplegic migraine associated with mutations in a neuronal calcium channel. *N Engl J Med*. 2001;345(1):17-24.
- Echenne B, Ducros A, Rivier F, et al. Recurrent episodes of coma: an unusual phenotype of familial hemiplegic migraine with linkage to chromosome 1. *Neuropediatrics*. 1999;30(4):214-217.
- Kors EE, Terwindt GM, Vermeulen FL, et al. Delayed cerebral edema and fatal coma after minor head trauma: role of the *CACNA1A* calcium channel subunit gene and relationship with familial hemiplegic migraine. *Ann Neurol*. 2001;49(6):753-760.
- Vanmolkot KR, Kors EE, Hottenga JJ, et al. Novel mutations in the Na⁺, K⁺-ATPase pump gene *ATP1A2* associated with familial hemiplegic migraine and benign familial infantile convulsions. *Ann Neurol*. 2003;54(3):360-366.
- Lebas A, Guyant-Maréchal L, Hannequin D, Riant F, Tournier-Lasserre E, Parain D. Severe attacks of familial hemiplegic migraine, childhood epilepsy and *ATP1A2* mutation. *Cephalalgia*. 2008;28(7):774-777.
- Castro MJ, Stam AH, Lemos C, et al. First mutation in the voltage-gated Nav1.1 subunit gene *SCN1A* with co-occurring familial hemiplegic migraine and epilepsy. *Cephalalgia*. 2009;29(3):308-313.
- Haan J, Terwindt GM, Ophoff RA, et al. Is familial hemiplegic migraine a hereditary form of basilar migraine? *Cephalalgia*. 1995;15(6):477-481.
- Vahedi K, Depienne C, Le Fort D, et al. Elicited repetitive daily blindness: a new phenotype associated with hemiplegic migraine and *SCN1A* mutations. *Neurology*. 2009;72(13):1178-1183.
- 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(3):543-552.
- Schraeder PL, Burns RA. Hemiplegic migraine associated with an aseptic meningeal reaction. *Arch Neurol*. 1980;37(6):377-379.
- Freilinger T, Ackl N, Ebert A, et al. A novel mutation in *CACNA1A* associated with hemiplegic migraine, cerebellar dysfunction and late-onset cognitive decline. *J Neurol Sci*. 2011;300(1-2):160-163.
- Alonso I, Barros J, Tuna A, et al. A novel R1347Q mutation in the predicted voltage sensor segment of the P/Q-type calcium-channel alpha-subunit in a family with progressive cerebellar ataxia and hemiplegic migraine. *Clin Genet*. 2004;65(1):70-72.
- Kors EE, Haan J, Giffin NJ, et al. Expanding the phenotypic spectrum of the *CACNA1A* gene T666M mutation: a description of 5 families with familial hemiplegic migraine. *Arch Neurol*. 2003;60(5):684-688.
- Young GF, Leon-Barth CA, Green J. Familial hemiplegic migraine, retinal degeneration, deafness, and nystagmus. *Arch Neurol*. 1970;23(3):201-209.
- Takahashi T, Igarashi S, Kimura T, et al. Japanese cases of familial hemiplegic migraine with cerebellar ataxia carrying a T666M mutation in the *CACNA1A* gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(5):676-677.
- Joutel A, Bousset MG, Biouesse V, et al. A gene for familial hemiplegic migraine maps to chromosome 19. *Nat Genet*. 1993;5(1):40-45.
- Marti S, Baloh RW, Jen JC, Straumann D, Jung HH. Progressive cerebellar ataxia with variable episodic symptoms: phenotypic diversity of R1668W *CACNA1A* mutation. *Eur Neurol*. 2008;60(1):16-20.
- 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(1):89-98.
- Alonso I, Barros J, Tuna A, et al. Phenotypes of spinocerebellar ataxia type 6 and familial hemiplegic migraine caused by a unique *CACNA1A* missense mutation in patients from a large family. *Arch Neurol*. 2003;60(4):610-614.
- Silva MC, Coutinho P, Pinheiro CD, Neves JM, Serrano P. Hereditary ataxias and spastic paraplegias: methodological aspects of a prevalence study in Portugal. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(12):1377-1384.
- Cohn ES, Kelley PM. Clinical phenotype and mutations in connexin 26 (*DFNB1/GJB2*), the most common cause of childhood hearing loss. *Am J Med Genet*. 1999;89(3):130-136.
- Merikangas KR, Cui L, Richardson AK, et al. Magnitude, impact, and stability of primary headache subtypes: 30 year prospective Swiss cohort study. *BMJ*. 2011;343:d5076.
- Thomsen LL, Olesen J, Russell MB. Increased risk of migraine with typical aura in probands with familial hemiplegic migraine and their relatives. *Eur J Neurol*. 2003;10(4):421-427.
- Stam AH, Louter MA, Haan J, et al. A long-term follow-up study of 18 patients with sporadic hemiplegic migraine. *Cephalalgia*. 2011;31(2):199-205.
- Kraus RL, Sinnegger MJ, Koschak A, et al. Three new familial hemiplegic migraine mutants affect P/Q-type Ca(2+) channel kinetics. *J Biol Chem*. 2000;275(13):9239-9243.

eTable 1. Migraine with aura

Subject/ Gender/ Age (yrs)	Onset, Remission, (Peak) (yrs)	Lifetime occurrence (no. episodes)	Aura			Headache			Accompanying symptoms	Precipitating factors		
			Duration (mins)	Type	Location	Laterality	Duration (hrs)	Character			Laterality	Intensity
II:11/M/73	23, 50	>30	15-30	Scintillating scotoma; Sensitive; Motor;	F, T, UL, LL, Tr	Side-shifting	24-36	Throbbing	Left	Severe	N	-
				Aphasic Flickering light;								
				Sensitive; Motor;								
II:14/F/69	20 (30-50)	>400	20-20	Aphasic Scintillating scotoma	F, UL, LL F, UL, LL	Right	2-6	Throbbing	Bilateral	Severe	N, V, Pn, Pt, S	-
				Sensitive; Motor;								
III:27/F/40	19 (29-35)	>100	20-25	Scintillating scotoma	Side-shifting		48-72	Throbbing	Bilateral	Severe	N, Pn, Pt	Menstruation
III:30/ F/45	18 (22-25)	>10	15-30	Blurred vision; Sensitive; Motor	F, T, UL, LL, Tr	Right	2-4	Pressing/ tightening	Bilateral	Moderate	N, Pt	Fasting
				Sensitive; Motor								
III:34/ F/41	16 (16-30)	>10	15-20	Blurred vision; Sensitive; Motor;	F, T, UL, LL	Side-shifting (90% right)	2-6	Pressing/ tightening	Bilateral	Moderate	N, Pt, S	Handling heavy objects; Surgery
				Sensitive; Motor;								
III:37/M/35	8, 32 (8-16)	>20	25-30	Aphasic Blurred vision; Sensitive; Motor;	F, T, UL, LL	Side-shifting	2-24	Throbbing	Bilateral	Severe	N, Pt, S	Hot weather
				Blurred vision; Sensitive; Motor;								
IV:1/M/32	13, 25 (17-24)	>70	20-30	Aphasic Sensitive	F, UL, LL	Right	24-48	Throbbing	Right	Severe	N, Pt	Playing soccer
IV:2/M/31	14, 18-25 (25-30)	>60	20-30	Sensitive; Motor;	UL, LL	Side-shifting	24	Throbbing	Bilateral	Severe	N, Pn, Pt	-
				Aphasic Blurred vision; Sensitive; Motor								
IV:6/M/29	15 (18-25)	>300	20-60	Blurred vision; Sensitive; Motor	UL	Side-shifting	6-10	Throbbing	Bilateral	Moderate	N	-
				Sensitive; Motor								
IV:10/M/20	15, 16	2	10-15	Sensitive; Motor;	F, T, UL, LL, Tr	Right	24	Throbbing	Left	Severe	N	-
				Aphasic								

F, face; T, tongue; UL, upper limb; LL, lower limb; Tr, trunk; N, nausea; V, vomiting; Pt, photophobia; Pn, phonophobia; S, somnolence

eTable 2. Transient focal neurological deficits without headache

Subject/ Gender/ Age (yrs)	Onset, Remission, (Peak), (yrs)	Lifetime occurrence (no. episodes)	Duration (min)	Type	Location	Laterality	Accompanying symptoms	Precipitating factors
II:9/F/75	74	1	480	Aphasia; Hemiparesis	UL, LL	Right	-	-
II:11/M/73	23	1	420	Hemiparesis	F, UL, LL	Left	Coma	Heading a ball
II:14/F/69	20	>50	20	Sensitive	F, UL, LL	Right	Somnolence	-
III:14/F/53	(40-50) 16, 50 (20-30)	>90	10-15	Sensitive; Hemiparesis	UL, LL	Side-shifting, or bilateral	-	Extremely hot weather; handling heavy objects
III:30/F/45	18 (22-25)	>60	15-1500	Bright lights; Sensitive; Hemiparesis	F, T, UL, LL, Tr	Right	Confusion	Fasting
III:32/M/43	8, 11	2	180-600	Aphasia				Heading (ball); falls (swings and slides)
III:34/F/41	15 (16-30)	10	15-20	Blurred vision; Sensitive; Hemiparesis; Aphasia	F, T, UL, LL	Right	Somnolence	-
III:37/M/35	7, 32 (7-16)	10	25-30	Blurred vision; Sensitive; Hemiparesis; Aphasia	F, T, UL, LL	Side-shifting	Somnolence	Extreme hot weather
III:10/M/20	2, 13 (2-13)	10	1440- ~2880	Hemiparesis	F, UL, LL	Right	Coma	Heading; falls
IV:15/F/26	10, 11-22 (10-11)	6	10-20	Hemiparesis; Aphasia	UL, LL	Side-shifting	-	Cross-country running
IV:16/F/21	12, 13	2	30-60	Hemiparesis; Aphasia	UL, LL	Right	-	Basketball games

F, face; T, tongue; UL, upper limb; LL, lower limb; Tr, trunk.

eTable 3. Rapidly progressive coma triggered by minor trauma

Subject/ Gender/ Age (yrs)	Onset, Remission, (Peak) (yrs)	Lifetime occurrence (no. episodes)	Duration (hrs)	Event
II:11/M/73	22	1	6	Heading a soccer ball. Transient hemiplegia.
II:14/F/69	23	1	4	Falling from a kitchen bench.
III:12/M/55	35	1	72	Falling from a first floor. Prolonged confusional state, after recovery of consciousness.
III:27/F/40	19	1	120	Lower limb fractures (hit by car).
III:37/M/35	07	1	4	Heading a goal post, followed by aphasia and right hemiplegia. Slow recovery: 8 days for motor deficit and 30 days for aphasia.
IV:6/M/29	18, 19	2	3-5	Several falls during a soccer game.
IV:9/M/27	1, 20 (2-15)	10	18-240	Falling from the cradle. Several other episodes of minor head trauma, related to children's play: soccer heading and bicycle falls. Last coma at age 20 years (a metallic bucket fell over his head).
IV:10/M/20	3, 13 (3-13)	11	12-24	Children's play. Right hemiplegia.

1. Enxaqueca hemiplégica familiar tipo 1

Artigo 3.

Phenotypes of spinocerebellar ataxia type 6 and familial hemiplegic migraine caused by a unique CACNA1A missense mutation in patients from a large family

Alonso I, Barros J, Tuna A, Coelho J, Sequeiros J, Silveira I, Coutinho P.

Archives of Neurology 2003;60(4):610-4 doi:10.1001/archneur.60.4.610.

© American Medical Association

Licença de reutilização 3165601509050 (10-06-2013), da Copyright Clearance Center / RightsLink

Phenotypes of Spinocerebellar Ataxia Type 6 and Familial Hemiplegic Migraine Caused by a Unique *CACNA1A* Missense Mutation in Patients From a Large Family

Isabel Alonso, BSc; José Barros, MD; Assunção Tuna, MD; João Coelho, BSc; Jorge Sequeiros, MD, PhD; Isabel Silveira, PhD; Paula Coutinho, MD, PhD

Background: Different mutations in the α_{1A} -subunit of the brain P/Q-type calcium channel gene (*CACNA1A*) are responsible for familial hemiplegic migraine (FHM), episodic ataxia type 2, and spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6). Missense and splice site mutations have been found in FHM and episodic ataxia type 2, respectively, whereas a CAG repeat in the *CACNA1A* gene was found expanded in patients with SCA6.

Objective: To identify the disease causing mutation in a large family of patients with phenotypes of hemiplegic migraine with or without cerebellar signs or permanent cerebellar ataxia without migraine inherited in a dominant manner.

Patients and Methods: We examined 15 patients from a large family identified through a systematic survey of hereditary ataxias being conducted in Portugal. Linkage analysis was performed with *CACNA1A* gene markers, and mutation analysis was performed by

single strand conformational polymorphism analysis and sequencing.

Results: Genetic linkage analysis with *CACNA1A* intra-genic markers showed positive LOD scores. The maximal LOD score was obtained with the polymorphic CAG repeat ($Z_{\max}=4.47$, $\theta=0$). By single-strand conformational polymorphism analysis, a shift in exon 13 of the *CACNA1A* gene was detected in all patients. A G-to-A substitution was then identified, resulting in an arginine-to-glutamine change at codon 583 of this calcium channel α_{1A} -subunit.

Conclusions: The disease-causing mutation in this family was identified, showing that a unique mutation in the *CACNA1A* gene causes several phenotypes, including those of SCA6 and FHM, thus suggesting that SCA6 and FHM are not only allelic diseases but are the same disorder with a large phenotypic variability.

Arch Neurol. 2003;60:610-614

From UniGENe, IBMC, Porto (Ms Alonso, and Mr Coelho and Drs Sequeiros and Silveira); Laboratório de Genética Médica, ICBAS, Universidade do Porto (Ms Alonso and Drs Sequeiros and Silveira), and Serviço de Neurologia, HGSA (Drs Barros and Tuna), Porto; and Serviço de Neurologia, Hospital São Sebastião, Feira (Dr Coutinho), Portugal.

FAMILIAL HEMIPLEGIC migraine (FHM) is a subtype of migraine with aura showing autosomal dominant inheritance. Episodes of FHM are characterized by some degree of hemiparesis occasionally associated with other symptoms, such as fever, drowsiness, confusion, or coma, which can be prolonged for days or weeks. Onset usually occurs during childhood or adolescence, although later onset has been reported.¹ Permanent neurological signs of the disease are present in some patients, most often nystagmus and ataxia. Genetic heterogeneity of FHM has been established. A significant number of FHM families show genetic linkage to chromosome 19p13,² including all those with cerebellar signs.²⁻⁶ Some FHM families without cerebellar signs have been assigned to chromosome 1q, whereas others are not linked to any known loci.⁷

Episodic ataxia is a dominantly inherited paroxysmal cerebellar neurologi-

cal disorder characterized by episodes of cerebellar ataxia, often accompanied by nausea, vertigo, and headache. Episodic ataxia type 1 (EA1) presents interictal myokymia during and between episodes due to mutations in a potassium voltage-gated channel gene, located on chromosome 12.^{8,9} Patients with episodic ataxia type 2 (EA2) show interictal nystagmus, and the disease gene maps to chromosome 19p.¹⁰ Migraine with or without aura may be present in some patients from EA2 families.^{11,12}

Spinocerebellar ataxias (SCAs) are progressive neurodegenerative disorders characterized by late-onset gait ataxia and dysarthria. Seven dominantly inherited SCAs are caused by polyglutamine expansions: SCA1-2, Machado-Joseph disease, SCA6, SCA7, SCA17, and dentatorubropallidoluysian atrophy.¹³⁻²³

The gene responsible for FHM, EA2, and SCA6 encodes an α_{1A} -subunit of the brain P/Q-type calcium channel and is lo-

Table 1. Clinical Features of the Patients

Patient No./ Sex/Age, y	Age at Onset, y						No. of HM Episodes per Year	Duration of HM Episodes, h
	HM	PCA	Focal Neurological Deficits Without Headache	Migraine Without Aura	Triggered Minor Head Trauma*	Coma or Impaired Consciousness		
I-2/F/†	...	50	...	...	...	...	...	...
II-1/M/†	...	50	...	...	...	...	...	...
II-6/F/64	...	40	...	...	...	...	...	...
II-7/M/62	22	40	...	...	22	22	8	8
II-10/F/58	23	23	...	...	23	...	3	2
III-1/M/50	...	27	...	...	...	...	...	...
III-3/F/39	...	34	...	...	...	...	...	...
III-5/F/35	...	33	...	...	...	...	...	...
III-6/M/44	...	30	...	...	35	35	...	...
III-9/F/29	...	25	...	...	24	24	...	...
III-11/F/34	18	18	18	...	...	...	1	24
III-12/F/31	16	16	16	21	...	...	3	1
III-14/M/24	7	18	18	7	7	7	2	72
IV-1/M/18	13	...	...	...	...	...	6	48
IV-2/M/16	14	...	...	...	...	...	2	48
IV-3/M/16	5	...	6	...	5	5	1	2
IV-4/M/9	3	...	3	...	...	...	2	12

Abbreviations: Ellipses, absence of the referred symptom; HM, hemiplegic migraine; PCA, permanent cerebellar ataxia.

*Focal neurological deficits precipitated by minor head trauma.

†No neurological examination was performed. Deceased.

cated on chromosome 19p13. Missense and splice site mutations have been found in FHM and EA2, respectively, whereas a CAG repeat in the *CACNA1A* gene was expanded in patients with SCA6.^{2,21} A G293R missense mutation in the *CACNA1A* gene is also responsible for progressive cerebellar ataxia.²⁴

To improve knowledge of the underlying mechanism involved in hemiplegic migraine and progressive cerebellar ataxia, we studied a large family in which patients presented with phenotypes of either hemiplegic migraine or progressive cerebellar ataxia, performed genetic linkage analysis with chromosome 19p13 markers, and performed mutation screening in the *CACNA1A* gene.

METHODS

We studied a Portuguese family ascertained during a systematic, population-based survey of hereditary ataxias and spastic paraplegias, initiated in 1993 and covering half of the Portuguese population (5.6 million people).²⁵ This family consisted of 17 patients with hemiplegic migraine and/or progressive cerebellar ataxia in 4 consecutive generations. Fifteen patients were clinically examined by one of us (P.C., J.B., or A.T.) (**Table 1**). Age at onset ranged from 3 to 23 years for migraine episodes (mean, 13.4 ± 7.2 years) and from 16 to 50 years for cerebellar ataxia (mean, 31.7 ± 11.5 years). The age at examination varied from 8 to 71 years. Clinical manifestations were pleomorphic, including episodes of altered consciousness precipitated by minor head trauma, focal neurological deficits precipitated or not by minor head trauma, and migraine without aura, besides progressive late-onset cerebellar ataxia in a few patients. One of these patients (III-3) was studied by brain magnetic resonance imaging, which showed atrophy of the cerebellum.

Peripheral blood samples were collected from patients and their relatives after written informed consent was obtained. Genomic DNA was obtained from peripheral blood leukocytes by

standard techniques.²⁶ Molecular analyses of genetic markers, exons, and intronic sequences of the *CACNA1A* gene were performed by polymerase chain reaction (PCR) amplification using the published primer sequences.^{2,21} The PCR was performed with 1 μ M of each primer, 200 μ M deoxynucleotides, 1mM magnesium chloride, 10mM Tris (pH 9.0), 50mM potassium chloride, 1 U of Taq polymerase, and 2% formamide in a final volume of 12.5 μ L. The PCR products of markers were radioactively labeled and analyzed on 6% polyacrylamide gels. Allele sizes were determined by comparing migration relative to an M13 sequencing ladder.

Polymorphic markers, within a 4-centimorgan (M) interval containing the *CACNA1A* gene tel-D19S840-19S1150-(CAG)_n-D19S226-cen, according to the Fondation Jean Dausset Centre d'Études des Polymorphismes (Paris, France) database, were selected for linkage analysis. Markers *D19S1150* and the polymorphic CAG repeat are intragenic. Analysis was performed with the LINKAGE²⁷ software program version 5.22. The disease was considered autosomal dominant with incomplete penetrance (95%) and with a disease gene frequency of 0.0001. The PCR products of exons and intronic sequences of the *CACNA1A* gene were screened for molecular variants by single strand conformational polymorphism analysis²⁸ and electrophoresis in $\times 0.5$ Mutation Detection Enhancement gels (Bio-Whittaker Molecular Applications, Rockland, Me) at 4°C. Conformational changes were confirmed by sequencing with Thermo Sequenase cycle-sequencing kit (Amersham Pharmacia Biotech, Uppsala, Sweden). Restriction analysis of exon 13 was performed by PCR amplification, and products were digested with the BanII restriction enzyme (New England BioLabs, Beverly, Mass) according to manufacturer instructions.

RESULTS

The size of the CAG repeat, in the 3' end of the *CACNA1A* gene, responsible for SCA6 was determined in all 25 subjects available for this study. The repeat size in 12 patients, 9 at-risk individuals, and 4 spouses, ranged from

7 to 14 units, which is within the normal allele interval for SCA6. Further screening excluded SCA1, SCA2, Machado-Joseph disease, SCA7, SCA8, SCA10, SCA12, SCA17, and dentatorubropallidolusian atrophy expansion.

Linkage analysis with polymorphic markers *D19S840*, *D19S1150*, the polymorphic CAG repeat, and *D19S226* gave positive LOD scores (**Table 2**). The maximal LOD score was obtained with the intragenic CAG repeat ($Z_{\max}=4.47$, $\theta=0$). Haplotype construction with chromosome 19p markers showed a common haplotype shared by all patients of this family (**Figure 1**), except patient II-7, in whom a recombination occurred between the CAG repeat and marker *D19S226*, located 3 cM from the *CACNA1A* gene (Fondation Jean Dausset CEPH database). His affected offspring shared the same recombined haplotype.

Mutation detection was performed by single strand conformational polymorphism analysis after PCR amplification of each exon and exon-intron boundaries. A mobility variant was detected in the exon 13 fragment that showed a 3-band pattern (**Figure 2A**). By direct sequencing, a G-to-A substitution at position 2023 was identified (Figure 2B). This substitution produces an arginine-to-glutamine change at codon 583 in the *CACNA1A* gene. By restriction analysis with *BanII* restriction enzyme, this mutation was excluded in 100 control chromosomes from the Portuguese general population. After *BanII* digestion, fragments of 123, 122, and 67 base pairs (bp) were detected for healthy individuals, whereas in the patients an additional band of 245 bp was also present, resulting from the loss of a restriction site on the mutated allele.

COMMENT

In this study, we describe the first family to our knowledge in which patients presented phenotypes of hemiplegic migraine with or without cerebellar signs or permanent progressive cerebellar ataxia without migraine due to a unique missense mutation in the *CACNA1A* gene. The disease locus in this family showed strong linkage to intragenic markers in this gene. By mutation analysis, we identified an R583Q substitution in all available patients. This mutation had first been described in 2 affected members from a family with hemiplegic migraine and ataxia.³ We described a large family with 17 patients who presented with high clinical variability due to this R583Q mutation.

The α_{1A} -subunit of the P/Q-type calcium channel gene is composed of 4 homologous domains (I-IV), each containing 6 putative transmembrane segments (S1-S6) and a pore-forming segment between S5 and S6.² The missense mutation identified in this family is located in the S4 transmembrane segment of protein domain II, which is thought to be the voltage sensor of the channel.

Mutation R583Q replaces a conserved, polar, positively charged arginine by a neutral glutamine, which can increase hydrophobicity and reduce polarity in this voltage sensor segment. This mutation causes a shift in the activation and inactivation voltage dependence of the channel to more negative potentials.²⁹ The hyperpolarization shift increases intracellular calcium levels by al-

Table 2. Linkage Relationships Between the Disease Locus and Chromosome 19p13 Markers

Marker	θ					$Z_{\max}$	θ
	0.0	0.1	0.2	0.3	0.4		
<i>D19S840</i>	2.29	1.94	1.43	0.83	0.24	2.29	0.0
<i>D19S1150</i>	2.67	2.20	1.61	0.94	0.29	2.67	0.0
<i>CACNA1A</i> Ant2023	2.92	2.40	1.77	1.07	0.35	2.92	0.0
(CAG) _n	4.47	3.80	2.95	1.96	0.80	4.47	0.0
<i>D19S226</i>	-7.22	2.69	2.25	1.53	9.62	2.74	0.069

tering P/Q-type calcium channel activity at weak depolarizations in mutants with this substitution.²⁹ Channel recovery from inactivation in R583Q mutants is slower, which can lead to an accumulation of inactivated channels during rapid depolarizations.²⁹ Another FHM mutation due to an arginine-to-glutamine substitution also located in the S4 transmembrane segment, but of protein domain I at codon 192, also causes an excess of intracellular calcium due to altered gating properties.³⁰ The abnormal calcium influx, mostly during high neuronal activity, would explain the paroxysmal character of FHM and the precipitation of episodes by sensory or emotional stimuli.²⁹ Calcium overload causes excessive release of excitotoxic neurotransmitters such as glutamate, which can lead neurons to apoptotic death.

In this family, the mean age at onset for hemiplegic migraine symptoms was in the second decade and approximately 20 years earlier than that for the cerebellar signs. This onset of migraine symptoms is close to that reported in other clinical descriptions of FHM due to mutations in the *CACNA1A* gene.⁶ The 2 patients previously described as having mutation R583Q began migraine episodes at 17 and 40 years, respectively, whereas cerebellar signs were first noticed in both patients when they were in their 60s.³

Emotional stress was the most frequent triggering factor of hemiplegic migraine in families with mutations in the *CACNA1A* gene as described in a previous study.⁶ In the present family, patients with hemiplegic migraine did not refer to emotional stress as a triggering factor, whereas minor head trauma was referred to in approximately 4 patients (44%). However, this family is unique in which cerebellar progressive ataxia was also triggered by mild head trauma.

Expansion of a CAG repeat in the *CACNA1A* gene causes not only SCA6 but also EA2 phenotypes in patients from the same family.^{31,32} On the other hand, in a family described by Yue et al,²⁴ a point mutation in this gene originates severe progressive ataxia in some patients and episodic ataxia in others. Moreover, some families had members with either hemiplegic migraine accompanied by cerebellar signs or episodic ataxia with headache due to a point mutation in the *CACNA1A* gene.^{3,4,33,34} In this family, we found patients who only had symptoms of progressive cerebellar ataxia, patients affected by hemiplegic migraine only, and patients with both hemiplegic migraine and symptoms of progressive cerebellar ataxia. Thus, the R583Q mutation causes phenotypes of SCA6 and FHM. These results, in addition to those referred to herein,^{31,32}

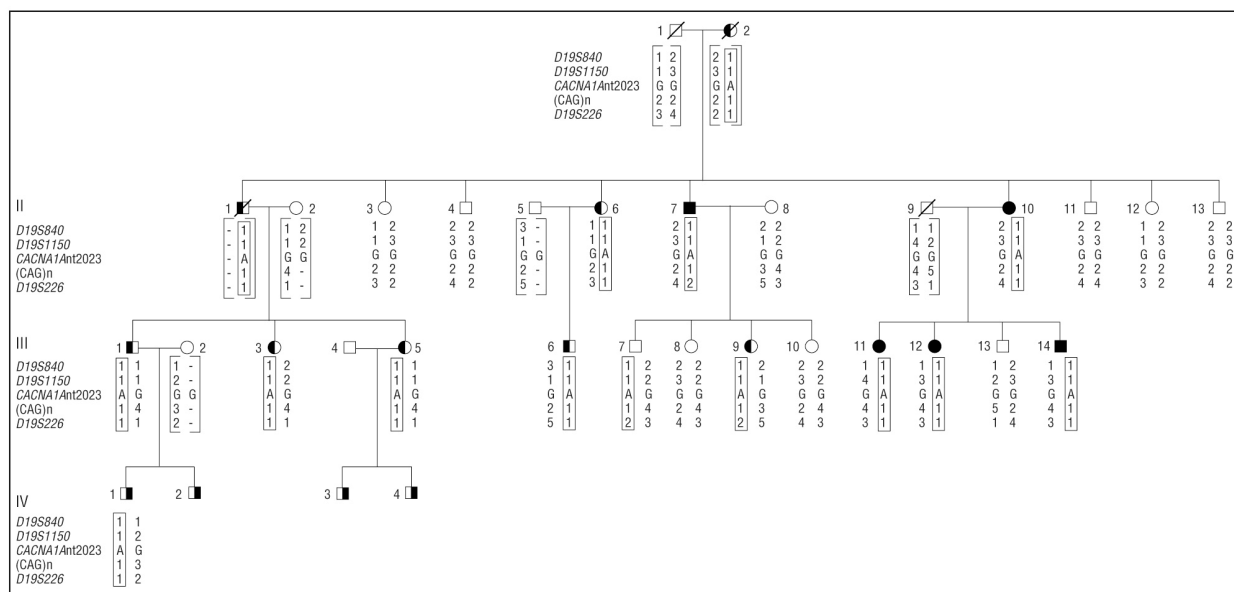


Figure 1. Pedigree and haplotypes of the described family. Black circles and squares indicate affected individuals with progressive cerebellar ataxia and hemiplegic migraine; right side black symbols, patients with hemiplegic migraine; and left side black symbols, patients with progressive cerebellar ataxia. Haplotypes of 4 genetic markers spanning 4 centimorgans within the *CACNA1A* gene are shown. The additional 2-allele marker *CACNA1Ant2023* polymorphism is also represented. The haplotype that segregates with the disease is boxed, and the inferred haplotypes are bracketed.

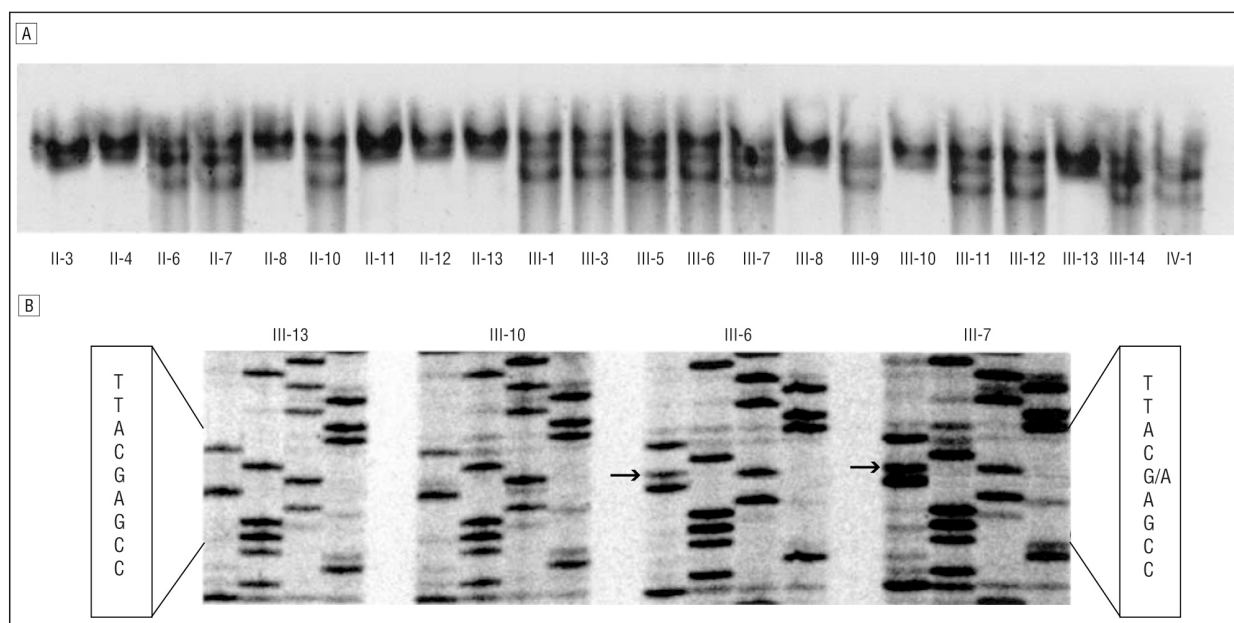


Figure 2. Single-strand conformational polymorphism (SSCP) and sequencing of exon 13. A, Polymerase chain reaction products were analyzed on Mutation Detection Enhancement gel by SSCP. A 3-band pattern shift was detected in all patients and in an at-risk individual. B, Sequencing of exon 13 fragment in 2 patients and 2 healthy relatives. A G-to-A base substitution was detected at the 2023 position, causing an arginine-to-glutamine change in the *CACNA1A* protein. Individuals are identified according to the family tree.

suggest that EA2, SCA6, and FHM are not only allelic diseases but are the same disorder with a large phenotypic variability. The presence of several different phenotypes strongly suggests the involvement of modifying polymorphisms in either this or other genes.

Mutations in the α_{1A} -subunit orthologous mouse gene are responsible for 2 phenotypes: the *tottering* (*tg*) and the *leaner* (*tgla*). The *tgla* mice phenotype presents severe progressive ataxia caused by a mutation in a splicing consensus sequence, which gives rise to

CACNA1A aberrant transcripts.³⁵ On the other hand, the *tg* mutant mice phenotype is caused by an amino acid substitution in the pore-forming region of mice α_{1A} protein domain II.³⁵ This mutant expresses a milder phenotype and shows less functional changes.³⁶ The *tg* and *tgla* mutated channels exhibit a reduced calcium influx in Purkinje cells.³⁶⁻³⁸

In conclusion, the mutation R583Q in the *CACNA1A* gene causes a large variety of clinical phenotypes, including hemiplegic migraine, permanent ataxia, and coma.

Mutations not only in the pore-forming segments but also in the voltage sensor transmembrane segments alter the gating properties of neuronal P/Q-type calcium channels, causing alterations in calcium influx through neurons.

Accepted for publication July 12, 2002.

Author contributions: Study concept and design (Drs Silveira and Coutinho); acquisition of data (Ms Alonso, Drs Barros, Tuna, Silveira, and Coutinho, and Mr Coelho); analysis and interpretation of data (Ms Alonso, Drs Barros, Tuna, Sequeiros, Silveira, and Coutinho, and Mr Coelho); drafting of the manuscript (Ms Alonso, Drs Barros, Tuna, Silveira, and Coutinho, and Mr Coelho); critical revision of the manuscript for important intellectual content (Ms Alonso and Drs Sequeiros, Silveira, and Coutinho); obtained funding (Dr Silveira); administrative, technical, and material support (Ms Alonso, Drs Barros and Tuna, and Mr Coelho); study supervision (Drs Sequeiros, Silveira, and Coutinho).

This study was supported by grants PRAXIS/P/SAU/13226/1998 and POCTI/32643/ESP/2000 and the Financiamento Plurianual de Unidades de Investigação from Fundação para a Ciência e Tecnologia, Lisbon, Portugal. Ms Alonso and Mr Coelho are recipients of scholarships from the Fundação para a Ciência e Tecnologia.

We thank family members for their cooperation and António Amorim, PhD, for providing control DNA samples.

Corresponding author and reprints: Isabel Silveira, PhD, UnIGENE, IBMC, Rua do Campo Alegre 823, 4150-180, Porto, Portugal (e-mail: isilveir@ibmc.up.pt).

REFERENCES

- Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia*. 1988;8:19-28.
- Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type 2 are caused by mutations in the Ca^{2+} channel gene *CACNL1A4*. *Cell*. 1996;87:543-552.
- 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.
- Vahedi K, Denier C, Ducros A, et al. *CACNA1A* gene de novo mutation causing hemiplegic migraine, coma, and cerebellar atrophy. *Neurology*. 2000;55:1040-1042.
- 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.
- Ducros A, Denier C, Joutel A, et al. The clinical spectrum of familial hemiplegic migraine associated with mutations in a neuronal calcium channel. *N Engl J Med*. 2001;345:17-24.
- 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;42:885-890.
- Litt M, Kramer P, Browne D, et al. A gene for episodic ataxia/myokymia maps to chromosome 12p13. *Am J Hum Genet*. 1994;55:702-709.
- Browne DL, Ganchar ST, Nutt JG, et al. Episodic ataxia/myokymia syndrome is associated with point mutations in the human potassium channel gene, *KCNA1*. *Nat Genet*. 1994;8:136-140.
- von Brederlow B, Hahn AF, Koopman WJ, Ebers GC, Bulman DE. Mapping the gene for acetazolamide responsive hereditary paroxysmal cerebellar ataxia to chromosome 19p. *Hum Mol Genet*. 1995;4:279-284.
- Jen J, Yue Q, Nelson SF, et al. A novel nonsense mutation in *CACNA1A* causes episodic ataxia and hemiplegia. *Neurology*. 1999;53:34-37.
- Friend KL, Grimmins D, Phan TG, et al. Detection of a novel missense mutation and second recurrent mutation in the *CACNA1A* gene in individuals with EA2 and FHM. *Hum Genet*. 1999;105:261-265.
- Orr HT, Chung M, Banfi S, et al. Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1. *Nat Genet*. 1993;4:221-226.
- Koide R, Ikeuchi T, Onodera O, et al. Unstable expansion of CAG repeat in hereditary dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA). *Nat Genet*. 1994;6:9-13.
- Nagafuchi S, Yanagisawa H, Sato K, et al. Dentatorubral and pallidoluysian atrophy expansion of an unstable CAG trinucleotide on chromosome 12p. *Nat Genet*. 1994;6:14-18.
- Kawaguchi Y, Okamoto T, Taniwaki M, et al. CAG expansions in a novel gene for Machado-Joseph disease at chromosome 14q32.1. *Nat Genet*. 1994;8:221-228.
- Sanpei K, Takano H, Igarashi S, et al. Identification of the spinocerebellar ataxia type 2 gene using a direct identification of repeat expansion and cloning technique, DIRECT. *Nat Genet*. 1996;14:277-284.
- Pulst SM, Nechiporuk A, Nechiporuk T, et al. Moderate expansion of normally biallelic trinucleotide repeat in spinocerebellar ataxia type 2. *Nat Genet*. 1996;14:269-276.
- Imbert G, Saudau F, Yvert G, et al. Cloning of the gene for spinocerebellar ataxia 2 reveals a locus with high sensitivity to expanded CAG/glutamine repeats. *Nat Genet*. 1996;14:285-291.
- David G, Abbas N, Stevanin G, et al. Cloning of the *SCA7* gene reveals a highly unstable CAG repeat expansion. *Nat Genet*. 1997;17:65-70.
- Zhuchenko O, Bailey J, Bonnen P, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA6) associated with small polyglutamine expansions in the α_{1A} -voltage-dependent calcium channel. *Nat Genet*. 1997;15:62-69.
- Koide R, Kobayashi S, Shimohata T, et al. A neurological disease caused by an expanded CAG trinucleotide repeat in the TATA-binding protein gene: a new polyglutamine disease? *Hum Mol Genet*. 1999;11:2047-2053.
- Nakamura K, Jeong SY, Uchiyama T, et al. SCA17, a novel autosomal dominant cerebellar ataxia caused by an expanded polyglutamine in TATA-binding protein. *Hum Mol Genet*. 2001;10:1441-1448.
- Yue Q, Jen JC, Nelson SF, Baloh RW. Progressive ataxia due to a missense mutation in a calcium-channel gene. *Am J Hum Genet*. 1997;61:1078-1087.
- Silva MC, Coutinho P, Pinheiro CD, Neves JM, Serrano P. Hereditary ataxias and spastic paraplegias: methodological aspects of a prevalence study in Portugal. *J Clin Epidemiol*. 1997;50:1377-1384.
- Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1989.
- Lathrop GM, Lalouel JM. Easy calculations of lod scores and genetic risks on small computers. *Am J Hum Genet*. 1984;36:460-465.
- Orita M, Suzuki Y, Sekiya T, Hayashi K. Rapid and sensitive detection of point mutations and DNA polymorphisms using the polymerase chain reaction. *Genomics*. 1989;5:874-879.
- Kraus RL, Sinnegger MJ, Koschak A, et al. Three new familial hemiplegic migraine mutants affect P/Q-type Ca^{2+} channel kinetics. *J Biol Chem*. 2000;275:9239-9243.
- Hans M, Luvisetto S, Williams ME, et al. Functional consequences of mutations in the α_{1A} calcium channel subunit linked to familial hemiplegic migraine. *J Neurosci*. 1999;19:1610-1619.
- Geschwind DH, Perlman S, Figueroa KP, Karmil J, Baloh RW, Pulst SM. Spinocerebellar ataxia type 6: frequency of the mutation and genotype-phenotype correlations. *Neurology*. 1997;49:1247-1251.
- Jodice C, Mantuano E, Veneziano L, et al. Episodic ataxia type 2 (EA2) and spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6) due to CAG repeat expansion in the *CACNA1A* gene on chromosome 19p. *Hum Mol Genet*. 1997;6:1973-1978.
- Guida S, Trettel F, Pagnutti S, et al. Complete loss of P/Q calcium channel activity caused by a *CACNA1A* missense mutation carried by patients with episodic ataxia type 2. *Am J Hum Genet*. 2001;68:759-764.
- Scoggin KA, Chandra T, Nelson R, Hahn AF, Bulman DE. Identification of two novel mutations in the *CACNA1A* gene responsible for episodic ataxia type 2. *J Med Genet*. 2001;38:249-253.
- Fletcher CF, Lutz CM, O'Sullivan TN, et al. Absence epilepsy in tottering mutant mice is associated with calcium channel defects. *Cell*. 1996;87:607-617.
- Wakamori M, Yamazaki K, Matsunodaira H, et al. Single tottering mutation responsible for the neuropathic phenotype of the P-type calcium channel. *J Biol Chem*. 1998;273:34857-34867.
- Lorenzon NM, Lutz CM, Frankel WN, Beam KG. Altered calcium channel currents in Purkinje cells of the neurological mutant mouse *leaner*. *J Neurosci*. 1998;18:4482-4489.
- Dove LS, Abbott LC, Griffith WH. Whole-cell and single-channel analysis of P-type calcium currents in cerebellar Purkinje cells of *leaner* mutant mice. *J Neurosci*. 1998;18:7687-7699.

1. Enxaqueca hemiplégica familiar tipo 1

Artigo 4.

A novel R1347Q mutation in the predicted voltage sensor segment of the P/Q-type calcium-channel alpha-subunit in a family with progressive cerebellar ataxia and hemiplegic migraine

Alonso I, Barros J, Tuna A, Seixas A, Coutinho P, Sequeiros J, Silveira I.

Clinical Genetics 2004 Jan;65(1):70-2. doi: 10.1111/j.2004.00187.x

© John Wiley & Sons Ltd

Licença de reutilização 3165980230603 (11-06-2013), Copyright Clearance Center / RightsLink

Letter to the Editor

A novel R1347Q mutation in the predicted voltage sensor segment of the P/Q-type calcium-channel α_{1A} -subunit in a family with progressive cerebellar ataxia and hemiplegic migraine

To the Editor:

The *CACNA1A* gene encodes the highly conserved brain-specific P/Q-type voltage-gated calcium-channel α_{1A} -subunit, expressed mainly in the cerebellum. This channel mediates the entry of calcium ions into cells. This gene is involved in spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6), episodic ataxia type 2 (EA2) and familial hemiplegic migraine type 1 (FHM1), which have been considered as distinct clinical entities (1, 2). Recent studies have shown extensive clinical and genetic overlaps between these diseases (3–6). Here, we report a novel missense mutation, located in a region considered to be the voltage sensor of the P/Q-type calcium channel, responsible for both progressive cerebellar ataxia and hemiplegic migraine in all patients from one affected family.

We ascertained a Portuguese family with both progressive cerebellar ataxia and hemiplegic migraine, during a population-based survey on hereditary ataxias (7). This family had three patients, two of whom were clinically examined, in two consecutive generations. The proband was a 32-year-old woman presenting with slowly progressive ataxia since her childhood. She experienced a 24-h coma, at the age of 18, after a car accident without head trauma. Magnetic resonance imaging study in this patient showed atrophy of the cerebellum. Nine years later, she had the first episode of hemiplegic migraine that occurred again at a later time. Her brother had the first symptoms at 11 years of age with hemiparesis and aphasia, triggered by physical effort. Hemiparesis and aphasia have recovered after 1 week, whereas the signs of gait ataxia have persisted and slowly progressed. No headache was present. Their mother, already deceased, has never been clinically evaluated. We were told by

her family members that she had attacks of hemiparesis and aphasia precipitated by physical effort, mainly during the summer season, since she was 11 years of age. By the age of 13, she began to exhibit signs of a slowly progressive ataxia.

Mutation analysis of the *CACNA1A* gene in this family revealed a mobility variant at exon 25 in the two affected sibs but not in their healthy relatives. By direct sequencing, a G-to-A substitution at position 4315 was identified, which produces an arginine-to-glutamine change, at codon 1347, in the *CACNA1A* gene; this was not present in 100 control chromosomes from the Portuguese general population. This Arg₁₃₄₇ is evolutionarily conserved among α_{1A} -subunits from other species such as *Rattus norvegicus*, *Mus musculus*, *Drosophila melanogaster* and *Caenorhabditis elegans*, as well as in other α_1 -subunits. Other mobility variants were detected in this family, indicative of several polymorphisms (Table 1).

In the present study, we report a new mutation in the P/Q-type calcium-channel α_{1A} -subunit gene, in a Portuguese family with both slowly progressive cerebellar ataxia and hemiplegic migraine. This mutation replaces a polar positively charged highly conserved arginine by a neutral glutamine, at codon 1347. The two previously described mutations R192Q (1) and R583Q (6, 8) are located in the S4-transmembrane segments of protein domains I and II, respectively (Fig. 1), which are considered to be the voltage sensor segments, both replacing highly conserved positively charged arginines by neutral glutamines. The missense mutation in this family is similar and is also located in the S4-transmembrane segment but of protein domain III. Functional studies performed in channels with the two previously

Table 1. Additional polymorphisms detected in Portuguese family

Position	Nucleotide	Polymorphism	Consequence	Frequency
Intron 1	568 + 53	G→A	–	Not assessed
Exon 8	1457	A→G	Glu ₃₉₄	Not assessed
Intron 8	1474 – 31	A→G	–	Not assessed
Exon 20	3594	G→A	Gly ₁₁₀₅ Ser	0.03
Exon 23	4142	T→C	Phe ₁₂₉₈	Not assessed

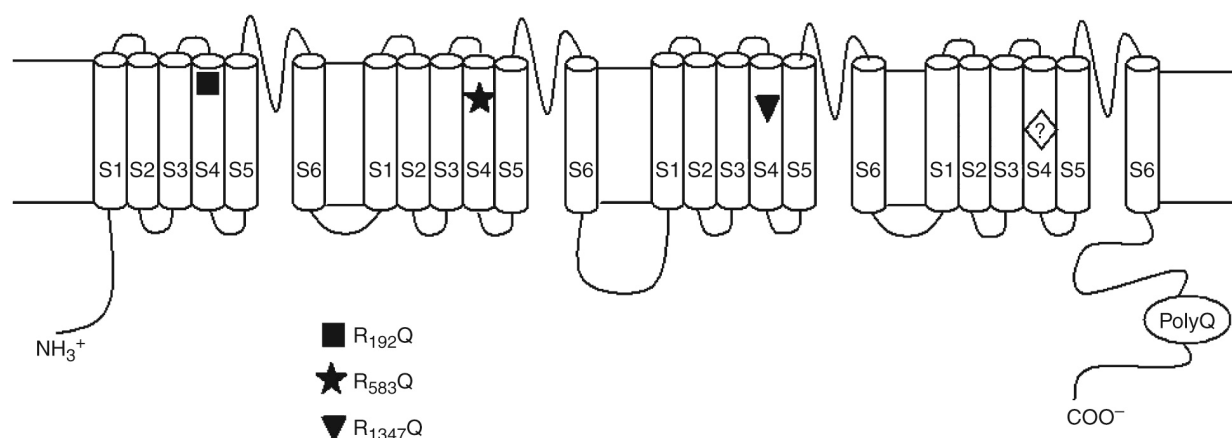


Fig. 1. Predicted structure of the P/Q-type calcium-channel α_{1A} -subunit showing the four homologous domains composed of six transmembrane segments (S1–S6) and a pore-forming segment between S5–S6. The two previously described arginine-to-glutamine mutations in segment 4 of protein domains I [■ (1)] and II [★(6, 8)], as well as the new mutation (▼) in domain III, are represented.

described mutations revealed similar altered gating properties, which may cause an excess of intracellular calcium (9, 10). This could explain the initially episodic symptoms and then the progressive disease due to apoptotic death of neurons, probably by an excitotoxic mechanism.

We have previously described a large family in which patients presented phenotypes of hemiplegic migraine, with or without cerebellar signs, or permanent progressive cerebellar ataxia without migraine due to a unique R583Q change in the voltage sensor of the P/Q-type calcium-channel α_{1A} -subunit (6). Now, we describe a novel missense mutation, also in the voltage sensor region of this channel, again in a family with progressive cerebellar ataxia and hemiplegic migraine. The two formerly reported families with mutations R192Q or R583Q have shown phenotypes of FHM with or without ataxia (1, 8). We may, thus, anticipate that a similar change in domain IVS4 may probably produce similar symptoms, whereas an arginine to histidine change in this domain has been reported in a family with an EA2 phenotype (11). To further establish phenotype/genotype correlation and to understand the specific role of domains and segments in this channel, the R1347Q mutation should be fully

screened in families either with hemiplegic migraine and episodic or progressive ataxia. Additionally, functional expression studies will allow us to assess gating properties of altered channels and, eventually, to identify the mechanism that may lead to disease.

In conclusion, additional evidence was presented supporting a crucial role for highly conserved arginine residues in the normal function of the P/Q-type calcium channel.

Acknowledgements

We thank family members for cooperation and António Amorim, PhD, for providing control DNA samples. This work was supported by research grants POCTI/134517/1999, POCTI/32643/ESP/2000 and Financiamento Plurianual de Unidades de Investigação, all from Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT). I.A. and A.S. are the recipients of scholarships from FCT, Portugal.

*I Alonso
J Barros
A Tuna
A Seixas
P Coutinho
J Sequeiros
I Silveira*

Letter to the Editor

References

1. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type 2 are caused by mutations in the Ca^{2+} channel gene *CACNL1A4*. *Cell* 1996; 87: 543–552.
2. Zhuchenko O, Bailey J, Bonnen P et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA6) associated with small polyglutamine expansions in the α_{1A} -voltage-dependent calcium channel. *Nat Genet* 1997; 15: 62–69.
3. Jodice C, Mantuano E, Veneziano L et al. Episodic ataxia type 2 (EA2) and spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6) due to CAG repeat expansion in the *CACNA1A* gene on chromosome 19p. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 1973–1978.
4. Yue Q, Jen JC, Nelson SF, Baloh RW. Progressive ataxia due to a missense mutation in a calcium-channel gene. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 1078–1087.
5. Jen JC, Yue Q, Karrim J, Nelson SF, Baloh RW. Spinocerebellar ataxia type 6 with positional vertigo and acetazolamide responsive episodic ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 565–568.
6. Alonso I, Barros J, Tuna A et al. Phenotypes of spinocerebellar ataxia type 6 and familial hemiplegic migraine caused by a unique *CACNA1A* missense mutation in patients from a large family. *Arch Neurol* 2003; 60: 610–614.
7. Silva MC, Coutinho P, Pinheiro CD, Neves JM, Serrano P. Hereditary ataxias and spastic paraplegias: Methodological aspects of a prevalence study in Portugal. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 1377–1384.
8. 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.
9. Kraus RL, Sinnegger MJ, Koschak A et al. Three new familial hemiplegic migraine mutants affect P/Q-type $\text{Ca}(2+)$ channel kinetics. *J Biol Chem* 2000; 275: 9239–9243.
10. Hans M, Luvisetto S, Williams ME et al. Functional consequences of mutations in the α_{1A} calcium channel subunit linked to familial hemiplegic migraine. *J Neurosci* 1999; 19: 1610–1619.
11. Friend KL, Crimmins D, Phan TG et al. Detection of a novel missense mutation and second recurrent mutation in the *CACNA1A* gene in individuals with EA-2 and FHM. *Hum Genet* 1999; 105: 261–265.

Correspondence:

Isabel Silveira
UnIGENe
IBMC
Rua do Campo Alegre 823
4150-180 Porto
Portugal
Tel.: +351 22 6074941
Fax: +351 22 6099157
e-mail: isilveir@ibmc.up.pt

2. Enxaqueca hemiplégica familiar tipo 2

Artigo 5.

Psychotic aura symptoms in familial hemiplegic migraine type 2 (ATP1A2).

Barros J, Mendes A, Matos I, Pereira-Monteiro J.

Journal of Headache and Pain 2012;13(7):581-5. doi:10.1007/s10194-012-0462-5

© European Headache Society & Springer

Reutilização ao abrigo da "SpringerOpen's Open Access Charter"

Psychotic aura symptoms in familial hemiplegic migraine type 2 (*ATP1A2*)

José Barros · Alexandre Mendes · Ilda Matos ·
José Pereira-Monteiro

Received: 26 March 2012 / Accepted: 14 May 2012 / Published online: 5 June 2012
© The Author(s) 2012. This article is published with open access at Springerlink.com

Abstract

Introduction Neuropsychological symptoms are rare in familial hemiplegic migraine (FHM). There are no reports of psychotic symptoms in FHM type 2 (*ATP1A2*). We examined a family with a FHM phenotype due to a M731T mutation in *ATP1A2*. A 10-year follow-up allowed us to observe complex auras, including psychotic symptoms in two siblings.

Case report Male, 48 years old, with an aura that included complex illusions with a feeling of time travelling, coincident with other aura features. The aura was regarded as mystical by the patient. Female, 38 years old, with a complex migraine aura, during which she believed she had the ability to time travel and was being followed by lobbyists who wanted to steal this ability from her.

Discussion FHM type 2 must be included in the list of differential diagnoses of acute psychosis in patients with a previous history of migraine aura.

Keywords *ATP1A2* gene · Familial hemiplegic migraine type 2 · M731T mutation · Neuropsychological aura · Psychosis · Time travel

Introduction

Familial hemiplegic migraine (FHM) is an autosomal dominant type of migraine with aura (MA). The diagnostic criteria require the presence of a reversible motor deficit associated with at least one other transient neurological symptom and similar episodes in relatives [1]. FHM may be associated with mutations in the genes *CACNA1A* (FHM1), *ATP1A2* (FHM2) and *SCN1A* (FHM3) [1]. Mutations in the *ATP1A2* gene, on 1q23, which encodes the alpha 2 subunit of the Na⁺,K⁺-ATPase [2], are sometimes associated with complex paroxysmal episodes or permanent neurological signs [3, 4]. Reports of psychotic symptoms in FHM1 are very rare [5–7]. There is no data concerning familial cases caused by *ATP1A2* mutations (FHM2); however, a delusional misidentification syndrome was described in one sporadic case [8].

A 10-year follow-up of a three-generation family (Fig. 1) allowed us to document two siblings with illusion of time travelling included in the migraine aura.

Patients and methods

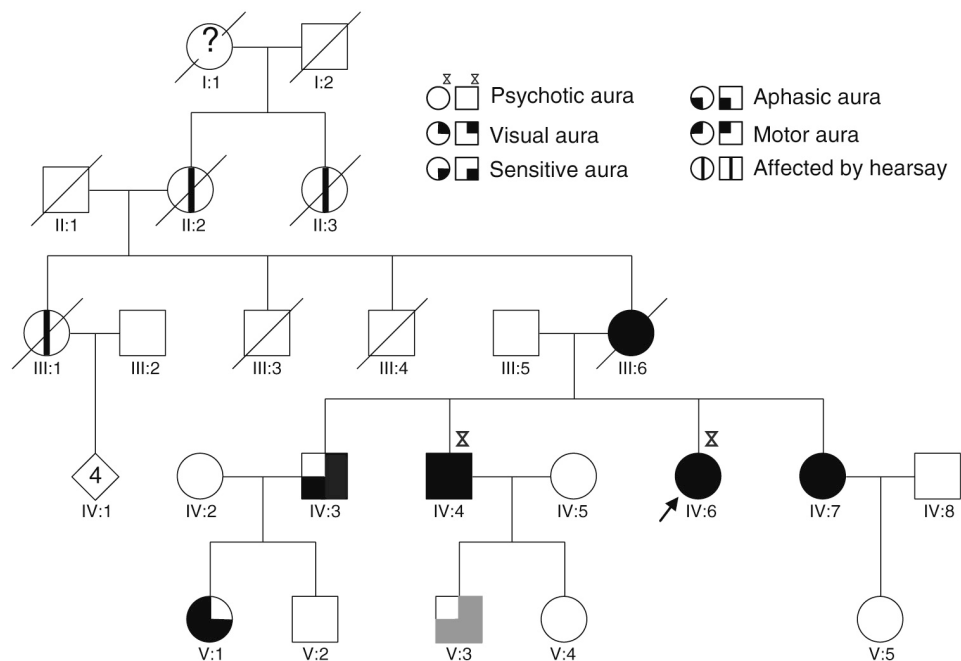
All members with migraine aura were examined at home in January 2002. Blood samples were collected for genetic study, but patients IV:4, V:1 and V:3 refused testing. In 2007, a M731T mutation in the *ATP1A2* gene was found [9]. Individuals IV:6 and IV:7 were clinically followed carefully. All living members were re-examined in January

J. Barros (✉) · A. Mendes · J. Pereira-Monteiro
Serviço de Neurologia, Hospital de Santo António (HSA),
Centro Hospitalar do Porto (CHP), Largo Professor Abel
Salazar, 4099-001 Porto, Portugal
e-mail: josebarros.neuro@hgsa.min-saude.pt

J. Barros · A. Mendes · J. Pereira-Monteiro
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS),
Universidade do Porto, Porto, Portugal

A. Mendes · I. Matos
Serviço de Neurologia, Unidade Local de Saúde do Nordeste
(ULSN), Mirandela, Portugal

Fig. 1 Pedigree structure. Migraine auras are represented by different symbols (see above). Gray-filled quadrants represent typical aura of an individual without *ATP1A2* mutation. Arrow indicate proband



2012. At that time, the patients agreed to provide saliva, and the genetic study was completed. An informed consent form was signed by all family members.

Results

We examined 7 patients (6 still living). The M731T mutation in *ATP1A2* was confirmed in all five patients with hemiplegic aura and in one case of typical aura (IV:3). The mutation was not found in one patient who had a typical aura in childhood (V:3). The detailed main features of mutation carriers are described in Table 1. The age at onset of the aura symptoms ranged from 9 to 15 years old (average = 12.3 years; SD = 2.8 years). Three individuals entered apparent remission at different ages. In contrast, the matriarch, who died from pneumonia at 73, suffered episodes her entire life. The number of episodes throughout life ranged from 2 (V:1) to more than 100 (III:6). The duration of the aura ranged from 15 min to 16 days (IV:7). The clinical spectrum included visions of zigzag lines or scintillating scotoma, numbness, hemiparesis, aphasia and illusions of time travel. The motor aura affected the upper limbs in all patients. The sensitive or motor auras were bilateral in one case and shifted sides in the other five. Aphasia was present in patients with either right- or left-sided paresis. The headache exhibited a variable duration and had a throbbing or tightening character with a moderate intensity in most cases. Several different triggers were reported.

Siblings with psychotic aura

IV:4. Male, 48 years old, bricklayer. Between the ages of 20 and 35 years, his auras included a feeling of time travelling. He felt as if he was being sucked into a spiraling tunnel that led to a luminous and serene paradise. After a few minutes in what he described as the afterlife, he was sent back. These episodes were always part of the aura, usually coinciding with aphasia and motor deficit. Between episodes, he made mystical interpretations regarding these phenomena and was proud to be a predestined.

IV:6. Female, 38 years old, office employee. At 37 years-old, while on vacation, she arrived by taxi at her sister's house, hundreds of miles away from the town where she was supposed to be. She looked frightened and restless, believing she was being followed by telecom operator lobbyists who were competing to provide services for her ability to time travel. She became aggressive against her relatives because she believed they were accomplices of her pursuers. She would brandish a knife, calling it "the key of time". She was admitted to the psychiatry department; at neurological examination she had dysphasia and right central facial palsy. A 1.5-tesla MRI and EEG were normal. All symptoms disappeared in a 48 h period. She did not comply with the neuroleptics after discharge and continued having rare episodes of hemiplegic migraine, including the feeling of time travelling. She is aware that the migraine is the cause of these symptoms and has not had another psychotic episode.

Table 1 Main clinical features of family members with *ATP1A2* mutation

Subject/ gender/ age (years)	Onset, remission, (peak) (years)	Lifetime occurrence (no. episodes)	Aura		Headache			Accompanying symptoms	Precipitating factors			
			Duration	Type	Location	Laterality	Duration (h)			Character	Laterality	Intensity
III:6/F/ (73)	15 (20–50)	>100	15 min– 1 h	Scintillating scotoma; sensitive; motor; aphasic	F, T, UL, LL, Tr	Side-shifting	72 h	Pressing/ tightening	Side- shifting	Moderate	N, V	Menstruation. Pregnancy.
IV:3/M/ 51	10, 44 (10–16)	>40	15 min	Zigzag lines; sensitive; aphasic.	UL	Side-shifting (90 % right)	6 h	Throbbing	Bilateral	Moderate	N, Pt, Ph	Stress.
IV:4/M/ 48	16, 45 (26–30)	>20	30–60 min	Scintillating scotoma; sensitive; motor; aphasic; illusion of time-travel.	F, T, UL, LL, Tr	Bilateral (50 %) or Side-shifting (70 % right)	8 h	Throbbing	Side- shifting (70 % right)	Severe	N, V, Pt, Ph Sneezing	Chocolate. Heading.
IV:6/F/ 38	11 (36–38)	>50	1 h– 5 days	Scintillating scotoma; sensitive; motor; aphasic; illusion of time-travel.	F, T, UL, LL, Tr	Side-shifting (80 % left)	24–72 h	Throbbing	Side- shifting (80 % left)	Severe	N, V, Pt, Ph, Dizziness	Menstruation.
IV:7/F/ 35	9 (33–35)	>30	15 min– 16 days	Scintillating scotoma; sensitive; motor; aphasic.	F, T, UL, LL	Side-shifting (80 % left)	30 min	Pressing/ tightening	Side- shifting	Moderate	N, V, Pt, Ph,	Menstruation, chocolate, coffee. Hitting a goal post with her head. Immediate puerperium. Facial trauma.
V:1/F/19	13, 15	2	15 min	Sensitive; motor; aphasic.	F, T, UL	Side-shifting	30 min	Pressing/ tightening	Bilateral	Moderate	N, Pt, Ph	

F face, *T* tongue, *UL* upper limb, *LL* lower limb, *Tr* trunk, *N* nausea, *V* vomiting, *Pt* photophobia, *Ph* phonophobia, *S* somnolence

Discussion

Psychotic symptoms during the aura of hemiplegic migraine have been described in few cases with FHM1 [6], in a sporadic case linked to *ATP1A2* gene mutation [8], and in a few cases without genetic investigation [5]. Transient or permanent neuropsychiatric features have been rarely associated with *ATP1A2* mutations: confusion [4], behavioural disorders [10], borderline personality [11] and cognitive retardation [3, 11]. This is the first description of psychotic aura symptoms in FHM2, thus, widening its phenotypic range. The complex aura in siblings IV:4 and IV:6 exhibited a common trait, namely, the feeling of time travel. Although the acute expression was dramatic in the female, requiring a short hospitalisation, between attacks she understood that her symptoms were due to the migraine. Conversely, her brother believed these phenomena to be unearthly. Non-genetic factors (low schooling level and a secluded rural setting) might at least partially explain his interpretation.

Initially, this family seemed to present with “standard” FHM, but a long-term follow-up allowed unusual symptoms to emerge. Psychotic symptoms may be under-reported, perhaps because patients feel embarrassed to share this type of symptom with the doctor. This prolonged follow-up gives patients and families a more accurate perception and record of the symptoms.

We can speculate about the anatomical location of these symptoms by analogy. There is evidence of a neural network involved in mental time travel, consisting of the medial prefrontal, medial temporal, medial parietal, lateral parietal-occipital and lateral temporal regions [12]. Accepting that the cortex in these regions may be involved via cortical spreading depression is not difficult. However, the basis of voluntary mental time travel may differ from that of illusionary time travel.

The prognosis of FHM tends to be good; however, establishing an individual accurate prognosis may be difficult. The variability of the natural history and prognosis as a function of different *ATP1A2* mutations are well known. Furthermore, individuals with the same mutation may also have very different features, as presented in this family. Two siblings had the illusion of time travelling, but the other family members absolutely denied experiencing such a symptom, even when directly questioned in private. The motor aura lasted more than 1 h in only 2 episodes, but the duration of those 2 was very long: 5 days (IV:6) and 16 days (IV:7). The classical FHM regression in old age was contradicted in the case of the matriarch (III:6); conversely, her granddaughter (V:1) exhibited only two episodes and entered apparent remission at the beginning of adolescence. These capricious and unequal syndromic profiles suggest the existence of powerful endogenous or

environmental factors that trigger, modulate or inhibit the genetic background.

Finally, we recommend that FHM2 must be included in the list of differential diagnoses of acute psychosis in patients with previous history of migraine aura.

Acknowledgments We thank geneticists Maria José Castro, Carolina Lemos, Isabel Alonso and Jorge Sequeiros (UnIGENE, Instituto de Biologia Molecular e Celular, Universidade do Porto) for the molecular studies and knowledge sharing, and psychiatrist Virgílio Palma (Unidade Local de Saúde do Nordeste) for clinical data.

Conflict of interest None.

Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License which permits any use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and the source are credited.

References

1. Russell MB, Ducros A (2011) Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. *Lancet Neurol* 10:457–470
2. De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, Atorino L, Rampoldi L, Morgante L, Ballabio A, Aridon P, Casari G (2003) Haploinsufficiency of *ATP1A2* encoding the Na⁺/K⁺ + pump α 2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet* 33:192–196
3. Vanmolkot KR, Stroink H, Koenderink JB, Kors EE, van den Heuvel JJ, van den Boogerd EH, Stam AH, Haan J, De Vries BB, Terwindt GM, Frants RR, Ferrari MD, van den Maagdenberg AM (2006) Severe episodic neurological deficits and permanent mental retardation in a child with a novel FHM2 *ATP1A2* mutation. *Ann Neurol* 59:310–314
4. Spadaro M, Ursu S, Lehmann-Horn F, Veneziano L, Liana V, Antonini G, Giovanni A, Giunti P, Paola G, Frontali M, Jurkat-Rott K (2004) A G301R Na⁺/K⁺ + -ATPase mutation causes familial hemiplegic migraine type 2 with cerebellar signs. *Neurogenetics* 5:177–185
5. Feely MP, O'Hare J, Veale D, Callaghan N (1982) Episodes of acute confusion or psychosis in familial hemiplegic migraine. *Acta Neurol Scand* 65:369–375
6. Spranger M, Spranger S, Schwab S, Benninger C, Dichgans M (1999) Familial hemiplegic migraine with cerebellar ataxia and paroxysmal psychosis. *Eur Neurol* 41:150–152
7. Ducros A, Denier C, Joutel A, Cecillon M, Lescoat C, Vahedi K, Darcel F, Vicaute E, Bousser MG, Tournier-Lasserre E (2001) The clinical spectrum of familial hemiplegic migraine associated with mutations in a neuronal calcium channel. *N Engl J Med* 345:17–24
8. Moreira T, Menetrey A, Carota A (2010) Neurological picture. Cortical oedema: a link between delusional misidentification syndromes and hemiplegic migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81:52–53
9. Castro MJ, Stam AH, Lemos C, Barros J, Gouveia RG, Martins IP, Koenderink JB, Vanmolkot KR, Mendes AP, Frants RR, Ferrari MD, Sequeiros J, Pereira-Monteiro J (2007) Recurrent *ATP1A2* mutations in Portuguese families with familial hemiplegic migraine. *J Hum Genet* 52:990–998
10. Echenne B, Ducros A, Rivier F, Joutel A, Humbertclaude V, Roubertie A, Azaïs M, Bousser MG, Tournier-Lasserre E (1999)

- Recurrent episodes of coma: an unusual phenotype of familial hemiplegic migraine with linkage to chromosome 1. *Neuropediatrics* 30:214–217
11. Castro M-J, Nunes B, de Vries B, Lemos C, Vanmolkot KRJ, van den Heuvel JJMW, Temudo T, Barros J, Sequeiros J, Frants RR, Konderink JB, Pereira-Monteiro JM, van den Maagdenberg AMJM (2008) Two novel functional mutations in the Na⁺, K⁺-ATPase alpha 2-subunit ATP1A2 gene in patients with familial hemiplegic migraine and associated neurological phenotypes. *Clin Genet* 73:37–43
 12. Weiler JA, Daum I (2008) Mentales zeitreisen - neurokognitive grundlagen des zukunftsdenkens. *Fortschr Neurol Psychiatr* 76:539–548

2. Enxaqueca hemiplégica familiar tipo 2

Artigo 6.

Nova mutação recorrente no gene ATP1A2 numa família portuguesa com enxaqueca hemiplégica familiar tipo 2.

Castro MJ, Barros J, Lemos C, Mendes A, Vanmolkot K, Frants R, Sequeiros J, Pereira-Monteiro J, van den Maagdenberg AM.

Sinapse 2006; 6(2): 4-10.

© Sociedade Portuguesa de Neurologia (SPN)

Reutilização autorizada pela Direção da SPN, em 12-06-2012.

Nova mutação recorrente no gene ATP1A2 numa família portuguesa com enxaqueca hemiplégica familiar tipo 2

Novel recurrent mutation in ATP1A2 gene in a Portuguese family with familiar hemiplegic migraine type 2

Maria-José Castro^{1,2}, José Barros^{2,3}, Carolina Lemos^{1,2}, Alexandre Mendes⁴, Kaate Vanmolkot⁵, Rune Frants⁵, Jorge Sequeiros^{1,2}, José Pereira Monteiro^{2,3}, Arn van den Maagdenberg⁵

1-UnIGENE-Instituto de Biologia Molecular e Celular, Universidade do Porto, Porto, Portugal; 2-Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, Portugal; 3-Serviço de Neurologia, Hospital Geral de Santo António, Porto, Portugal; 4-Serviço de Neurologia, Hospital Distrital de Mirandela, Bragança, Portugal; 5-Departamento de Genética Humana, Centro Médico da Universidade de Leiden (LUMC), Leiden, Holanda.

Recepção do trabalho: 18/08/2006 | Aceitação definitiva do artigo: 05/11/2006

Introdução

A Enxaqueca Hemiplégica Familiar (Familial Hemiplegic Migraine, FHM) é um subtipo de enxaqueca com aura com modo de transmissão autossómico dominante, caracterizado pela presença de hemiparésia durante as crises. Estudos genéticos em famílias de diferentes origens têm contribuído para a localização dos *loci* e genes responsáveis pela doença. A maioria das famílias afectadas com FHM e sinais cerebelosos, e que estão ligadas ao *locus* 19p13 (FHM1), apresentam mutações no gene CACNA1A. Por outro lado, famílias com FHM pura, e que se encontram ligadas ao *locus* 1q23 (FHM2), apresentam alterações genéticas no gene ATP1A2. Recentemente, uma mutação no gene SCN1A foi associada à FHM (FHM3), reforçando a hipótese de que alterações na homeostase iónica contribuem para o mecanismo patogénico da doença. A presença de mutações recorrentes na FHM1 tem contribuído para um melhor estabelecimento de correlações genótipo-fenótipo. Contudo, para os restantes tipos de FHM, apenas o estudo de novas famílias e/ou a recorrência das mutações permitirão compreender a verdadeira importância de cada um dos genes na expressão clínica da enxaqueca.

Objectivos

Este trabalho teve como objectivo estudar o envolvimento do gene ATP1A2 numa família portuguesa com FHM pura.

Material e Métodos

Marcadores genéticos localizados na região 1q23 foram genotipados para alguns membros da família, tendo sido estabelecido o respectivo haplótipo. O *screening* do gene ATP1A2 foi realizado por sequenciação automática, usando o DNA genómico de um dos doentes da família.

Resultados

Foi encontrada a mutação *missense* M731T, previamente descrita numa família holandesa com FHM pura, e que é responsável pela doença na nossa família. Comparando os haplótipos das duas famílias verificou-se que esta mutação é recorrente e não resultante de uma mesma origem genética.

Discussão

A associação da mutação M731T com a FHM pura sugere o estudo preferencial desta mutação em novos casos portugueses de FHM que apresentem este fenótipo.

Palavras Chave: correlações genótipo-fenótipo; enxaqueca; FHM2; mutações *missense*; Na⁺, K⁺-ATPase.

Introduction

Familial Hemiplegic Migraine (FHM) is an autosomal dominant subtype of migraine with aura, with hemiparesis characterizing the attacks. Genetic studies in families of different origins have contributed for the localization of *loci* and genes responsible for the disease. The majority of the families affected with FHM and additional cerebellar signs that are linked to 19p13 *locus* (FHM1) show mutations in CACNA1A gene. On the other hand, families with pure FHM linked to 1q23 *locus* (FHM2) present genetic variants in ATP1A2 gene. Recently, a mutation in SCN1A gene was associated with FHM (FHM3), supporting the hypothesis that alterations in the ionic homeostasis contribute for the pathogenic mechanism of the disease. For FHM1 several recurrent mutations have been described and allow a more accurate genotype-phenotype correlation. However, for the remaining FHM types only the study of additional families and/or finding recurrent mutations will allow to understand the true importance of each gene for migraine clinical expression.

Objective

This work aimed to study the involvement of ATP1A2 gene in a Portuguese family with pure FHM.

Patients and Methods

Genetic markers located in the 1q23 region were genotyped for some family members and haplotype analysis was established. Scanning for mutations in the ATP1A2 gene was performed by direct sequencing, using genomic DNA of one patient of the family.

Results

We identified the M731T missense mutation, previously described in a Dutch family with pure FHM, which is responsible for the disease in our family. Comparison of haplotypes of both the Dutch and the Portuguese family with the M731T mutation indicated that the mutation is recurrent rather than result of a common founder effect.

Conclusion

The association of M731T mutation with pure FHM suggests the preferential study of this mutation in novel FHM Portuguese cases presenting this phenotype.

Key-words: genotype-phenotype correlations; migraine; FHM2; missense mutations; Na⁺, K⁺-ATPase.

Introdução

A Enxaqueca Hemiplégica Familiar (Familial Hemiplegic Migraine, FHM) é um subtipo raro de Enxaqueca com aura (Migraine with Aura, MA) geralmente de expressão semiológica plural, incluindo obrigatoriamente algum grau de parésia reversível, que poderá progredir até hemiplegia. Pelo menos um familiar do probando, em 1º ou 2º grau, terá também aura motora (1).

A FHM apresenta um modo de transmissão autossómico dominante e é geneticamente heterogénea (2) sendo que mais de três *loci* se encontram actualmente associados à doença (3-6). Desde o mapeamento do primeiro *locus* no cromossoma 19p13 (FHM1) (3) que várias mutações patogénicas têm sido encontradas no gene CACNA1A em famílias com FHM, especialmente nas que apresentam sintomas neurológicos adicionais como a ataxia cerebelosa ou o nistagmo (7,8). O gene CACNA1A codifica para a subunidade α_{1A} do canal de cálcio neuronal dependente de voltagem, $Ca_v2.1$, maioritariamente expressa nas células de Purkinje (7,9). As correlações genótipo-fenótipo têm sido estabelecidas para várias mutações recorrentes do gene CACNA1A, mas uma grande variabilidade na expressão clínica para a mesma mutação sugere essa determinação como mais complexa do que à priori esperado (8,10). O segundo *locus* para FHM foi descrito no cromossoma 1q21-23 (FHM2) (4) tendo sido posteriormente descritas várias mutações patogénicas no gene ATP1A2 (11,12). Este gene codifica para a subunidade α_2 de uma bomba sódio-potássio da família das ATPases, Na^+, K^+ -ATPase, cuja principal função é mediar o transporte iónico através da membrana plasmática com o gasto de ATP (13). As mutações no gene ATP1A2 foram encontradas em famílias com fenótipo de FHM puro (12,14-17), apesar de alguns casos de FHM com alterações cerebelosas associadas terem sido apresentados (18), em famílias com FHM e convulsões benignas familiares infantis (12) ou associadas à hemiplegia alternante da infância (19,20). Recentemente, uma nova mutação foi encontrada numa criança com défices neurológicos episódicos severos e atraso mental permanente (21), sugerindo que este gene poderá ter um papel importante em outros distúrbios neurológicos. Um número relativamente pequeno de famílias com FHM pura foi estudado para o gene ATP1A2 e apenas duas mutações recorrentes foram publicadas (16), o que impossibilita o estabelecimento de correlações genótipo-fenótipo. Em 2005, um gene até então relacionado com diferentes formas de epilepsia e localizado no cromossoma 2q24 foi associado a FHM3, o gene SCN1A, gene esse que codifica para um canal de sódio neuronal dependente de voltagem (6). Uma única mutação foi encontrada em três famílias

com a mesma origem genética, sendo o fenótipo associado o de FHM puro, contudo com manifestações epilépticas na infância a surgirem em alguns elementos (6). Apenas os estudos funcionais e os modelos animais poderão demonstrar quais as vias que levam as mutações a causar o fenótipo de FHM. Contudo, o envolvimento destes três genes na FHM sublinha a importância primordial de uma alteração na homeostase iónica na patofisiologia da enxaqueca.

Objectivo

Neste trabalho pretendeu-se estudar o envolvimento do locus FHM2 e do gene ATP1A2 numa família portuguesa com FHM pura.

Material e Métodos

A selecção dos indivíduos obedeceu à seguinte sequência:

- 1) observação do probando em consulta formal de neurologia;
- 2) construção da árvore familiar;
- 3) manifestação do interesse em observar os familiares em 1º grau ou 2º grau;
- 4) manifestação do interesse em colher sangue periférico para estudo genético aos familiares adultos em 1º grau ou 2º grau;
- 5) convite verbal aos familiares veiculado pelo probando, respeitando o carácter não sistemático e as omissões como custos legítimos do seu direito ao sigilo;
- 6) explicação individual aos potenciais observados de que se tratava de um trabalho de investigação, aceitando-se a não cooperação ou desistência em qualquer fase do processo, sem necessidade de justificações;
- 7) registo da recusa, aceitação parcial ou aceitação plena de colaboração.

Os membros cooperantes foram observados por dois neurologistas (JB e AM) de uma forma independente. Foi usada a *praxis* neurológica clássica (entrevista clínica e exame neurológico). Seis meses depois procedeu-se a uma entrevista com a presença simultânea de ambos os neurologistas, para a redacção de registos clínicos finais.

Dos indivíduos dadores de sangue do Hospital Geral de Santo António que aleatoriamente tinham sido recrutados para participar no estudo genético da enxaqueca ($n=244$) foi seleccionado um subgrupo ($n=176$) como população controlo para este estudo. Os critérios de exclusão para este estudo foram: a) a ausência de enxaqueca ou de qualquer outra forma de cefaleias, após avaliação clínica e tendo em conta os mesmos critérios (1); e b) a ausência de DNA para o teste genético. Destes 176 controlos, 132 eram do sexo

masculino e 44 do sexo feminino. A média da idade de observação dos controlos era de $40,78 \pm 11,54$. Todos os participantes e controlos deram o seu consentimento informado por escrito para a participação neste estudo, estudo esse que teve a aprovação da Comissão de Ética do hospital.

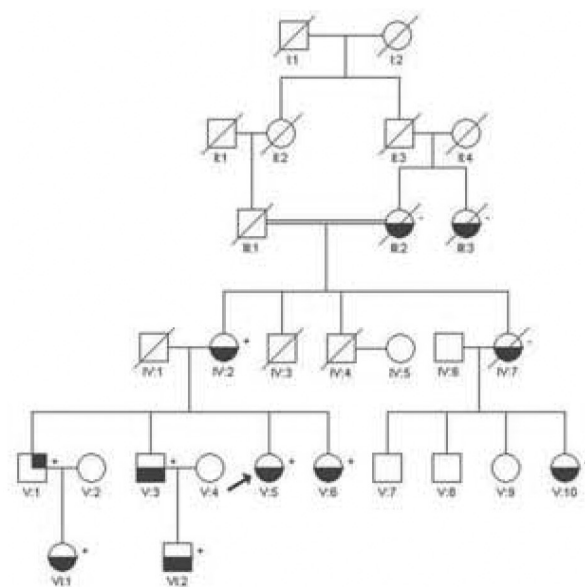


Figura 1. Pedigree da família portuguesa com FHM pura. O diagnóstico clínico é representado por diferentes símbolos: símbolos com a metade inferior a negro representam FHM; símbolos com o canto superior direito a negro indicam indivíduos afectados com MA; e símbolos com um traço diagonal apontam os indivíduos falecidos. O probando é indicado por uma seta. Os indivíduos examinados clinicamente apresentam (+) e os casos em que não existe informação clínica disponível são indicados por (-).

Avaliação clínica

A família descrita inclui dez indivíduos, tendo três falecido, de quatro gerações sucessivas, possivelmente afectados por enxaqueca com aura, com expressão semiológica variável e incluindo algum grau de parésia (Fig.1). A família é oriunda do concelho de Alfândega da Fé, distrito de Bragança e não tem história de outras síndromes genéticas ou neurológicas, designadamente ataxia, vertigens, epilepsia ou atraso cognitivo.

Um adulto não aceitou a colheita de sangue; optamos por não fazer colheitas às duas crianças.

V:5 (probando). Sexo feminino, 29 anos. Idade de início: 11 anos.

Os episódios iniciam-se por cintilações no centro do campo visual, evoluindo em cinco minutos para escotoma cintilante, unilateral e alternante, com desaparecimento progressivo na periferia (10 a 60 minutos). Sem intervalo livre, iniciam-se formigueiros na mão direita, pé e perna, progredindo para a face e língua (30 minutos a três dias). Em simultâneo inicia-se disfasia motora (1 hora a 5 dias) e hemiparésia sem compromisso da face (1 hora a 3 dias), que pode progredir ocasionalmente para hemiplegia. A cefaleia foi

sempre hemicraniana e contralateral ao défice neurológico (90% das vezes), de localização fronto-orbitária, pulsátil, agravada pelo esforço, intensa, acompanhada de vômitos e fonofotofobia. A cefaleia tem uma duração tendencialmente inferior ao conjunto das auras. Nenhuma crise foi precipitada por *stress* físico ou traumatismo *minor*. Em algumas crises notaram-lhe desorientação temporo-espacial e/ou sonolência no início dos episódios (10 a 30 minutos). Nunca teve coma ou deterioração importante da vigília. A frequência média é de 6 crises por ano. Melhorou com acetazolamida, mas abandonou por sonolência. O exame neurológico foi normal. A ressonância magnética encefálica foi normal.

IV:2. Sexo feminino, 70 anos. Idade de início: 15 anos.

Os episódios começam por sensação de “mão pesada” durante uma hora. Seguem-se em sequência: escotoma cintilante, disfasia motora, formigueiros e/ou adormecimento de mão, face, língua e membro inferior. Cada fase dura de 5 a 15 minutos; duração total de 30 a 90 minutos. Depois de um intervalo livre de 5 minutos, começa uma cefaleia unilateral alternante, mais vezes esquerda, com vômitos muito exuberantes e outras características clássicas de enxaqueca. A duração é de 12 a 72 horas (média 48 horas). A cefaleia é sempre homolateral à aura (mais vezes esquerda). Tinha uma crise/mês, muitas vezes prévia ao período menstrual, não melhorando na gravidez. A partir dos 50 anos (menopausa), terá cerca de 2 episódios por ano. O exame neurológico foi normal.

V:1. Sexo masculino, 45 anos. Idade de início: 10 anos.

Os episódios paroxísticos começam por adormecimento nos dedos de uma das mãos (90% à direita; 10% à esquerda), com instalação e desaparecimento graduais em 10 a 15 minutos. As cefaleias começam a seguir, são leves a moderadas, bilaterais, frontais, agravadas pelo esforço, pulsáteis, com náuseas, sem vômitos. Aliviam espontaneamente em 30 minutos. Raramente teve auras visuais (zig-zag cintilante) antes dos sintomas sensitivos. Nunca teve alterações de linguagem. Na adolescência tinha cerca de 10 crises por ano; actualmente tem cerca de uma crise por ano. As crises nunca precipitadas por traumatismos cefálicos ou stress. O exame neurológico foi normal.

V:3. Sexo masculino, 42 anos. Idade de início: 16 anos.

Os episódios iniciam-se por formigueiros distais nos dedos, bilaterais e assimétricos evoluindo para unilaterais após cinco minutos e mantendo-se por 15 a 20 minutos. Após um período de visão enevoada bilateral apresenta alucinações visuais, descritas como “túnel luminoso e interminável em movimento”. Teve raramente sensações complexas de levitação, de morte iminente e de poderes sobrenaturais. Incorpora interpretações místicas e atitude violenta nas descrições, impossibilitando o refinamento

semiológico. Teve episódios de disfasia motora (até 2 horas). Teve um episódio único de hemiplegia esquerda reversível (24 horas de duração) na sequência de uma pancada leve na cabeça; As cefaleias são homolaterais à aura, preenchem os critérios de enxaqueca e duram cerca quatro horas. Teve seis a oito episódios ao longo da vida. O exame neurológico foi normal. As imagens de ressonância magnética encefálica, horas depois da hemiplegia, foram normais. Fez diversos electroencefalogramas foram normais.

V:6. Sexo feminino, 26 anos. Idade de início: 9 anos.

Os episódios iniciam-se com aura visual produtiva (espículas e estrelinhas), com dez minutos de progressão. Depois disso, em sequência, tem náuseas, encorticiamento da mão (15 min), pé e perna (10 min), face e língua (20 min). Segue-se disfasia motora (20 min), mesmo se a alteração sensitiva é dos membros esquerdos (60% dos episódios). A cefaleia é unilateral e alternante (homolateral ou não à aura). Por vezes é bilateral. Tem uma duração variável (duas a dez horas). Na gravidez teve duas crises. Tem cerca de duas crises por ano, mas pode ter intervalos livres superiores a um ano. O exame neurológico foi normal.

VI:1. Sexo feminino, 15 anos. Idade de início: 13 anos.

Aos 13 anos teve um episódio de disfasia motora, sequencial a pequeno traumatismo da face e da região frontal. A duração foi de cerca de 30 minutos. Não teve cefaleia. Aos 14 anos teve dois episódios de adormecimento da mão e antebraço direitos, de aparecimento e resolução em cerca de 15 minutos, dificultando a escrita e precedendo em 10 minutos cefaleias bilaterais, moderadas a intensas, pulsáteis, agravadas por esforço e acompanhadas de vômitos. Em lactente teve cirurgia a cardiopatia congénita, admitindo-se hipóxia cerebral transitória. Teve sempre falta de destreza psico-motora. O exame neurológico evidenciou uma leve ataxia cerebelosa estática. A ressonância magnética encefálica apresentou discreta hiperdensidades periventriculares em T2.

VI:2. Sexo masculino, 15 anos. Idade de início: 10 anos.

Teve cerca de dez episódios de visão enevoad e cintilações, que duram cerca de 5 minutos, acompanhados de adormecimento progressivo da mão direita, com cerca de 15 minutos de duração, que lhe dificultam ou impedem a escrita. As cefaleias são bilaterais, em peso, sem sintomas acompanhantes, permanecendo cerca de uma hora. O exame neurológico foi normal.

III:2 e IV:7, já falecidas, foram descritas como tendo sofrido de episódios semelhantes às relatadas para IV:2.

Avaliação laboratorial

1. Análise do haplótipo

Foram colhidas amostras de sangue periférico aos indivi-

duos da família disponíveis para o estudo genético (IV:2, V:1, V:5 e V:6). O DNA genómico foi extraído usando um protocolo de extracção de DNA pelo método de extracção salina (22). Vários marcadores multialélicos envolvendo a região 1q23 (D1S2624, D1S2635, D1S2707, D1S2705, D1S2768, D1S2844) foram testados para alguns membros desta família com o objectivo de avaliar o possível envolvimento do locus FHM2 com a doença na família. As sequências dos oligonucleótidos usados para amplificar o DNA foram obtidas da *Human Genome Database* (<http://www.gdb.org/>). Após a amplificação do DNA, os produtos de PCR foram detectados num sequenciador automático (ABI 3700 DNA sequencer, Applied Biosystems, Foster City, CA). Todos os genótipos foram analisados e determinados independentemente por MJC e KRJV usando os softwares *Genescan* e *Genotyper* 2.1 (Applied Biosystems, Foster City, CA). Os haplótipos foram construídos avaliando a segregação e assumindo o menor número de recombinações.

2. Análise de mutações

A amplificação por PCR foi realizada para os 23 exões e regiões intrónicas flanqueantes do gene ATP1A2, usando o DNA do indivíduo IV:2. Os produtos de PCR obtidos foram analisados em ambas as direcções (*forward* e *reverse*) por sequenciação directa, usando Big Dye Terminator Ready Reaction Kit e um sequenciador automático ABI 3730 (Applied Biosystems, Foster City, CA).

Para a detecção da mutação M731T (T>C, nt 2296; Ac nr NM_000702) foi feita a amplificação do exão 16 usando o par de oligonucleótidos “exon16F” (5-CCAAGACAAGCATG-GAGTGA-3) e “exon16R” (5-AAGGGACAGGGAACAGAGGT-3), e DNA genómico como molde. Posteriormente, os produtos de PCR foram digeridos com a enzima de restrição *NcoI* usando protocolos estabelecidos, e analisados em gel de agarose a 3%. Esta mutação provoca a perda de um local de corte pela *NcoI*, resultando numa banda a 319 pares de base para o alelo mutado, para além da banda normal a 155 pares de base.

Resultados

1. Análise do haplótipo

Ao analisar o haplótipo obtido para a região 1q23 podemos concluir a existência de um possível envolvimento deste locus FHM2 com a FHM nesta família. A família apresenta um haplótipo único a segregar com a doença em todos os doentes com FHM testados (Fig.2). A estrutura desta família e o número de amostras de DNA disponível impossibilitou a análise de ligação e respectivos cálculos probabilísticos (como p.e. o LOD score), contudo o carácter puro apontado pela clínica fez-nos prosseguir com o *screening* do gene ATP1A2.

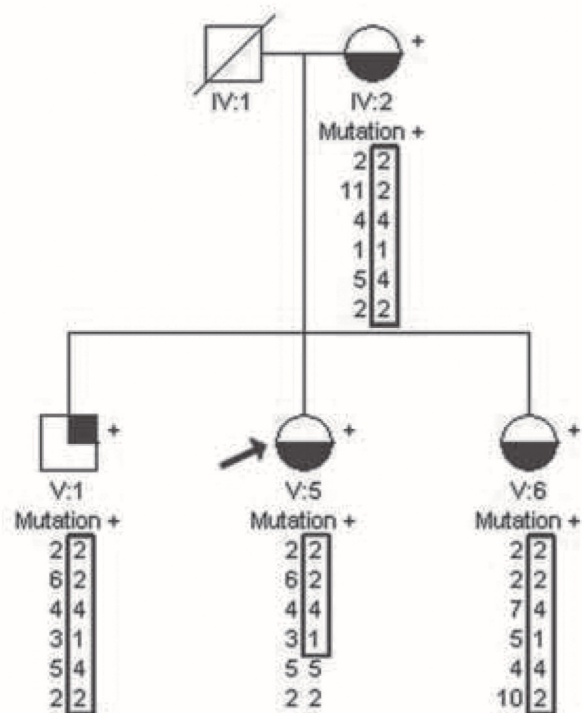


Figura 2. Haplótipo da família para a região 1q23. A presença da mutação M731T é representada por "Mutation+". O haplótipo associado à doença é indicado por um retângulo.

2. Análise de mutações

A sequenciação do gene ATP1A2 mostrou a presença de uma mutação *missense* nesta família, M731T (Fig.3). Esta mutação localiza-se no exão 16 (nt 2296 T>C) e causa a substituição de uma Metionina por uma Treonina na posição 731 da bomba de sódio-potássio (Na⁺,K⁺-ATPase). Podemos verificar que a mutação M731T segrega com o fenótipo doente na família. Todos os quatro indivíduos estudados apresentam esta mutação, três dos quais com FHM e um com MA (não motora) (Fig.4). Esta mutação não foi encontrada no painel de controlos portugueses. Foi confirmada a conservação do aminoácido Met⁷³¹ entre várias subunidade alfa da sub-família das ATPases tipo P₂ e entre diferentes espécies, como se pode observar na Fig.5.

Discussão

Esta família apresenta semiologia neurológica transitória e completamente reversível, complexa e variável, de transmissão autossómica dominante. Algumas características clínicas são muito frequentes nesta família: início dos sintomas na infância ou adolescência, fenómenos neurológicos focais transitórios em sequência (por vezes de muito longa duração), cefaleias tipo enxaqueca, unilateralidade e alternância de sintomas, duração e periodicidade variáveis. Algumas características parecem estar ausentes: epilepsias, comas de causa inexplicável, vertigens e ataxias. O exame neurológico foi normal em todos os indivi-

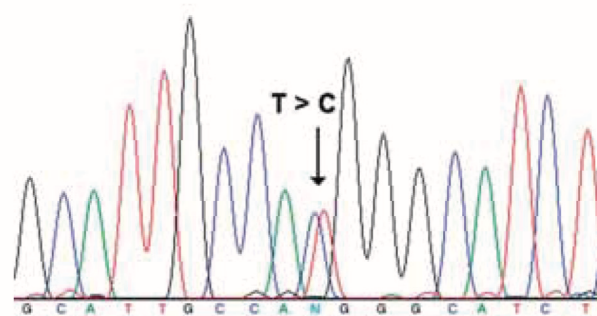


Figura 3. O electroforetograma mostra a alteração heterozigótica T>C no nucleótido 2296, que conduz à substituição de uma Metionina por uma Treonina.

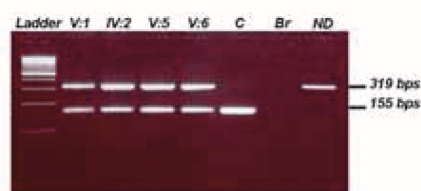


Figura 4. A segregação da mutação M731T foi estudada por restrição com a enzima NcoI. Os indivíduos com a mutação apresentam uma banda a 319 pares de base, além da banda normal a 155. "C" representa um controlo, "Br" o branco e "ND" o não digerido.

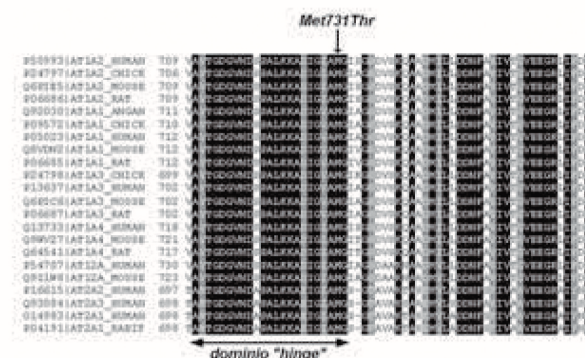


Figura 5. Alinhamento das sequências de aminoácidos das subunidades alfa de ATPases de diferentes espécies. O aminoácido Met⁷³¹ localiza-se numa região extremamente conservada da proteína denominada o domínio "hinge" do loop M4-M5. Os números de aminoácido e de acesso SwissProt são mostrados para cada sequência.

duos observados (fica uma reserva para VI:1, havendo comorbilidade que a possa justificar), não parecendo haver deterioração neurológica com o tempo.

Podemos levantar algumas reservas pontuais ao diagnóstico de enxaqueca: as durações de alguns episódios ultrapassem largamente as previstas para as auras na classificação da IHS; há descrições de episódios bilaterais a sugerir envolvimento basilar; há auras neuropsicológicas complexas; temos algumas cefaleias pouco importantes. No entanto, o conjunto fenomenológico permite, na opinião dos autores, assumir o diagnóstico de FHM. Há na literatura descrições de muitas famílias com estas características.

Foi encontrada a mutação M731T no gene ATP1A2

numa família portuguesa com FHM, mutação essa que pela primeira vez se apresenta como recorrente. Esta mutação pode ser considerada causadora da doença nesta família uma vez que: a) não foi observada no painel de controlos portugueses, com o estudo de mais de 300 cromossomas; b) segrega com o fenótipo doente na família; c) foi descrita numa família holandesa com FHM pura (12); e d) um estudo recente descreve que a variante M731T altera quer o funcionamento quer a cinética da bomba (23).

A mutação M731T foi descrita anteriormente numa família holandesa com fenótipo puro de FHM (12). Comparando as características clínicas de ambas as famílias podemos destacar: a semelhança das auras, a ocorrência de crises de hemiplegia sem cefaleias, na nossa família manifestando-se nas primeiras crises da adolescência, e a ocorrência de fenómenos traumáticos como possíveis factores desencadeantes. A descrição de alucinações visuais bem como a presença de auras complexas permite estender o espectro de auras associadas à FHM pura, como previamente proposto (15). As alterações apresentadas pela sobrinha da probando (VI:1) podem ser explicadas por uma possível complicação surgida aquando de uma das três cirurgias a que foi sujeita em criança, uma das quais para correcção de uma cardiopatia congénita e as outras duas a cada um dos ouvidos. Além disso, foi excluída a existência de história familiar de ataxia o que viria a confirmar que as alterações nos exames neurológicos e RMN eram de etiologia desconhecida. Outra observação importante a da existência de alterações auditivas em alguns indivíduos doentes da família (V:3, V:5 e VI:1), fenómenos que foram descritos anteriormente (15) mas que carecem de estudos adicionais para se concluir se poderão estar de alguma forma relacionados o fenótipo FHM.

Numa perspectiva mais geral, os membros da família mostram atributos frequentemente observados em famílias portuguesas com FHM, nomeadamente: uma grande diversidade de auras sendo por vezes muito prolongadas, défices motores menos importantes do que os critérios de 1988 exigiam e que foram corrigidos com vantagem na revisão de 2004 (1), um carácter homolateral da aura e cefaleia bem como casos de cefaleia bilateral, um início em idade pediátrica, bem como uma evolução benigna da doença sem alteração dos défices neurológicos. Curiosamente, algumas destas particularidades têm sido descritas para doentes com mutações no gene CACNA1A (8). Alguns dos indivíduos não preenchem a totalidade dos critérios de FHM da nova classificação; para além de todas as atipias (tipo e duração) nas auras, o número reduzido de crises com hemiparesia e a sobreposição de sintomas que tornam difícil o diagnóstico diferencial apontam para que algumas limitações na aplica-

ção dos critérios possam continuar a acontecer. Esta heterogeneidade fenotípica intrafamiliar dificulta a definição de um fenótipo familiar e sugere que uma extrapolação de um determinado fenótipo para os restantes elementos da família deva ser feita de forma cautelosa. Perante estas limitações, é vantajoso que o estudo genético se estenda a vários elementos da família, incluindo indivíduos fenotipicamente saudáveis, para confirmação de um diagnóstico clínico que por vezes permanece duvidoso mesmo aplicando critérios bem definidos.

Comparando os haplótipos de ambas as famílias, portuguesa e holandesa, com a mesma mutação M731T, podemos verificar que esta mutação é recorrente e não resultado de um mesmo efeito fundador. De notar que todas as mutações recorrentes descritas para este gene terem sido encontradas em famílias portuguesas (16). Além disso, as únicas duas mutações descritas no gene CACNA1A em duas famílias Portuguesas com FHM e sinais cerebelosos (24,25) foram encontradas em famílias com diferentes origens, o que sugere que os fenómenos de recorrência parecem ser bastante frequentes na nossa população.

A bomba de sódio-potássio Na^+, K^+ -ATPase é um membro da família das ATPases de transporte do tipo P_2 , estando envolvida no transporte activo de cations através da membrana plasmática acoplada da hidrólise de ATP. Assim, esta bomba mantém um gradiente químico através da membrana das células animais, fornecendo energia para funções celulares múltiplas tais como o potencial de membrana, a excitabilidade, o controlo do volume celular e a homeostase de solutos através de diferentes sistemas de transporte activo secundário. A estrutura tridimensional da bomba de sódio-potássio é até hoje desconhecida, contudo recentemente foi publicada uma estrutura cristalina de uma Ca^{2+} -ATPase do retículo sarcoplasmático (26). De salientar que os autores propõem uma nova divisão para a principal ansa citoplasmática da bomba (M4-M5) em três domínios bem separados, sendo o domínio P aquele que inclui o resíduo de fosforilação Asp³⁵¹ (26). O aminoácido Met⁷³¹ localiza-se numa região muito conservada dessa ansa, na região C-terminal do domínio P perto do local de fosforilação (26). Curiosamente, na Na^+, K^+ -ATPase de rim do porco a Metionina homóloga localiza-se na proximidade de um segmento essencial para o enrolamento e maturação da bomba (27).

Mais de metade das mutações descritas no gene ATP1A2 foram encontradas na ansa M4-M5. Além disso, a importância dessa região para o desempenho da bomba pode justificar o facto das mutações recorrentes se localizarem preferencialmente neste local.

O estudo da expressão funcional da isoforma α_2 humana da Na^+, K^+ -ATPase mutada para M731T em *Xenopus*

oocytes revelou uma expressão normal da proteína embora sem se detectar actividade eletrogénica (28). Um outro estudo semelhante verificou que embora a enzima permita um crescimento celular normal, a bomba mutada encontra-se funcional e cineticamente alterada, através de uma redução do retorno catalítico e de um aparente aumento na afinidade para o K^+ extracelular (23). Os autores sugerem que a remoção excessiva de K^+ extracelular possa induzir o aparecimento espontâneo de ondas de depressão alastrante (23), provável mecanismo para a aura da enxaqueca. Até à data, todos os estudos funcionais realizados para vários alelos mutados ligados a FHM2 apontam como possível consequência comum uma redução na actividade da bomba através de diferentes vias, como sendo: uma completa perda de função (11,20,28,29), uma diminuição na afinidade do K^+ extracelular (30) ou uma diminuição no retorno catalítico que anula um aumento da afinidade do K^+ extracelular (23). Estudos adicionais sobre a síntese e o transporte das bombas mutadas para a superfície membranar bem como a sua estabilidade permitirão clarificar estes resultados funcionais e cinéticos aparentemente contraditórios.

A presença de mutações recorrentes em famílias portuguesas abre a possibilidade de estabelecer correlações genótipo-fenótipo mais correctas e revela a importância deste gene em famílias portuguesas com FHM pura.

Conclusão

Estes resultados apontam para uma associação da mutação M731T com a FHM pura, o que sugere que esta mutação deva ser estudada preferencialmente em casos de FHM com clínica sugestiva. ■

Financiamentos

Este estudo teve o apoio de uma Bolsa Marie-Curie para alunos de doutoramento (Contract n.º QLGA-CT-2000-60005).

Bibliografia

- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 2nd ed. Cephalalgia 2004; 24 (Suppl 1): 1-160.
- Joutel A, Ducros A, Vahedi K, et al. Genetic heterogeneity of familial hemiplegic migraine. Am J Hum Genet 1994; 55 (6): 1166-1172.
- Joutel A, Bousser MG, Bioussé V, et al. A gene for familial hemiplegic migraine maps to chromosome 19. Nat Genet 1993; 5 (1): 40-45.
- 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 (6): 885-890.
- Gardner K, Barmada MM, Ptacek LJ, and Hoffman EP. A new locus for hemiplegic migraine maps to chromosome 1q31. Neurology 1997; 49 (5): 1231-1238.
- Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, et al. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. Lancet 2005; 366 (9483): 371-377.
- Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca^{2+} channel gene CACNL1A4. Cell 1996; 87 (3): 543-552.
- Ducros A, Denier C, Joutel A, et al. The clinical spectrum of familial hemiplegic migraine associated with mutations in a neuronal calcium channel. N Engl J Med 2001; 345 (1): 17-24.
- Starr TV, Prystay W, and Snutch TP. Primary structure of a calcium channel that is highly expressed in the rat cerebellum. Proc Natl

- Acad Sci U S A 1991; 88 (13): 5621-5625.
- Terwindt GM, Ophoff RA, Haan J, et al. Variable clinical expression of mutations in the P/Q-type calcium channel gene in familial hemiplegic migraine. Dutch Migraine Genetics Research Group. Neurology 1998; 50 (4): 1105-1110.
- De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, et al. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na^+/K^+ pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. Nat Genet 2003; 33 (2): 192-196.
- Vanmolkot KR, Kors EE, Hottenga JJ, et al. Novel mutations in the Na^+ , K^+ -ATPase pump gene ATP1A2 associated with familial hemiplegic migraine and benign familial infantile convulsions. Ann Neurol 2003; 54 (3): 360-366.
- Moller JV, Juul B, and le Maire M. Structural organization, ion transport, and energy transduction of P-type ATPases. Biochim Biophys Acta 1996; 1286 (1): 1-51.
- Kaunisto MA, Harno H, Vanmolkot KR, et al. A novel missense ATP1A2 mutation in a Finnish family with familial hemiplegic migraine type 2. Neurogenetics 2004; 5 (2): 141-146.
- Jurkat-Rott K, Freilinger T, Dreier JP, et al. Variability of familial hemiplegic migraine with novel A1A2 Na^+/K^+ -ATPase variants. Neurology 2004; 62 (10): 1857-1861.
- Riant F, De Fusco M, Aridon P, et al. ATP1A2 mutations in 11 families with familial hemiplegic migraine. Hum Mutat 2005; 26 (3): 281-287.
- Pierelli F, Grieco GS, Pauri F, et al. A novel ATP1A2 mutation in a family with FHM type II. Cephalalgia 2006; 26 (3): 324-328.
- Spadaro M, Ursu S, Lehmann-Horn F, et al. A G301R Na^+/K^+ -ATPase mutation causes familial hemiplegic migraine type 2 with cerebellar signs. Neurogenetics 2004; 5 (3): 177-185.
- Swoboda KJ, Kanavakis E, Xaidara A, et al. Alternating hemiplegia of childhood or familial hemiplegic migraine? A novel ATP1A2 mutation. Ann Neurol 2004; 55 (6): 884-887.
- Bassi MT, Bresolin N, Tonelli A, et al. A novel mutation in the ATP1A2 gene causes alternating hemiplegia of childhood. J Med Genet 2004; 41 (8): 621-628.
- Vanmolkot KR, Stroink H, Koenderink JB, et al. Severe episodic neurological deficits and permanent mental retardation in a child with a novel FHM2 ATP1A2 mutation. Ann Neurol 2006; 59 (2): 310-314.
- Miller SA, Dykes DD, and Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. Nucleic Acids Res 1988; 16 (3): 1215.
- Segall L, Mezzetti A, Scanzano R, Gargus JJ, Purisima E, and Blostein R. Alterations in the alpha2 isoform of Na,K -ATPase associated with familial hemiplegic migraine type 2. Proc Natl Acad Sci U S A 2005; 102 (31): 11106-11111.
- Alonso I, Barros J, Tuna A, et al. A novel R1347Q mutation in the predicted voltage sensor segment of the P/Q-type calcium-channel alpha-subunit in a family with progressive cerebellar ataxia and hemiplegic migraine. Clin Genet 2004; 65 (1): 70-72.
- Alonso I, Barros J, Tuna A, et al. Phenotypes of spinocerebellar ataxia type 6 and familial hemiplegic migraine caused by a unique CACNA1A missense mutation in patients from a large family. Arch Neurol 2003; 60 (4): 610-614.
- Toyoshima C, Nakasako M, Nomura H, and Ogawa H. Crystal structure of the calcium pump of sarcoplasmic reticulum at 2.6 Å resolution. Nature 2000; 405 (6787): 647-655.
- Jorgensen PL, Nielsen JM, Rasmussen JH, and Pedersen PA. Structure-function relationships of E1-E2 transitions and cation binding in Na,K -pump protein. Biochim Biophys Acta 1998; 1365 (1-2): 65-70.
- Capendeguy O and Horisberger JD. Functional effects of Na^+,K^+ -ATPase gene mutations. Neuromolecular Med 2004; 6 (2-3): 105-116.
- Koenderink JB, Zifarelli G, Qiu LY, et al. Na,K -ATPase mutations in familial hemiplegic migraine lead to functional inactivation. Biochim Biophys Acta 2005; 669 (1): 61-68.
- Segall L, Scanzano R, Kaunisto MA, et al. Kinetic alterations due to a missense mutation in the Na,K -ATPase alpha2 subunit cause familial hemiplegic migraine type 2. J Biol Chem 2004; 279 (42): 43692-43696.

Correspondência:

Dra Maria-José Castro
UnIGENE
Instituto de Biologia Molecular e Celular
Universidade do Porto
R. Campo Alegre, 823
4150-180 PORTO, Portugal
mmcastro@ibmc.up.pt

3. Enxaqueca hemiplégica familiar tipo 3

Artigo 7.

Familial hemiplegic migraine due to L263V SCN1A mutation: discordance for epilepsy between two kindred from Douro valley.

Barros J, Ferreira A, Brandão AF, Lemos C, Correia F, Damásio J, Tuna A, Sequeiros J, Coutinho P, Alonso I, Pereira-Monteiro J.

Artigo em preparação.

Familial hemiplegic migraine due to L263V *SCN1A* mutation: discordance for epilepsy between two kindred from Douro valley

José Barros,^{1,2} Augusto Ferreira³, Ana Filipa Brandão⁴, Carolina Lemos⁴, Fernando Correia¹, Joana Damásio¹, Assunção Tuna¹, Jorge Sequeiros,^{2,4} Paula Coutinho⁴, Isabel Alonso,^{2,4} José Pereira-Monteiro^{1,2,4}

Affiliations:

1- Hospital de Santo António (HSA), Centro Hospitalar do Porto (CHP), Porto, Portugal

2- Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS), Universidade do Porto, Portugal

3- Hospital de São Sebastião, Centro Hospitalar de Entre Douro e Vouga (CHEDV), Santa Maria da Feira, Portugal

4- Instituto de Biologia Molecular e Celular (IBMC), Universidade do Porto, Portugal

Keywords: Hemiplegic migraine; epilepsy; sodium channel; SCN1A; L263V

Corresponding author:

José Barros

Serviço de Neurologia

Hospital de Santo António

Centro Hospitalar do Porto

Largo Abel Salazar

4099-001 Porto, Portugal

Phone: +351222002479

Fax: +351222002479

e-mail: josebarros.neuro@hgsa.min-saude.pt

Abstract

Background

SCN1A is the most relevant gene in epilepsy. Only seven *SCN1A* mutations have been found in nine familial hemiplegic migraine (FHM) kindred worldwide. In 2008, we presented a family with FHM due to the L263V *SCN1A* mutation, *who* exhibited epilepsy and migraine occurring independently. We update their clinical data and report a new family from the same village.

Methods

Patients and relatives were observed separately by two neurologists. Molecular studies of *CACNA1A*, *ATP1A2* and *SCN1A* genes, and haplotype analysis were performed.

Results

L263V *SCN1A* mutation was found in all patients. The haplotype analysis supports a unique mutational event. First family exhibited the co-occurrence of FHM and epilepsy. The new family showed FHM, but no other neurological symptoms.

Conclusions

We described the coexistence, but separate occurrence, of hemiplegic migraine and epilepsy in FHM3. Functional studies suggested a gain-of-function mutation. Nevertheless, no case of epilepsy was observed in the new family. In spite of its bioelectric activity, the *SCN1A* L263V mutation most likely requires a conjunction of several endogenous or environmental induction stimuli to attain an epileptogenic threshold. We believe the present study will contribute to the phenotypic definition of FHM3 and contribute to better understanding its physiopathogenesis.

Introduction

Familial hemiplegic migraine (FHM) is a rare autosomal dominant migraine with aura (MA). Diagnostic criteria for FHM require the mandatory documentation of fully reversible motor deficit associated with other transient neurological symptoms, and identical episodes in at least one first- or second-degree relative.¹ FHM has a variable phenotype, which may include cerebellar ataxia and seizures.² Three types of FHM have been described (FHM1, FHM2 and FHM3), associated with mutations in genes encoding proteins that are involved in neuronal excitability: *CACNA1A* (MIM#601011),³ *ATP1A2* (MIM#182340)⁴ and *SCN1A* (MIM#182389),⁵ respectively. However, no mutations have been identified in most FHM-patients.² Recently, mutations in the proline-rich transmembrane protein 2 gene (*PRRT2*) were identified as a cause of paroxysmal syndromes, including FHM.⁶ Minor head trauma is frequently reported as a trigger for FHM1 and FHM2.²

Thousands of sequence variants in *SCN1A* gene, coding for the pore-forming subunit of the voltage-gated sodium channel Na_v1.1, have been associated with a wide range of epilepsies and epileptic encephalopathies.^{7,8} Suggesting a biological link between epilepsy and migraine, seven *SCN1A* mutations have been described in FHM, with nine kindred identified worldwide. The Q1489K and L1649Q mutations were reported in three German⁵ and one Caucasian-American⁹ families with pure FHM. The F1499L and Q1489H mutations have been linked to FHM3 with elicited repetitive daily blindness in one French¹⁰ and one Swiss¹¹ kindred, respectively. More recently, I1498M mutation has been described in a Spanish family with pure FHM,¹² and T1174S mutation has been described in a Italian kindred with both epileptic and FHM phenotypes;¹³ furthermore, such missense mutations have been involved in 2 families with epilepsies or migraine symptoms.^{14,15} Both epilepsy and FHM *SCN1A* mutations can cause loss-of-function, gain-of-function or lead to a switch between overall gain- and loss-of-function.^{13,16,17}

In 2008, we presented a Portuguese family with FHM due to L263V mutation, in which some members exhibited epilepsy occurring independently of migraine.¹⁸ This mutation leads to a gain-of-function,¹⁷ which is congruent with the state of excitability common to both diseases. However, we were not able to explain why the paroxysmal episodes associated with this mutation manifest as migraine at certain times and as seizures at others.

In the current study, we update the clinical data of this kindred and report a new family with FHM3. Both families share the L263V mutation, place of residence, provenance, likely a common ancestor and some peculiar aura features. However, they exhibit discordance for epilepsy.

Methods

Family 1 (fig. 1) was followed since 2004, and family 2 (fig. 2) throughout 2011. All patients were observed separately, and on different occasions, by two neurologists. Family members with an *a priori* risk of 50% were also observed. Pedigrees were progressively improved through statements of patients and their relatives. Due to ethical restrictions, we did not access civil registration records. Deceased and non-located patients were also included in the pedigree. Some patients (III:4, IV:7; IV:5, V:3) were subjected to brain magnetic resonance imaging (MRI) using different devices and at different times. DNA was obtained from peripheral blood of affected and healthy family members after written informed consent was obtained. Samples were stored at the authorised biobank at Centro de Genética Preditiva e Preventiva at Instituto de Biologia Molecular e Celular.

The molecular study of family 1 was previously described.¹⁸ The genetic study of family 2 was performed by PCR amplification followed by direct bidirectional sequencing of the coding regions and intronic flanking sequences of the *CACNA1A*, *ATP1A2* and *SCN1A* genes. Also, large gene rearrangements were excluded by multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA). In order to explore the possibility of a common mutational event for both families haplotype analysis was performed in both. Haplotypes of three microsatellite markers spanning 4.1 Mb within the *SCN1A*-locus region were genotyped in both families by PCR and fragment analysis.

The present study was approved by the Ethics Committee of Hospital de Santo António.

Results

Family 1 (fig.1 and table I) exhibited the co-occurrence of FHM and epilepsy as a result of *SCN1A* gene L263V mutation.¹⁸ Members of family 2 (fig. 2 and table II) showed FHM, but no other paroxysmal or permanent neurological symptoms.

For approximately 100 years, both families have inhabited different neighbourhoods of Porto, Portugal. The most remote ancestors suspected of suffering from FHM were born between 1860 and 1890 in a rural village at the intersection of Douro river valley and the valley of its affluent, Tâmega, 50 miles from the ocean (fig. 3). In 1878, the village comprised 2,428 inhabitants, 92% of whom were illiterate.¹⁹ Both families migrated to the coastal area at the beginning of the 20th century; and did not bear any family name in common. Nevertheless, the matriarch of family 1 had no family name and the offspring of her legal marriage is not known. Family names of the patriarchs of family 2 are also not known.

Haplotype analysis revealed that the mutation found in both families occurred on a common genetic background, since the same microsatellite markers alleles were segregating with the mutation in both families. This shared haplotype suggests that this mutation was inherited from a common ancestor and supports a unique mutational event for the L263V mutation. We evaluated five patients from family 1, as well as five patients from family 2. The occurrence of disease was confirmed in individuals according to descriptions from first-degree relatives and was dismissed in all relatives described as asymptomatic. The mutation C.787C>G (p.L263V) in *SCN1A* was confirmed in all of the tested patients.

Tables 1 and 2 list the patients' phenotype. All individuals had normal neurological examination, none had cognitive impairment or ataxia. Brain MRI was normal, namely without cerebellar atrophy or periventricular hyperintensities. Identical, familial or sporadic, cases were not identified at the regional hospital or local healthcare centre.

- **Family 1**

The matriarch originated two branches, one of which is unknown. The offspring previously reported by us¹⁸ corresponds to the matriarch's informal relationship. We evaluated five individuals suffering from migraine with multiple auras that fulfilled diagnostic criteria for FHM. The mean age of these patients at last assessment was 48.4 years, and their mean age at onset was 14 years (10-18

years). All exhibited tens of episodes over their lifetime. Aura or sequences of multiple auras lasted 40 to 60 minutes. Sensorimotor auras occurred in all patients, sparing face and tongue in one. Symptoms' progression was either ascending or descending, in a non-systematic manner. In four patients the aura shifted side in different episode, in the other patient it affected the right or both sides. Motor and sensory aura shifted sides within a single episode in one patient; other exhibited episodes where aura simultaneously affected upper right and lower left limbs (or vice-versa). Aphasic aura occurred concomitantly with right- or left-sided sensory-motor aura. Headache lasted an average of 16.8 hours, was characterised as throbbing or tightening and ranged from mild to severe. Most patients presented headache on the contralateral side of the aura although two cases presented bilateral headache. The triggering factors were seldom identified. Four individuals achieved apparent remission at ages ranging from 37 to 60 years; for these, the total number of episodes over their lifetime varied from 12 to more than 60. One female exhibited recurrent auras.

Generalised tonic-clonic seizures co-segregated with hemiplegic migraine in three patients (III:2, III:6, IV:7), probably also in one deceased person (II:3), and complex partial seizures in one (III:2). Seizures occurred independently from FHM attacks, beginning earlier in life¹⁸. Patients are under treatment with low doses of carbamazepine or topiramate, being free from seizures.

- **Family 2**

Family 2 included four members who met diagnostic criteria for FHM, as well as one individual with visual and sensory aura, without paresis. Mean age at onset was 8 years (6-14 years), and 47.4 years at last assessment. All patients exhibited dozens of episodes over their lifetime. In most patients aura lasted approximately 60 minutes, with one exhibiting long-lasting and recurrent auras, which extended into the stage of headache, for a total duration up to 9 hours. The majority of patients had multiple auras, but no single aura symptom was shared by all. Scintillating scotoma, sensory aura and hemiplegia were reported by four patients, and aphasic aura by two. Just one patient referred hemiplegia, since the age of 68. The location of sensory or motor aura was identical in all patients with occasional and non-systematic ascending or descending progression. Four patients presented side-shifting auras, while one had always right sided auras. In three, sensorimotor auras shifted sides within an episode, and one reported an episode in which sensory aura shifted sides multiple times. Aphasia was more

often associated with right-sided sensorimotor aura, but on some occasions was associated with left-sided symptoms. Headache lasted an average of 27.6 hours, was throbbing and severe. It tended to occur on the opposite side of aura, but was also documented on the same side or bilaterally. Trigger factors were seldom described. However, an adult had marked worsening in episode frequency and severity, between 51 and 53 years, after a coma due mild head trauma. No patient reported a history of febrile seizures, epilepsy or other types of paroxysmal episodes.

Discussion and Conclusions

The occurrence of FHM3 in two families originating from the same village is an improbable coincidence due to the very rare occurrence of this type of hemiplegic migraine (only nine families have been reported worldwide^{5,9,10,11,12,13,18}). Furthermore, as the disease in both families was shown to be caused by the same mutation (all of the patients carried the L263V), its random occurrence is even more unlikely. In fact, the haplotype analysis showed that the mutation occurred on a common genetic background, suggesting it was inherited from a common ancestor and from a single mutational event. Several factors prevented the intersection of the two family trees, including migration to coastal area, informal union with an unknown partner, lack of common family names and an ancient rural tradition that often deprived women of family names. The families' common ancestor may have lived in the mid-19th century or even much earlier. If so, other families may have also shared this ancestor, and the mutation could have presumably circulated in the community of origin. This possibility makes intriguing the apparent absence of other families with identical phenotypes in that village. Migration to urban centres, low penetrance and underdiagnosis are potential explanations.

Although both families share many traits with other FHM families, some particularities deserve further discussion. The age of disease onset was earlier in family 2 (childhood) compared to family 1 (adolescence). In addition, the older age at onset in family 1 was associated with a higher frequency of apparent remission. In family 2, one patient exhibited only hemiplegia without any other aura symptoms, and other never displayed a motor aura; therefore, none of these patients met diagnostic criteria for FHM. However, IV:1 is both an offspring and

ancestor of individuals with motor aura and also carries the mutation. This case illustrates a variable, almost capricious penetrance, as the mere presence of the mutation does not determine the occurrence of motor aura, suggesting the involvement of other endogenous or environmental factors.

Similar to our previously reported large FHM1 kindred (R583Q *CACNA1A* mutation),¹⁹ motor aura may be paradoxically absent in individuals carrying FHM mutation. This possibility raises the question as to whether a patient with multiple auras and a dominant family history, but without motor deficits, should be considered as meeting diagnostic criteria for FHM. Furthermore, it should be stressed whether these individuals carry the same mutation as the affected relatives. This discussion should be included at least as a footnote in International Headache Classification.

Side-shifting during the same episode, crossed aura (affection of an upper limb and the contralateral lower one) and the “paradoxical” association of aphasia with left-sided hemiparesis (in right-handed individuals) suggests that the intimate mechanisms underlying migraine are bilateral, despite its tendency to produce asymmetrical clinical manifestations. Some individuals exhibited long-lasting and recurring (cluster) auras. This phenomenon would mean the existence of additional bioelectrical phenomena, either associated with or sequential to the spreading depression. This feature could place FHM close to epilepsy, in which succession of paroxysmal episodes is a common feature.

In 2008, we described for the first time the coexistence, but separate occurrence, of hemiplegic migraine and epilepsy in FHM3.¹⁸ Functional studies¹⁷ suggested that the causative mutation induces a gain-of-function that favours the hyperexcitability common to both conditions, which is similar to the intimate and classical association between migraine and epilepsy. Nevertheless, the reason for the same physiopathological mechanism eliciting a seizure in one instance and migraine in another remains to be elucidated. The seizures presented by individuals in family 1 were fully controlled using carbamazepine or topiramate in low doses. No case of epilepsy (concomitant or co-occurring) was observed in family 2, which is similar to previously reported families with loss-of-function mutations (Q1489K and L1649Q).¹⁷ In spite of its bioelectric activity, the *SCN1A* L263V mutation most likely requires interaction with endogenous (other genes, hormones) or environmental induction stimuli to attain the epileptogenic threshold. As a result, the mandatory, simultaneous and unlikely conjunction of several factors makes epilepsy a rare occurrence in these families. Eventually, and

opposite to other authors' suggestions,¹³ we conclude that loss or gain-of-function induced by the mutation is not a determining factor for a family with FHM3 to exhibit associated epilepsy.

Finally, we call the attention for the head trauma as precipitant factor, well-known phenomenon in FHM1 and FHM2, but not previously associated to FHM3.

We believe the present study will contribute to the phenotypic definition of FHM3, which is based on a very small number of families, and will contribute to a better understanding of the physiopathogenesis of this disorder.

Clinical implications:

- FHM3 is clinically heterogeneous, with variable penetrance, even among individuals sharing the same mutation.
- Epilepsy is an occasional and unpredictable FHM3 phenotype, easily treatable.
- Motor aura may be absent in patients with complex phenotype and carrying FHM3 mutation, jeopardizing the sensitivity of FHM diagnostic criteria.
- Head trauma is a potential trigger for FHM3, as FHM1 and FHM2.

Funding:

This study was supported by the Fundação para a Ciência e Tecnologia (grant PIC/IC/83232/2007), the Sociedade Portuguesa de Cefaleias (Tecnifar award and grant) and the Sociedade Portuguesa de Neurologia (SPN award and grant). Isabel Alonso is funded by the Programa Ciência, POPH-QREN-Tipologia 4.2-Promoção do Emprego Científico, cofunded by the European Social Fund, and has received national funds from the Ministério da Ciência e Ensino Superior.

Conflict of interest:

None declared.

Acknowledgments:

We thank the patients and families for participating in the study. We acknowledge Dr. Carla Fraga (Centro Hospitalar de Tâmega e Sousa, Penafiel), Dr. Miguel Carvalho and Dr. Rui Figueiredo (Centro de Saúde do Marco de Canavezes) for

their effort in finding similar cases in their clinical files. The map was drawn by Isabel Monteiro (Nextcolor).

References

1. Society, H. C. S. of the I. H. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* **24 Suppl 1**, 9–160 (2004).
2. Russell, M. B. & Ducros, A. Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. *Lancet Neurol* **10**, 457–470 (2011).
3. Ophoff, R. A. *et al.* Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell* **87**, 543–52 (1996).
4. De Fusco, M. *et al.* Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na⁺/K⁺ pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet* **33**, 192–6 (2003).
5. Dichgans, M. *et al.* Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet* **366**, 371–7 (2005).
6. Riant, F. *et al.* PRRT2 mutations cause hemiplegic migraine. *Neurology* **79**, 2122–2124 (2012).
7. Gambardella, A. & Marini, C. Clinical spectrum of SCN1A mutations. *Epilepsia* **50 Suppl 5**, 20–23 (2009).
8. Harkin, L. A. *et al.* The spectrum of SCN1A-related infantile epileptic encephalopathies. *Brain* **130**, 843–852 (2007).
9. Vanmolkot, K. R. *et al.* The novel p.L1649Q mutation in the SCN1A epilepsy gene is associated with familial hemiplegic migraine: genetic and functional studies. Mutation in brief #957. Online. *Hum Mutat* **28**, 522 (2007).
10. Vahedi, K. *et al.* Elicited repetitive daily blindness: a new phenotype associated with hemiplegic migraine and SCN1A mutations. *Neurology* **72**, 1178–83 (2009).
11. Le Fort, D., Safran, A. B., Picard, F., Bouchardy, I. & Morris, M. A. Elicited repetitive daily blindness: a new familial disorder related to migraine and epilepsy. *Neurology* **63**, 348–50 (2004).
12. Vries, B. D. *et al.* Novel SCN1A mutation in the IFMT motif of the $\alpha 1$ subunit of the voltage-gated NaV1.1 channel causing familial hemiplegic migraine. *The*

- Journal of Headache and Pain*, Suppl 1, P19 (2013). doi:10.1186/1129-2377-1-S1-P19
13. Cestèle, S. *et al.* Divergent effects of the T1174S SCN1A mutation associated with seizures and hemiplegic migraine. *Epilepsia* (2013). doi:10.1111/epi.12123
 14. Gargus, J. J. & Tournay, A. Novel mutation confirms seizure locus SCN1A is also familial hemiplegic migraine locus FHM3. *Pediatr Neurol* **37**, 407–10 (2007).
 15. Frosk, P., Mhanni, A. A. & Rafay, M. F. SCN1A Mutation Associated With Intractable Myoclonic Epilepsy and Migraine Headache. *J. Child Neurol.* **28**, 389–391 (2013).
 16. Cestèle, S. *et al.* Self-limited hyperexcitability: functional effect of a familial hemiplegic migraine mutation of the Nav1.1 (SCN1A) Na⁺ channel. *J Neurosci* **28**, 7273–83 (2008).
 17. Kahlig, K. M. *et al.* Divergent sodium channel defects in familial hemiplegic migraine. *Proc Natl Acad Sci U S A* **105**, 9799–804 (2008).
 18. Castro, M. J. *et al.* First mutation in the voltage-gated Nav1.1 subunit gene SCN1A with co-occurring familial hemiplegic migraine and epilepsy. *Cephalalgia* **29**, 308–13 (2009).
 19. Barros, J. *et al.* Cerebellar Ataxia, Hemiplegic Migraine, and Related Phenotypes Due to a CACNA1A Missense Mutation: 12-Year Follow-up of a Large Portuguese Family. *JAMA Neurol* **70**, 235–240 (2013).
 20. Estatística de Portugal. População no 1º de Dezembro de 1878. Lisboa, Imprensa Nacional, 1881. Page 247 (<http://www.ine.pt/>)

Table I. Main clinical features of family 1

Subject/ Gender/ Age (yrs)	Onset, Remission (yrs)	Lifetime occurrence (no. episodes)	Aura			Headache				Accompanyin g symptoms	Precipitating factors
			Duration (mins)	Type	Location	Laterality	Duration (hrs)	Character	Laterality	Intensity	
III:2/F/ 64 (*)	14, 60	60	60	Scintillating scotoma; Sensitive; Motor.	F, T, UL, LL	Side-shifting (even within the same episode)"	24 h	Throbbing	Side- shifting or bilateral	Severe	N, V, Pn, Pt Pregnancy
III:4/ F/ 62	16, 59	>50	60 (recurrent auras)	Scintillating scotoma; Sensitive; Aphasic; Motor.	F, T, UL, LL	Side-shifting	24 h	Throbbing	Side- shifting or bilateral	Severe	N, V, Pn, Pt
III:6/ M/ 57 (*)	18, 54	>20	45	Scintillating scotoma; Sensitive; Aphasic; Motor.	F, T, UL, LL	Right or bilateral	6 h	Pressing/ tightening	Right	Mild	Pn, Pt Coffee smell
IV:3/ M/ 42	12, 37	12	60	Sensitive; Aphasic; Motor.	F, T, UL, LL	Side-shifting	24 h	Throbbing	Side- shifting	Moderate	N -
IV:7/M/ 17 (*)	10	>20	40	Scintillating scotoma; Sensitive; Aphasic; Motor.	UL, LL	Crossed aura (UL and contralatera LL)	6 h	Pressing/ tightening	Side- shifting	Moderate	N Candles smell

(*) History of generalised tonic-clonic seizures.

F, face; T, tongue; UL, upper limb; LL, lower limb; Tr, trunk; N, nausea; V, vomiting; Pt, photophobia; Pn, phonophobia; S, somnolence

Table II. Main clinical features of family 2

Subject/ /Gender/ /Age (yrs)	Onset, Remission (yrs)	Lifetime occurrence (no. episodes)	Aura			Headache				Accompanyin g symptoms	Precipitating factors
			Duration (mins)	Type	Location	Laterality	Duration (hrs)	Character	Laterality	Intensity	
III:4/F/73(+)	14	>50	5	Motor (without headache since 68 yrs)	F, T, UL, LL	Right	10	Throbbing	Left	Severe	N, V, Pn, Pt
IV:1/M/61	7	>30	60	Scintillating Scotoma (50%); Sensitive	F, T, UL, LL	Side-shifting (even within the same episode)"	12	Throbbing	Bilateral	Severe	N, V,
IV:5/F/47	7, 23	>30	60-540	Scintillating scotoma; Sensitive; Aphasic; Motor.	F, T, UL, LL	Side-shifting (even within the same episode)"	48	Throbbing	Bilateral	Severe	N, V, Pn, Pt
V:1/M/31	6	>50	50	Scintillating scotoma; Sensitive; Motor.	F, T, UL, LL	Side-shifting (even within the same episode)"	60	Throbbing	Side- shifting	Severe	N, V, Pn, Pt One episode of acute confusion at age 25.
V:3/M/25	6	>50	50-60	Scintillating scotoma; Sensitive; Aphasic; Motor.	F, T, UL, LL	Side-shifting Side-shifting	8	Throbbing	Side- shifting	Severe	N, V, Pn, Pt

F, face; T, tongue; UL, upper limb; LL, lower limb; Tr, trunk; N, nausea; V, vomiting; Pt, photophobia; Pn, phonophobia; S, somnolence

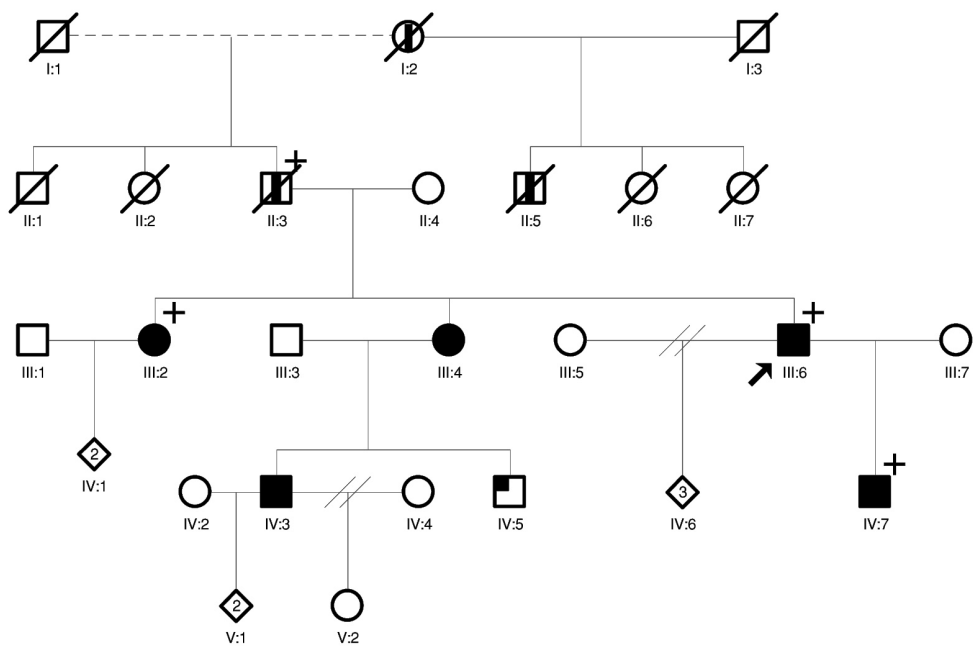


Figure 1. Pedigree structure of family 1.
Black-filled symbols indicate hemiplegic migraine; ; black-filled quadrant, migraine without aura; vertical bar, affected by hearsay. Arrow indicate proband; squares, males; circles, females; and diagonal lines, deceased.

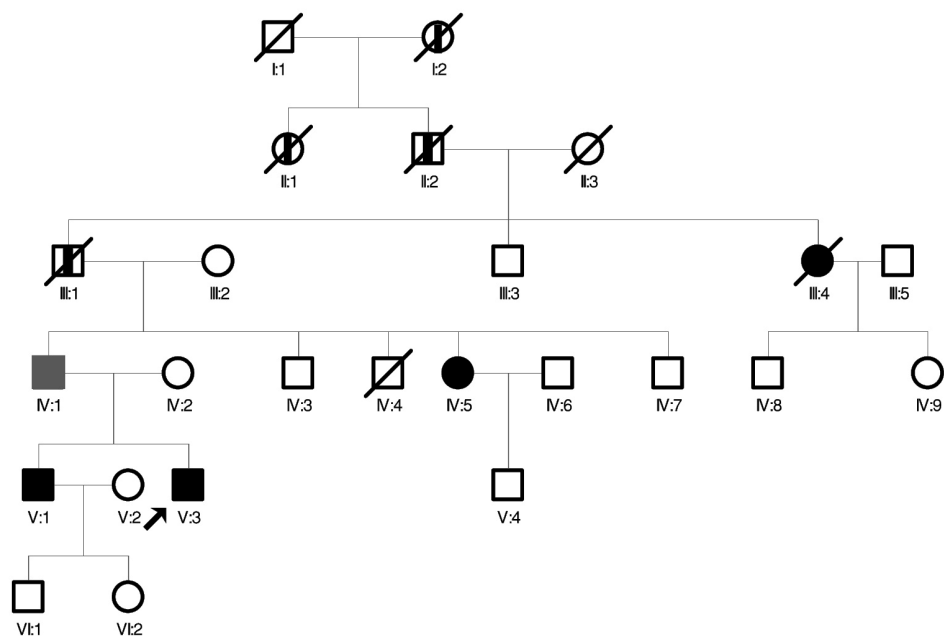


Figure 2. Pedigree structure of family 2.
Black-filled symbols indicate hemiplegic migraine; gray-filled, migraine with typical aura; vertical bar, affected by hearsay. Arrow indicate proband; squares, males; circles, females; and diagonal lines, deceased.

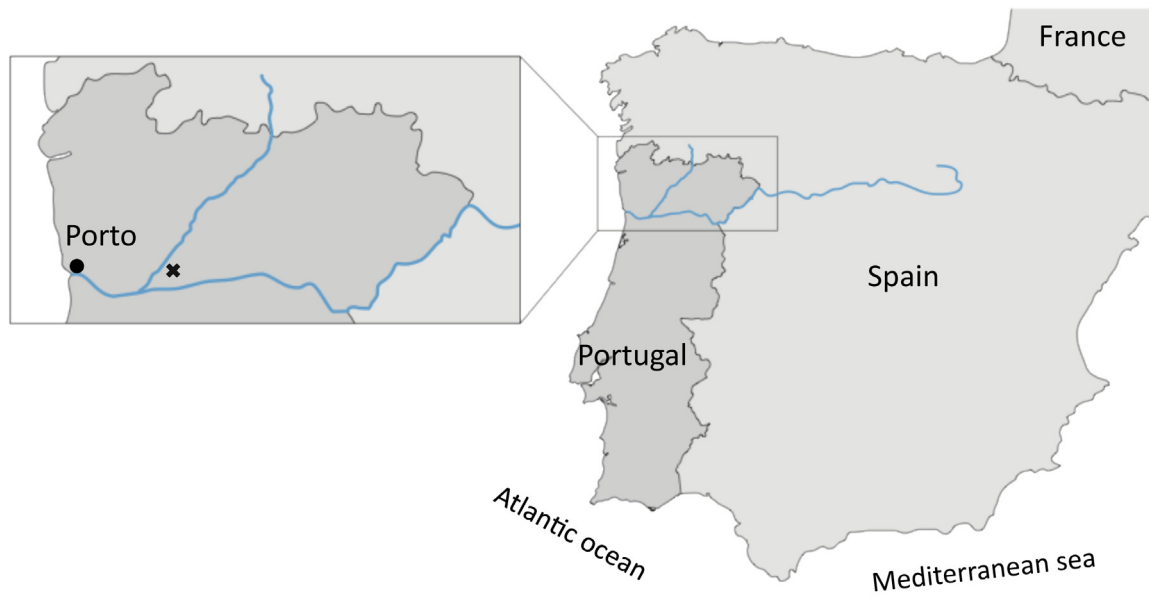


Fig. 3 The Douro and Tâmega River valleys.
The cross represent the rural village of provenance of both families .

4. Fronteiras da enxaqueca hemiplégica familiar

Artigo 8.

Monozygotic twin sisters discordant for familial hemiplegic migraine.

Barros J, Barreto R, Brandão AF, Domingos J, Damásio J, Ramos C, Lemos C, Sequeiros J, Alonso I, Pereira-Monteiro J.

Artigo em preparação.

Monozygotic twin sisters discordant for familial hemiplegic migraine.

José Barros,^{1,2} Rui Barreto,³ Ana Filipa Brandão,⁴ Joana Domingos,¹ Joana Damásio,¹ Cristina Ramos,¹ Carolina Lemos,^{2,4} Jorge Sequeiros,^{2,4} Isabel Alonso,^{2,4} José Pereira-Monteiro^{1,2,4}

¹Hospital de Santo António (HSA), Centro Hospitalar do Porto (CHP), Porto, Portugal

²Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS), Universidade do Porto, Porto, Portugal

³Centro Hospitalar de Entre Douro e Vouga (CHEDV), Santa Maria da Feira, Portugal

⁴Instituto de Biologia Molecular Celular (IBMC), Universidade do Porto, Porto, Portugal

Keywords: Hemiplegic migraine; migraine with typical aura; monozygotic twins; forced thinking

Corresponding author:

José Barros
Serviço de Neurologia
Hospital de Santo António
Centro Hospitalar do Porto
Largo Abel Salazar
4099-001 Porto, Portugal
Phone: +351222002479
Fax: +351222002479
e-mail: josebarros.neuro@hgsa.min-saude.pt

Abstract

Introduction

The high concordance rate of migraine in monozygotic twin pairs has for long been recognized. In the current study, we present two monozygotic twins, and other relatives, discordant for familial hemiplegic migraine

Methods

We evaluated 12 adult family members in 2012. Two monozygotic twins were separately examined by two neurologists at different time points. Mutation screening was performed for the FHM-related genes. Monozygosity of the twins was ensured.

Results

Eleven individuals had a history of migraine or paroxysmal neurological symptoms, including four patients with motor aura. No mutations were found in the CACNA1A, ATP1A2, SCN1A, PRRT2 and NOTCH3 genes. The monozygotic twin sisters, aged 52, are discordant for age-of-onset, motor aura and neuropsychological aura (forced thinking). Some family members presented divergent phenotypes.

Discussion

Familial hemiplegic migraine is a monogenic disorder that is distinct from migraine with typical aura. However, in certain families with motor aura, such as this one, it is possible that the most exuberant phenotype is due to an improbable combination of polygenic traits and non-genetic factors. In these kindred we propose that hemiplegic aura is only a severe and complex form of typical aura.

Introduction

Migraine is a genetic disease,^{1,2} despite the importance of environmental factors for its etiology. The high concordance rate of migraine in monozygotic twin pairs has for long been recognized.^{3,4,5,6} A recent meta-analysis showed heritability around 50% for migraine.⁷

The identified genes for familial hemiplegic migraine (FHM) provide the strongest argument in favor of a genetic background. FHM is a rare autosomal dominant migraine with aura (MWA). Diagnostic criteria require motor aura associated with at least one other aura symptom, and identical episodes in at least one first- or second-degree relative.⁸ The three types of FHM are associated with mutations in different ion channel genes (*CACNA1A*, *ATP1A2*, and *SCN1A*).⁸ These mutations are only found in a minority of patients and families;^{9,10} further reinforcing the presence of mutations in other genes, unknown to date. Recently, mutations in the proline-rich transmembrane protein 2 gene (*PRRT2*) were associated with hemiplegic migraine.¹¹

To our knowledge, only two studies on FHM involving pairs of monozygotic twins were published. In 1995, Ducros et al reported a pair of 42-year-old twin sisters discordant for pure FHM.¹² Recently, Castiglioni et al have described a pair of monozygotic twins with identical FHM and paroxysmal kinesigenic dyskinesia, due to *PRRT2* mutation.¹³

In the current study, we present a family whose members present different types of migraine, transmitted as an autosomal dominant trait. However, two monozygotic twins and other first-degree relatives were discordant for familial hemiplegic migraine.

Methods

After examining a woman (II:18) who presented FHM, we evaluated 12 of her adult family members in 2012 (fig. 1). Two monozygotic twins (II:12, II:13) were separately examined by two neurologists at different time points, and were subjected to 3-tesla brain MRI at age 52, on the same date. The medical records of deceased family members (I:1, II:8) were reviewed. The pedigrees were progressively improved based upon the statements of patients and their relatives.

The present study was approved by the Ethics Committee of the Hospital de Santo António.

DNA was obtained from the peripheral blood of affected and healthy family members after written informed consent. Samples were stored at the authorised biobank at the Centro de Genética Preditiva e Preventiva at the Instituto de Biologia Molecular e Celular.

Mutation screening was performed for the FHM-related genes. The genetic study was performed by PCR amplification followed by direct bidirectional sequencing of the entire coding regions and intronic flanking sequences of the *CACNA1A*, *ATP1A2*, *SCN1A*, *PRRT2* and *NOTCH3* genes. Large gene rearrangements were screened through multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) for *CACNA1A*, *ATP1A2* and *SCN1A*. Monozygosity of the twins was ensured using an identification panel consisting of 15 polymorphic markers plus amelogenin (ESSplex Kit, Qiagen).

Results

The clinical characteristics of the presently described family are summarised in Table 1 and Figure 1. The patriarch, six of his 12 children and 4 of 14 grandchildren had a history of migraine headache or paroxysmal neurological symptoms. Four patients presented motor aura. Others had auras of various types, either isolated or in combination. All family members who were diagnosed with MWA or FHM also experience episodes of migraine without aura (MoA). The neurologic examination was normal in all patients. No mutations were found in *CACNA1A*, *ATP1A2*, *SCN1A*, *PRRT2* and *NOTCH 3* genes. Additionally, large gene rearrangements were excluded for *CACNA1A*, *ATP1A2* and *SCN1A*.

• *Twins clinical features*

The monozygotic twin sisters, currently aged 52, physically indistinguishable during childhood, were raised in different family environments from 11 years of age onward. Monozygosity was confirmed by the concordance of the alleles in both individuals for all the 15 polymorphic markers tested.

At menarche, one of them experienced the first paroxysmal neurological episodes, followed by right-sided unilateral headache. These episodes began with side-shifting scintillating scotoma for 5 minutes, followed by tingling and

numbness of both hands, progressing toward the elbows, eventually reaching the face, cheek and tongue. It lasted approximately 30 minutes. Manipulation of objects during the episodes was imperfect. Unilateral headaches began during the aura and were associated with severe vomiting. Symptoms disappeared during sleep. The patient never seek medical care during the acute phase. The frequency of complex episodes increased with age, reaching a peak of two episodes per week during her third pregnancy at age 25. From that point on, motor aphasia occurred during and after somatosensory symptoms. Abruptly fast and repetitive sequences of compulsive thoughts coincided with aphasia; these thoughts were unavoidable, strange and amazingly detailed. The themes were always religious: monasteries, churches, biblical characters, faces of clergy, liturgical garments and objects of Catholic worship. It lasted approximately 10 minutes and never occurred in isolation. In one fifth of these episodes, she simultaneously experienced side-shifting weakness of one hand, which lasted 10 minutes. At age 35, she presented transient left brachiofacial hemiplegia (lasting approximately four hours); that was associated with somatosensory and aphasic auras. From age 45 onwards there was a progressive reduction of its frequency with apparent remission in her fifties. Brain MRI was normal.

The other twin, at age 23, being 12 weeks pregnant, experienced an episode of tingling of the right hand and forearm without headache that lasted for 30 minutes. During puerperium, she presented episodes of scintillating scotoma followed by bilateral numbness of the face, lips cheek and tongue. Numbness was followed by either left unilateral, right unilateral or bilateral headache. At age 26, she has episodes of paraesthesia and numbness of both hands to the elbows. Four years later, she presented aphasia appeared towards the end of the somatosensory aura, irrespective of the laterality of other aura symptoms or headache. Occasionally, these episodes would resolve during sleep; frequently, they would respond to intravenous salicylates and metoclopramide. She currently experiences six episodes per year. The patient never spontaneously reported neuropsychological aura symptoms, and denied their presence when questioned. Brain MRI was also normal.

- **Other peculiarities in this family**

Besides the twins clinical features, some family members presented peculiar characteristics: late-life generalised tonic-clonic seizures (patriarch); *grand mal* seizures and death from *status epilepticus* at age 14 (III:8); scintillating scotoma without headache in approximately a third of episodes (III:1); aura without headache in a quarter of all episodes (III:3); cluster temporal profile episodes, with auras lasting for 4 days (III:8). One patient (II:15) went into remission of FHM episodes at age 47 following subarachnoid haemorrhage and surgical repair of ruptured anterior communicant artery and anterior choroidal artery aneurysms.

Discussion

This family presents a high incidence of migraine (with and without aura), especially in the second generation. The transmission pattern is consistent with autosomal dominant inheritance. However, phenotypes were variable between siblings and generations. Several individuals (II:12, II:15, II:18, III:3) experienced motor aura and had relatives with identical phenotypes, fulfilling the criteria for FHM. However, their transmitting parents showed only MoA (I:1) or migraine with visual aura (II:4).

The monozygotic twins present intriguing phenotypes. They share many clinical similarities but also present major phenotypic differences, even though they have the same genetic background and lived in the same environment until their teen years. The temporal profile of migraine progression was drastically different. For one of them the age of onset was menarche (11 years of age) with frequent episodes and apparent remission before menopause. The other had her first episode as an adult (age 22) with severe, albeit rare, episodes that still occur. The twins have identical visual and aphasic auras, as well as bilateral somatosensory auras, a rare phenomenon in FHM, which was not experienced by any other family members. They also share improvement during sleep and worsening during pregnancy, including prolonged aura clusters. Worsening with pregnancy supports the diagnosis of FHM over trivial migraine (in which episodes tend to improve). While the twins share many similarities, one experienced motor aura and neuropsychological aura, while the other has never had either. Forced thinking did not occur in other family members. Symptoms of this type are usually associated with frontal or temporal lobe epilepsies.^{14,15,16} By way of analogy, the aura sequence suggests that spreading depression may reach deep

brain structures (deep left frontal operculum and limbic system). We may consider this aura to be consistent with prior reports that associated epilepsy with migraine, particularly with all three types of FHM. Interestingly, two deceased family members (I:1, II:8) had epilepsy. It remains unclear why this phenomenon is so rare, not appearing even in a monozygotic twin.

Some individuals experienced bilateral somatosensory symptoms or dizziness but failed to satisfy the diagnostic criteria for basilar migraine, due to the co-existence of motor aura. However, the presence of dizziness in FHM has been previously described; several authors defend that basilar migraine is a subtype of FHM.^{17,18}

In this family, there is one curious case of FHM with remission after surgery for a cerebral aneurysm. This outcome may have resulted from age-related remission or a biological response to a brain insult. This hypothesis is attractive when considering the role of non-genetic factors. This speculation may be interesting in the near future in which a pathophysiological basis of invasive therapies for migraine will be under discussion.¹⁹

In this family, the wide array of symptoms, severity, age at onset and frequency (from a single episode to over 200 episodes across a lifetime) suggests that genetic factors do not have an exclusive role in the clinical expression. It is possible that the manifestation of the most exuberant phenotype is due to an improbable combination of genetic and non-genetic factors (endogenous or environmental factors, which may be precipitating or modifying).

There are a number of recurrent arguments stating that MoA and FHM are at the extreme end of the proposed spectrum.¹ However, studies devoted to testing the presence of FHM mutations in other migraine types have yielded negative results.¹ In this family, we did not find any mutations in the known FHM genes. An unknown mutation may exist. However, the majority of individuals do not experience motor auras and, additionally, major phenotypic differences were found between a set of monozygotic twins. We may speculate this family presents trivial migraine; it is known that given the right environmental context, some individuals may develop motor aura, even though these individuals do not have a specific FHM genotype.

There is a clear genetic role in the determination of migraine phenotype. However, genotype is not the only factor involved in the manifestation of clinical phenomena; variable influence of non-genetic factors (inductive, favouring, modifying) is presumed. The boundaries separating different types of migraine are highly variable. In certain families, FHM is a monogenic disorder that is distinct from migraine with aura. In other families, such as this one, we propose that hemiplegic aura is a more severe and complex form of typical aura. Probably, development in population-based epidemiological studies and molecular biology are likely to shed light on this recurring dilemma.

References

1. Russell, M. B. Is migraine a genetic illness? The various forms of migraine share a common genetic cause. *Neurol. Sci.* **29 Suppl 1**, S52–54 (2008).
2. Wessman, M., Terwindt, G. M., Kaunisto, M. A., Palotie, A. & Ophoff, R. A. Migraine: a complex genetic disorder. *Lancet Neurol* **6**, 521–532 (2007).
3. Honkasalo, M. L. *et al.* Migraine and concomitant symptoms among 8167 adult twin pairs. *Headache* **35**, 70–78 (1995).
4. Ulrich, V., Gervil, M., Kyvik, K. O., Olesen, J. & Russell, M. B. Evidence of a genetic factor in migraine with aura: a population-based Danish twin study. *Ann. Neurol.* **45**, 242–246 (1999).
5. Gervil, M., Ulrich, V., Kyvik, K. O., Olesen, J. & Russell, M. B. Migraine without aura: A population-based twin study. *Annals of Neurology* **46**, 606–611 (1999).
6. Mulder, E. J. *et al.* Genetic and environmental influences on migraine: a twin study across six countries. *Twin Res* **6**, 422–431 (2003).
7. Nielsen, C. S., Knudsen, G. P. & Steingrimsdóttir, Ó. A. Twin studies of pain. *Clin. Genet.* **82**, 331–340 (2012).
8. Russell, M. B. & Ducros, A. Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. *Lancet Neurol* **10**, 457–70 (2011).
9. Thomsen, L. L. *et al.* The genetic spectrum of a population-based sample of familial hemiplegic migraine. *Brain* **130**, 346–356 (2007).
10. Dichgans, M. *et al.* Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet* **366**, 371–377 (2005).
11. Riant, F. *et al.* PRRT2 mutations cause hemiplegic migraine. *Neurology* **79**, 2122–2124 (2012).
12. Ducros, A. *et al.* Monozygotic twins discordant for familial hemiplegic migraine. *Neurology* **45**, 1222 (1995).
13. Castiglioni, C., López, I., Riant, F., Bertini, E. & Terracciano, A. PRRT2 mutation causes paroxysmal kinesigenic dyskinesia and hemiplegic migraine in monozygotic twins. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* (2012).
doi:10.1016/j.ejpn.2012.10.010
14. Mendez, M. F., Cherrier, M. M. & Perryman, K. M. Epileptic forced thinking from left frontal lesions. *Neurology* **47**, 79–83 (1996).
15. Niedermeyer, E. Frontal lobe epilepsy: the next frontier. *Clin Electroencephalogr* **29**, 163–169 (1998).

16. Alvarez-Silva, S. *et al.* Epileptic consciousness: concept and meaning of aura. *Epilepsy Behav* **8**, 527–533 (2006).
17. Haan, J. *et al.* Is familial hemiplegic migraine a hereditary form of basilar migraine? *Cephalalgia* **15**, 477–481 (1995).
18. Pierelli, F. *et al.* A novel ATP1A2 mutation in a family with FHM type II. *Cephalalgia* **26**, 324–8 (2006).
19. Magis, D. & Schoenen, J. Advances and challenges in neurostimulation for headaches. *Lancet Neurol* **11**, 708–719 (2012).

Table 1. Main clinical features.										
Subject Gender/ Age (yrs)	Onset, Remission, (Peak) (yrs)	Lifetime occurrence (no. episodes)	Aura			Headache			Accompanying symptoms	Precipitating factors
			Duration (mins)	Type	Location	Laterality	Duration (hrs)	Character/ Intensity		
II:4 F/63	12	>50	5	Flickering light.	-	Bilateral	4	Throbbing/ Severe	Pn, Pt	Stress
II:6 F/57	13	1	30	Aphasic; Motor; Perceived limb shape distortions	F, UL	Right	-	-	-	-
II:12 F/52	11, 48	>20	10	Flickering light; Forced thinking; Sensitive; Aphasic; Motor	F, UL	Side- shifting or bilateral.	48	Throbbing/ Severe	N, V, Pn, Pt	Menstruation. Stress. Minor head trauma.
II:13 F/52	22 (45)	>50	20	Scintillating scotoma; Sensitive; Aphasic.	F, T, UL	Side- shifting or bilateral.	48	Throbbing/ Severe	N, V, Pn, Pt	Hysterectomy
II:15 F/50	18, 47	>50	20	Flickering light; Sensitive; Motor; Dizziness.	F, T, UL	Side- shifting	12-48	Throbbing/ Severe	N, V, Pn, Pt	Menstruation. Cheese. Chocolate, Insomnia.
II:18 F/45	18	>50	15	Scintillating scotoma; Sensitive; Aphasic; Motor; Dizziness.	F, UL	Side- shifting	48	Throbbing/ Severe	N, V, Pn, Pt	Menstruation.
III:1 F/37	15	>20	5-10	Scintillating scotoma	-	Side- shifting	12	Throbbing/ Severe	N, V, Pn, Pt	-
III:3 M/25	13 (20)	>20	30	Scintillating scotoma; Sensitive; Aphasic; Motor.	UL	Right	16	Throbbing/ Severe	N, V, Pn, Pt	Minor head trauma.
III:4 M/28	7, 12	>20	-	Dizziness.	-	-	16	Throbbing/ Severe	N, Pn, Pt	Stress
III:8 F/27	13	>50	20	Flickering light; Sensitive; Aphasic.	F, UL	Side- shifting or bilateral.	24-48	Throbbing/ Severe	N, V, Pn, Pt	Pregnancy; Stress

F, face; T, tongue; UL, upper limb; LL, lower limb; Tr, trunk; N, nausea; V, vomiting; Pt, photophobia; Pn, phonophobia; S, somnolence

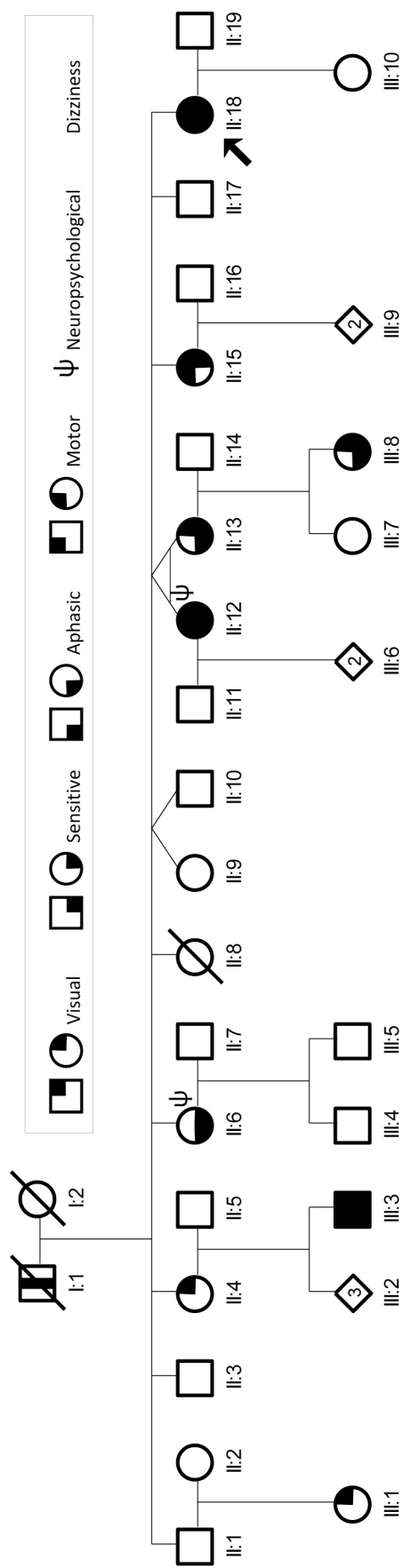


Fig. 1 Pedigree structure. Black-filled quadrants indicate combinations of the 4 major aura symptoms; ψ and indicate neuropsychological aura and dizziness aura, respectively; empty symbols indicate unaffected members; arrow, proband; vertical bar, affected by hearsay; squares, males; circles, females; and diagonal lines, deceased.

4. Fronteiras da enxaqueca hemiplégica familiar

Artigo 9.

Migraine-Induced epistaxis and sporadic hemiplegic migraine. Unusual features in the same patient

Barros J; Damásio J; Tuna A; Pereira-Monteiro J. **Migraine-Induced Epistaxis and Sporadic Hemiplegic Migraine: Unusual Features in the Same Patient.**

Case Reports in Neurology 2012;4:116-119. doi:10.1159/000339824.

© S. Karger AG

Reutilização autorizada por S. Karger AG (Rights and Permissions), em 12-06-2013

This is an Open Access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 License (www.karger.com/OA-license), applicable to the online version of the article only. Distribution for non-commercial purposes only.

Migraine-Induced Epistaxis and Sporadic Hemiplegic Migraine: Unusual Features in the Same Patient

José Barros^{a, b} Joana Damásio^a Assunção Tuna^a
José Pereira-Monteiro^{a, b}

^aHospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto, and ^bInstituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, Portugal

Key Words

Epistaxis · Migraine with aura · Sporadic hemiplegic migraine · Spreading depression

Abstract

Background: Since the mid-19th century, epistaxis and migraine have been occasionally associated with each other. Nevertheless, we found only two cases in the contemporary medical literature. Sporadic hemiplegic migraine is a subtype of migraine with reversible motor deficits, without similar episodes in relatives.

Case: We describe a 47-year-old male with a history of migraine with a scintillating scotoma starting at the age of 20. In some of the episodes, he developed epistaxis in the resolution phase of migraine. At the age of 35, he experienced a visual aura followed by transient aphasia, left crural weakness and headache. Contralateral similar episodes occurred in the subsequent months. Neurological examination and MRI were normal. Mutations in *CACNA1A*, *ATP1A2*, *SCN1A* and *NOTCH3* were excluded.

Discussion: Three distinct aspects deserve our consideration. This is the first report of migraine-induced epistaxis involving aura; the scarcity of similar reports may be due to the lack of a guided anamnesis. The complex aura presented had a peculiar topography, inconsistent with the classical analytical neurological semiology. This may suggest that the spreading depression affects the brain bilaterally but in an uneven and elective manner. Lastly, the present report conveys that the late appearance of complex auras requires improbable interactions between environmental and endogenous conditions in individuals with a genetic predisposition.

Introduction

In the mid-19th century, Louis Calmeil described a spontaneous arterial hemorrhage from the nose in the termination phase of migraine. Sacks [1], who reported the French psychiatrist's description, found migraine sufferers with engorged and purple turbinates. In the 1960s, Ikonomoff and Simeonoff [2] examined individuals with epistaxis and found that 71% of them were migraine sufferers, advocating that a relationship was mediated by the diencephalon. Children with migraine are more susceptible to epistaxis [3]. Topiramate, prescribed worldwide for migraine prophylaxis, may trigger violent nose bleeding [4]. Despite all these observations, only two cases of epistaxis associated with migraine without aura were described [5, 6].

Sporadic hemiplegic migraine (SHM) is a rare subtype of migraine with aura (MA). Diagnostic criteria require the presence of reversible motor deficits associated with at least one other transient neurological symptom, without similar episodes in relatives [7]. Hand paresis is practically universal in SHM, whereas the lower limbs and face are only affected in approximately 50% of all cases [7, 8].

Case

We describe a 47-year-old, right-handed male with a history of MA starting at the age of 20. The episodes presented a stereotyped sequence beginning with a perception of vision through translucent water fountains, exponentially progressing from the periphery of the visual hemifield (usually the right one). A kinetic frame developed, consisting of fluttering and sparkling butterfly wings. The scintillating scotoma lasted 10 min. A relentless frontal, bilateral, throbbing headache immediately developed, aggravated by head movements and accompanied by phono-photophobia and nausea.

The headache reached its maximum intensity at 90 min, and an abundant epistaxis emerged from the right nostril with bright red blood, but the patient had no nasal pain. The headache intensity decreased immediately and was virtually absent within 15 min. He experienced over 20 stereotyped episodes throughout his life. He also had episodes of migraine without bleeding and never presented epistaxis in other circumstances. No other spontaneous hemorrhages or ecchymosis have ever been observed. There were no nasal symptoms, arterial hypertension or analytical blood changes. He occasionally took paracetamol or nimesulide but never used salicylates, ergotamine, triptans, nasal vasoconstrictors or illegal drugs.

At the age of 35, he experienced a left scintillating scotoma, similar to previous ones. One hour later, during a short taxi ride, he felt a slight numbness in his left fingers and difficulty in verbal expression. When exiting the car, he fell to the ground. Motor dysphasia and left leg plegia were observed at the local hospital. No signs in the face or upper limb were observed. The crural weakness lasted for 2 h. He was transferred to a central hospital to clarify the possibility of a stroke. Upon admission, he had a bifrontal, pressing headache with normal neurological examination. Another episode occurred 3 months later, beginning with a right scintillating scotoma followed by aphasia and right crural sensorimotor deficits. He had no headache. Twenty months later, he presented with a scintillating scotoma, aphasia and right brachiofacial plegia followed by a bifrontal throbbing headache. MRI (1.5 tesla) and blood tests were normal. Mutations in *CACNA1A*, *ATP1A2*, *SCN1A* and *NOTCH3* were excluded. He maintained episodes of visual aura until the age of 39. Afterwards, he stopped having auras or headache altogether. His parents and six brothers never experienced migraine or paroxysmal symptoms. His son, aged 23 years, has had side-shifting migraine with a scintillating scotoma since the age of 12.

Discussion

Three distinct aspects deserve our consideration: epistaxis, aura topography and natural history.

This is the third report of migraine-induced epistaxis but the first involving aura. Epistaxis appeared between the peak severity of headache and the beginning of its resolution, similar to previous descriptions [5, 6]. Therefore, it could be considered as a symptom of the resolution phase of migraine. This chronological profile is consistent with one of the classical concepts of the resolution of migraine (lytic state or resolution by secretion) which may include vomiting, diuresis, lacrimation, sweating or epistaxis [1]. Co-occurrence of a throbbing headache and epistaxis could be due to the activation of the trigeminovascular system, causing vasodilation of dependent branches of the internal and external carotid arteries [6]. However, this attractive hypothesis presents an epidemiological weakness: migraine is common but descriptions of migraine with epistaxis are rare. The lack of similar cases reported is intriguing. The scarcity may be due to the depreciation of this symptom or the lack of a guided anamnesis. Interestingly, descriptions of migraine sufferers with epistaxis can be found on non-scientific websites.

The inclusion of a specific question about epistaxis in the questionnaires of headache research centers would allow us to estimate the prevalence, timing and features of these episodes during migraine attacks, contributing to a better understanding of them.

The aura had a peculiar topography, inconsistent with the classical analytical neurological semiology. Motor aphasia was accompanied by weakness, even when it was in the left hand. The coexistence of aphasia and aura symptoms in the non-dominant hand has been previously documented [8]. It is well known that hand paresis is practically universal in SHM, whereas the lower limbs and face are only affected in half of all cases [7, 9]. In this case, the lower limb was affected by weakness in the absence of deficits affecting the face or upper limb. The headache location was not contralateral to the aura, as previously described [10]. This set of evidence suggests that the spreading depression can initiate in a stereotyped manner in the occipital cortex (typical scintillating scotoma) and silently spread anteriorly or affect the cerebral cortex in an uneven manner. The medial frontal cortex (or subcortical structures) was affected in episodes of crural aura and primary somatosensory and motor areas of the convexity were relatively spared. These findings support the concept that pathophysiological phenomena of migraine are bilateral and pan-cerebral, regardless of the laterality of their capricious clinical manifestations.

The natural history of this disease has some peculiarities. It started with MA at the age of 20, and only 15 years later the patient exhibited three episodes of SHM followed by progressive remission (migraine swan song). It could be argued that this is a coincidence of two types of migraine. However, the scintillating scotoma, which is stereotyped and distinctive, is common to both MA and SHM episodes. Assuming the patient suffers from a single disease, the present case seems to demonstrate that the appearance of complex auras requires improbable interactions between environmental and endogenous conditions in individuals with a genetic predisposition.

Interestingly, the patient's son had similar episodes of MA. Some asymptomatic relatives of SHM patients may be genetically affected but not subjected to strong enough triggers. It will be interesting to see if our diagnosis will evolve to familial hemiplegic migraine, which often occurs in 'sporadic' cases.

References

- 1 Sacks O: Migraine. Rev. and expanded. London, Picador, 1992, pp 13–33.
- ▶2 Ikonomoff SI, Simeonoff KR: New concepts on the diencephalic origin of epistaxis and migraine. Clinical observations (in French). Rev Neurol (Paris) 1968;119:229.
- ▶3 Jarjour IT, Jarjour LK: Migraine and recurrent epistaxis in children. Pediatr Neurol 2005;33:94–97.
- ▶4 Page RL, Bainbridge JL: Intractable epistaxis associated with topiramate administration. Ann Pharmacother 2006;40:1462–1465.
- ▶5 Sperber AD, Abarbanel JM: Migraine-induced epistaxis. Headache 1986;26:517–518.
- ▶6 Durán-Ferreras E, Viguera J, Patrignani G, Martínez-Parra C: Epistaxis accompanying migraine attacks. Cephalgia 2007;27:958–959.
- ▶7 Thomsen LL, Ostergaard E, Olesen J, Russell MB: Evidence for a separate type of migraine with aura: sporadic hemiplegic migraine. Neurology 2003;60:595–601.
- ▶8 Peatfield RC, Gawel MJ, Rose FC: Asymmetry of the aura and pain in migraine. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1981;44:846–848.
- ▶9 Russell MB, Olesen J: A nosographic analysis of the migraine aura in a general population. Brain 1996;119(Pt 2):355–361.
- ▶10 Khalil NM, Nicotra A, Wilkins AJ: Asymmetry of visual function in migraine with aura: correlation with lateralisation of headache and aura. Cephalgia 2011;31:213–221.

4. Fronteiras da enxaqueca hemiplégica familiar

Artigo 10.

Sporadic hemiplegic migraine with normal imaging as the initial manifestation of CADASIL

Monteiro C, Barros J, Taipa R, Pereira-Monteiro J.

Cephalalgia 2012;32(3):255-7. doi: 10.1177/0333102411434809.

© *International Headache Society*

Reutilização ao abrigo da "SAGE global journal author reuse policy" da SAGE Publications Ltd

Sporadic hemiplegic migraine with normal imaging as the initial manifestation of CADASIL

Cecília Monteiro¹, José Barros^{1,2}, Ricardo Taipa¹ and José Pereira-Monteiro^{1,2}

Cephalalgia

0(0) 1–3

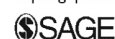
© International Headache Society 2012

Reprints and permissions:

sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav

DOI: 10.1177/0333102411434809

cep.sagepub.com



Abstract

Background: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) can be present with negative family history and, especially in younger patients, with normal brain magnetic resonance. For this reason, those CADASIL patients that present only with migraine may be misdiagnosed. In the case of migraine with motor aura, sporadic hemiplegic migraine (SHM) is one of the possible misdiagnoses.

Case results: We present a case of a patient who, in the first years of her disease, met the clinical criteria for SHM. A diagnosis of CADASIL was considered only when her sister presented with headache and an unknown leukoencephalopathy.

Conclusions: This case illustrates the need for a careful review of the clinical and family history during the follow-up of primary headaches.

Keywords

CADASIL, hemiplegic migraine, migraine with aura, MRI, leukoencephalopathy

Date received: 5 September 2011; revised: 12 November 2011; accepted: 10 December 2011

Introduction

Migraine is a prominent part of the phenotype of complex Mendelian vasculopathies, including cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) (1). CADASIL is a small-vessel disease of the brain that is phenotypically characterised by migraine with aura (MA), subcortical ischemic events, mood disturbances, apathy, cognitive impairment and MRI white-matter abnormalities. The onset of symptomatic disease in patients with CADASIL occurs in adulthood. MA is the third cardinal symptom of CADASIL, present in up to 40% of patients; frequently it is the first event, presenting 10 years ahead of the other clinical manifestations (2). The age of onset of MRI white-matter abnormalities is variable, but by the age of 35 years all patients or asymptomatic mutation carriers have developed MRI lesions (3). Since its first description, some clinical heterogeneity between and within families has been recognised. Hemiplegic migraine attacks fulfilling the criteria for familial hemiplegic migraine (FHM) according to the International Classification of Headache Disorders II (ICHD II) (4) have already been reported (5). The occurrence of hemiplegic attacks

in a young patient without familiar history of typical CADASIL symptoms and normal MRI can contribute to the misdiagnosis of sporadic hemiplegic migraine (SHM). We present a clinical case whose migraine characteristics changed over time, such that classification changed from migraine with typical aura to SHM and, finally, CADASIL.

Case report

A 29-year-old female illiterate farm worker presented in 1993 to the neurology outpatient clinic with a 4-year history of paroxysmal alternating hemicranial and throbbing headache, which was moderately intense, with photophobia and phonophobia, aggravated by

¹Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto, Portugal

²Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS), Universidade do Porto, Portugal

Corresponding author:

José Barros, Serviço de Neurologia, Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto, 4099-001 Porto, Portugal

Email: josebarros.neuro@hgsa.min-saude.pt

routine physical activity. No neurological focal symptoms were associated. She reported four episodes each month, with durations ranging between 4 and 12 hours. Her GP had diagnosed migraine without aura and started flunarizine 10 mg/day, which reduced the number of attacks to one per month. She had a history of euthyroid goitre, for which she was taking levotiroxin. The patient was also using an oral contraceptive; there were no other known vascular risk factors. She belonged to a very low-income family, where most of the members worked in agriculture. There was no known family history of migraine, stroke, dementia or psychiatric disorders. Her parents were both alive. The mother was 54 years old and reported daily tension-type headaches. She had two sisters and five brothers (ages between 32 and 15). Her GP sent her to a neurology clinic because she reported three episodes of transient numbness in her left face, arm and leg, lasting between 1 hour and 1 day, without headache. The patient also reported the sensation that an object would drop out of her hand and that she had been paralysed. She was not able to detail the sequence of the symptoms. The interictal neurological examination was normal. Computed tomography, blood analyses, electrocardiography, echocardiography, electroencephalography and cervical duplex ultrasonography were also normal.

Between 1993 and 1996, the patient was kept on flunarizine, and the transitory symptoms did not recur. In 1996 (32 years old), during the follow-up appointment, she reported an episode of transient aphasia, lasting less than 1 hour, without accompanying headache.

In 1998, at the age of 34 years old, she reported three transient episodes of right hemiparesis and numbness, without visual aura, followed by severe headache with migraine characteristics. In one of the episodes, the neurological deficits lasted 3 hours. The other two episodes were shorter and associated with less severe headache intensity. At that time, the MRI was normal (T1, T2, FLAIR, DWI). SHM was suspected.

The patient was followed until 2005, when she was 41 years old. During this period, some episodes were considered as likely to be hemiplegic migraine attacks, although she was never observed during one of them.

In 2006, her older sister (45 years old) was also sent by her GP with new daily persistent headaches and a CT scan disclosing ischemic leukoencephalopathy, in the absence of vascular risk factors. Her sister was worried because the mother had died at 64 years old of unclassified stroke. This information was omitted by the first patient. A brain MRI of the second patient showed T2 white-matter hyperintensities, mainly periventricular with temporal predominance, but also in basal ganglia, with no correspondence in T1 and no

gadolinium enhancement. CADASIL was suspected, and a genetic test performed, revealing a mutation in chromosome 19 in exon 11 (p.R558C). The first patient performed a new MRI, at age 44, which showed similar changes to those observed in her sister. Genetic testing was also positive with the same mutation. The rest of the family was referred to us. At the moment, one brother and one sister had symptoms and were also positive for the same mutation.

Discussion

A few patients with migraine have motor weakness during the aura, qualifying them for hemiplegic migraine. Those that have at least one affected first- or second-degree relative are classified as FHM and those with no family history as SHM (6). Before the genes of FHM were known, it was thought that CADASIL and FHM were allelic diseases, but this was later proved to be an inaccurate hypothesis (7). Although they are separate genetic and pathological entities, it is still recognised that they share clinical characteristics – both have migraine with aura as a prominent part of the phenotype (8).

In this patient, at the first observation, her headache syndrome fulfilled criteria for migraine without aura. Subsequent transient neurological symptoms were thought to be part of the migraine spectrum, possibly representing typical aura without headache, after excluding vascular or epileptic aetiology. Nine years after the start of symptoms, she had her first episode suggesting SHM. However, first-degree relatives were not systematically observed. It was only after the observation of one sister with a typical MRI lesion that the final diagnosis was made.

The risk of diagnosing a CADASIL as SHM in young patients, especially among those under 30 years of age and with normal brain MRI, is not well appreciated. In our patient, until she was 34 years of age, we found the coexistence of hemiplegic migraine, the absence of other neurological syndromes and normal MRI. The clinical suspicion of CADASIL is probably appropriate in all sporadic cases of hemiplegic migraine and normal MRI, regardless of the patient's age (including those aged 30 years or older). Furthermore, the diagnosis of SHM should not be established solely based on the proband interviews. We recommend clinical observation of all the family suspects and also all first-degree relatives, even when described as healthy.

Based upon this case report, when diagnosing SHM physicians should be mindful to consider alternative possibilities and long-term clinical and MRI follow-up appears appropriate to exclude the subsequent appearance of clinical and/or radiographic features suggestive of CADASIL.

References

1. Stam AH, Haan J, van den Maagdenberg AM, et al. Migraine and genetic and acquired vasculopathies. *Cephalalgia* 2009; 29: 1006–1017.
2. Chabriot H, Joutel A, Dichgans M, et al. Cadasil. *Lancet Neurol* 2009; 8: 643–653.
3. Chabriot H, Levy C, Taillia H, et al. Patterns of MRI lesions in CADASIL. *Neurology* 1998; 51: 452–457.
4. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; 24(Suppl 1): 9–160.
5. Hutchinson M, O’Riordan J, Javed M, et al. Familial hemiplegic migraine and autosomal dominant arteriopathy with leukoencephalopathy (CADASIL). *Ann Neurol* 1995; 38: 817–824.
6. Russel MB and Ducros A. Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. *Lancet Neurol* 2011; 10: 457–470.
7. Dichgans M, Mayer M, Müller-Myhsok, et al. Identification of a key recombinant narrows the CADASIL gene region to 8 cM and argues against allelism of CADASIL and familial hemiplegic migraine. *Genomics* 1996; 32: 151–154.
8. Joutel A and Debette S. Mendelian and complex causes of migraine: bridging the gap. *Cephalalgia* 2011; 31: 259–261.

CAPÍTULO I

Introdução

CAPÍTULO II

Doentes, famílias e métodos

CAPÍTULO III

Resultados

CAPÍTULO IV

Discussão

CAPÍTULO V

Conclusões

CAPÍTULO VI

Bibliografia

| CAPÍTULO IV

Discussão

Este capítulo é dedicado a uma discussão geral e transversal. As discussões específicas que incorporam cada um dos artigos poderão ser lembradas ou reformuladas.

Prevalência

O rastreio de ataxias hereditárias em Portugal²⁵⁵ deu-nos a oportunidade rara de conhecer a prevalência da FHM com ataxia cerebelosa numa população: 0,22/ 10⁵ habitantes (artigo 1).

A ataxia cerebelosa foi descrita em 20% das famílias publicadas,¹⁰³ mas em apenas 12 cidadãos entre os 5 milhões de dinamarqueses, sendo 11 da mesma família.⁶⁰ Das vinte famílias com FHM que seguimos (dados não publicados) encontramos sinais cerebelosos em apenas duas e desconhecemos outras famílias portuguesas com este fenótipo.

A estimativa da prevalência mínima foi muito baixa, mesmo para uma doença rara, mas igual à da Dinamarca e também influenciada por uma família numerosa.²⁵⁶ Provavelmente este fenótipo é raro na população.

Este foi o primeiro estudo de prevalência do espectro da FHM, tendo a ataxia como motivo de inclusão. O dado com impacto clínico mais relevante foi o predomínio da ataxia isolada, monossintomática. Ora, noutros estudos de ataxias hereditárias as canalopatias do cálcio não foram testadas. Logo, as mutações no gene *CACNA1A* poderão ser uma causa oculta de ataxia cerebelosa pura; provavelmente deverão testar-se em doentes com ataxia cerebelosa pura tardia de causa indeterminada.

Idade de início

A FHM manifesta-se na infância ou na adolescência^{60,83} e assim foi em quatro famílias portuguesas (artigos 4 a 8). No entanto, a grande família FHM-1 (R583Q) teve uma enorme heterogeneidade de idade início (artigos 2 e 3).^{67,75} A média foi de 21 anos, influenciada pela ataxia cerebelosa tardia. As síndromes transitórias inaugurais surgiram de lactentes a idosos. Dos restantes 32 doentes com esta mutação (tabela da página seguinte), a doença começou na infância em casos

Resumo da clínica de todos os doentes com mutação R583Q no gene CACNA1A (tabela adaptada).²⁶³

Origem	Famílias/ Doentes	MWA motora	Frequência	Duração	Outros episódios	Ataxia	Atrofia cerebelosa	Idade de início (anos)
Portugal ^{67,75}	1/25	8	2-400 (ao longo da vida)	10 a 60 min.	TFND em 11 Coma em 8	24	6 em 7	MWA: 8-23 TFND: 2-74 Coma: 1-35 Ataxia: 6-50
Itália ²⁰⁷	1/3	2	12-24 (por ano)	Minutos a 3 dias	Confusão e febre	3	Sim	MWA: 17-40 Ataxia: 60
França ⁸³	3/16	13	-	30 min. a 5 dias	-	13	-	MWA: 7-12
Dinamarca ⁸²	1/11	8	1 a 8 (por ano)	1 hora a 2 dias	-	10	4 em 5	MWA: 5-44
Holanda ¹⁰²	Isolado	1	-	Minutos	Confusão	1	Não	MWA: 13
Itália ²⁵⁷	Isolado	1	6 (por ano)	Minutos	Sonolência e défices sensitivos alternantes.	1	Sim	MWA: 13 Ataxia: 50

(MWA- Enxaqueca com aura; TFND- sintomas neurológicos focais transitórios; Atrofia cerebelosa- imagens de atrofia cerebelosa vermiciana em TAC ou ressonância magnética)

isolados^{102,257} e numa série francesa⁸³, o início foi heterogêneo na grande família dinamarquesa⁸² e foram tardios os italianos em quem a mutação foi originalmente descrita.²⁰⁷ A ampliação do número de famílias poderá confirmar esta tendência para a diversidade.

Na FHM-1 (R1347Q) a ataxia cerebelosa foi precoce, mas a enxaqueca hemiplégica foi tardia (artigo 4).⁷⁴ Nas descrições subsequentes a média foi de 4 anos.^{138,258} Na família FHM-2 (artigos 5 e 6)⁶⁹ a idade de início variou entre 9 e 15 anos, mais tardia do que o habitual.^{113,126,142,149,181,212} As discrepâncias entre ambas as famílias e as publicações poderão dever-se a enviesamentos de memória, a fatores não genéticos ou ao acaso facilitado pelo escasso número de doentes. Nas duas famílias FHM-3 os sintomas manifestaram-se na infância ou na adolescência (artigo 7), mas com divergências (10 a 18 anos *versus* 6 a 14 anos). Atendendo a que as famílias partilham a mesma mutação, provavelmente com origem num ancestral comum, esta diferença poderá dever-se a influências epigenéticas ou não genéticas.

Género

Observamos 27 homens e 30 mulheres, não encontrando um predomínio feminino claro, ao contrário de diversas publicações.^{60,83,92,96,97} Na FHM-1 (mutação R583Q), a relação entre homens e mulheres foi 4:3 (artigo 2). Na FHM-3 o predomínio também foi masculino (2:1). Ao contrário, na FHM-1 (mutação R1347Q) e na FHM-2 houve predomínio feminino (1:2).

O predomínio de género numa doença autossómica dominante é inesperado e deverá explicar-se. Em ratinhos mutantes, a ação patogénica da mutação S218L foi demonstrada predominantemente nas fêmeas.²⁰⁸ A evocação de fatores endócrinos é tentadora, até pelo papel modulador das hormonas nas formas comuns de enxaqueca, mas insuficiente para justificar marcadas desproporções de género.^{60,83,92,96,97} Poderá haver enviesamentos gerados por algum desleixo masculino no acesso a cuidados médicos. Na verdade, nas grandes famílias estudadas sistematicamente há paridade de género.^{60,103}

Na família com coocorrência de MoA, MWA e FHM (artigo 8), o predomínio foi claramente feminino (1:4). Esta desproporção poderá indiciar uma MWA típica-*plus*, de hereditariedade poligénica não mendeliana, ao invés de uma FHM com baixa penetrância de aura motora.

Fenótipos

O estudo destas famílias ajudou a melhorar a definição fenotípica dos três tipos principais de FHM, através da confirmação de descrições anteriores ou de detalhes inéditos.

FHM-1 (mutação R583Q no gene CACNA1A)

A família portuguesa com a mutação R583Q no gene *CACNA1A* é a maior das descritas na literatura e provavelmente a mais variada em sintomas, idade de início e perfil temporal (tabelas dos artigos 2 e 3). Destacam-se quatro síndromes principais, com agrupamentos variáveis: enxaqueca com aura, sintomas focais transitórios, coma e ataxia cerebelosa progressiva.

Os sintomas neurológicos focais transitórios (TFND) foram mais comuns do que a enxaqueca com aura motora. Alguns doentes descreveram estes dois tipos de episódios, com idade de início similar. Contudo, os sintomas focais tiveram características distintivas (ausência de sintomas visuais isolados, longa duração e fatores precipitantes), indiciando mecanismos biológicos divergentes. Ao contrário, alguns doentes partilharam TFND, coma e fatores precipitantes. É provável que exista um tronco comum nos mecanismos fisiopatogénicos, desconhecendo-se o que levará a coma, a TFND ou à sua simultaneidade.

A ataxia cerebelosa lentamente progressiva foi praticamente universal e surgiu após os episódios, antes destes, ou isoladamente. A variabilidade da história natural da ataxia na FHM-1 já tinha sido descrita num estudo prévio à era molecular¹⁷⁴ e em japoneses com a mutação T666M.¹⁷⁵ A nossa descrição robusteceu e alargou o fenótipo da mutação R583Q, mais tarde confirmado noutra família.⁸²

A prevalência cumulativa aos 10 anos de enxaqueca sem aura (MoA) foi menor do que na população geral,²⁵⁹ em contraste com os estudos que apontam a FHM como fator de risco para as formas comuns de enxaqueca.^{60,98}

Inicialmente incluímos a surdez neurossensorial no espetro fenotípico da FHM, influenciados por uma descrição antiga.¹⁷⁴ Acabaríamos por determinar que os doentes eram homozigotos para uma forma de surdez autossómica recessiva. Assim, recomendamos um escrutínio crítico dos sintomas atípicos, perante a tentação de integrá-los no quadro clínico.

FHM-1 (mutação R1347Q no gene CACNA1A)

A mutação R1347Q no gene *CACNA1A* foi originalmente encontrada numa pequena família portuguesa com ataxia cerebelosa permanente (artigo 4). Poderia questionar-se a natureza patogénica, pela ausência de enxaqueca nos familiares do probando, mas logo foi considerada recorrente em famílias alemã²⁵⁸ e holandesas.¹³⁸ Num caso, a ataxia piorou após uma aura prolongada, evocando um doente português, em que a ataxia permanente se iniciou após o primeiro episódio focal. Embora em canalopatias do cálcio tenham sido propostos mecanismos distintos para cérebro e para o cerebelo,²⁶⁰ esta constatação parece indiciar uma partilha.

FHM-2 (M731T no gene ATP1A2)

Na família com a mutação M731T encontramos uma percepção de viagem no tempo incorporada em aura complexa (artigos 5 e 6). Esta foi a primeira descrição de sintomas psicóticos na FHM-2, alargando o seu espectro. Uma aura deverá ser inequivocamente localizável a regiões do encéfalo, o que é difícil neste caso. A localização anatómica poderá ser procurada por analogia com a *viagem mental voluntária no tempo*, que envolve as regiões pré-frontal, temporal, parietal (medianas) e parieto-occipital e temporal (laterais).²⁶¹ É verosímil que a depressão cortical alastrante atinja estas regiões. No entanto, as bases estruturais da *viagem mental voluntária no tempo* possivelmente diferem das da viagem ilusória.

A mutação foi descrita previamente numa família holandesa com FHM pura.¹⁹⁶ A partir da sequenciação no gene na família portuguesa, passou a considerar-se como recorrente e patogénica, uma vez que não foi observada num painel de controlos e segregou com o fenótipo (artigo 5).⁷³

FHM-3 (mutação L263V no gene SCN1A)

Esperava-se que a epilepsia surgisse na FHM-3, atendendo às centenas de mutações no gene *SCN1A* associadas a síndromes epiléticas. Em 2008 fizemos a descrição original da segregação da mutação L263V com enxaqueca hemiplégica e epilepsia.⁷¹ Esta coexistência foi descrita na FHM-1, logo a seguir.¹³⁸ Mais tarde, estudamos uma família com a mesma mutação (artigo 7), com auras sensitivo-motoras invulgares (recorrentes de longa duração, alternantes ou cruzadas), podendo expressar fenómenos bioelétricos adicionais, associados à depressão cortical alastrante. As *salvas de auras* evocam o estado de mal epilético, dado a

sucessão de paroxismos. No entanto, nenhum destes indivíduos teve crises epiléticas. Portanto, a associação da mutação L263V à epilepsia ficou fragilizada e a aguardar melhor prova.

Nas fronteiras da FHM

Numa família com formas diversas de enxaqueca (artigo 8) coexistiram auras neuropsicológicas raras: pensamentos compulsivos e percepção distorcida do corpo. Os pensamentos compulsivos estão habitualmente associados a epilepsias do lobo frontal ou temporal.²⁶²⁻²⁶⁴ Por analogia, a sua incorporação na aura da enxaqueca sugere que a depressão cortical alastrante pode atingir estruturas profundas, como o sistema límbico. A percepção distorcida do esquema corporal faz parte da síndrome *Alice no país das maravilhas*,²⁶⁵ atribuindo-se a perturbações em áreas associativas somatossensitivas do córtex parietal; em adultos, associa-se a enxaqueca com aura e a epilepsia parcial. Assim, as duas auras neuropsicológicas evocam a tradicional relação da epilepsia com a enxaqueca e sugerem sobreposições fisiopatológicas. Curiosamente, nesta família o patriarca tinha epilepsia e uma criança morreu em estado de mal epilético. Nenhuma mutação foi encontrada.

Há argumentos recorrentes a favor de fronteiras inclusivas entre a FHM e outras formas de enxaqueca. No entanto, as pesquisas de mutações da FHM na MWA têm sido negativas. Existirão mutações incógnitas. Nesta família, a maioria dos indivíduos não teve auras motoras e encontram-se diferenças entre gémeas monozigóticas. Podemos especular se esta família apresentará uma forma comum de enxaqueca, de hereditariedade poligénica não mendeliana, sendo a hemiparesia apenas uma expressão grave de aura típica. Assim, a aura motora surgiria num contexto ambiental favorecedor, mesmo sem um genótipo específico de FHM. O desenvolvimento de estudos epidemiológicos de base populacional e a biologia molecular responderão provavelmente à dúvida recorrente sobre a natureza genética da FHM sem mutação conhecida.

Ainda na fronteira, temos um escotoma cintilante como denominador comum entre um episódio invulgar (aura crural, sem cefaleias) e a crise típica de enxaqueca (paresia braquio-facial, com cefaleia pulsátil), sugerindo uma natureza comum (artigo 9).

Cefaleias

A classificação internacional adotou as características típicas das cefaleias da enxaqueca sem aura para a FHM; não encontramos suporte bibliográfico que sustente esta decisão. Aliás, a maioria dos artigos sobre FHM tratam a semiologia das cefaleias com alguma superficialidade ou mesmo omissão.

Nas famílias FHM-1 e FHM-2 diversos doentes não tiveram cefaleias ou referiram características atenuadas (artigos 2 a 4). Na família com coocorrência de diversos tipos de enxaqueca (artigo 8), as cefaleias tiveram características típicas, sugerindo uma enxaqueca com aura de hereditariedade poligénica, ao invés de uma FHM de penetrância atenuada.

Incongruências

Na semiologia neurológica clássica há relações de lateralidade entre as lesões encefálicas e os sintomas. Em indivíduos dextros, espera-se que uma disfunção hemisférica esquerda possa provocar afasia e sintomas sensitivo-motores contralaterais e, com menor certeza, cefaleias ipsilaterais. Esta lógica nem sempre é respeitada na enxaqueca com aura.

Nestas famílias as principais desarmonias foram a coexistência de afasia com sintomas esquerdos (artigos 2, 5, 7, 8 e 9), a bilateralidade das auras (artigo 8) e as variações (sintomas alternantes, cruzados, *em salva*) durante um mesmo episódio (artigos 7). Destaca-se a raridade da plegia exclusivamente crural (artigo 9), sabendo-se que o déficit braquial é praticamente universal na composição da aura motora.⁶⁰ A correspondência esperada entre aura unilateral e cefaleia hemicraniana contralateral ocorreu raramente (artigo 2), havendo cefaleias bilaterais com auras estritamente unilaterais (artigo 2) ou até coincidências de lado (artigo 5).

Sabe-se que na MWA a coincidência de lado entre a aura e a cefaleia é mais rara em registos prospetivos.^{108,110} Os nossos dados foram obtidos prospectivamente, mas sem um suporte específico para registo. Apesar desta limitação, parece confirmar-se que a afasia e a localização das cefaleias são independentes do lado da aura sensitivo-motora,¹⁰⁷ e que as auras podem ser bilaterais ou alternantes num mesmo episódio.⁸³ A maioria dos artigos sobre FHM não tem dados claros sobre estas matérias, nem as discutem.

Estas variações topográficas sugerem que os fenómenos fisiopatogénicos da enxaqueca podem ser bilaterais, apesar da imagiologia funcional demonstrar alterações unilaterais ou claramente assimétricas na FHM.^{117,266} Para explicar as

afasias cruzadas, admitiu-se a bilateralização da depressão cortical alastrante através do corpo caloso ou a reorganização atípica da linguagem no hemisfério direito, por analogia com algumas epilepsias e lesões hemisféricas esquerdas crônicas.²⁶⁷ A plegia crural (artigo 9) sugere atingimento frontal medial, sendo poupadas as áreas somatossensorial e motora primárias da convexidade.

Assim, a CSD progredirá de modo desigual ou eletivo, poupando áreas corticais, atingindo estruturas subcorticais ou originando fenómenos bioelétricos acessórios. Imagens de tomografia de emissão de positrões (PET) e ressonância magnética funcional sugerem o envolvimento de diversas estruturas encefálicas nos episódios de enxaqueca, com destaque para a protuberância, o hipotálamo, os gânglios da base e a substância cinzenta peri-aquedutal.^{268,269} Está por desvendar o papel funcional destas estruturas, mas parece seguro que a enxaqueca não é uma doença exclusiva do córtex cerebral.

Precipitantes

O traumatismo craniano banal foi referido como fator precipitante na FHM-1, particularmente nos casos complicados com comas ou sintomas focais transitórios, na FHM-2, na FHM-3 e mesmo na família sem mutação identificada (artigo 2 a 4, 5, 7 e 8, respetivamente). Este desencadeante é clássico na FHM-1, raro na FHM-2^{137,148,187} e nunca tinha sido descrito na FHM-3. O esforço físico foi frequentemente reconhecido nas FHM-1. A mutação R583Q no gene *CACNA1A* aumenta as correntes P/Q, facilitando a iniciação da depressão cortical alastrante em resposta à agressão;²⁷⁰ é possível que a mutação R1347Q tenha uma função idêntica. Porventura, nas outras famílias haverão outros mecanismos funcionalmente equivalentes aos das canalopatias do cálcio.

Na família sem mutação identificada (artigo 8) houve uma remissão completa de enxaqueca hemiplégica na sequência de hemorragia subaracnóideia e da cirurgia reparadora; poderá ser uma resposta biológica à agressão ou uma coincidência facilitada pela idade. Procedimentos endovasculares cerebrais^{271,272} ou aórticos²⁷³ podem provocar enxaqueca com aura, mas desconhecemos casos de remissão. A especulação sobre os fatores físicos na modulação fisiopatogénica pode vir a interessar a discussões futuras sobre terapêuticas invasivas para a enxaqueca (neuroestimuladores).^{274,275}

Penetrância

A mutação R583Q no gene *CACNA1A* foi confirmada nos doentes e excluída em todos os adultos assintomáticos em risco, traduzindo uma penetrância de 100% (artigo 2). Noutras famílias a penetrância desta mutação foi dita incompleta, devido a portadores assintomáticos ou com fenótipos frustes.^{82,83} No entanto, a ampla variação de idades de início da família portuguesa leva-nos a defender que os portadores jovens são candidatos a manifestar o fenótipo no futuro.²⁵⁷ Assim, a penetrância será provavelmente maior do que habitualmente se escreve.

Na FHM-1 com a mutação R1347Q (artigo 4) a penetrância da aura hemiplérgica foi muito baixa, enquanto na FHM-2 (artigos 5 e 6) foi completa. Também na FHM-3 (artigo 7) a enxaqueca teve uma penetrância global de 100%, havendo no entanto um *salto de geração* da aura motora. Na família com coocorrência de MoA, MWA e FHM (artigo 8), o padrão de transmissão foi autossómico dominante. Todos os doentes com aura motora tinham familiares em 1º grau com fenótipos idênticos, cumprindo formalmente os critérios para a FHM. No entanto, os progenitores transmissores tinham formas comuns de enxaqueca. Estes *saltos de geração* parecem sugerir que as mutações ou outros fatores genéticos são insuficientes para determinar a expressividade fenotípica.

Antecipação

Todos os doentes das gerações II e III do ramo A tiveram ataxia isolada tardia (fig. 1, artigo 2), mas descendentes seus tiveram sinais cerebelosos progressivos e paroxismos na infância. A idade de início diminuiu cerca de 20 anos entre duas gerações. No ramo B ninguém teve MWA e no ramo D nenhum doente desenvolveu ataxia cerebelosa isolada. Poderíamos atribuir a ausência de sintomas paroxísticos nos mais velhos a enviesamentos de memória, à semelhança do que foi documentado na SHM.²¹⁶ Mas estes doentes conhecem os paroxismos dos filhos e negam semelhanças com o passado da sua fratria. Há uma tendência real para a complexidade em gerações sucessivas. Este fenómeno de antecipação é difícil de explicar numa mutação *missence* e tendo-se excluído a concomitância de uma expansão de repetições CAG no gene *CACNA1A*.

Heritabilidade e ambiente

A variabilidade fenotípica é a principal característica clínica destas famílias. Doentes com a mesma mutação divergiram entre si e houve mudanças ao longo da vida. Os sintomas raros parecem ter limiares desencadeantes muito elevados,

exigindo a conjugação simultânea e improvável de múltiplos e fortes estímulos endógenos (genéticos, epigenéticos, sistêmicos) ou ambientais.

Máxima variabilidade

A família FHM-1 (mutação R583Q) é provavelmente a melhor expressão das interações entre um gene modificado e outros fatores (artigos 2 e 3). Todos os portadores tiveram algum tipo de sintomas, mas em muitos a expressão fenotípica foi singela (ataxia cerebelosa monossintomática, por exemplo). Nestes a mutação provocou danos neurológicos permanentes, incluindo atrofia cerebelosa, mas foi incapaz de desencadear episódios de enxaqueca. Sabe-se que a mutação R583Q provoca disfunções nos canais de cálcio do cérebro e do cerebelo.¹³¹ Ao nível do cerebelo o excesso de cálcio intracelular induz fenómenos similares à depressão cortical alastrante e, por uma via alternativa, apoptose e degenerescência cerebelosa atrofica.²⁶⁰ A insuficiência relativa desta via alternativa poderá explicar que uma doente com ataxia há décadas tenha sido poupada à atrofia cerebelosa.

Nos sintomas atribuíveis ao cérebro, a heterogeneidade foi igualmente enorme. Apenas um terço dos doentes tiveram aura motora e os sinais neurológicos focais transitórios foram escassos, com longos intervalos livres ou remissões precoces. Um episódio único de afasia e hemiparesia direita apareceu após 34 anos de progressão de uma ataxia isolada. A suscetibilidade ao traumatismo craniano foi inconstante nesta família, como em outras.^{67,170,172} Estas variabilidades e inconstâncias podem dever-se exacerbação ou atenuação das complexas interações fisiopatogénicas,^{276,277} induzidas por outros genes ou fatores ambientais. Os fenótipos parecem organizar-se segundo uma diagonal ascendente imaginária na árvore genealógica (figura 1, artigo 2), como se a expressão no ramo A estivesse atrasada ou no ramo D estivesse adiantada uma geração, com os outros em transição. Todos se desenvolveram na mesma região, à exceção dos emigrantes. Assim, a influência de fatores ambientais tradicionais é improvável. A variabilidade também não depende do género, fragilizando a hipótese hormonal. O comportamento da mutação poderá ser condicionado por outros genes, polimorfismos ou fatores endógenos difíceis de identificar. A variabilidade clínica associada à mutação R583Q é um bom exemplo de como uma variante num gene pode comportar-se como um traço complexo e reforça a importância de modificadores genéticos na regulação da função dos canais de cálcio tipo P/Q.

Grande variabilidade

Nas restantes famílias, também houve grande variabilidade, sugerindo que o efeito das mutações pode ser altamente condicionado (potenciado ou frenado). Alguns sintomas, como a aura motora, os sintomas psicóticos e as auras neuropsicológicas, ocorreram raramente e apenas em alguns doentes. O perfil temporal variou muito em todas as famílias, de um a centenas de episódios ao longo da vida, mesmo em parentes muito próximos. Esta variabilidade aponta para enormes desigualdades de limiar desencadeante, uma vez que a exposição a fatores precipitantes ambientais terá sido idêntica.

A divergência para FHM entre gémeas monozigóticas foi descrita previamente noutro par.²⁷⁸ A discussão dos fatores implicados na formação de fenótipos é complexa nestes casos de homogeneidade genética. Havendo uma identidade genética máxima (mutação patológica, mas também todo o genoma) e um ambiente comum, fica pouco espaço para fatores endógenos ou ambientais adicionais. Provavelmente, em contextos muito semelhantes, pequenas alterações poderão promover (ou silenciar) passos e interações do complexo fisiopatogénico. No limite, a mutação poderá nem ser a causa direta da doença, mas apenas um facilitador da expressão de outros genes ou fatores endógenos. A divergência de limiar epileptogénico nas famílias portadoras da mutação L263V poderá ter uma explicação similar, neste caso acrescida das diferenças ambientais.

Crítica dos critérios de diagnóstico

Baixa sensibilidade

Muitos doentes não satisfizeram diversos critérios de diagnóstico da *International Headache Society* (IHS), principalmente por auras incompletas ou ausentes, por duração curta ou excessiva dos episódios ou por cefaleias inespecíficas. A família com mutação R583Q no gene *CACNA1A* tem *continuum* sindromático largo (artigo 2), aquém ou além da FHM *stricto sensu*.

O diagnóstico de FHM em famílias dominantes deveria basear-se numa conjugação coerente de características clínicas, com critérios flexíveis. A aura motora deveria demonstrar-se na família, mas não obrigatoriamente em cada um dos doentes. As auras combinadas, os sintomas focais não motores ou o coma precipitado por traumatismo craniano banal deveriam aceitar-se como critérios, em equidade com as auras motoras. A demonstração de ataxia cerebelosa progressiva poderia ser um forte argumento de diagnóstico, mesmo na ausência

de sintomas neurológicos paroxísticos. As crises epiléticas, o atraso mental e a precipitação por exercício físico deveriam ser referidas em “comentários”, pelo menos.

A dicotomia operativa entre FHM e SHM é provavelmente artificial. O indivíduo com os critérios de SHM (artigo 9) e o filho, que partilha os episódios de enxaqueca com escotoma cintilante, não deverão ter doenças diferentes. Terá sentido classificá-los como SHM e MWA, respetivamente, ou a ambos como FHM? Algumas famílias não estarão sujeitas à necessária combinação de fatores precipitantes, contribuindo assim para a alta frequência de esporádicos (50% dos casos). A SHM não resistirá, enquanto entidade independente, ao progresso da epidemiologia, do trabalho clínico sistemático e da genética molecular. Para já, poderia passar a nota de rodapé da FHM.

Baixa especificidade

A enxaqueca com aura faz parte do fenótipo da arteriopatía cerebral autossómica dominante com enfartes subcorticais e leucoencefalopatia (CADASIL).^{279,280} CADASIL e FHM foram associadas a *loci* do cromossoma 19, mas a descoberta dos genes mostraria que não são doenças alélicas.²⁸¹ A MWA pode aparecer 10 anos à frente das outras manifestações da CADASIL²⁸² e as lesões na RM encefálica podem preceder a clínica em 10 a 15 anos. Em jovens, a CADASIL pode ser monossintomática (enxaqueca com aura). Contudo, espera-se que a RM encefálica mostre alterações da substância branca a partir dos 30 anos, sendo anormal em todos os doentes pelos 35 anos.²⁸³ Uma doente que foi cumprindo sucessivamente os critérios de diferentes tipos de enxaqueca (artigo 10), satisfazia aos 34 anos os critérios de SHM e a RM encefálica era normal. Portanto, a aura motora em jovens com RM encefálica normal pode contribuir para um diagnóstico errado de SHM. Por isso, a suspeita clínica de CADASIL é provavelmente apropriada em todos os casos isolados de enxaqueca hemiplégica e RM normal, não excluindo os maiores de 30 anos.

A expressão *enxaqueca hemiplégica* é datada e não deveria ler-se literalmente. Em alguns indivíduos com FHM a semiologia motora pode estar ausente ou não ir além de uma discretíssima fraqueza. No limite, poderia até discutir-se a pertinência de uma denominação nova para a FHM. Parece razoável mantê-la, a par de outros nomes e epónimos vagamente anacrónicos que integram o património cultural da neurologia.

Vantagens do seguimento clínico

Em investigação clínica, o seguimento é naturalmente mais informativo do que a observação pontual. No entanto, é trabalhoso e atrasa os resultados, devendo avaliar-se a sua pertinência em cada estudo. Encontramos argumentos a favor do seguimento de longo prazo na enxaqueca hemiplégica, como é comum em muitas doenças crônicas paroxísticas.

Uma boa parte da literatura sobre FHM tende para fenótipos sucintos e pouco documentados e alguns denotam mesmo observações clínicas pontuais, sem continuidade.

Os primeiros doentes da família FHM-1 (mutação R583Q) foram referenciados ao rastreio de ataxias hereditárias sem menção a sintomas paroxísticos (artigo 2 e 3).^{67,75} Estudamos o valor da presunção do diagnóstico com base em depoimentos de familiares. Todos os descritos como suspeitos eram atingidos; quatro indivíduos ditos assintomáticos eram doentes (inclusivamente cerebelosos). Assim, a triagem baseada em testemunhos parece específica, mas pouco sensível. O acompanhamento a longo prazo permitiu-nos testemunhar o surgimento de casos novos, observar emigrantes, desenhar o perfil temporal dos paroxismos, da ataxia e da variabilidade entre as gerações. Esta metodologia facilita a identificação de particularidades temporais (episódios tardios, picos de frequência e remissões).

Noutras famílias, destacamos o aperfeiçoamento da descrição fenomenológica das auras (artigos 5, 6 e 8), quer pela evolução da história natural, quer da confiança necessária para partilhar sintomas embaraçosos. Em 1998 descrevemos a coexistência independente de FHM e epilepsia na FHM-3, e assistimos à sua difusão (mais de 40 citações na literatura).⁷¹ No entanto, teremos agora de relativizar esta associação, ao divulgar uma família *pura* com a mesma mutação e origem. A história natural da CADASIL foi insuficiente e só a descoberta de um familiar doente permitiu corrigir o diagnóstico (artigo 10).

Provavelmente só o seguimento de longo prazo permitirá a interseção das duas famílias FHM-3 ou a descoberta de ramos na aldeia de origem. Na investigação clínica e no suporte à genética molecular de uma doença tão rara, os indivíduos suspeitos ou assintomáticos devem ser observados, preferencialmente por mais do que um neurologista e em tempos diferentes. O diagnóstico não deverá apoiar-se exclusivamente na entrevista do probando. O tempo e o acompanhamento neurológico tornam os doentes e famílias mais assertivos na

percepção, na descrição e registo dos sintomas. O perfil caprichoso da história natural pode necessitar de tempo para se desenvolver.

O espectro largo dos sintomas (paroxísticos ou progressivos, banais ou sofisticados), as suas imprevisíveis exacerbações, misturas e silêncios, a história natural caprichosa e a variabilidade familiar, fazem do longo seguimento destas famílias um trabalho muito interessante e mesmo prazenteiro.

CAPÍTULO I

Introdução

CAPÍTULO II

Doentes, famílias e métodos

CAPÍTULO III

Resultados

CAPÍTULO IV

Discussão

CAPÍTULO V |

Conclusões

CAPÍTULO VI

Bibliografia

| CAPÍTULO V

Conclusões

Tentaremos concluir respondendo a cada um dos objetivos propostos na introdução.

1. Prevalência da FHM com ataxia em Portugal

Em Portugal e na Dinamarca, os únicos países onde foi estudada, a prevalência mínima ($0,22/10^5$) foi baixa, mesmo para uma doença rara. A maioria destes doentes tem ataxia cerebelosa isolada. Algumas canalopatias do cálcio poderão estar ocultas devido a esta apresentação monossintomática insuspeita. As mutações *CACNA1A* deverão, por isso, ser consideradas em todos os doentes com ataxia cerebelosa pura tardia criptogénica.

2. Idade de início

Nos três tipos de enxaqueca hemiplégica familiar, os paroxismos surgem na infância, com exceções e variabilidade entre indivíduos, gerações, ramos e famílias. As idades de início dos diferentes sintomas dum fenótipo complexo são tendencialmente divergentes. Na família com a mutação R583Q no gene *CACNA1A* a heterogeneidade da idade de início foi enorme. A ampliação do número de famílias poderá reforçar ou não esta tendência.

3. Relação entre géneros

Não foi encontrado um predomínio consistente do género feminino na FHM, ao contrário dos consensos da literatura. Na maior das famílias, seguida ao longo de 12 anos, o predomínio foi masculino. O estudo sistemático e prolongado atenua enviesamentos de seleção e dá a medida justa do predomínio ou do equilíbrio de género.

4. Espectro fenotípico e sua relação com os genótipos

O estudo das famílias portuguesas melhorou a definição fenotípica dos três tipos principais de FHM, confirmando descrições prévias e acrescentado detalhes inéditos.

Confirmações

A ataxia cerebelosa foi um fenótipo frequente na FHM-1, podendo aparecer isoladamente. Nas síndromes compostas, a ataxia foi tardia, concomitante ou mesmo prévia aos paroxismos. Duas gêmeas monozigóticas apresentaram auras muito divergentes. Uma família FHM-3 apresentou auras recorrentes, alternantes ou cruzadas num mesmo episódio.

Contribuições inéditas

A família com mutação R583Q no gene *CACNA1A* é a mais numerosa e variada de todas as FHM conhecidas, combinando diversos fenótipos. A ataxia cerebelosa foi a manifestação mais frequente, por vezes monossintomática, e a maioria dos doentes nunca teve aura motora. Sintomatologia psicótica incorporou a aura e alargou o espectro semiológico da FHM-2. Enxaqueca hemiplégica e epilepsia, em coocorrência independente, segregaram com a mutação L263V numa família FHM-3; no entanto, a epilepsia não fez parte do quadro clínico de outra família com a mesma mutação. Em doentes sem mutação conhecida, encontramos auras neuropsicológicas raras e aura motora exclusivamente crural.

5. Cefaleias

As características típicas da cefaleia da enxaqueca (unilateralidade, intensidade, pulsatilidade e disautonomia) são atenuadas ou ausentes em indivíduos dos três tipos de FHM. As cefaleias não parecem cruciais na definição fenotípica da FHM.

6. Incongruências das relações de lateralidade topográfica

Em todos os tipos de FHM há incongruências nas relações topográficas de lateralidade, no que respeita a auras e a cefaleias. Estas dissociações sugerem que a depressão cortical alastrante ou fenómenos bioelétricos associados atingem o encéfalo de forma assimétrica, desigual e eletiva, porém bilateral.

7. Fatores precipitantes dos episódios

O traumatismo craniano banal foi um precipitante na FHM-1 (clássico), na FHM-2 (raro, mas já previamente conhecido), na FHM-3 (não descrito antes) e mesmo na família sem mutação conhecida. Na FHM-1, os sintomas neurológicos focais transitórios foram precipitados indistintamente por traumatismos ou esforços físicos, sugerindo mecanismos moleculares comuns.

8. Penetrância e antecipação

A penetrância foi incompleta, particularmente a da aura motora. Sobe a 100%, se aceitarmos quaisquer combinações sindromáticas. Provavelmente a penetrância na FHM aumentará com uma exploração detalhada dos fenótipos, não focada na aura motora (prática corrente na literatura). Na família FHM-1 (mutação R583Q) verificou-se maior complexidade e precocidade em gerações sucessivas. Esta antecipação é original e inexplicada, tratando-se de uma mutação *missense*.

9. Progressos em genética molecular

A articulação com a investigação molecular permitiu a descrição original das mutações R1347Q no gene *CACNA1A* e L263V no gene *SCN1A*. Confirmou-se ainda a natureza patológica e alargou-se o espectro fenotípico das mutações R583Q no gene *CACNA1A* e M731T no gene *ATP1A2*.

10. Heritabilidade e ambiente na formação dos fenótipos

Há sintomas comuns numa família, mas ausentes em alguns membros (aura motora na FHM-1, epilepsia na FHM-3) ou expressando-se raramente (sintomas neurológicos focais transitórios ou coma na FHM-1). Há sintomas excepcionais (auras neuropsicológicas na FHM-2) a atingir uma minoria dos portadores. Todos estes fenótipos terão um limiar desencadeante elevado, exigindo a conjugação simultânea e improvável de estímulos endógenos e ambientais. Mesmo gémeas monozigóticas apresentaram divergências fenotípicas, apesar da partilha genética e ambiental. A heritabilidade, os fatores endógenos epigenéticos e o ambiente terão contribuições relativas na formação dos fenótipos, para já difíceis de medir e sistematizar.

11. Consistência e adequação dos critérios de diagnóstico

Os critérios de diagnóstico da *International Headache Society* para a FHM são pouco sensíveis. O diagnóstico deveria basear-se numa conjugação coerente e flexível de características clínicas. Os sintomas focais não motores, o coma precipitado por traumatismo craniano banal e a ataxia cerebelosa deveriam aceitar-se em equidade com os sintomas da aura típica. A dicotomia operativa entre FHM e SHM é provavelmente artificial. Os critérios de diagnóstico de SHM deverão aplicar-se com crítica, principalmente em jovens, pela possibilidade de se tratar de CADASIL. A diversidade e plasticidade da FHM não ligam bem com os

critérios da enxaqueca com aura típica. A expressão *enxaqueca hemiplégica* não deverá ler-se literalmente.

12. Observações pontuais e seguimento a longo prazo

Na investigação clínica da enxaqueca hemiplégica e no suporte à genética molecular, o seguimento de longo prazo é vantajoso e adequado. Os indivíduos suspeitos de FHM ou parentes assintomáticos deverão ser observados, preferencialmente por mais do que um neurologista e em tempos diferentes, mantendo-se em observação clínica de longo prazo.

Posfácio

A *Cephalalgia* de julho de 2013 é inteiramente dedicada à nova versão da Classificação Internacional de Cefaleias (*ICHD-3 beta*) e foi apresentada na Internet a 14 de junho,²⁸⁴ precisamente o dia em que se iniciou a impressão desta tese. Jes Olesen apelou em editorial à sua utilização, desde já: *ICHD-3 beta is published. Use it immediately.*²⁸⁵

Pareceu-nos pertinente fazer uma análise preliminar dos novos critérios de diagnóstico, atendendo à ênfase dada na tese à discussão da *ICHD-2*. Reproduzem-se nas duas páginas seguintes os conteúdos sobre a enxaqueca hemiplégica das versões *ICHD-2* e *ICHD-3 beta*.

O novo texto foi sensível ao conhecimento atual sobre EHF. Uma nota ancorada ao título adverte para a conotação excessiva da palavra *hemiplégica* na maioria das línguas. Foi criado um tronco comum, diluindo a dicotomia artificial FHM/SHM. A cada um dos tipos (*FHM-1*, *FHM-2* e *FHM-3*) foi dado um código de diagnóstico e, pressentindo mutações desconhecidas noutros genes, foi criado o código *FHM, other loci*. Um eventual tipo FHM-4 (gene *PRRT2*) não foi considerado, apesar de esta sigla já ter surgido precipitadamente na literatura.¹⁹⁸

O limite superior dos sintomas motores passou para 72 horas, extensível até algumas semanas. Há alertas para o diagnóstico diferencial com AIT e AVC e para a provável natureza não esporádica de alguns casos isolados.

Contudo, a *ICHD-3 beta* herdou a iniquidade entre a aura típica (critérios de diagnóstico) e os sintomas complexos. Os episódios exuberantes, a ataxia cerebelosa progressiva e o traumatismo craniano banal mantêm-se como meros comentários. A precipitação pelo exercício físico, a epilepsia e o atraso cognitivo permanecem ignorados. Em dois pontos esta versão piorou mesmo: cada um dos sintomas não motores da aura típica passou a ter um limite superior de 60 minutos, inclusivamente os sensitivos; é sugerido que 50% das famílias com FHM têm ataxia cerebelosa progressiva, um valor excessivo e sem suporte algum.

Aceita-se que uma classificação clínica não satisfaça todas as sensibilidades das minorias que se dedicam a doenças raras. Mas não parece razoável que se continue a formatar a enxaqueca hemiplégica no molde rígido da enxaqueca com aura típica; seguramente poderá detalhar-se melhor uma futura revisão.

Merece uma menção especial o trabalho em curso da IHS e da OMS, harmonizando os códigos da *ICHD-3 beta* e da *ICD-11*, facilitando a comunicação dos portadores de cefaleias raras com as seguradoras, as autoridades de saúde e a segurança social.

The International Classification of Headache Disorders

2nd edition (ICHD-2)
January 2004

1.2.4 Familial hemiplegic migraine (ICD-10 G43.105)

Description:

Migraine with aura including motor weakness and at least one first- or second-degree relative has migraine aura including motor weakness.

Diagnostic criteria:

- A. At least 2 attacks fulfilling criteria B and C
- B. Aura consisting of fully reversible motor weakness and at least one of the following:
 - 1. fully reversible visual symptoms including positive features (eg, flickering lights, spots or lines) and/or negative features (ie, loss of vision)
 - 2. fully reversible sensory symptoms including positive features (ie, pins and needles) and/or negative features (ie, numbness)
 - 3. fully reversible dysphasic speech disturbance
- C. At least two of the following:
 - 1. at least one aura symptom develops gradually over ≥ 5 minutes and/or different aura symptoms occur in succession over ≥ 5 minutes
 - 2. each aura symptom lasts ≥ 5 minutes and < 24 hours
 - 3. headache fulfilling criteria B-D for 1.1 Migraine without aura begins during the aura or follows onset of aura within 60 minutes
- D. At least one first- or second-degree relative has had attacks fulfilling these criteria A-E
- E. Not attributed to another disorder¹

Note:

History and physical and neurological examinations do not suggest any of the disorders listed in groups 5-12, or history and/or physical and/or neurological examinations do suggest such disorder but it is ruled out by appropriate investigations, or such disorder is present but attacks do not occur for the first time in close temporal relation to the disorder.

Comments:

1. It may be difficult to distinguish weakness from sensory loss.

New genetic data have allowed a more precise definition of FHM than previously. Specific genetic subtypes of 1.2.4 Familial hemiplegic migraine have been identified: in FHM1 there are mutations in the CACNA1A gene on chromosome 19, and in FHM2 mutations occur in the ATP1A2 gene on chromosome 1. If genetic testing is done, the genetic subtype should be specified parenthetically.

It has been shown that FHM1 very often has basilar-type symptoms in addition to the typical aura symptoms and that headache is virtually always present. During FHM1 attacks, disturbances of

consciousness (sometimes including coma), fever, CSF pleocytosis and confusion can occur. FHM1 attacks can be triggered by (mild) head trauma. In approximately 50% of FHM1 families, chronic progressive cerebellar ataxia occurs independently of the migraine attacks.

FHM is very often mistaken for epilepsy, and (unsuccessfully) treated as such.

1.2.5 Sporadic hemiplegic migraine (ICD-10 G43.105)

Description:

Migraine with aura including motor weakness but no first- or second-degree relative has aura including motor weakness.

Diagnostic criteria:

- A. At least 2 attacks fulfilling criteria B and C
- B. Aura consisting of fully reversible motor weakness and at least one of the following:
 - 1. fully reversible visual symptoms including positive features (eg, flickering lights, spots or lines) and/or negative features (ie, loss of vision)
 - 2. fully reversible sensory symptoms including positive features (ie, pins and needles) and/or negative features (ie, numbness)
 - 3. fully reversible dysphasic speech disturbance
- C. At least two of the following:
 - 1. at least one aura symptom develops gradually over ≥ 5 minutes and/or different aura symptoms occur in succession over ≥ 5 minutes
 - 2. each aura symptom lasts ≥ 5 minutes and < 24 hours
 - 3. headache fulfilling criteria B-D for 1.1 Migraine without aura begins during the aura or follows onset of aura within 60 minutes
- D. No first- or second-degree relative has attacks fulfilling these criteria A-E
- E. Not attributed to another disorder¹

Note:

1. History and physical and neurological examinations do not suggest any of the disorders listed in groups 5-12, or history and/or physical and/or neurological examinations do suggest such disorder but it is ruled out by appropriate investigations, or such disorder is present but attacks do not occur for the first time in close temporal relation to the disorder.

Comments:

Epidemiological studies have shown that sporadic cases occur with approximately the same prevalence as familial cases. The attacks have the same clinical characteristics as those in 1.2.4 Familial hemiplegic migraine.

Sporadic cases always require neuroimaging and other tests to rule out other cause. A lumbar puncture is also necessary to rule out pseudomigraine with temporary neurological symptoms and lymphocytic pleocytosis. This condition is more prevalent in males and often associated with transient hemiparesis and aphasia.

3rd edition, beta version (ICHD-3 beta)
July 2013

1.2.3 Hemiplegic¹ migraine

Description:

Migraine with aura including motor weakness.

Diagnostic criteria:

- A. At least two attacks fulfilling criteria B and C
- B. Aura consisting of both of the following:
 - 1. fully reversible motor weakness
 - 2. fully reversible visual, sensory and/or speech/language symptoms
- C. At least two of the following four characteristics:
 - 1. at least one aura symptom spreads gradually over ≥ 5 minutes, and/or two or more symptoms occur in succession
 - 2. each individual non-motor aura symptom lasts 5–60 minutes, and motor symptoms last < 72 hours²
 - 3. at least one aura symptom is unilateral³
 - 4. the aura is accompanied, or followed within 60 minutes, by headache
- D. Not better accounted for by another ICHD-3 diagnosis, and transient ischaemic attack and stroke have been excluded.

Notes:

- 1. The term *plegic* means paralysis in most languages, but most attacks are characterized by motor weakness.
- 2. In some patients, motor weakness may last weeks.
- 3. Aphasia is always regarded as a unilateral symptom; dysarthria may or may not be.

Comment:

It may be difficult to distinguish weakness from sensory loss.

1.2.3.1 Familial hemiplegic migraine (FHM)

Description:

Migraine with aura including motor weakness, and at least one first- or second-degree relative has migraine aura including motor weakness.

Diagnostic criteria:

Fulfils criteria for 1.2.3 *Hemiplegic migraine*

- A. At least one first- or second-degree relative has had attacks fulfilling criteria for 1.2.3 *Hemiplegic migraine*.

Comments:

New genetic data have allowed a more precise definition of 1.2.3.1 *Familial hemiplegic migraine (FHM)* than was possible previously. Specific genetic subtypes have been identified: in FHM1 there are mutations in the CACNA1A gene (coding for a calcium channel) on chromosome 19; in FHM2 there are mutations in the ATP1A2 gene (coding for a K/Na-ATPase) on chromosome 1; and in FHM3 there are mutations in the SCN1A gene (coding for a sodium channel) on chromosome 2. There may be other loci not yet identified. When genetic testing is done, the genetic subtype (if discovered) should be specified at the fifth digit.

It has been shown that 1.2.3.1 *Familial hemiplegic migraine (FHM)* very often presents with brainstem symptoms in addition to the typical aura symptoms, and that headache almost always

occurs. Rarely, during FHM attacks, disturbances of consciousness (sometimes including coma), confusion, fever and CSF pleocytosis can occur.

1.2.3.1 *Familial hemiplegic migraine (FHM)* may be mistaken for epilepsy and (unsuccessfully) treated as such. FHM attacks can be triggered by (mild) head trauma. In approximately 50% of FHM families, chronic progressive cerebellar ataxia occurs independently of the migraine attacks.

1.2.3.1.1 FHM1

Diagnostic criteria:

- A. Fulfils criteria for 1.2.3.1 *Familial hemiplegic migraine*
- B. A causative mutation on the CACNA1A gene has been demonstrated.

1.2.3.1.2 FHM1

Diagnostic criteria:

- A. *Fulfils criteria for 1.2.3.1 Familial hemiplegic migraine*
- B. *A causative mutation on the ATP1A2 gene has been demonstrated.*

1.2.3.1.3 FHM3

Diagnostic criteria:

- A. Fulfils criteria for 1.2.3.1 *Familial hemiplegic migraine*
- B. A causative mutation on the SCN1A gene has been demonstrated.

1.2.3.1.4 FHM, other loci

Diagnostic criteria:

- A. Fulfils criteria for 1.2.3.1 *Familial hemiplegic migraine*
- B. Genetic testing has demonstrated no mutation on the CACNA1A, ATP1A2 or SCN1A genes.

1.2.3.2 Sporadic hemiplegic migraine

Migraine with aura including motor weakness, and no first- or second-degree relative has migraine aura including motor weakness.

Diagnostic criteria:

Fulfils criteria for 1.2.3 *Hemiplegic migraine*

No first- or second-degree relative fulfils criteria for 1.2.3 *Hemiplegic migraine*.

Comments:

Epidemiological studies have shown that sporadic cases occur with approximately the same prevalence as familial cases.

The attacks in 1.2.3.2 *Sporadic hemiplegic migraine* have the same clinical characteristics as those in 1.2.3.1 *Familial hemiplegic migraine*. Some apparently sporadic cases have known FHM mutations, and in some a first- or second-degree relative later develops hemiplegic migraine, thus completing fulfilment of the criteria for 1.2.3.1 *Familial hemiplegic migraine* and requiring a change of diagnosis.

Sporadic cases usually require neuroimaging and other tests to rule out other causes. A lumbar puncture may be necessary to rule out 7.3.5 Syndrome of transient Headache and Neurological Deficits with cerebrospinal fluid Lymphocytosis (HaNDL).

CAPÍTULO I

Introdução

CAPÍTULO II

Doentes, famílias e métodos

CAPÍTULO III

Resultados

CAPÍTULO IV

Discussão

CAPÍTULO V

Conclusões

CAPÍTULO VI |

Bibliografia

| CAPÍTULO VI

Bibliografía

1. International Headache Society Classification Subcommittee. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia*. 2004;24 Suppl 1:9-160.
2. Koehler PJ, van de Wiel TW. Aretaeus on migraine and headache. *J. Hist. Neurosci*. 2001;10(3):253-61.
3. Tfelt-Hansen PC, Koehler PJ. One hundred years of migraine research: major clinical and scientific observations from 1910 to 2010. *Headache* 2011;51:752-78.
4. Tfelt-Hansen PC. History of migraine with aura and cortical spreading depression from 1941 and onwards. *Cephalalgia* 2010;30:780-92.
5. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380(9859):2163-96.
6. Smitherman TA, Burch R, Sheikh H, Loder E. The prevalence, impact, and treatment of migraine and severe headaches in the United States: a review of statistics from national surveillance studies. *Headache* 2013;53(3):427-36.
7. Merikangas KR. Contributions of epidemiology to our understanding of migraine. *Headache* 2013;53(2):230-46.
8. Martins IP. [Migraine]. *Ata Médica Port*. 2009;22(5):589-98.
9. Steiner TJ, Stovner LJ, Birbeck GL. Migraine: the seventh disabler. *Headache* 2013;53(2):227-9.
10. Silberstein SD. Migraine. *Lancet* 2004;363(9406):381-91.
11. Viana M, Sprenger T, Andelova M, Goadsby PJ. The typical duration of migraine aura: A systematic review. *Cephalalgia* 2013;33(7):483-490.
12. Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB, Silberstein SD, Tvedskov JF, Olesen J, et al. Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. *Neurology*. 25 de 2003;60(6):935-40.
13. Ng-Mak DS, Fitzgerald KA, Norquist JM, Banderas BF, Nelsen LM, Evans CJ, et al. Key concepts of migraine postdrome: a qualitative study to develop a post-migraine questionnaire. *Headache* 2011;51(1):105-17.

14. Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil BJ, Bajwa ZH. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann. Neurol.* 2000;47(5):614–24.
15. Martins IP, Gouveia RG, Parreira E. Kinesiophobia in migraine. *J. Pain Off. J. Am. Pain Soc.* 2006;7(6):445–51.
16. Baldacci F, Vedovello M, Ulivi M, Vergallo A, Poletti M, Borelli P, et al. Triggers in allodynic and non-allodynic migraineurs. A clinic setting study. *Headache* 2013;53(1):152–60.
17. Charles A. Migraine: a brain state. *Curr. Opin. Neurol.* 2013; *Current Opinion in Neurology* 2013;26(3):235–239.
18. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine--current understanding and treatment. *N. Engl. J. Med.* 2002;346(4):257–70.
19. De Vries B, Frants RR, Ferrari MD, van den Maagdenberg AM. Molecular genetics of migraine. *Hum Genet.* 2009;126:115–32.
20. Wessman M, Terwindt GM, Kaunisto MA, Palotie A, Ophoff RA. Migraine: a complex genetic disorder. *Lancet Neurol.* 2007;6(6):521–32.
21. Di Lorenzo C, Grieco GS, Santorelli FM. Migraine headache: a review of the molecular genetics of a common disorder. *J. Headache Pain* 2012;13(7):571–80.
22. Ambrosini A, Magis D, Schoenen J. Migraine - clinical neurophysiology. *Handb. Clin. Neurol.* 2010;97:275–93.
23. Cutrer FM, Smith JH. Human studies in the pathophysiology of migraine: genetics and functional neuroimaging. *Headache* 2013;53(2):401–12.
24. Jurkat-Rott K, Lerche H, Weber Y, Lehmann-Horn F. Hereditary channelopathies in neurology. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2010;686:305–34.
25. Vacher H, Trimmer JS. Trafficking mechanisms underlying neuronal voltage-gated ion channel localization at the axon initial segment. *Epilepsia* 2012;53 Suppl 9:21–31.
26. Pietrobon D. Calcium channels and migraine. *Biochim. Biophys. Acta* 2012;1828(7):1655–1665
27. Lafrenière RG, Cader MZ, Poulin JF, Andres-Enguix I, Simoneau M, Gupta N, et al. A dominant-negative mutation in the TRESK potassium channel is linked to familial migraine with aura. *Nat Med.* 2010;16:1157–60.
28. Weir GA, Cader MZ. New directions in migraine. *Bmc Med.* 2011;9:116.
29. Pietrobon D, Striessnig J. Neurobiology of migraine. *Nat. Rev. Neurosci.* 2003;4(5):386–98.

30. Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:4687-92.
31. Liveing E. Observations on Megrim or Sick-Headache. *Br. Med. J.* 1872;1(588):364-6.
32. Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann. Neurol.* 1981;9(4):344-52.
33. Lauritzen M, Jørgensen MB, Diemer NH, Gjedde A, Hansen AJ. Persistent oligemia of rat cerebral cortex in the wake of spreading depression. *Ann. Neurol.* 1982;12(5):469-74.
34. Eikermann-Haerter K, Ayata C. Cortical spreading depression and migraine. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2010;10(3):167-73.
35. Sanchez del Rio M, Reuter U, Moskowitz MA. Central and peripheral mechanisms of migraine. *Funct. Neurol.* 2000;15 Suppl 3:157-62.
36. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med.* 2002;8:136-42.
37. Charles A. Does cortical spreading depression initiate a migraine attack? Maybe not . . . *Headache* 2010;50(4):731-3.
38. Ayata C. Cortical spreading depression triggers migraine attack: pro. *Headache* 2010;50(4):725-30.
39. Russell MB, Iselius L, Olesen J. Migraine without aura and migraine with aura are inherited disorders. *Cephalalgia* 1996;16(5):305-9.
40. Russell MB. Is migraine a genetic illness? The various forms of migraine share a common genetic cause. *Neurol Sci.* 2008;29 Suppl 1:S52-4.
41. Schürks M. Genetics of migraine in the age of genome-wide association studies. *J. Headache Pain* 2012;13(1):1-9.
42. Merikangas KR, Risch NJ, Merikangas JR, Weissman MM, Kidd KK. Migraine and depression: association and familial transmission. *J. Psychiatr. Res.* 1988;22(2):119-29.
43. Russell MB, Iselius L, Olesen J. Inheritance of migraine investigated by complex segregation analysis. *Hum. Genet.* 1995;96(6):726-30.
44. Stewart WF, Staffa J, Lipton RB, Ottman R. Familial risk of migraine: a population-based study. *Ann. Neurol.* 1997;41(2):166-72.

45. Devoto M, Lozito A, Staffa G, D'Alessandro R, Sacquegna T, Romeo G. Segregation analysis of migraine in 128 families. *Cephalalgia* 1986;6(2):101-5.
46. Honkasalo ML, Kaprio J, Winter T, Heikkilä K, Sillanpää M, Koskenvuo M. Migraine and concomitant symptoms among 8167 adult twin pairs. *Headache* 1995;35(2):70-8.
47. Mulder EJ, Van Baal C, Gaist D, Kallela M, Kaprio J, Svensson DA, et al. Genetic and environmental influences on migraine: a twin study across six countries. *Twin Res.* 2003;6(5):422-31.
48. 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(2):242-6.
49. Gervil M, Ulrich V, Kyvik KO, Olesen J, Russell MB. Migraine without aura: a population-based twin study. *Ann. Neurol.* 1999;46(4):606-11.
50. Nielsen CS, Knudsen GP, Steingrimsdóttir ÓA. Twin studies of pain. *Clin. Genet.* 2012;82(4):331-40.
51. Svensson DA, Larsson B, Waldenlind E, Pedersen NL. Shared rearing environment in migraine: results from twins reared apart and twins reared together. *Headache* 2003;43(3):235-44.
52. Russell MB, Olesen J. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *BMJ* 1995;311(7004):541-4.
53. Russell MB, Rasmussen BK, Fenger K, Olesen J. Migraine without aura and migraine with aura are distinct clinical entities: a study of four hundred and eighty-four male and female migraineurs from the general population. *Cephalalgia* 1996;16(4):239-45.
54. Russell MB, Ulrich V, Gervil M, Olesen J. Migraine without aura and migraine with aura are distinct disorders. A population-based twin survey. *Headache* 2002;42(5):332-6.
55. Kallela M, Wessman M, Havanka H, Palotie A, Färkkilä M. Familial migraine with and without aura: clinical characteristics and cooccurrence. *Eur. J. Neurol.* 2001;8(5):441-9.
56. Nyholt DR, Gillespie NG, Heath AC, Merikangas KR, Duffy DL, Martin NG. Latent class and genetic analysis does not support migraine with aura and migraine without aura as separate entities. *Genet. Epidemiol.* 2004;26(3):231-44.

57. Ligthart L, Boomsma DI, Martin NG, Stubbe JH, Nyholt DR. Migraine with aura and migraine without aura are not distinct entities: further evidence from a large Dutch population study. *Twin Res.* 2006;9(1):54-63.
58. Wessman M, Kallela M, Kaunisto MA, Marttila P, Sobel E, Hartiala J, et al. A susceptibility locus for migraine with aura, on chromosome 4q24. *Am. J. Hum. Genet.* 2002;70(3):652-62.
59. Björnsson A, Gudmundsson G, Gudfinnsson E, Hrafnisdóttir M, Benedikz J, Skúladóttir S, et al. Localization of a gene for migraine without aura to chromosome 4q21. *Am. J. Hum. Genet.* 2003;73(5):986-93.
60. Thomsen LL, Eriksen MK, Roemer SF, Andersen I, Olesen J, Russell MB. A population-based study of familial hemiplegic migraine suggests revised diagnostic criteria. *Brain* 2002;125:1379-91.
61. Lemos C, Castro MJ, Barros J, Sequeiros J, Pereira-Monteiro J, Mendonça D, et al. Familial clustering of migraine: further evidence from a Portuguese study. *Headache* 2009;49:404-11.
62. Lemos C, Alonso I, Barros J, Sequeiros J, Pereira-Monteiro J, Mendonça D, et al. Assessing risk factors for migraine: differences in gender transmission. *Plos One.* 2012;7(11):e50626.
63. Lemos C, Pereira-Monteiro J, Mendonça D, Ramos EM, Barros J, Sequeiros J, et al. Evidence of syntaxin 1A involvement in migraine susceptibility: a Portuguese study. *Arch Neurol.* 2010;67:422-7.
64. Lemos C, Neto JL, Pereira-Monteiro J, Mendonça D, Barros J, Sequeiros J, et al. A role for endothelin receptor type A in migraine without aura susceptibility? A study in Portuguese patients. *Eur J Neurol.* 2011;18:649-55.
65. Ferro A, Castro MJ, Lemos C, Santos M, Sousa A, Pereira-Monteiro J, et al. The C677T polymorphism in MTHFR is not associated with migraine in Portugal. *Dis Markers.* 2008;25:107-13.
66. Lemos C, Mendonça D, Pereira-Monteiro J, Barros J, Sequeiros J, Alonso I, et al. BDNF and CGRP interaction: implications in migraine susceptibility. *Cephalalgia* 2010;30:1375-82.
67. Barros J, Damásio J, Tuna A, Alves I, Silveira I, Pereira-Monteiro J, et al. Cerebellar Ataxia, Hemiplegic Migraine, and Related Phenotypes Due to a CACNA1A Missense Mutation: 12-Year Follow-up of a Large Portuguese Family. *Jama Neurol.* 2013;70(2):235-40.

68. Barros J, Damásio J, Tuna A, Pereira-Monteiro J. Migraine-induced epistaxis and sporadic hemiplegic migraine: unusual features in the same patient. *Case Reports Neurol.* 2012;4(2):116–9.
69. Barros J, Mendes A, Matos I, Pereira-Monteiro J. Psychotic aura symptoms in familial hemiplegic migraine type 2 (ATP1A2). *J. Headache Pain* 2012;13(7):581–5.
70. Monteiro C, Barros J, Taipa R, Pereira-Monteiro J. Sporadic hemiplegic migraine with normal imaging as the initial manifestation of CADASIL. *Cephalalgia* 2012;32(3):255–7.
71. Castro MJ, Stam AH, Lemos C, de Vries B, Vanmolkot KR, Barros J, et al. First mutation in the voltage-gated Nav1.1 subunit gene SCN1A with cooccurring familial hemiplegic migraine and epilepsy. *Cephalalgia* 2009;29:308–13.
72. Castro MJ, Nunes B, de Vries B, Lemos C, Vanmolkot KR, van den Heuvel JJ, et al. Two novel functional mutations in the Na⁺,K⁺-ATPase alpha2-subunit ATP1A2 gene in patients with familial hemiplegic migraine and associated neurological phenotypes. *Clin Genet.* 2008;73:37–43.
73. Castro MJ, Stam AH, Lemos C, Barros J, Gouveia RG, Martins IP, et al. Recurrent ATP1A2 mutations in Portuguese families with familial hemiplegic migraine. *J Hum Genet.* 2007;52:990–8.
74. Alonso I, Barros J, Tuna A, Seixas A, Coutinho P, Sequeiros J, et al. A novel R1347Q mutation in the predicted voltage sensor segment of the P/Q-type calcium-channel alpha-subunit in a family with progressive cerebellar ataxia and hemiplegic migraine. *Clin Genet.* 2004;65:70–2.
75. Alonso I, Barros J, Tuna A, Coelho J, Sequeiros J, Silveira I, et al. Phenotypes of spinocerebellar ataxia type 6 and familial hemiplegic migraine caused by a unique CACNA1A missense mutation in patients from a large family. *Arch Neurol.* 2003;60:610–4.
76. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, van Eijk R, Oefner PJ, Hoffman SM, 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.
77. De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, Atorino L, Rampoldi L, Morgante L, et al. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na⁺/K⁺ pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet* 2003;33:192–6.

78. Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, Babini E, Lorenz-Depiereux B, Biskup S, et al. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet*. 2005;366:371–7.
79. Wood H. Genetics: Expanding the spectrum of neurological disorders associated with PRRT2 mutations. *Nat. Rev. Neurol.* 2012;8(12):657–657.
80. Riant F, Roze E, Barbance C, Méneret A, Guyant-Maréchal L, Lucas C, et al. PRRT2 mutations cause hemiplegic migraine. *Neurology* 2012;79(21):2122–4.
81. Gardiner AR, Bhatia KP, Stamelou M, Dale RC, Kurian MA, Schneider SA, et al. PRRT2 gene mutations: from paroxysmal dyskinesia to episodic ataxia and hemiplegic migraine. *Neurology* 2012;79(21):2115–21.
82. Thomsen LL, Kirchmann M, Bjornsson A, Stefansson H, Jensen RM, Fasquel AC, et al. The genetic spectrum of a population-based sample of familial hemiplegic migraine. *Brain J. Neurol* 2007;130(Pt 2):346–56.
83. Ducros A, Denier C, Joutel A, Cecillon M, Lescoat C, Vahedi K, et al. The clinical spectrum of familial hemiplegic migraine associated with mutations in a neuronal calcium channel. *N Engl J Med*. 2001;345:17–24.
84. 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.
85. Whitty CWM. Familial hemiplegic migraine. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1953;16(3):172–7.
86. Blau JN, Whitty CW. Familial hemiplegic migraine. *Lancet* 1955;269:1115–6.
87. Connor RC. Complicated migraine. A study of permanent neurological and visual defects caused by migraine. *Lancet* 1962;2(7265):1072–5.
88. Heyck H. Varieties of hemiplegic migraine. *Headache* 1973;12:135–42.
89. Fitzsimons RB, Wolfenden WH. Migraine coma. Meningitic migraine with cerebral oedema associated with a new form of autosomal dominant cerebellar ataxia. *Brain J. Neurol.* 1985;108 (Pt 3):555–77.
90. Bergouignan FX, Ferrer X, Julien J. Familial hemiplegic migraine: a new case. *Headache* 1986;26(10):498–9.
91. Lykke Thomsen L, Kirchmann Eriksen M, Faerch Romer S, Andersen I, Ostergaard E, Keiding N, et al. An epidemiological survey of hemiplegic migraine. *Cephalalgia* 2002;22:361–75.

92. Thomsen LL, Ostergaard E, Olesen J, Russell MB. Evidence for a separate type of migraine with aura: sporadic hemiplegic migraine. *Neurology* 2003;60:595-601.
93. Kramer U, Lerman-Sagi T, Margalith D, Harel S. A family with hemiplegic migraine and focal seizures. *Eur J Paediatr Neurol*. 1997;1:35-8.
94. Van den Maagdenberg AMJ., Pietrobon D, Pizzorusso T, Kaja S, Broos LA., Cesetti T, et al. A Cacna1a Knockin Migraine Mouse Model with Increased Susceptibility to Cortical Spreading Depression. *Neuron*. 2004;41(5):701-10.
95. Leo L, Gherardini L, Barone V, De Fusco M, Pietrobon D, Pizzorusso T, et al. Increased susceptibility to cortical spreading depression in the mouse model of familial hemiplegic migraine type 2. *Plos Genet*. 2011;7(6):e1002129.
96. Bradshaw P, Parsons M. Hemiplegic migraine, a clinical study. *Q J Med*. 1965;34:65-85.
97. Eriksen MK, Thomsen LL, Olesen J. Implications of clinical subtypes of migraine with aura. *Headache* 2006;46(2):286-97.
98. Thomsen LL, Olesen J, Russell MB. Increased risk of migraine with typical aura in probands with familial hemiplegic migraine and their relatives. *Eur J Neurol*. 2003;10:421-7.
99. Pelzer N, Stam AH, Haan J, Ferrari MD, Terwindt GM. Familial and sporadic hemiplegic migraine: diagnosis and treatment. *Curr. Treat. Options Neurol*. 2013;15(1):13-27.
100. Rajput V, Kramer ED. Adult onset familial hemiplegic migraine. *Headache*. 1995;35:423-7.
101. Münte TF, Müller-Vahl H. Familial migraine coma: a case study. *J. Neurol*. 1990;237(1):59-61.
102. Terwindt G, Kors E, Haan J, Vermeulen F, Van den Maagdenberg A, Frants R, et al. Mutation analysis of the CACNA1A calcium channel subunit gene in 27 patients with sporadic hemiplegic migraine. *Arch Neurol*. 2002;59:1016-8.
103. Russell MB, Ducros A. Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. *Lancet Neurol*. 2011;10(5):457-70.
104. Russell MB, Olesen J. A nosographic analysis of the migraine aura in a general population. *Brain* 1996;119 (Pt 2):355-61.
105. Haan J, Terwindt GM, Bos PL, Ophoff RA, Frants RR, Ferrari MD. Familial hemiplegic migraine in The Netherlands. Dutch Migraine Genetics Research Group. *Clin Neurol Neurosurg*. 1994;96:244-9.

106. Haan J, Terwindt GM, Ophoff RA, Bos PL, Frants RR, Ferrari MD, et al. Is familial hemiplegic migraine a hereditary form of basilar migraine? *Cephalalgia* 1995;15(6):477-81.
107. Ducros A. [Familial and sporadic hemiplegic migraine]. *Rev Neurol Paris* 2008;164:216-24.
108. Russell MB, Iversen HK, Olesen J. Improved description of the migraine aura by a diagnostic aura diary. *Cephalalgia* 1994;14:107-17.
109. Jurkat-Rott K, Freilinger T, Dreier JP, Herzog J, Göbel H, Petzold GC, et al. Variability of familial hemiplegic migraine with novel A1A2 Na⁺/K⁺-ATPase variants. *Neurology* 2004;62:1857-61.
110. Olesen J, Friberg L, Olsen TS, Iversen HK, Lassen NA, Andersen AR, et al. Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. *Ann Neurol.* 1990;28:791-8.
111. Hart AR, Trinick R, Connolly DJ, Mordekar SR. Profound encephalopathy with complete recovery in three children with familial hemiplegic migraine. *J. Paediatr. Child Health.* 2009;45(3):154-7.
112. Kors EE, Terwindt GM, Vermeulen FL, Fitzsimons RB, Jardine PE, Heywood P, et al. Delayed cerebral edema and fatal coma after minor head trauma: role of the CACNA1A calcium channel subunit gene and relationship with familial hemiplegic migraine. *Ann Neurol.* 2001;49:753-60.
113. Spadaro M, Ursu S, Lehmann-Horn F, Veneziano L, Liana V, Antonini G, et al. A G301R Na⁺/K⁺ -ATPase mutation causes familial hemiplegic migraine type 2 with cerebellar signs. *Neurogenetics* 2004;5:177-85.
114. Vahedi K, Denier C, Ducros A, Bousson V, Levy C, Chabriat H, et al. CACNA1A gene de novo mutation causing hemiplegic migraine, coma, and cerebellar atrophy. *Neurology* 2000;55:1040-2.
115. Debais S, Hommet C, Bonnaud I, Barthez MA, Rimbaux S, Riant F, et al. The FHM1 mutation S218L: a severe clinical phenotype? A case report and review of the literature. *Cephalalgia* 2009;29:1337-9.
116. Marchioni E, Galimberti CA, Soragna D, Ferrandi D, Maurelli M, Ratti MT, et al. Familial hemiplegic migraine versus migraine with prolonged aura: an uncertain diagnosis in a family report. *Neurology* 1995;45:33-7.
117. Oberndorfer S, Wöber C, Nasel C, Asenbaum S, Lahrmann H, Fueger B, et al. Familial hemiplegic migraine: follow-up findings of diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI), perfusion-MRI and [99mTc] HMPAO-

- SPECT in a patient with prolonged hemiplegic aura. *Cephalalgia* 2004;24:533-9.
118. Kors EE, Haan J, Giffin NJ, Pazdera L, Schnittger C, Lennox GG, et al. Expanding the phenotypic spectrum of the CACNA1A gene T666M mutation: a description of 5 families with familial hemiplegic migraine. *Arch Neurol.* 2003;60:684-8.
 119. Moreira T, Menetrey A, Carota A. Neurological picture. Cortical oedema: a link between delusional misidentification syndromes and hemiplegic migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:52-3.
 120. Schraeder PL, Burns RA. Hemiplegic migraine associated with an aseptic meningeal reaction. *Arch Neurol.* 1980;37:377-9.
 121. Yilmaz A, Kaleagasi H, Dogu O, Kara E, Ozge A. Abnormal MRI in a patient with «headache with neurological deficits and CSF lymphocytosis (HaNDL)». *Cephalalgia* 2010;30:615-9.
 122. Motta E, Rościszewska D, Miller K. Hemiplegic migraine with CSF abnormalities. *Headache* 1995;35:368-70.
 123. Stam AH, Luijckx G-J, Poll-Thé BT, Ginjaar IB, Frants RR, Haan J, et al. Early seizures and cerebral oedema after trivial head trauma associated with the CACNA1A S218L mutation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2009;80(10):1125-9.
 124. Malpas TJ, Riant F, Tournier-Lasserre E, Vahedi K, Neville BG. Sporadic hemiplegic migraine and delayed cerebral oedema after minor head trauma: a novel de novo CACNA1A gene mutation. *Dev Med Child Neurol.* 2010;52:103-4.
 125. Cha YH, Millett D, Kane M, Jen J, Baloh R. Adult-onset hemiplegic migraine with cortical enhancement and oedema. *Cephalalgia* 2007;27:1166-70.
 126. Vanmolkot KR, Stroink H, Koenderink JB, Kors EE, van den Heuvel JJ, van den Boogerd EH, et al. Severe episodic neurological deficits and permanent mental retardation in a child with a novel FHM2 ATP1A2 mutation. *Ann Neurol.* 2006;59:310-4.
 127. Swoboda KJ, Kanavakis E, Xaidara A, Johnson JE, Leppert MF, Schlesinger-Massart MB, et al. Alternating hemiplegia of childhood or familial hemiplegic migraine? A novel ATP1A2 mutation. *Ann Neurol.* 2004;55:884-7.
 128. Guerin AA, Feigenbaum A, Donner EJ, Yoon G. Stepwise developmental regression associated with novel CACNA1A mutation. *Pediatr Neurol.* 2008;39:363-4.

129. Neligan P, Harriman DG, Pearce J. Respiratory arrest in familial hemiplegic migraine: a clinical and neuropathological study. *Br Med J.* 1977;2:732-4.
130. Freilinger T, Bohe M, Wegener B, Müller-Myhsok B, Dichgans M, Knoblauch H. Expansion of the phenotypic spectrum of the CACNA1A T666M mutation: a family with familial hemiplegic migraine type 1, cerebellar atrophy and mental retardation. *Cephalalgia* 2008;28:403-7.
131. Takahashi T, Arai N, Shimamura M, Suzuki Y, Yamashita S, Iwamoto H, et al. Autopsy case of acute encephalopathy linked to familial hemiplegic migraine with cerebellar atrophy and mental retardation. *Neuropathology* 2005;25:228-34.
132. Zangaladze A, Asadi-Pooya AA, Ashkenazi A, Sperling MR. Sporadic hemiplegic migraine and epilepsy associated with CACNA1A gene mutation. *Epilepsy Behav.* 2010;17:293-5.
133. Beauvais K, Cavé-Riant F, De Barace C, Tardieu M, Tournier-Lasserre E, Furby A. New CACNA1A gene mutation in a case of familial hemiplegic migraine with status epilepticus. *Eur Neurol.* 2004;52:58-61.
134. Gargus JJ, Tournay A. Novel Mutation Confirms Seizure Locus SCN1A is Also Familial Hemiplegic Migraine Locus FHM3. *Pediatr. Neurol.* 2007;37(6):407-10.
135. De Vries B, Stam AH, Kirkpatrick M, Vanmolkot KR, Koenderink JB, van den Heuvel JJ, et al. Familial hemiplegic migraine is associated with febrile seizures in an FHM2 family with a novel de novo ATP1A2 mutation. *Epilepsia* 2009;50:2503-4.
136. Cestèle S, Labate A, Rusconi R, Tarantino P, Mumoli L, Franceschetti S, et al. Divergent effects of the T1174S SCN1A mutation associated with seizures and hemiplegic migraine. *Epilepsia* 2013; 54(5):927-935.
137. Cevoli S, Pierangeli G, Monari L, Valentino ML, Bernardoni P, Mochi M, et al. Familial hemiplegic migraine: clinical features and probable linkage to chromosome 1 in an Italian family. *Neurol Sci.* 2002;23:7-10.
138. Stam AH, Vanmolkot KR, Kremer HP, Gärtner J, Brown J, Leshinsky-Silver E, et al. CACNA1A R1347Q: a frequent recurrent mutation in hemiplegic migraine. *Clin Genet.* 2008;74:481-5.
139. Kors EE, Melberg A, Vanmolkot KR, Kumlien E, Haan J, Raininko R, et al. Childhood epilepsy, familial hemiplegic migraine, cerebellar ataxia, and a new CACNA1A mutation. *Neurology* 2004;63:1136-7.

140. Riant F, Ducros A, Ploton C, Barbance C, Depienne C, Tournier-Lasserre E. De novo mutations in ATP1A2 and CACNA1A are frequent in early-onset sporadic hemiplegic migraine. *Neurology* 2010;75:967-72.
141. De Vries B, Stam AH, Beker F, van den Maagdenberg AM, Vanmolkot KR, Laan L, et al. CACNA1A mutation linking hemiplegic migraine and alternating hemiplegia of childhood. *Cephalalgia* 2008;28:887-91.
142. Vanmolkot KR, Kors EE, Hottenga JJ, Terwindt GM, Haan J, Hoefnagels WA, et al. Novel mutations in the Na⁺, K⁺-ATPase pump gene ATP1A2 associated with familial hemiplegic migraine and benign familial infantile convulsions. *Ann Neurol.* 2003;54:360-6.
143. Lebas A, Guyant-Maréchal L, Hannequin D, Riant F, Tournier-Lasserre E, Parain D. Severe attacks of familial hemiplegic migraine, childhood epilepsy and ATP1A2 mutation. *Cephalalgia* 2008;28:774-7.
144. Ducros A, Joutel A, Vahedi K, Cecillon M, Ferreira A, Bernard E, 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.
145. Jen JC, Klein A, Boltshauser E, Cartwright MS, Roach ES, Mamsa H, et al. Prolonged hemiplegic episodes in children due to mutations in ATP1A2. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2007;78(5):523-6.
146. Deprez L, Weckhuysen S, Peeters K, Deconinck T, Claeys KG, Claes LR, et al. Epilepsy as part of the phenotype associated with ATP1A2 mutations. *Epilepsia* 2008;49:500-8.
147. Fernandez DM, Hand CK, Sweeney BJ, Parfrey NA. A novel ATP1A2 gene mutation in an Irish familial hemiplegic migraine kindred. *Headache* 2008;48:101-8.
148. Gallanti A, Tonelli A, Cardin V, Bussone G, Bresolin N, Bassi MT. A novel de novo nonsense mutation in ATP1A2 associated with sporadic hemiplegic migraine and epileptic seizures. *J Neurol Sci.* 2008;273:123-6.
149. Marconi R, De Fusco M, Aridon P, Plewnia K, Rossi M, Carapelli S, et al. Familial hemiplegic migraine type 2 is linked to 0.9Mb region on chromosome 1q23. *Ann Neurol.* 2003;53:376-81.
150. Le Fort D, Safran AB, Picard F, Bouchardy I, Morris MA. Elicited repetitive daily blindness: a new familial disorder related to migraine and epilepsy. *Neurology* 2004;63:348-50.

151. Vahedi K, Depienne C, Le Fort D, Riant F, Chaine P, Trouillard O, et al. Elicited repetitive daily blindness: a new phenotype associated with hemiplegic migraine and SCN1A mutations. *Neurology* 2009;72:1178-83.
152. Terwindt GM, Ophoff RA, Lindhout D, Haan J, Halley DJ, Sandkuijl LA, et al. Partial cosegregation of familial hemiplegic migraine and a benign familial infantile epileptic syndrome. *Epilepsia* 1997;38:915-21.
153. Spranger M, Spranger S, Schwab S, Benninger C, Dichgans M. Familial hemiplegic migraine with cerebellar ataxia and paroxysmal psychosis. *Eur Neurol.* 1999;41:150-2.
154. Feely MP, O'Hare J, Veale D, Callaghan N. Episodes of acute confusion or psychosis in familial hemiplegic migraine. *Acta Neurol Scand.* 1982;65:369-75.
155. Dreier JP, Jurkat-Rott K, Petzold GC, Tomkins O, Klingebiel R, Kopp UA, et al. Opening of the blood-brain barrier preceding cortical edema in a severe attack of FHM type II. *Neurology* 2005;64:2145-7.
156. Butteriss DJ, Ramesh V, Birchall D. Serial MRI in a case of familial hemiplegic migraine. *Neuroradiology* 2003;45:300-3.
157. Chabriat H, Vahedi K, Clark CA, Poupon C, Ducros A, Denier C, et al. Decreased hemispheric water mobility in hemiplegic migraine related to mutation of CACNA1A gene. *Neurology* 2000;54:510-2.
158. Iizuka T, Sakai F, Suzuki K, Igarashi H, Suzuki N. Implication of augmented vasogenic leakage in the mechanism of persistent aura in sporadic hemiplegic migraine. *Cephalalgia* 2006;26:332-5.
159. Kumar G, Topper L, Maytal J. Familial hemiplegic migraine with prolonged aura and multimodality imaging: a case report. *Headache* 2009;49:139-42.
160. Jacob A, Mahavish K, Bowden A, Smith ET, Enevoldson P, White RP. Imaging abnormalities in sporadic hemiplegic migraine on conventional MRI, diffusion and perfusion MRI and MRS. *Cephalalgia* 2006;26:1004-9.
161. Masuzaki M, Utsunomiya H, Yasumoto S, Mitsudome A. A case of hemiplegic migraine in childhood: transient unilateral hyperperfusion revealed by perfusion MR imaging and MR angiography. *Ajnr Am J Neuroradiol.* 2001;22:1795-7.
162. Hsu DA, Stafstrom CE, Rowley HA, Kiff JE, Dulli DA. Hemiplegic migraine: hyperperfusion and abortive therapy with intravenous verapamil. *Brain Dev.* 2008;30:86-90.

163. Jensen TS, Voldby B, de Fine Olivarius B, Jensen FT. Cerebral hemodynamics in familial hemiplegic migraine. *Cephalalgia* 1981;1:121-5.
164. Gonzalez-Alegre P, Tippin J. Prolonged cortical electrical depression and diffuse vasospasm without ischemia in a case of severe hemiplegic migraine during pregnancy. *Headache* 2003;43:72-5.
165. Segall L, Mezzetti A, Scanzano R, Gargus JJ, Purisima E, Blostein R. Alterations in the alpha2 isoform of Na,K-ATPase associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:11106-11.
166. Prodan CI, Holland NR, Lenaerts ME, Parke JT. Magnetic resonance angiogram evidence of vasospasm in familial hemiplegic migraine. *J Child Neurol*. 2002;17:470-2.
167. Elliott MA, Peroutka SJ, Welch S, May EF. Familial hemiplegic migraine, nystagmus, and cerebellar atrophy. *Ann Neurol*. 1996;39:100-6.
168. Freilinger T, Ackl N, Ebert A, Schmidt C, Rautenstrauss B, Dichgans M, et al. A novel mutation in CACNA1A associated with hemiplegic migraine, cerebellar dysfunction and late-onset cognitive decline. *J Neurol Sci*. 2011;300:160-3.
169. Zifkin B, Andermann E, Andermann F, Kirkham T. An autosomal dominant syndrome of hemiplegic migraine, nystagmus, and tremor. *Ann Neurol*. 1980;8:329-32.
170. Glista GG, Mellinger JF, Rooke ED. Familial hemiplegic migraine. *Mayo Clin Proc*. 1975;50:307-11.
171. Terwindt GM, Ophoff RA, Haan J, Frants RR, Ferrari MD. Familial hemiplegic migraine: a clinical comparison of families linked and unlinked to chromosome 19.DMG RG. *Cephalalgia* 1996;16:153-5.
172. Terwindt GM, Ophoff RA, Haan J, Vergouwe MN, van Eijk R, Frants RR, et al. Variable clinical expression of mutations in the P/Q-type calcium channel gene in familial hemiplegic migraine. Dutch Migraine Genetics Research Group. *Neurology* 1998;50:1105-10.
173. Wada T, Kobayashi N, Takahashi Y, Aoki T, Watanabe T, Saitoh S. Wide clinical variability in a family with a CACNA1A T666m mutation: hemiplegic migraine, coma, and progressive ataxia. *Pediatr Neurol*. 2002;26:47-50.
174. Young GF, Leon-Barth CA, Green J. Familial hemiplegic migraine, retinal degeneration, deafness, and nystagmus. *Arch Neurol*. 1970;23:201-9.
175. Takahashi T, Igarashi S, Kimura T, Hozumi I, Kawachi I, Onodera O, et al. Japanese cases of familial hemiplegic migraine with cerebellar ataxia

- carrying a T666M mutation in the CACNA1A gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:676-7.
176. Karner E, Delazer M, Benke T, Bösch S. Cognitive functions, emotional behavior, and quality of life in familial hemiplegic migraine. *Cogn. Behav. Neurol.* 2010;23(2):106-11.
 177. Karner E, Nachbauer W, Bodner T, Benke T, Boesch S, Delazer M. Long-term outcome of cognitive functions, emotional behavior, and quality of life in a family with familial hemiplegic migraine. *Cogn. Behav. Neurol.* 2012;25(2):85-92.
 178. Baloh RW, Foster CA, Yue Q, Nelson SF. Familial migraine with vertigo and essential tremor. *Neurology* 1996;46(2):458-60.
 179. Castiglioni C, López I, Riant F, Bertini E, Terracciano A. PRRT2 mutation causes paroxysmal kinesigenic dyskinesia and hemiplegic migraine in monozygotic twins. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2013;17(3):254-258
 180. Marini C, Conti V, Mei D, Battaglia D, Lettori D, Losito E, et al. PRRT2 mutations in familial infantile seizures, paroxysmal dyskinesia, and hemiplegic migraine. *Neurology* 2012;79(21):2109-14.
 181. Echenne B, Ducros A, Rivier F, Joutel A, Humbertclaude V, Roubertie A, et al. Recurrent episodes of coma: an unusual phenotype of familial hemiplegic migraine with linkage to chromosome 1. *Neuropediatrics* 1999;30:214-7.
 182. Hayashi R, Tachikawa H, Watanabe R, Honda M, Katsumata Y. Familial hemiplegic migraine with irreversible brain damage. *Intern Med.* 1998;37:166-8.
 183. Black DF, Kung S, Sola CL, Bostwick MJ, Swanson JW. Familial hemiplegic migraine, neuropsychiatric symptoms, and Erdheim-Chester disease. *Headache* 2004;44:911-5.
 184. Pierelli F, Grieco GS, Pauri F, Pirro C, Fiermonte G, Ambrosini A, et al. A novel ATP1A2 mutation in a family with FHM type II. *Cephalalgia* 2006;26:324-8.
 185. Curtain RP, Smith RL, Ovcarić M, Griffiths LR. Minor head trauma-induced sporadic hemiplegic migraine coma. *Pediatr Neurol.* 2006;34:329-32.
 186. Gardner K, Barmada MM, Ptacek LJ, Hoffman EP. A new locus for hemiplegic migraine maps to chromosome 1q31. *Neurology* 1997;49:1231-8.
 187. Mjåset C, Russell MB. Intravenous nimodipine worsening prolonged attack of familial hemiplegic migraine. *J Headache Pain* 2008;9:381-4.

188. Haas DC, Lourie H. Trauma-triggered migraine: an explanation for common neurological attacks after mild head injury. Review of the literature. *J. Neurosurg.* 1988;68(2):181–8.
189. Hansen JM, Hauge AW, Ashina M, Olesen J. Trigger factors for familial hemiplegic migraine. *Cephalalgia* 2011;31:1274–81.
190. Barbour PJ, Castaldo JE, Shoemaker EI. Hemiplegic migraine during pregnancy: unusual magnetic resonance appearance with SPECT scan correlation. *Headache* 2001;41:310–6.
191. Razavi M, Razavi B, Fattal D, Afifi A, Adams HP. Hemiplegic migraine induced by exertion. *Arch Neurol.* 2000;57:1363–5.
192. Gil-Gouveia R, Wilkinson PA, Kaube H. Severe hemiplegic migraine attack precipitated by fentanyl sedation for esophagogastrosocopy. *Neurology* 2004;63:2446–7.
193. Gallanti A, Cardin V, Tonelli A, Bussone G, Bresolin N, Mariani C, et al. The genetic features of 24 patients affected by familial and sporadic hemiplegic migraine. *Neurol Sci.* 2011;32 Suppl 1:S141–2.
194. Vanmolkot KR, Babini E, de Vries B, Stam AH, Freilinger T, Terwindt GM, et al. The novel p.L1649Q mutation in the SCN1A epilepsy gene is associated with familial hemiplegic migraine: genetic and functional studies. *Mutation in brief #957.* Online. *Hum Mutat.* 2007;28:522.
195. Vries BD, Weller CM, Fàbregues OD, Koelewijn SC, Stam AH, Haan J, et al. Novel SCN1A mutation in the IFMT motif of the $\alpha 1$ subunit of the voltage-gated NaV1.1 channel causing familial hemiplegic migraine. *J. Headache Pain* 2013;Suppl 1:P19.
196. Riant F, De Fusco M, Aridon P, Ducros A, Ploton C, Marchelli F, et al. ATP1A2 mutations in 11 families with familial hemiplegic migraine. *Hum Mutat.* 2005;26:281.
197. De Vries B, Freilinger T, Vanmolkot KR, Koenderink JB, Stam AH, Terwindt GM, et al. Systematic analysis of three FHM genes in 39 sporadic patients with hemiplegic migraine. *Neurology* 2007;69:2170–6.
198. Ducros A. [Genetics of migraine]. *Rev. Neurol. (Paris)* 2013;169(5):360–71.
199. Estevez M, Gardner KL. Update on the genetics of migraine. *Hum Genet.* 2004;114:225–35.
200. Yue Q, Jen JC, Nelson SF, Baloh RW. Progressive ataxia due to a missense mutation in a calcium-channel gene. *Am. J. Hum. Genet.* 1997;61(5):1078–87.

201. Wan J, Mamsa H, Johnston JL, Spriggs EL, Singer HS, Zee DS, et al. Large Genomic Deletions in CACNA1A Cause Episodic Ataxia Type 2. *Front. Neurol.* (Internet). 2011; 2: 51. Ficheiro obtido em 10 de Junho de 2013 a partir de www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3169784/
202. Zhuchenko O, Bailey J, Bonnen P, Ashizawa T, Stockton DW, Amos C, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA6) associated with small polyglutamine expansions in the alpha 1A-voltage-dependent calcium channel. *Nat Genet.* 1997;15:62-9.
203. Rajakulendran S, Kaski D, Hanna MG. Neuronal P/Q-type calcium channel dysfunction in inherited disorders of the CNS. *Nat. Rev. Neurol.* 2012;8(2):86-96.
204. Choi K-H, Kim JS, Lee S-Y, Ryu S, Kim SS, Lee S, et al. Familial hemiplegic migraine with prolonged coma and cerebellar atrophy: CACNA1A T666M mutation in a Korean family. *J. Korean Med. Sci.* 2012;27(9):1124-7.
205. Ohmura K, Suzuki Y, Saito Y, Wada T, Goto M, Seto S. Sporadic hemiplegic migraine presenting as acute encephalopathy. *Brain Dev.* 2012;34(8):691-5.
206. Yabe I, Kitagawa M, Suzuki Y, Fujiwara K, Wada T, Tsubuku T, et al. Downbeat positioning nystagmus is a common clinical feature despite variable phenotypes in an FHM1 family. *J Neurol.* 2008;255:1541-4.
207. Battistini S, Stenirri S, Piatti M, Gelfi C, Righetti PG, Rocchi R, et al. A new CACNA1A gene mutation in acetazolamide-responsive familial hemiplegic migraine and ataxia. *Neurology* 1999;53:38-43.
208. Van den Maagdenberg AM, Pizzorusso T, Kaja S, Terpolilli N, Shapovalova M, Hoebeek FE, et al. High cortical spreading depression susceptibility and migraine-associated symptoms in Ca(v)2.1 S218L mice. *Ann Neurol.* 2010;67:85-98.
209. Eikermann-Haerter K, Yuzawa I, Qin T, Wang Y, Baek K, Kim YR, et al. Enhanced subcortical spreading depression in familial hemiplegic migraine type 1 mutant mice. *J Neurosci.* 2011;31:5755-63.
210. Vanmolkot KR, Kors EE, Turk U, Turkdogan D, Keyser A, Broos LA, et al. Two de novo mutations in the Na,K-ATPase gene ATP1A2 associated with pure familial hemiplegic migraine. *Eur J Hum Genet.* 2006;14:555-60.
211. Tonelli A, Gallanti A, Bersano A, Cardin V, Ballabio E, Airolidi G, et al. Amino acid changes in the amino terminus of the Na,K-adenosine triphosphatase alpha-2 subunit associated to familial and sporadic hemiplegic migraine. *Clin Genet.* 2007;72:517-23.

212. Vanmolkot KR, Stam AH, Raman A, Koenderink JB, de Vries B, van den Boogerd EH, et al. First case of compound heterozygosity in Na,K-ATPase gene ATP1A2 in familial hemiplegic migraine. *Eur J Hum Genet.* 2007;15:884-8.
213. Ambrosini A, D'Onofrio M, Grieco GS, Di Mambro A, Montagna G, Fortini D, et al. Familial basilar migraine associated with a new mutation in the ATP1A2 gene. *Neurology* 2005;65:1826-8.
214. Todt U, Dichgans M, Jurkat-Rott K, Heinze A, Zifarelli G, Koenderink JB, et al. Rare missense variants in ATP1A2 in families with clustering of common forms of migraine. *Hum Mutat.* 2005;26:315-21.
215. Thomsen LL, Oestergaard E, Bjornsson A, Stefansson H, Fasquel AC, Gulcher J, et al. Screen for CACNA1A and ATP1A2 mutations in sporadic hemiplegic migraine patients. *Cephalalgia* 2008;28:914-21.
216. Stam AH, Louter MA, Haan J, de Vries B, van den Maagdenberg AM, Frants RR, et al. A long-term follow-up study of 18 patients with sporadic hemiplegic migraine. *Cephalalgia* 2011;31:199-205.
217. Hillman D, Chen S, Aung TT, Cherksey B, Sugimori M, Llinás RR. Localization of P-type calcium channels in the central nervous system. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1991;88(16):7076-80.
218. Hans M, Luvisetto S, Williams ME, Spagnolo M, Urrutia A, Tottene A, et al. Functional consequences of mutations in the human alpha1A calcium channel subunit linked to familial hemiplegic migraine. *J Neurosci.* 1999;19:1610-9.
219. Tottene A, Conti R, Fabbro A, Vecchia D, Shapovalova M, Santello M, et al. Enhanced excitatory transmission at cortical synapses as the basis for facilitated spreading depression in Ca(v)2.1 knockin migraine mice. *Neuron.* 2009;61:762-73.
220. Moskowitz MA, Bolay H, Dalkara T. Deciphering migraine mechanisms: clues from familial hemiplegic migraine genotypes. *Ann Neurol.* 2004;55:276-80.
221. Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, Babini E, Lorenz-Depiereux B, Biskup S, et al. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet* 2005;366(9483):371-7.
222. Cestèle S, Scalmani P, Rusconi R, Terragni B, Franceschetti S, Mantegazza M. Self-limited hyperexcitability: functional effect of a familial hemiplegic migraine mutation of the Nav1.1 (SCN1A) Na⁺ channel. *J Neurosci.* 2008;28:7273-83.

223. Kahlig KM, Rhodes TH, Pusch M, Freilinger T, Pereira-Monteiro JM, Ferrari MD, et al. Divergent sodium channel defects in familial hemiplegic migraine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:9799–804.
224. Pietrobon D. Familial hemiplegic migraine. *Neurotherapeutics* 2007;4:274–84.
225. Hansen JM, Thomsen LL, Olesen J, Ashina M. Familial hemiplegic migraine type 1 shows no hypersensitivity to nitric oxide. *Cephalalgia* 2008;28:496–505.
226. Hansen JM, Thomsen LL, Marconi R, Casari G, Olesen J, Ashina M. Familial hemiplegic migraine type 2 does not share hypersensitivity to nitric oxide with common types of migraine. *Cephalalgia* 2008;28:367–75.
227. Hansen JM, Thomsen LL, Olesen J, Ashina M. Coexisting typical migraine in familial hemiplegic migraine. *Neurology* 2010;74:594–600.
228. Schytz HW, Hansen JM, Phillip D, Selb J, Boas DA, Ashina M. Nitric oxide modulation of low-frequency oscillations in cortical vessels in FHM--a NIRS study. *Headache* 2012;52(7):1146–54.
229. Hansen JM, Thomsen LL, Olesen J, Ashina M. Calcitonin gene-related peptide does not cause the familial hemiplegic migraine phenotype. *Neurology* 2008;71:841–7.
230. Hansen JM, Thomsen LL, Olesen J, Ashina M. Calcitonin gene-related peptide does not cause migraine attacks in patients with familial hemiplegic migraine. *Headache* 2011;51:544–53.
231. Hansen JM, Bolla M, Magis D, de Pasqua V, Ashina M, Thomsen LL, et al. Habituation of evoked responses is greater in patients with familial hemiplegic migraine than in controls: a contrast with the common forms of migraine. *Eur J Neurol*. 2011;18:478–85.
232. Fernandes PM, Whiteley WN, Hart SR, Al-Shahi Salman R. Strokes: mimics and chameleons. *Pract. Neurol*. 2013;13(1):21–8.
233. Joutel A, Corpechot C, Ducros A, Vahedi K, Chabriat H, Mouton P, et al. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature* 1996;383(6602):707–10.
234. Tournier-Lasserre E, Joutel A, Melki J, Weissenbach J, Lathrop GM, Chabriat H, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps to chromosome 19q12. *Nat. Genet*. 1993;3(3):256–9.

235. Joutel A, Bousser MG, Biousse V, Labauge P, Chabriat H, Nibbio A, et al. A gene for familial hemiplegic migraine maps to chromosome 19. *Nat Genet.* 1993;5:40-5.
236. Uitti RJ, Donat JR, Rozdilsky B, Schneider RJ, Koeppen AH. Familial oculoleptomeningeal amyloidosis. Report of a new family with unusual features. *Arch Neurol.* 1988;45:1118-22.
237. Montagna P, Gallassi R, Medori R, Govoni E, Zeviani M, Di Mauro S, et al. MELAS syndrome: characteristic migrainous and epileptic features and maternal transmission. *Neurology* 1988;38(5):751-4.
238. Klopstock T, May A, Seibel P, Papagiannuli E, Diener HC, Reichmann H. Mitochondrial DNA in migraine with aura. *Neurology* 1996;46(6):1735-8.
239. Verret S, Steele JC. Alternating hemiplegia in childhood: a report of eight patients with complicated migraine beginning in infancy. *Pediatrics* 1971;47(4):675-80.
240. Heinzen EL, Swoboda KJ, Hitomi Y, Gurrieri F, Nicole S, de Vries B, et al. De novo mutations in ATP1A3 cause alternating hemiplegia of childhood. *Nat. Genet.* 2012;44(9):1030-4.
241. Young WB, Gangal KS, Aponte RJ, Kaiser RS. Migraine with unilateral motor symptoms: a case-control study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2007;78(6):600-4.
242. Goadsby PJ. MUMS the word. Migraine with unilateral motor symptoms: what can you say? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2007;78(6):553.
243. Stone J, Warlow C, Sharpe M. Functional weakness: clues to mechanism from the nature of onset. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2012;83(1):67-9.
244. Stone J, Carson A, Duncan R, Roberts R, Coleman R, Warlow C, et al. Which neurological diseases are most likely to be associated with «symptoms unexplained by organic disease». *J. Neurol.* 2012;259(1):33-8.
245. Artto V, Nissilä M, Wessman M, Palotie A, Färkkilä M, Kallela M. Treatment of hemiplegic migraine with triptans. *Eur J Neurol.* 2007;14:1053-6.
246. Kaube H, Herzog J, Käufer T, Dichgans M, Diener HC. Aura in some patients with familial hemiplegic migraine can be stopped by intranasal ketamine. *Neurology* 2000;55:139-41.
247. Omata T, Takanashi J, Wada T, Arai H, Tanabe Y. Genetic diagnosis and acetazolamide treatment of familial hemiplegic migraine. *Brain Dev.* 2011;33:332-4.

248. Yu W, Horowitz SH. Familial hemiplegic migraine and its abortive therapy with intravenous verapamil. *Neurology* 2001;57:1732-3.
249. Yu W, Horowitz SH. Treatment of sporadic hemiplegic migraine with calcium-channel blocker verapamil. *Neurology* 2003;60:120-1.
250. Lampl C, Katsarava Z, Diener HC, Limmroth V. Lamotrigine reduces migraine aura and migraine attacks in patients with migraine with aura. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1730-2.
251. Pascual J, Caminero AB, Mateos V, Roig C, Leira R, García-Moncó C, et al. Preventing disturbing migraine aura with lamotrigine: an open study. *Headache* 2004;44(10):1024-8.
252. Lai CW, Ziegler DK, Lansky LL, Torres F. Hemiplegic migraine in childhood: diagnostic and therapeutic aspects. *J Pediatr.* 1982;101:696-9.
253. Manto M-U. The wide spectrum of spinocerebellar ataxias (SCAs). *Cerebellum* 2005;4(1):2-6.
254. Choi K-D, Yook J-W, Kim M-J, Kim H-S, Park Y-E, Kim JS, et al. Possible anticipation associated with a novel splice site mutation in episodic ataxia type 2. *Neurol. Sci.* 2013; publicado on-line em 24-01-2013: doi: 10.1007/s10072-013-1298-8
255. Silva MC, Coutinho P, Pinheiro CD, Neves JM, Serrano P. Hereditary ataxias and spastic paraplegias: methodological aspects of a prevalence study in Portugal. *J Clin Epidemiol.* 1997;50:1377-84.
256. Coutinho P, Ruano L, Loureiro JL, Cruz VT, Barros J, Tuna A, et al. Hereditary Ataxia and Spastic Paraplegia in Portugal: A Population-Based Prevalence Study. *Jama Neurol.* 2013;1-10.
257. Di Cristofori A, Fusi L, Gomitoni A, Grampa G, Bersano A. R583Q CACNA1A variant in SHM1 and ataxia: case report and literature update. *J. Headache Pain* 2012;13(5):419-23.
258. Dichgans M, Herzog J, Freilinger T, Wilke M, Auer DP. 1H-MRS alterations in the cerebellum of patients with familial hemiplegic migraine type 1. *Neurology* 2005;64:608-13.
259. Merikangas KR, Cui L, Richardson AK, Isler H, Khoromi S, Nakamura E, et al. Magnitude, impact, and stability of primary headache subtypes: 30 year prospective Swiss cohort study. *BMJ.* 2011;343:d5076.
260. Vincent M, Hadjikhani N. The cerebellum and migraine. *Headache J. Head Face Pain.* 2007;47(6):820-33.

261. Weiler JA, Daum I. [Mental time travel - the neurocognitive basis of future thinking]. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 2008;76(9):539-48.
262. Mendez MF, Cherrier MM, Perryman KM. Epileptic forced thinking from left frontal lesions. *Neurology* 1996;47(1):79-83.
263. Niedermeyer E. Frontal lobe epilepsy: the next frontier. *Clin. Eeg Electroencephalogr.* 1998;29(4):163-9.
264. Alvarez-Silva S, Alvarez-Silva I, Alvarez-Rodriguez J, Perez-Echeverria MJ, Campayo-Martinez A, Rodriguez-Fernandez FL. Epileptic consciousness: concept and meaning of aura. *Epilepsy Behav. Eb.* 2006;8(3):527-33.
265. Podoll K, Ebel H, Robinson D, Nicola U. [Obligatory and facultative symptoms of the Alice in wonderland syndrome]. *Minerva Med.* 2002;93(4):287-93.
266. Iizuka T, Takahashi Y, Sato M, Yonekura J, Miyakawa S, Endo M, et al. Neurovascular changes in prolonged migraine aura in FHM with a novel ATP1A2 gene mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:205-212
267. Martins IP. Crossed aphasia during migraine aura: transcallosal spreading depression? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2007;78(5):544-5.
268. Lakhan SE, Avramut M, Tepper SJ. Structural and functional neuroimaging in migraine: insights from 3 decades of research. *Headache* 2013;53(1):46-66.
269. May A. Pearls and pitfalls: Neuroimaging in headache. *Cephalalgia* 2013;33(8):554-65.
270. Kraus RL, Sinnegger MJ, Koschak A, Glossmann H, Stenirri S, Carrera P, et al. Three new familial hemiplegic migraine mutants affect P/Q-type Ca(2+) channel kinetics. *J Biol Chem.* 2000;275:9239-43.
271. Gil-Gouveia R, Fernandes Sousa R, Lopes L, Campos J, Pavão Martins I. Headaches during angiography and endovascular procedures. *J. Neurol.* 2007;254(5):591-6.
272. Beekman R, Nijssen PC, van Rooij WJ, Wijnalda D. Migraine with aura after intracranial endovascular procedures. *Headache* 2001;41(4):410-3.
273. Staals JEA, Braun KPJ, van Loo-Maurus KEH, Vles JSH. Stenting for coarctation of the aorta precipitating migraine with aura. *J. Child Neurol.* 2007;22(3):321-3.
274. Magis D, Schoenen J. Advances and challenges in neurostimulation for headaches. *Lancet Neurol.* 2012;11(8):708-19.
275. Jürgens TP, Leone M. Pearls and pitfalls: Neurostimulation in headache. *Cephalalgia* 2013;33(8):512-25.

276. Pietrobon D. Migraine: new molecular mechanisms. *Neuroscientist* 2005;11(4):373-86.
277. Gursoy-Ozdemir Y, Qiu J, Matsuoka N, Bolay H, Bermpohl D, Jin H, et al. Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. *J. Clin. Invest.* 2004;113(10):1447-55.
278. Ducros A, Joutel A, Labauge P, Pagès M, Bousser MG, Tournier-Lasserre E. Monozygotic twins discordant for familial hemiplegic migraine. *Neurology* 1995;45:1222.
279. Stam A, Haan J, Van Den Maagdenberg A, Ferrari M, Terwindt G. Migraine and genetic and acquired vasculopathies. *Cephalalgia*. 2009;29(9):1006-17.
280. Joutel A, Debette S. Mendelian and complex causes of migraine: bridging the gap. *Cephalalgia* 2011;31(3):259-61.
281. Dichgans M, Mayer M, Müller-Myhsok B, Straube A, Gasser T. Identification of a key recombinant narrows the CADASIL gene region to 8 cM and argues against allelism of CADASIL and familial hemiplegic migraine. *Genomics* 1996;32:151-4.
282. Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, Tournier-Lasserre E, Bousser M-G. Cadasil. *Lancet Neurol.* 2009;8(7):643-53.
283. Chabriat H, Levy C, Taillia H, Iba-Zizen MT, Vahedi K, Joutel A, et al. Patterns of MRI lesions in CADASIL. *Neurology* 1998;51(2):452-7.
284. International Headache Society Classification Subcommittee. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013;33:629-808
285. Olesen J. ICHD-3 beta is published. Use it immediately. *Cephalalgia* 2013;33:627-628

Agradecimentos

Nos últimos 33 anos, conheci muita gente no pedaço que vai dos Leões ao Palácio, de Cedofeita às Virtudes, de Miguel Bombarda a São Bento da Vitória. No ICBAS, no hospital e nos espaços públicos fui estudante, interno, neurologista, docente e cidadão. Evoco este espaço da cidade como agradecimento aos que acompanhei no estudo, no trabalho, no ensino, na criação ou na polémica. Sinto-me daqui, deste bairro e desta escola, e sei bem que partilho este gosto com outros.

O Hospital de Santo António foi o meu grande ambiente. Quando cheguei ao Serviço de Neurologia encontrei uma equipa pequena, cheia de singularidades e carismas. Os Drs. Castro Lopes, Paula Coutinho, Bastos Lima, Pereira Monteiro, Luís Monteiro e Lopes Lima punham em evidência a pluralidade da neurologia e da vida. As suas práticas distintas, divergentes ou mesmo antagónicas construía um ambiente estimulante, às vezes eletrizante, com uma dureza boa. Esta matriz era reforçada pelos discípulos tendenciais de cada um e ancorada nas especialidades afins. Havia pontes e sinapses, claro. Muitos alunos, estagiários e internos vieram e partiram, alguns ficaram. Quase todos foram importantes, alguns até muito. Para além dos rumos da vida, continuamos a dizer “o nosso serviço”. A “Neurologia do Santo António” é imaterial. Pertencer-lhe será sempre um orgulho.

O Prof. Doutor Pereira Monteiro fundou a Consulta de Cefaleias do Hospital de Santo António há 30 anos e tornou-se a figura mais carismática deste saber em Portugal. Ensinou-me a gostar de enxaqueca e a olhar para coisas novas. Lidera pelo exemplo. Vi-o sempre entusiasmado com os jovens médicos e investigadores. Satisfaz-se genuinamente com os êxitos dos outros. Acompanhei de perto a sua liderança da SPN, onde desenvolveu modelos organizativos e fundamos a Sinapse®, que é hoje a revista oficial de uma dezena de organizações de neurociências clínicas. É o mais moderno dos conservadores, sempre inconformado com o nosso escusado atraso civilizacional e tentando contrariá-lo. Se tivesse ouvido sempre os seus conselhos, muito mais coisas teria feito.

Trabalhei com a Prof. Doutora Paula Coutinho, com intermitências largas, na urgência, na enfermaria, na organização e nas missões do rastreio de ataxias hereditárias. Nos últimos meses ajudou-me muito na tese. Tive a sorte de testemunhar o seu trabalho elegante, as análises sofisticadamente simples, a coragem e as escolhas. Irónica perante as futilidades majestáticas, delicia-se com os detalhes de um exame neurológico ou de uma história de vida. Faz perguntas úteis. Contraria-me como ninguém e agradeço-lhe isso. A Prof. Doutora Paula Coutinho tem um efeito sistémico sobre o meio: só porque está, todos melhoramos.

Partilhei o interesse e o trabalho em enxaqueca e cefaleias com colegas que depois seguiram outras afeições: Carlos Correia, Maria José Rosas, Ana Paula Correia, Joaquim Pinheiro e Carla Fraga. Recordo particularmente os muitos sábados passados em ações de formação para médicos de família, na sequência do aparecimento do sumatriptano nos anos 90. Falava-se pouco ou nada de enxaqueca hemiplégica. No final da década, chegou a Assunção Tuna. Foi a minha primeira interna, não gostava de cefaleias e sabia tudo sobre elas. Acompanhou-me em visitas inesquecíveis aos bairros das famílias com enxaqueca hemiplégica e ataxia cerebelosa, onde observamos dezenas de pessoas e fomos descobrindo fenótipos surpreendentes. Trouxe conhecimento e inconformismo a este trabalho, como fez com quase todas as coisas. A Joana Damásio participou em 2011-

2012 na operação de reobservação, colheitas de produtos biológicos e atualização da grande árvore FHM-1. Colaborou com muito saber na conceção e edição dos manuscritos. O Alexandre Mendes e a Ilda Matos colaboraram no estudo da família FHM-2 em Trás-os-Montes. Os internos de neurologia Cecília Monteiro, Joana Domingos, Fernando Correia, Ivânia Alves, Luís Ruano, Rui Barreto e Augusto Ferreira colaboraram recentemente na observação de doentes ou na redação de artigos.

Uma parte desta dissertação nasceu no rastreio de ataxias hereditárias e paraparésias espásticas em Portugal. O “rastreio” foi uma aventura absolutamente fantástica da neurologia portuguesa. Sei que deixou memórias indeléveis naqueles com quem partilhei os primeiros anos de trabalho de campo: Leal Loureiro, Esmeralda Lourenço, Cristina Alves, Paula Ribeiro, Rui Chorão, Miguel Bettencourt, Carla Ferreira, Mónica Marta, Assunção Tuna, João Pereira e Vítor Cruz. Fomos bem recebidos e falamos com muita gente em terras tão improváveis como Alcongosta, Ninho do Açor, Girabolhos, Cardigos, Açoreira ou Almofala. Recordo o convívio com os epidemiologistas e “ideólogos” Prof. Doutora Carolina Costa Silva e Dr. Pedro Serrano; lembro principalmente uma discussão brava sobre políticas de saúde pública na noite serena de Castelo de Vide. Para além da epidemiologia e da clínica, ficaram muitas histórias e peripécias para contar.

O Prof. Doutor Jorge Sequeiros tem marcado a progressão da neurogenética. Criou e desenvolveu a UniGENe e o CGPP do IBMC, ao mesmo tempo que cresciam os projetos clínicos em ataxias hereditárias e enxaqueca. Nestas unidades de investigação molecular, neuroepidemiologia e genética clínica trabalha muita gente e a todos devemos alguma coisa. A Doutora Isabel Alonso obteve resultados moleculares em famílias FHM-1, numa fase precoce do conhecimento em enxaqueca hemiplégica. As suas intervenções rápidas, criativas e assertivas foram-me muito úteis; vai sempre mais além do que seria justo esperar. A Doutora Isabel Silveira teve um papel de supervisão importante, principalmente no estudo das primeiras famílias FHM-1. A Doutora Maria José Castro estudou e obteve resultados com famílias FHM-2 e FHM-3, em cooperação com a Universidade de Leiden. Contamos ainda com o trabalho do Dr. Jorge Pinto-Basto e a Dr.^a Ana Filipa Brandão. *Ultimus at non minime*, as geneticistas de populações. A Prof. Doutora Carolina Lemos é uma investigadora persistente da enxaqueca dita comum, secundada pela Dr.^a Marlene Quintas, pelo Dr. João Neto e pelo restante grupo. Temos partilhado os seus sucessos na pesquisa de fatores de suscetibilidade. A Prof. Doutora Alda de Sousa ensinou-me matemática em 1981 e corrige-me as contas ainda hoje. Ajudei-a na recolha de dados sobre a fertilidade na paramiloidose, há quase 20 anos, ficando sensibilizado para a variabilidade fenotípica das doenças genéticas e seu amigo. Trabalhou muito no artigo 2 e manteve-se sempre atenta, apesar da dura missão em Estrasburgo.

A maioria dos conteúdos da tese foram apresentados e discutidos em plenários da Sociedade Portuguesa de Cefaleias (SPC), saindo de lá testados e melhorados. Agradeço o contraditório vivo e cordial aos militantes persistentes Drs. Elsa Parreira, Fernando Matias, Inês Carrilho, Isabel Luzeiro, João Palmeiro, João Vasconcelos, Jorge Machado, Lídia Pereira Monteiro, Livia Sousa, Manuela Palmeira, Miguel Rodrigues, Paula Esperança, Raquel Gil Gouveia, Helena Gens e Professores Carlos Fontes Ribeiro, Isabel Pavão Martins e José Pereira Monteiro. A SPC vale a pena.

Durante os anos de doutoramento, assumi muitas responsabilidades no CHP. O Prof. Doutor António Martins da Silva e o Dr. Paulo Barbosa, diretores clínicos, foram sempre solidários e preveniram que afluísse alguma monotonia aos meus dias de estudante de

doutoramento, delegando tarefas sem quaisquer cerimónias. Muitas vezes tive de ser um avaro na gestão do tempo, chegando a não responder a *e-mails* no próprio dia. Fui quase sempre compreendido. Por isso, agradeço aos membros dos conselhos de gestão dos departamentos, aos diretores de serviço, aos meus pares no Colégio da Especialidade, aos meus colegas neurologistas e principalmente aos internos.

As pessoas receberam-nos sempre muito bem, quer os doentes, quer os saudáveis. Alguns líderes familiares foram muito importantes e ficaram nossos amigos. Que pena tenho que os rigores da ética não me permitam escrever aqui os seus nomes.

A Prof. Doutora Graça Fialho e a Prof. Doutora Helena Caria, do centro BioFIG da Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa, fizeram o estudo genético de surdez congénita de doentes da grande família FHM-1.

A Enf.^a-Chefe Conceição Figueiras, a Enf.^a Flora Sampaio e as suas colaboradoras participaram em colheitas de produtos biológicos para os estudos moleculares, tal como a Enf.^a Teresa Gomes da Consulta Externa. O Centro Hospitalar Póvoa de Varzim/ Vila do Conde cedeu-nos a utilização da sua sala de colheitas.

Tenho a cumplicidade da *designer* gráfica Isabel Monteiro (Nextcolor), consolidada na Sinapse e noutras edições. Agradeço-lhe as ilustrações, o logotipo do estudo epidemiológico de enxaqueca hemiplégica (ainda não usado) e a composição desta tese.

O Francisco Lobato Barros e o Paulinho Lobato Barros ajudaram a melhorar o inglês dos artigos.

Estes projetos contaram com fontes de financiamento variadas. O Rastreo de Ataxias e Paraparésias Hereditárias em Portugal foi apoiado pela FCT (*STRDA/C/SAU/277/92*, *PECS/C/SAU/219/95*, *POCTI/ESP/32643/99* e *POCTI/SAU-ESP/59114/2004*). A Sociedade Portuguesa de Cefaleias atribuiu a Bolsa Tecnifar de Cefaleias 2003 ao projeto *Enxaqueca Hemiplégica Familiar e Esporádica: estudo clínico e genético*. O *Estudo Genético da Enxaqueca* foi apoiado pela FCT (*MGI/34390/99-00*), pela Sociedade Portuguesa de Cefaleias (*Bolsa Tecnifar de Cefaleias 2005*) e pela Sociedade Portuguesa de Neurologia (*Bolsa de Investigação Clínica da SPN 2004*). Isabel Alonso é financiada pelo Programa Ciência, POPH-QREN-Tipologia 4.2-Promoção do Emprego Científico, cofinanciado pelo Fundo Social Europeu, e recebeu fundos nacionais do Ministério da Ciência e Ensino Superior. A investigação nesta área foi ainda apoiada por diversas distinções, designadamente o Prémio Tecnifar de Cefaleias da Sociedade Portuguesa de Cefaleias em 1999 (1º classificado), em 2004 (2º classificado) e em 2013 (2º classificado), o Prémio Gulbenkian (1º classificado) do Hospital Geral de Santo António e da Fundação Calouste Gulbenkian em 2001, o Prémio Corino de Andrade (2º classificado) da Sociedade Portuguesa de Neurologia em 2006 e o Prémio Sollari Allegro (1º classificado) do Centro Hospitalar do Porto em 2013.

Agradeço formalmente às editoras das revistas científicas os acordos para a reprodução dos artigos: *American Medical Association*, através da licença 3165601174695 (artigo 2) e da licença de 3165601509050 (artigo 3), emitidas pela *Copyright Clearance Center®/ RightsLink*; *John Wiley & Sons Ltd*, através da licença 3165980230603 emitida pela *Copyright Clearance Center®/ RightsLink* (artigo 4); *European Headache Society & Springer*, ao abrigo da *SpringerOpen's Open Access Charter* (artigo 5); Sociedade Portuguesa de Neurologia (artigo 6); *S. Karger AG*, através de licença da *S. Karger AG/ Rights and Permissions* (artigo 9); *International Headache Society*, ao abrigo da *SAGE global journal author reuse policy* da *SAGE Publications Ltd* (artigo 10).

Fosse eu de agradecer publicamente à família e começaria aqui uma redação bem bonita.

José Barros

jb.neuro@chporto.min-saude.pt

Hospital de Santo António, Porto, 14 de junho de 2013



UNIVERSIDADE DO PORTO