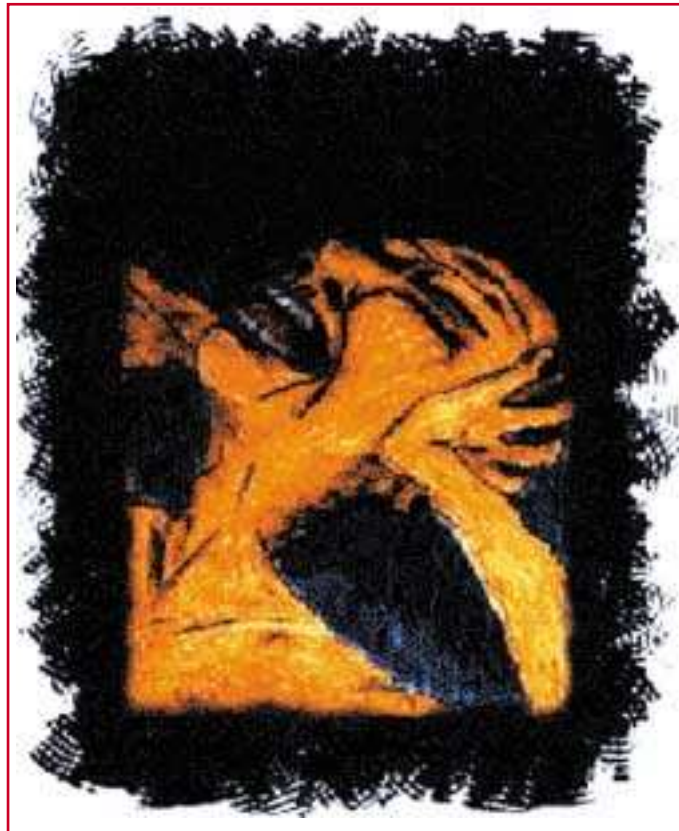

ASPECTOS GENERALES DE LA CEFALEA: CLASIFICACIÓN, EPIDEMIOLOGÍA, DIAGNÓSTICO Y GENÉTICA

J. Artigas, A. Macaya, C. Escofet



Índice

1. Introducción
2. Epidemiología de las cefaleas
3. Clasificación de las cefaleas
4. Cefalea aguda
5. Cefalea aguda recurrente
6. Cefalea subaguda o crónica
7. Clasificación de la IHS
8. Criterios diagnósticos
9. Genética de la migraña
10. *Resumen*
11. Bibliografía

INTRODUCCIÓN

En los últimos años ha aumentado de forma casi incontrolada la demanda asistencial por cefalea, y se ha convertido en el motivo más frecuente de consulta en unidades de neuropediatría (Garaizar C y cols 1997). Esto puede explicarse por varios motivos:

1. La cefalea es un problema que, aun siendo banal en la inmensa mayoría de los casos, genera una gran ansiedad en las familias.
2. El aumento de la prevalencia de cefalea en la infancia observado en los últimos años. Sillanpää efectuó un estudio sobre la prevalencia de la cefalea en niños de 7 años en 1974 (Sillanpää M, 1976). El mismo autor reprodujo dicho estudio en 1992 en el mismo medio, utilizando un diseño idéntico. Sorprendentemente, se apreció que la prevalencia de cefalea (algún episodio en los 6 meses precedentes) se había incrementado del 14,4% en 1974 al 51,1% en 1992. En el mismo sentido, la prevalencia de migraña pasó del 1,9% al 5,7% (Sillanpää M; Anttila P, 1996). Este aumento significa que en casi 20 años se ha triplicado el porcentaje de niños con cefalea y con migraña. Puesto que la comunidad donde se realizó este estudio ha variado muy poco en aspectos ecológicos y ambientales durante el período comprendido entre los dos estudios, los autores concluyen que un aumento en las condiciones de estrés puede ser el factor que explique este sorprendente hallazgo.
3. El incremento de la práctica de una medicina defensiva. Los pediatras y médicos de familia se tienen que enfrentar con frecuencia a la consulta por cefalea. En un entorno, a veces de desconfianza, des-

personalización e institucionalización de la atención médica, se opta en muchas ocasiones por remitir al especialista un caso que no merecería por sus características una atención especializada.

4. El fácil, y a veces indiscriminado, acceso a las técnicas de neuroimagen motiva la demanda excesiva de las mismas por parte de las familias, con el deseo de reafirmar la ausencia de patología neurológica grave.

Al margen de la importancia de la cefalea como signo de un posible proceso de mal pronóstico –situación muy excepcional– el padecimiento de la misma repercute en la calidad de vida (Langeveld JH, 1996). El niño con cefaleas tiende a participar menos en actividades sociales, padece más trastornos psicosomáticos que el resto de la población infantil y probablemente es menos feliz en el colegio (Passchier J, Orlebeke JF, 1985).

La actuación del médico ante un niño con cefalea debería tener presente la demanda, no siempre explícita, ante este problema. En un estudio reciente (Lewis DW, 1996) se concluye que el niño desea del médico tres cosas, por este orden: 1. que le explique cuál es la causa del su dolor de cabeza, 2. que le alivie el dolor de cabeza; y 3. que le convenza de que no tiene ninguna enfermedad grave. Vale la pena tener presentes estas expectativas, no siempre expresadas, para poder dar respuesta a cada una de ellas.

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS CEFALÉAS

La prevalencia de la cefalea infantil ha sido estudiada en distintos ámbitos y en ocasiones diversas. La tabla I aporta una síntesis de varios estudios.

En un reciente estudio efectuado en nuestro medio se obtuvo para la edad de 3 a 15 años una prevalencia de cefalea entre el 37,9-46,3%;

TABLA I. ESTUDIOS DE PREVALENCIA DE CEFALEA Y MIGRAÑA SEGÚN DIVERSOS AUTORES

<i>Autor</i>	<i>Año</i>	<i>Edad</i>	<i>Criterio</i>	<i>Cefalea</i>	<i>Migraña</i>
Vahlquist	1951	0-6	Vahlquist		2%
Vahlquist	1955	10-12	Vahlquist	13%	4-5%
Bille	1962	7-15	Vahlquist	54,8%	3,9%
Deubner	1977	10-20	Personales	74% (niños) 15,5% (niños)	82% (niñas) 22,1% (niñas)
Piatella	1989	5-15	Vahlquist		4,5%
Saraceni	1989	6-13	Vahlquist	30,8%	4,8%
Manzoni	1989	6-13	Vahlquist	22% (6-7 años) 54% (12-13 años)	13,6%
Sillanpää	1991	5		19,5%	
Mortimer	1992	3-11	Vahlquist AD HOC Committee IHS	13,5% (3 años) 62,5% (11 años)	3,7-4,9%
Abu-Arafah	1994	5-16	IHS		10,8%
Barea	1996	10-18	IHS	72,8%	9,9%
Pendino	1996	4-14	No consta	33,3%	15,1%
Palencia	1997	6-14	Vahlquist		7%
Artigas	1997	3-15	Vahlquist Kurtz	37,9-46,3%	4,4-11,1%

y de migraña entre el 4,4-11,1%. El rango de prevalencia de migraña venía determinado por los criterios que se utilizaban para el diagnóstico de migraña (Artigas J, 1997).

Las conclusiones sobre la prevalencia de la migraña y de las cefaleas en general, que se pueden extraer de los diversos estudios, son:

- Aumento de la prevalencia con la edad.
- Mayor prevalencia en el sexo femenino.
- Marcado aumento de prevalencia en los últimos años.

- Los criterios diagnósticos utilizados son un factor determinante en la estimación de la prevalencia.

CLASIFICACIÓN DE LAS CEFALEAS

Representa una ardua tarea el intento de sistematizar en una clasificación las cefaleas infantiles, habida cuenta de los diversos enfoques que pueden ser utilizados. En la actualidad la clasificación más usada es la que ha propuesto la IHS (*International Headache*

TABLA II. CLASIFICACIÓN DE LAS CEFALÉAS INFANTILES SEGÚN CAUSA Y PATRÓN TEMPORAL

Cefalea aguda

1. Frecuentes
 - Infección sistémica. Fiebre
 - Sinupatía aguda
 - Meningitis
 - Síndrome postraumático
 - Primera crisis de migraña
 - Cefalea secundaria a punción lumbar
2. Raras
 - Encefalitis
 - Hemorragia subaracnoidea
 - Hematoma subdural
 - Hematoma epidural
 - Glaucoma
 - Neuritis óptica

Cefalea aguda recurrente

1. Frecuentes
 - Migraña
 - Cefalea tensional episódica
2. Raras
 - Hidrocefalia intermitente
 - Feocromocitoma
 - Cefalea desencadenada por la tos
 - Cefalea punzante idopática
 - Cefalea agrupada o en racimos
 - Hemicrania crónica paroxística
 - Neuralgia del trigémino
 - Cefalea benigna desencadenada por ejercicio
 - Colapso ventricular por válvula hiperfuncionante
 - Cefalea relacionada con el síndrome de apnea obstructiva del sueño

Cefalea subaguda o crónica

- Abuso de analgésicos
- Hematoma subdural
- Tumor
- Absceso cerebral
- Pseudotumor cerebral
- Estado migrañoso
- Cefalea tensional crónica

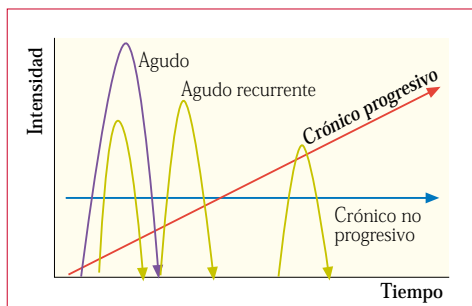


FIGURA 1. Patrón temporal de las cefaleas. Adaptado de Rothner.

Society). Pero el hecho de que su uso se haya extendido no significa que sea la clasificación idónea para la población infantil. De todos modos marca una inflexión casi radical en el concepto de la cefalea en la infancia.

Al margen de la clasificación de la IHS, las cefaleas infantiles también se han clasificado en base a su etiología y a su patrón temporal. Sin embargo, en la práctica resulta más útil una visión ecléctica que permita agilizar y hacer comprensible el proceso diagnóstico, utilizando ambas aproximaciones, la etiológica y la cronológica. En esta línea proponemos la clasificación que se expone en la tabla II. La figura 1, adaptada de Rothner (Rothner AD, 1986), muestra el patrón temporal de cada grupo de cefaleas. Es por lo tanto muy importante que a partir de la anamnesis se determine cómo ha ido evolucionando la cefalea a lo largo de los últimos años.

CEFALEA AGUDA

Las causas más frecuentes de cefalea aguda corresponden a las infecciones de vías respiratorias altas, tales como la faringoamigdalitis y la otitis (Kandt RS, Levine RM, 1987). Las cefaleas agudas son las que suelen acu-

TABLA III. CAUSAS DE CEFALEA AGUDA EN UNIDADES DE URGENCIAS.

⁽¹⁾ Estudio de Lewis, 2000; ⁽²⁾ Estudio de Kan, 2000

Causa	% ⁽¹⁾	% ⁽²⁾
Infección vírica de vías respiratorias altas	39,0	28,5
Sinusitis	9,0	
Faringitis estreptocócica	9,0	
Hipertensión		1,5
Migraña sin aura	18,0	8,5
Cefalea tensional		1,5
Meningitis vírica	9,0	2,3
Tumores cerebrales	2,6	1,5
Cefalea postraumática		20,0
Mal funcionamiento de <i>shunt</i> ventriculoperitoneal	2,0	11,5
Hemorragia intracraneal	1,3	
Cefalea postconvulsiva	1,3	3,0
Síncope		1,5
Causa indeterminada	7,0	11,5

dir a los servicios de urgencias. En un estudio de Burton sobre 288 pacientes que acudieron a un servicio de urgencias se encontró que las enfermedades víricas eran el diagnóstico más frecuente. El 6,6% tenían una enfermedad importante, entre las cuales la más representada era la meningitis vírica, que correspondía al 80%. En este estudio no se detectó ningún tumor o hemorragia intracraneal, lo cual da idea de lo infrecuente de tales procesos entre las cefaleas agudas que son atendidas en unidades de urgencias (Burton LJ, 1997).

En dos trabajos recientes sobre cefaleas agudas en unidades de urgencias se obtuvieron los resultados expuestos en la tabla III (Lewis D; Qureshi F 2000; Kan L, 2000). Debe señalarse que en estos estudios todos los niños con tumor cerebral o hemorragia intracraneal presentaban evidentes signos neurológicos:

papiledema, ataxia, hemiparesia o alteración de los movimientos oculares. Ambos estudios concluyen que el uso de la neuroimagen debe reservarse para los pacientes con riesgo de presentar una enfermedad neurológica grave: traumatismo craneal, portadores de *shunt* ventrículo-peritoneal, pacientes sin antecedentes de cefaleas previas que no muestren una etiología clara, pacientes con coagulopatías y pacientes con signos neurológicos.

No es infrecuente que una migraña debute de forma muy alarmante tanto por la intensidad del dolor como por ir asociada a vómitos y afectación del estado general. Sin embargo, en estos casos, el diagnóstico de migraña debe ser un diagnóstico de exclusión, que no podrá ser establecido con firmeza en tanto no se repitan episodios similares. La existencia de antecedentes familiares es un dato a

tomar en consideración cuando exista la sospecha de una primera crisis de migraña. Un síntoma poco conocido, que puede algunas veces estar presente en una crisis de migraña, es la fiebre. Sin embargo, no suele ser elevada; y en modo alguno el conocimiento de este hecho debe obviar el descartar otros diagnósticos. También puede inducir a error el hallazgo de algunas células en el líquido cefalorraquídeo, al interpretar como meningitis lo que simplemente es una reacción meníngea, posibilidad que puede ocurrir en una crisis de migraña (Dobkin BH, 1981).

La cefalea y vómitos que aparecen frecuentemente en el síndrome postraumático pueden generar alarma tanto en el niño y su familia, como en los médicos que lo atienden. Esta situación suele motivar ingresos hospitalarios y solicitud de exámenes neurorradiológicos. En estos casos será útil valorar la existencia de episodios anteriores de crisis de migraña y la historia familiar de migraña, puesto que un traumatismo craneal, incluso leve, suele desencadenar en sujetos predispuestos crisis migrañosas (Weis HD, 1991; Jan M, 1977).

Es bien conocido que una punción lumbar puede generar un cuadro de cefaleas, vómitos y signos meníngeos, a veces diferido (Raskin NH, 1990). Si no se tiene presente esta posibilidad se pueden generar nuevas y molestas exploraciones complementarias. Este hecho puede motivar incluso una nueva punción lumbar, con el consiguiente agravamiento del cuadro.

CEFALEA AGUDA RECURRENTE

Las causas más frecuentes de cefalea aguda recurrente son la migraña y la cefalea tensional episódica (Rufo M, 1996) (Figuras 2-6). En la tabla IV se exponen algunos de los aspectos



FIGURA 2. Migraña, carácter pulsátil y punzante.



FIGURA 3. Cefalea tensional.



FIGURA 4. Migraña que mejora con el sueño.



FIGURA 6. Adolescente con cefalea intensa.



FIGURA 5. Cefalea de carácter opresivo en una niña de 5 años.

TABLA IV. DIFERENCIAS ENTRE MIGRAÑA Y CEFALEA TENSIONAL

	Migraña	Cefalea tensional
Localización	Unilateral o bilateral	Bilateral
Tipo de dolor	Pulsátil	Opresivo
Frecuencia	Intermitente	Intermitente o continua
Cambio en el aspecto físico	Sí	No
Fotofobia	Sí	No
Fonofobia	Sí	No
Náuseas/vómitos	Sí	No
Intensidad	++/+++	+ / ++
Aura	Posible	Ausente
Antecedentes familiares de migraña	Sí	No

tos más significativos que permiten diferenciar la migraña de la cefalea tensional. Sin embargo, no es excepcional que coexistan ambos patrones de cefalea, en cuyo caso se deberán establecer ambos diagnósticos. Tanto la migraña como la cefalea tensional, por su importancia, son tratadas en capítulos propios.

CEFALEA SUBAGUDA O CRÓNICA

Las cefaleas subagudas y crónicas son las más alarmantes, puesto que tras estos patrones siempre existe el temor de que se oculten enfermedades graves del sistema nervioso. Es especialmente alarmante el inicio de una cefalea diaria en un niño que previamente no era

propenso a padecer dolor de cabeza. Debe ser desterrada la idea de que un tumor cerebral necesariamente se va a expresar en forma de una cefalea importante. Por el contrario, la cefalea tumoral puede ser bien tolerada durante largo tiempo. Lo mismo podemos afirmar del hematoma subdural, de la hidrocefalia hipertensiva y del absceso cerebral. Debemos buscar, por tanto, datos adicionales que permitan orientar dichos diagnósticos. El antecedente de un traumatismo craneal, aunque sea leve, debe motivar la sospecha de un hematoma subdural. La existencia de fiebre, o un foco potencialmente séptico, orientará hacia un absceso cerebral. El pseudotumor cerebral viene definido por cefalea, vómitos y edema de papila. Este debe ser un diagnóstico de exclusión, después de haber apurado las exploraciones neurorradiológicas.

El estado migrañoso es una situación alarmante, en la que la crisis de migraña se prolonga por más de 72 horas y no responde a los analgésicos habituales. Suele requerir atención en las unidades de urgencias. El diagnóstico se sustenta en una historia anterior de crisis de migraña, de características similares a la actual, aunque de menor duración.

Otra causa de cefalea crónica, que siempre se debe investigar, es la cefalea por consumo continuado de analgésicos. Hay que tener presente que el uso diario de calmantes conduce a un círculo vicioso por "efecto rebote", de tal manera que, a mayor consumo, más dolor de cabeza. En estos casos es preciso eliminar la causa para suprimir o mejorar la cefalea, lo cual no siempre resulta sencillo.

CLASIFICACIÓN DE LA IHS

La clasificación de la IHS (Apéndice 1) fue publicada en 1988 en la revista *Cephalgia* (*Headache Classification Committee of the*

International Headache Society), tras un arduo trabajo de tres años con una amplia participación de los expertos en cefaleas. A pesar de esta larga elaboración, no nació con la idea de llegar a ser la clasificación definitiva, pues es el tiempo, a través del uso que de ella se haga, quien ha de ir puliendo sus defectos. El punto de partida fue la clasificación del *Ad Hoc Committee of Headache* publicada en 1962 (*Ad hoc Committee on Classification of Headache*), la cual había quedado bastante desfasada. Su objetivo inicial fue disponer de una herramienta útil para la investigación, al unificar criterios no sólo diagnósticos sino también semánticos. Está por ver si algunas de las entidades que se definen quedarán consagradas como entidades clínicas de uso corriente, o simplemente quedarán relegadas a términos usados en revisiones y trabajos científicos, pero disociados de la práctica diaria. Se trata de una clasificación jerárquica con cuatro niveles, lo cual no implica que sistemáticamente se tenga que descender al nivel diagnóstico más profundo, excepto en el terreno de la investigación o en centros muy especializados en cefaleas, generalmente orientados hacia la población adulta.

Si el paciente tiene más de una cefalea, deben diagnosticarse todas en el orden de importancia que el paciente les atribuya, o en su defecto los padres. Esta situación es muy común en niños que sufren migraña y cefalea tensional.

En general la clasificación de la IHS es demasiado extensa para la población infantil pues contiene un número importante de trastornos que nunca se presentan en los niños. Sin embargo, si se toma en consideración que un porcentaje importante de cefaleas se inician en la edad infantil y se prolongan hacia la edad adulta, es positivo que exista una clasificación común.

TABLA V. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE VAHLQUIST PARA LA MIGRAÑA (Vahlquist B, 1995)

Cefalea paroxística separada por intervalos libres, más, al menos dos de los siguientes cuatro puntos:

1. Cefalea unilateral
2. Náusea
3. Aura visual
4. Historia familiar

TABLA VII. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DEUBNER PARA LA MIGRAÑA (Deubner DC, 1977)

Cefalea periódica, más 2 de los siguientes:

1. Unilateral
2. Náuseas y vómitos
3. Síntomas neurológicos

TABLA IX. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE KURTZ PARA LA MIGRAÑA (Kurtz Z, 1984)

Cefalea recurrente con anorexia o náuseas más uno de los siguientes:

1. Vómitos
2. Trastorno visual específico

De todos modos las críticas a la clasificación de la IHS, por lo que respecta a la población pediátrica, se han centrado más en los criterios diagnósticos de la migraña, que en la propia clasificación, sobre todo, por lo que respecta a la migraña sin aura.

Desde diciembre de 1999 se está trabajando en la revisión de la clasificación de la IHS, en base al progreso experimentado en los últimos 12 años. En general, no es previsible que aparezcan cambios importantes. Los cambios más significativos, avanzados hasta el presente serán: 1. inclusión de un nuevo grupo de cefaleas secundarias a enfermedades metabólicas y sistémicas; 2. se va a admitir el diag-

TABLA VI. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE PRENSKY PARA LA MIGRAÑA (Prensky AL, Sommer D, 1979)

Cefalea recurrente con intervalos libres más 3 de los siguientes:

1. Dolor abdominal
2. Náuseas
3. Vómitos
4. Unilateral
5. Pulsátil
6. Mejoría después del sueño
7. Historia familiar
8. Aura

TABLA VIII. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE CONGDON PARA LA MIGRAÑA (Congdon PJ, Forsythe WI, 1979)

Cefalea periódica más 2 de los siguientes:

1. Aura
2. Náuseas
3. Vómitos
4. Historia familiar

nóstico de migraña crónica, cuando la cefalea de características migrañosas se presente durante más de 15 días al mes; 3. van a ser aceptados nuevos síndromes de cefaleas idiopáticas tales como: hemicrania paroxística episódica, SUNCT, cefalea hipóica y cefalea idiopática *thunderclap* (trueno). Se prevé que la nueva clasificación aparezca en el año 2003 (Olesen J, 2000) .

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Puesto que los diversos diagnósticos que pueden aplicarse a las cefaleas infantiles se basan casi exclusivamente en aspectos clínicos obtenidos de la anamnesis, siempre existirá un grado de subjetividad por parte del médico, incrementado por la imprecisión del

TABLA X. MIGRAÑA SIN AURA. CRITERIO DE LA IHS. MODIFICACIONES PARA LA INFANCIA

- A. Al menos cinco ataques de acuerdo con B-D
- B. Ataques de cefalea de 2 a 48 horas de duración
- C. Cefalea que tiene al menos dos de las siguientes características:
 1. Unilateral
 2. Pulsátil
 3. Intensidad moderada-severa (impide actividades diarias)
 4. Aumento de intensidad al subir escaleras o actividad similar rutinaria
- D. Durante la cefalea, al menos una de las siguientes manifestaciones
 1. Náuseas y/o vómitos
 2. Fotofobia y fonofobia

TABLA XI. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE MIGRAÑA CON AURA. IHS

Descripción: cefalea idiopática y recurrente que habitualmente dura de 2 a 48 horas:

- A. Al menos dos ataques de acuerdo con b
- B. Al menos tres de las cuatro características siguientes:
 1. Uno o más síntomas de aura totalmente reversible que indica disfunción cerebral focal cortical o de tronco
 2. Al menos un síntoma de aura que se desarrolla gradualmente en cuatro minutos, o dos o más síntomas que ocurren sucesivamente
 3. Las auras no duran más de 60 minutos. Si hay más de un síntoma de aura se acepta una duración proporcional
 4. La cefalea sigue al aura con un intervalo inferior a 60 minutos

relato que aporta el niño o la familia sobre las características de la cefalea. Para minimizar estos inconvenientes se han propuesto unos criterios diagnósticos que permitan unificar conceptos, sobre todo de cara a los estudios epidemiológicos.

Por lo que respecta a la infancia, los criterios diagnósticos se han centrado casi exclusivamente en la migraña. Las características clínicas de la migraña han permitido establecer diversas definiciones basadas en criterios. Las tablas V, VI, VII, VIII, IX, X y XI muestran los criterios diagnósticos más utilizados. Sin embargo, debemos hacer notar que, si bien estos criterios tienen un enorme interés para los estudios epidemiológicos, no deberían superar en un caso aislado el criterio clínico de un médico habituado a tratar a niños. Hockaday propone que se considere como migraña cualquier cefalea recurrente paroxística entre cuyos intervalos el niño esté totalmente libre de cefalea y pueda llevar una vida com-

pletamente normal, siempre y cuando se hayan excluido otras causas de cefalea (Hockaday JM, 1988).

Los criterios de la IHS para la migraña sin aura, en un intento para adaptarse a la población infantil, recomiendan que la duración de la cefalea, que para el adulto es de 4 a 72 horas, se reduzca a 2-48 horas. A pesar de esta concesión, se han propuesto diversas modificaciones en un intento de adaptarlos aún más a la población infantil.

Diversos trabajos han demostrado diferencias entre la migrañas del adulto y las del niño que van más allá de las modificaciones aceptadas por la IHS en diversos aspectos (Seshia SS, 1994; Gallai V, 1995; Barlow CF 1984). Por lo que respecta a la localización el carácter unilateral, que es tan característico en el adulto, en el niño frecuentemente es bifrontal. La fotofobia y fonofobia que en el adulto suelen aparecer asociadas, en el niño pueden ocurrir aisladamente. El carácter pulsátil u opre-

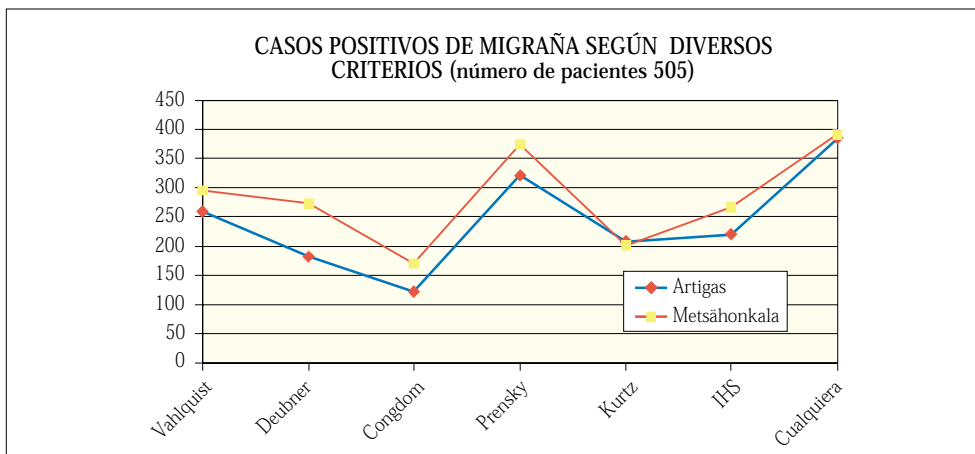


FIGURA 7. Comparación entre los resultados de los estudios de Artigas J (1999) y Metsähonkala L (1994).

sivo de la cefalea muchas veces es extremadamente difícil que el niño lo pueda precisar. La duración de los episodios es mucho menor en el niño que en el adulto. Por este motivo la reducción a dos horas, en lugar de las cuatro, requeridas para el adulto, que propone la IHS posiblemente es insuficiente (Winner P, 1995; Winner P, 1997). Sin embargo, ninguna de estas objeciones debe invalidar el valor de los criterios de la IHS, los cuales, con unas ligeras modificaciones, pueden mostrarse útiles para la población infantil (Wöber-Bingöl C, 1995; Hämälöinen ML, 1995).

Puesto que no existe un “patrón de oro” para la migraña infantil, se hace muy difícil valorar la mayor o menor validez de unos u otros criterios. Cuando se han aplicado a un mismo grupo de pacientes se ha obtenido una amplia variabilidad por lo que respecta al número de pacientes que son diagnosticados como migrañosos aplicando unos u otros criterios (Artigas J 1999; Metsähonkala L, Sillanpää M 1994; Gherpelli JL, 1998) (Figura 7). Ello da idea de la relatividad de todos los intentos de ofrecer métodos aproximadamente objetivos para el diagnóstico de las cefa-

leas infantiles. En el momento actual lo más sensato parece relegar los criterios como instrumento necesario para los estudios, y basar el diagnóstico clínico en la experiencia y conocimientos del médico habituado a enfrentarse al problema. Como argumento a favor de esta propuesta, se puede aportar el dato de que estudios recientes utilizan el “diagnóstico clínico intuitivo longitudinal” como “patrón de oro” para validar los criterios diagnósticos de migraña, situando de este modo como método de mayor prestigio la opinión clínica especializada (Arruda MA, 2000).

GENÉTICA DE LA MIGRAÑA (Macaya A)

Estudios poblacionales

Se conoce, desde hace mucho tiempo, que la migraña presenta una agregación familiar (Allan W, 1928). En años recientes, los estudios encaminados a establecer el tipo de herencia de la migraña, realizados mayoritariamente en Dinamarca y utilizando los criterios de la IHS para la identificación de casos índice, han constatado resultados que sugieren la existen-

cia de un factor genético determinante en la migraña, pero sugiriendo un modelo de herencia multifactorial (Russell MB, 1995; Ulrich V, 1999). Los factores ambientales parecen tener un papel en el desarrollo de la migraña sin aura como se deduce del riesgo 1,5 veces mayor de presentar migraña en los cónyuges de pacientes, si bien el riesgo se eleva a 1,9 veces en los parientes directos de pacientes. En cambio, en el caso de la migraña con aura, el riesgo aumenta a 4 veces en los parientes directos, pero no existe riesgo adicional en los cónyuges (Russell MB, 1996). En Australia, Nyholt y cols. han sugerido que existe un locus de susceptibilidad a la migraña en el cromosoma Xq24-28, que justificaría el riesgo aumentado de migraña en los parientes de varones afectados y la mayor prevalencia de la enfermedad en mujeres (Nyholt DR, 1998; Nyholt DR, 2000). En 1996 Peroutka y cols., publicaron sus resultados sobre 225 individuos con migraña sin aura, cuyos padres fueron entrevistados directamente, encontrando un 91% de casos con herencia positiva, lo cual es compatible con una transmisión genética autosómica dominante (Peroutka SJ, Howell TA, 2000). Otros estudios, en donde la historia familiar se obtuvo a partir de la entrevista o por cuestionarios entregados a los sujetos probando, recogieron una tasas de casos hereditarios de entre el 68 y el 80% (Bille BS, 1962; Goodell H, 1954; D'Amico D 1991; Dalgaard-Nielsen T, 1965). En un estudio en nuestro país, utilizando un interrogatorio directo a los padres de 717 niños con cefalea, se obtuvo una historia familiar positiva de cefaleas en el 75% de los migrañosos, pero sólo en el 28% de los que estaban afectados de otros tipos de cefalea (Hernández-Latorre MA, 2001).

Genética molecular. Estudios de asociación

El análisis molecular de familias afectas de migraña es enormemente complicado al con-

currir una serie de factores que obstaculizan la búsqueda del gen o genes responsables: primero, el espectro tan amplio de sintomatología clínica; segundo, el posible rol causal de factores ambientales como el estrés o la dieta; y, tercero, la elevada prevalencia de la migraña en la población general.

Un primer abordaje, basado en los conocimientos fisiopatológicos de la migraña, ha sido el análisis de variaciones en las distribuciones alélicas de genes conocidos (estudios de asociación). Esta estrategia se utiliza en general cuando se dispone de múltiples familias de interés, ninguna de ellas lo suficientemente extensa como para emprender un análisis de ligamiento, pero de una elevada homogeneidad desde un punto de vista étnico. Los genes analizados, en el caso de la migraña, han sido los de proteínas cuya función se ha relacionado con la mediación del dolor a nivel craneal. Diversas pruebas, como la hipersensibilidad dopaminérgica o la respuesta terapéutica a los fármacos agonistas serotoninérgicos, apoyan la existencia de una disfunción de la transmisión monoaminérgica en los pacientes con migraña.

En el caso de los genes de los receptores de la serotonina, se han efectuado estudios de variación alélica en varios subtipos: No se ha encontrado asociación con un polimorfismo en el codón 23 del gen del receptor 5-HT_{2C} (Burnet PW, 1997), ni con un polimorfismo MspI o el marcador microsatélite D13S126 en el receptor 5-HT_{2A} (Nyholt DR, 1996). Además, la secuenciación directa de las zonas codificantes de los genes de 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} no encontró mutaciones (Buchwalder A 1996). La respuesta terapéutica al agonista 5-HT₁ sumatriptán, por otro lado, se ha demostrado que no depende de variantes alélicas del gen del receptor 5-HT_{1B} (Maassenn-VanDenBrink A, 1998). En cambio, en el caso del gen del transportador de la serotonina, se encontró

asociación de ambos tipos de migraña, con y sin aura, a alelos que contenían un polimorfismo en el exón 2 de dicho gen (Ogilvie AD, 1998).

En cuanto al sistema dopaminérgico, la presencia de migraña con aura y de condiciones comórbidas, como la depresión, ansiedad, fobias y ataques de pánico, se asoció con una variante alélica del receptor dopamínico D2 (DRD2) (Peroutka SJ, 1998). En la población sarda, se ha descrito que los migrañosos "dopaminérgicos" (que sufren náuseas y bostezos antes o durante la fase de dolor de la migraña) presentan asociación a un alelo particular del gen del DRD2, pero no de DRD3 o DRD4 (Del Zompo M 1998). También se ha demostrado asociación entre un polimorfismo del gen de la dopamina beta-hidroxilasa y la susceptibilidad a la migraña (Lea RA, 2000).

Otros genes candidatos son los mediadores de la cascada inflamatoria dural y la vasodilatación cerebral: sustancia P, gen del péptido relacionado con la calcitonina y óxido nítrico (Ebersberger A, 1999). Los estudios genéticos muestran una falta de asociación entre migraña familiar y los polimorfismos de dos genes de sintetasas de óxido nítrico (Griffiths LR, 1997; Lea RA, 2001).

El síndrome MELAS (*mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes*) es una rara citopatía mitocondrial, cuyo fenotipo puede incluir migraña. Varias mutaciones puntuales en el mtDNA pueden causar este síndrome, siendo la más común la A3243G en el gen que codifica el tRNA mitocondrial de la leucina (Goto Y, 1990).

Estudios posteriores han intentado buscar en formas especiales de migraña (con patrón de herencia materna, migraña con infarto, migraña hemipléjica no familiar) esta u otras mutaciones puntuales y deleciones del mtDNA prevalentes, sin encontrar asociación alguna (Haan J, 1999). A pesar de que en la muta-

ción 11084 A a G la subunidad ND4 del complejo I de la cadena respiratoria ha sido encontrada en el 26% de una población de migrañosos japoneses (Shimomura T, 1995), no ha sido encontrada en ningún individuo danés, migrañoso o no (Russell MB, 1997). Por el contrario, un grupo australiano encontró un acúmulo de mutaciones mitocondriales menores (como las mutaciones secundarias de la neuropatía óptica hereditaria de Leber o LHON) en algunos pacientes jóvenes con infartos cerebrales o migraña con aura (Ojaimi J, 1998).

Otra entidad relacionada con la migraña se ha designado como CADASIL (*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*), donde la migraña con aura suele ser parte dominante del fenotipo. En este caso se ha hallado ligamiento con el locus 19q12 (Verin M, 1995; Dichgans M, 1996), en donde se halla el gen Notch3, que codifica un receptor transmembrana con importante función de transducción de señal durante el desarrollo embrionario y cuyas mutaciones causan la enfermedad (Joutel A, 1996).

El gen CACNA1A y la migraña hemipléjica familiar

A diferencia de la relación más o menos circunstancial entre determinados genes (o sus productos) y un fenotipo, como pueden sugerir los estudios de asociación y/o la similitud con otras enfermedades hereditarias, los análisis de ligamiento poseen una fuerza mucho mayor como instrumentos primeros en la búsqueda de los genes responsables de una enfermedad.

En 1993 se publicaron los primeros datos que ligaron una región de DNA en el cromosoma 19 al diagnóstico clínico de migraña hemipléjica familiar (MHF) en dos extensas

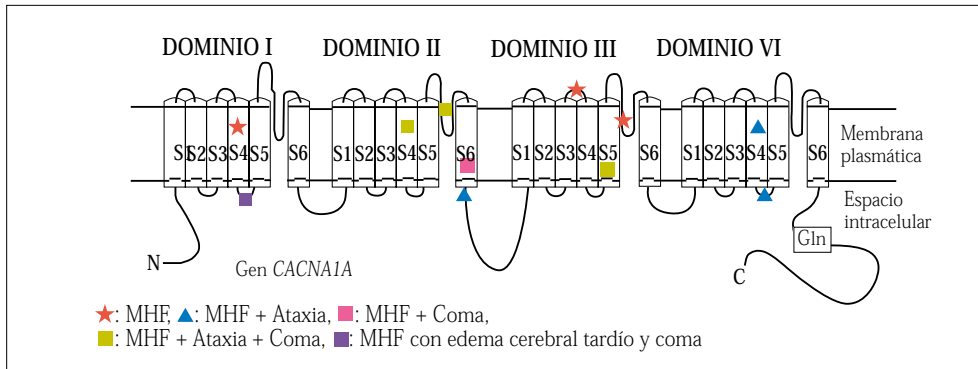


FIGURA 8. Mutaciones en el gen CACNA1A y fenotipos asociados a migraña hemipléjica familiar (MHF). La amplificación de una poliglutamina (Gln) en el extremo C-terminal da lugar a la ataxia espinocerebelosa tipo 6.

familias francesas (Joutel A, 1993). Esta rara enfermedad se caracteriza por episodios recurrentes de hemiparesia, que acontecen durante la fase de aura de la migraña. Puede acompañarse también de parestesias, hemianopsia, disfasia y grados variables de inestabilidad, confusión o coma. Un 20% de las familias afectadas también presentan signos de disfunción cerebelosa, como ataxia o nistagmus. El trastorno se transmite de forma autosómica dominante con alta penetrancia. Aproximadamente el 50% de las familias con MHF presentan ligamiento al locus situado en 19p13.1, indicando heterogeneidad genética, pero todas las familias con ataxia cerebelosa permanente muestran dicho ligamiento (Joutel A, 1994; Ophoff RA, 1994). En 1996 se demostró que algunas familias con MHF y con ataxia episódica tipo 2 presentaban mutaciones en el gen CACNA1A (antiguamente CACNA1A4) que codifica la subunidad alfa de un canal de calcio cerebro-específico de tipo P/Q y de apertura por voltaje, recientemente caracterizado, que se localiza en 19p13 (Ophoff RA, 1996). Tres estudios realizados por grupos independientes han intentado determinar si el ligamiento a 19p13 también afectaba a *pedigrees*

con migraña típica. En un primer estudio (Hovatta L, 1994) se excluyó el locus FHM en la migraña típica, usando análisis de ligamiento paramétrico a dos puntos y multipunto. Un segundo estudio, que utilizó análisis no paramétricos de pares de hermanos afectados, sí encontró ligamiento a 19p13 (May A, 1995). En el tercero, una de las 4 familias estudiadas mostró una significativa cosegregación y compartición de alelos para los marcadores situados en el interior del, o adyacentes al, locus MHF (Nyholt DR, 1998). La investigación de una repetición polimórfica del triplete (CAG) en el interior del gen CACNA1A mostró que ésta no era la causa de la migraña en dicha familia. Curiosamente, la ataxia espinocerebelosa tipo 6 (SCA 6) está causada por pequeñas expansiones de este mismo triplete, que originan tractos de poliglutamina en el extremo C-terminal intracelular de la proteína (Zhuchenko O, 1997) (Figura 8). Un estudio reciente sugiere de nuevo que los hermanos afectados de migraña de varios tipos comparten con frecuencia mayor de la esperable los alelos de marcadores flanqueantes del gen CACNA1A, aunque ello alcanza mayor significación en pares de hermanos con migraña

con aura (Terwindt GM, 2001). En cuanto a la correlación genotipo-fenotipo, existen mutaciones específicas de *CACNA1A* asociadas a migraña hemipléjica aislada y, a diferentes combinaciones de MHF, ataxia y coma (Figura 8), incluida una variante clínica de migraña con la asociación de edema cerebral de presentación tardía tras traumatismos mínimos y coma de evolución fatal (Ducros A, 2001; Kors EE, 2001).

Estas tres entidades alélicas, MHF (con sus variantes), ataxia episódica tipo 2 y SCA 6, se añaden a la lista creciente de trastornos paroxísticos neurológicos causados por anomalías heredadas de canales iónicos voltaje-dependientes, las denominadas "canalopatías".

Se han descrito además dos otros loci a los que se ha ligado el fenotipo MHF: en una familia de Wyoming con una forma leve de la enfermedad y sin afectación cerebelosa, se encontró ligamiento a 1q31, una región que contiene un gen candidato que codifica la subunidad alfa 1E de un canal de calcio neuronal (Gardner K, 1997). Otro locus, denominado FMH2, ha sido localizado en 1q21-23 en 3 familias

francesas con una forma pura de MHF de baja penetrancia, con presencia de portadores obligados asintomáticos, y que asocia crisis epilépticas durante el aura de la cefalea en algunos de los casos (Ducros A, 1997). También se confirmó ligamiento a dicho locus en una familia con MHF uno de cuyos componentes presentaba episodios recurrentes de coma en la infancia (Echenne B, 1999). En esta región también existe un gen candidato, *GIRK3*, que codifica un canal de potasio unido a proteína G que se expresa en el cerebro.

Al igual que ha ocurrido con formas inusuales de epilepsia hereditaria, la identificación del gen responsable de la MHF, una enfermedad poco frecuente, parece haber abierto una vía al conocimiento de la patogenia de las formas más comunes de migraña y a la búsqueda de nuevos genes candidatos. Sin embargo, no es improbable que las formas comunes de migraña resulten más bien de la suma de factores genéticos menores que, actuando en concierto y con la contribución de factores ambientales, condicionen una mayor susceptibilidad a desarrollar cefalea.

Resumen

Los estudios efectuados en nuestro entorno para la edad de 3 a 15 años han hallado una prevalencia de cefaleas entre el 37,9-46,3%. Las cifras de prevalencia para la migraña oscilan entre el 4,4% y el 11-1%, dependiendo dichos valores, sobre todo, de los criterios utilizados para el diagnóstico de migraña. En los últimos 20 años se ha multiplicado por 3 tanto la prevalencia de las cefaleas como de la migraña.

Las cefaleas se pueden clasificar de diversas formas. Desde un punto de vista práctico para el diagnóstico es interesante clasificarlas según la causa y el patrón temporal. En este sentido se clasifican en: cefaleas agudas, cefaleas agudas recurrentes y cefaleas subagudas o crónicas. La IHS propone una clasificación que, sin ser específica para niños, abarca prácticamente todas las cefaleas infantiles. Su diseño está más orientado a estudios epidemiológicos que a una práctica clínica cotidiana.

Al no existir ningún marcador biológico, el diagnóstico de migraña debe basarse en la presencia de determinados síntomas que son propios de tal proceso. Con el fin de clarificar los límites, han sido propuestos diversos grupos de criterios. La IHS propone unos criterios, que se ajustan poco a la realidad clínica de la migraña infantil, por este motivo prevé unas modificaciones aplicables a dicha migraña. En la práctica resulta más operativo recurrir a la experiencia del profesional que a la fría aplicación de criterios diagnósticos. Sin embargo, de cara a estudios sobre cefaleas, es necesario apoyar el diagnóstico en criterios consensuados.

Se revisa finalmente en este capítulo la genética de la migraña. En este caso, debe distinguirse entre la migraña sin aura y la migraña con aura. En ambos casos existen evidentes factores hereditarios. Para la migraña sin aura se acepta una notable influencia ambiental asociada a una predisposición genética. Para determinados síndromes migrañosos, como la migraña hemipléjica familiar, han sido identificados distintos locus específicos. Ello hace pensar que igualmente se identificarán nuevos genes relacionados con otros cuadros migrañosos, que siguen patrones hereditarios dominantes bastante definidos.

BIBLIOGRAFÍA

- Abu-Arafeh I, Russell G. Prevalence and clinical spectrum of childhood migraine. *Cephalalgia* 1994; 14: 208.
- Ad hoc Committee on Classification of Headache: Classification of headache. *JAMA* 1962; 179: 127-8.
- Allan W. The inheritance of migraine. *Ach Int Med* 1928; 42: 590-9.
- Arruda MA, Bordini CA, Ciciarelli MC, Speciali JG. Chronic headache in childhood: evaluation of the IHS criteria and a proposal for modification. *Cephalalgia* 2000; 21: 287-8.
- Artigas J, Grau R, Canosa P, Esclusa F. Prevalence and characteristics of infantile headache in a selected area. *Cephalalgia* 1997; 17: 293.

- Artigas J, Vaquerizo J, Candau R, Lorente I, Cardo E. Comparative study between the different migraine criteria. *Cephalalgia* 1999; 19: 439.
- Barea LM, Tannhauser M, Rotta NT. An epidemiologic study of headache among children and adolescents of southern Brazil. *Cephalalgia* 1996; 16: 545-9.
- Barlow CF. *Headaches and Migraine in Childhood*. Philadelphia: Lippincott, 1984.
- Bille B. Migraine in school children. *Acta Paediatr Scand* 1962; 51 (Supp 136): 3-151.
- Buchwalder A, Welch SK, Peroutka SJ. Exclusion of 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptor genes as candidate genes for migraine. *Headache* 1996; 36: 254-8.
- Burnet PW, Harrison PJ, Goodwin GM, et al. Allelic variation in the serotonin 5-HT_{2C} receptor gene and migraine. *Neuroreport* 1997; 18: 2651-3.
- Burton LJ, Quinn B, Pratt-Cheney JL, Pourani M. Headache etiology in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care* 1997; 13: 1-4.
- Congdon PJ, Forsythe WI. Migraine in childhood: a study of 300 children. *Dev Med Child Neurol* 1979; 21: 209-16.
- D'Amico D, Leone M, Macchiardi F, et al. Genetic transmission of migraine without aura: A study of 68 families. *Ital J Neurol Sci* 1991; 12: 581.
- Dalgaard-Nielsen T. Migraine and heredity. *Acta Neurol Scand* 1965; 41: 287-9.
- Del Zompo M, Cherchi A, Palmas MA, et al. Association between dopamine receptor genes and migraine without aura in a sardinian sample. *Neurology* 1998; 51: 781-6.
- Deubner DC. An epidemiologic study of migraine and headache in 10-20 year olds. *Headache* 1977; 17: 173-80.
- Dichgans M, Mayer M, Muller-Myshok 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.
- Dobkin BH. Migraine and meningitis. *Arch Neurol* 1981; 38:69.
- Ducros A, Denier C, Joutel A, Cecillon M, Lescoat C, Vahedi K, Darcel F, Vicaud E, Bousser MG, Tournier-Lasserre E. 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: 885-90.
- Ebersberger A, Averbeck B, Messlinger K, Reeh PW. Release of substance P, calcitonin gene-related peptide and prostaglandin E₂ from rat dura mater encephali following electrical and chemical stimulation in vitro. *Neuroscience* 1999; 89: 901-7.
- Echenne B, Ducros A, Rivier F, Joutel A, Humbert-claude V, Roubertie A, Azais M, Bousser MG, Tournier-Lasserre E. Recurrent episodes of coma: an unusual phenotype of familial hemiplegic migraine with linkage to chromosome 1. *Neuropediatrics* 1999; 30: 214-7.
- Gallai V, Sarchielli P, Carboni F, Benedetti P, Mastrotaolo C, Puca F. Applicability of the 1988 IHS criteria to headache patients under the age of 18 years attending 21 Italian headache clinics. *Headache* 1995; 35: 146-53.
- Garaizar C, Sousa MT, Lambarri I, Martín MA, Prats JM. Los datos clínicos de la demanda asistencial en la consulta neurológica. *Rev Neurol* 1997; 25: 187-93.
- Gardner K, Barmada M, Ptacek LJ, Hoffman EP. A new locus for hemiplegic migraine maps to chromosome 1q31. *Neurology* 1997; 49: 1231-38.
- Gherpelli JL, Nagae Poetscher LM, Souza AM, Bosse EM, Rabello GD, Diament A, et al. Migraine in childhood and adolescence. A critical study of the diagnostic criteria and of the influence of age on clinical findings. *Cephalalgia* 1998; 18: 333-41.
- Goodell H, Lewontin R, Wolff HG. Familial occurrence of migraine headache. *Arch Neurol Psychiatry* 1954; 72: 325.
- Goto Y, Nonaka I, Horai S. A mutation in the tRNA[Leu(UUR)] gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 1990; 348: 651-5.
- Griffiths LR, Nyholt DR, Curtain RP, Goadsby PJ, Brimage PJ. Migraine association and linkage studies of an endothelial nitric oxide synthase (NOS3) gene polymorphism. *Neurology* 1997; 49: 614-7.

- Haan J, Terwindt GM, Maassen JA, et al. Search for mitochondrial DNA mutations in migraine subgroups. *Cephalalgia* 1999; 19: 20-2.
- Hämäläinen ML, Hoppu K, Santavuori PR. Effect of age on the fulfilment of IHS criteria for migraine in children at a headache clinic. *Cephalalgia* 1995; 15: 404-10.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8 (sup 7): 1-96.
- Hernández-Latorre MA, Macaya-Ruiz A, Roig-Quilis M. Características clínicas de la migraña en la edad pediátrica. *Rev Neurología* 2001; 33: 708-15.
- Hockaday JM. Definitions, clinical features, and diagnosis of childhood migraine. En Hockaday JM, ed. *Migraine in Childhood*. London: Butterworths, 1988. p. 5-24.
- Hovatta L, Kallela M, Farkkila M, Peltonen L. Familial migraine: exclusion of the susceptibility gene from the reported locus of familial hemiplegic migraine in 19p. *Genomics* 1994; 23: 707-9
- Jan M, Camfield PR, Gordon K, Camfield CS. Vomiting after mild head injury is related to migraine. *J Pediatr* 1977; 130: 134-7.
- Joutel A, Bousser MG, Bioussé V et al. A gene for familial hemiplegic migraine maps to chromosome 19. *Nat Genet* 1993; 5: 40-5.
- Joutel A, Corpechot C, Ducros A, Vahedi K, Chabriat H, Mouton P, Alamowitch S, et al. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature* 1996; 383: 707-10.
- Joutel A, Ducros A, Vahedi K, et al. Genetic heterogeneity of familial hemiplegic migraine. *Am J Hum Genet* 1994; 55: 1166-72.
- Kan L, Nagelberg J, Maytal J. Headaches in a Pediatric Emergency Department: Etiology, Imaging, and Treatment. *Headache* 2000; 40: 25-9.
- Kandt RS, Levine RM. Headache and acute illness in children. *J Child Neurol* 1987; 2: 22-7.
- Kors EE, Terwindt GM, Vermeulen FL, Fitzsimons RB, Jardine PE, Heywood P, Love S, van den Maagdenberg AM, Haan J, Frants RR, Ferrari MD. 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.
- Kurtz Z, Dilling D, Blau JN, Peckham C. Migraine in children: findings from the National Child Development Study. En Clifford Rose F, eds. *Progress in migraine research*, 2. London: Pitman Books, 1984. p. 9-17.
- Langeveld JH, Koot HM, Loonen MC, Hazebroek-Kampschreur AA, Passchier J. A quality of life instrument for adolescents with chronic headache. *Cephalalgia* 1996; 16: 137-214.
- Lea RA, Curtain RP, Shepherd AG, Brimage PJ, Griffiths LR. No evidence for involvement of the human inducible nitric oxide synthase (iNOS) gene in susceptibility to typical migraine. *Am J Med Genet* 2001; 105: 110-3.
- Lea RA, Dohy A, Jordan K, Quinlan S, Brimage PJ, Griffiths LR. Evidence for allelic association of the dopamine beta-hydroxylase gene (DBH) with susceptibility to typical migraine. *Neurogenetics* 2000; 3: 35-40.
- Lewis DW, Middlebrook MT, Mehallick L, Rauch TM, Deline C, Thomas EF. Pediatric headaches: What do the children want? *Headache* 1996; 36: 224-30.
- Lewis DW, Qureshi F. Acute Headache in Children and Adolescents Presenting to the Emergency Department. *Headache* 2000; 40: 200-3.
- Maassen-VanDenBrink A, Vergouwe MN, Ophoff RA, et al. 5-HT_{1B} receptor polymorphism and clinical response to sumatriptán. *Headache* 1998; 38: 288-91.
- Manzoni GC, Granella F, Malferrari G, Cavalieri R, Bizzi P, Ferrari AM. An epidemiological study of headache in children aged between 6 and 13 En Lanzi G, Balotin U, Cernibori, eds. *Headache in children and adolescents*. Amsterdam: Elsevier Science Publisher 1989. p. 185-8.
- May A, Ophoff RA, Terwindt GM, et al. Familial hemiplegic migraine locus on 19p13 is involved in the common forms of migraine with and without aura. *Hum Genet* 1995; 96: 604-8.
- Metsähonkala L, Sillanpää M. Migraine in children - an evaluation of IHS criteria. *Cephalalgia* 1994; 14: 285-90.

- Mortimer M J, Kay J, Jaron A. Epidemiology of headache and childhood migraine in an urban general practice using Ad Hoc Vahlquist and IHS criteria. *Dev Med Child Neurol* 1992; 34: 1095-101.
- Nyholt DR, Curtain RP, Gaffney PT, et al. Migraine association and linkage analyses of the human 5-HT_{2A} receptor gene. *Cephalalgia* 1996; 16: 463-7.
- Nyholt DR, Curtain RP, Griffiths LR. Familial typical migraine: significant linkage and localization of a gene to Xq24-28. *Hum Genet* 2000; 107: 18-23.
- Nyholt DR, Dawkins JL, Brimage PJ, et al. Evidence for an X-linked genetic component in familial typical migraine. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 459-63.
- Nyholt DR, Homs BSc, Lea RA, et al. Familial typical migraine. Linkage to chromosome 19p13 and evidence for genetic heterogeneity. *Neurology* 1998; 50: 1428-32.
- Ogilvie AD, Russell MB, Dall P, et al. Altered allelic distributions of the serotonin transporter gene in migraine without aura and migraine with aura. *Cephalalgia* 1998; 18: 23-6.
- Ojaimi J, Katsabanis S, Bower S, Quigley A, Byrne E. Mitochondrial DNA in stroke and migraine with aura. *Cerebrovasc Dis* 1998; 8: 102-6.
- Olesen J. Revisión of the International Headache Classification. An interim report. *Cephalalgia*, 2000; 21: 261.
- Ophoff RA, Terwindt G M, Vergouwe, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca(2+) channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996; 87: 543-52.
- Ophoff RA, van Eijk R, Sandkuijl LA, et al. Genetic heterogeneity of familial hemiplegic migraine. *Genomics* 1994; 22: 21-6.
- Palencia R, Sinovas MI. Prevalencia de migraña en una muestra de población escolar. *Rev Neurol* 1997; 25: 1879-82.
- Passchier J, Orlebeke JF. Headache and stress in schoolchildren: an epidemiological study. *Cephalalgia* 1985; 5: 167-176.
- Pendino AM. Epidemiological study of headache in childhood. *Cephalalgia* 1996; 16: 401.
- Peroutka SJ, Howell TA. The genetic analysis of migraine: Clinical Database Requirements. En: Rose F, Toward Migraine 2000. New York: Elsevier, 1996. p. 35.
- Peroutka SJ, Price SC, Wilthoit TL, Jones KW. Comorbid migraine with aura, anxiety and depression is associated with dopamine D2 receptor (DRD2) NcoI alleles. *Mol Med* 1998; 4: 14-21.
- Piattella L, Cardinali C, Tavoni M A, Papa O. Headache in school children: an epidemiological study (USL 12 Ancona). En Lanzi G, Balotin U, Cernibori, eds. *Headache in children and adolescents*. Amsterdam: Elsevier Science Publisher; 1989. p. 189-92.
- Prensky AL, Sommer D. Diagnosis and treatment of migraine in children. *Neurology* 1979; 29: 506-12.
- Raskin NH. Lumbar puncture headache: a review. *Headache* 1990; 30: 197-200.
- Rothner AD. Headaches in children: how to determine whether they are organic or functional. *Consultant* 1986; 26: 113-20.
- Rufo M, Rodríguez Collado C, Poyatos JL, Fernández López M, Bueno MG, García Soria E, et al. Forma de presentación de las cefaleas en la infancia. *Rev Neurol* 1996; 24: 268-72.
- Russell MB, Diamant M, Norby S. Genetic heterogeneity of migraine with and without aura in Danes cannot be explained by mutation in mtDNA nucleotide pair 11084. *Acta Neurol Scand* 1997; 96: 171-3.
- Russell MB, Iselius L, Olesen J. Inheritance of migraine investigated by complex segregation analysis. *Hum Genet* 1995; 96: 726-30.
- Russell MB, Iselius L, Olesen J. Migraine without aura and migraine with aura are inherited disorders. *Cephalalgia* 1996; 16: 305-9.
- Saraceni G, Armani S, Bottazzo S, Gesmundo S. Prevalence of migraine in 901 venetian school children between 6 and 13 years. En Lanzi G, Balotin U, Cernibori, eds. *Headache in children and adolescents*. Amsterdam: Elsevier Science Publisher, 1989. p. 181-4.
- Seshia SS, Wolstein JR, Adams C, Booth FA, Regin JD. International Headache Society criteria and childhood headache. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36: 419-8.
- Shimomura T, Kitano A, Marukawa H, Takahashi K. Mutation in platelet mitochondrial gene in patients with migraine. *Cephalalgia* 1995; 15 (suppl 14): 10.

- Sillanpää M, Piekkala P, Kero P. Prevalence of headache at preschool age in an unselected child population. *Cephalalgia* 1991; 11: 239-42.
- Sillanpää M, Anttila P. Increasing prevalence of headache in 7-year-old schoolchildren. *Headache* 1996; 36: 466-70.
- Sillanpää M. Prevalence of migraine and other headaches in Finnish children starting school. *Headache* 1976; 15: 288-90.
- Terwindt GM, Ophoff RA, van Eijk R, Vergouwe MN, Haan J, Frants RR, Sandkuijl LA, Ferrari MD; Dutch Migraine Genetics Research Group. Involvement of the CACNA1A gene containing region on 19p13 in migraine with and without aura. *Neurology* 2001; 56: 1028-32.
- Ulrich V, Gervil M, Kyvik KO, Olesen J, Russell MB. Evidence of a genetic factor in migraine with aura: a population-based Danish twin study. *Ann Neurol* 1999; 45: 242-6.
- Vahlquist B. Migraine in children. *Int Arch Allergy* 1955; 7: 348-55.
- Vahlquist B. Some experiences from psychiatric work in a pediatric unit with children suffering from psychosomatic disease. *Acta Paediatr* 1951; Suppl. 83: 48.
- Verin M, Rolland Y, Landgraf F, et al. New phenotype of the cerebral autosomal dominant arteriopathy mapped to chromosome 19: migraine as the prominent clinical feature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 579-85.
- Weis HD, Stern BJ, Goldberg J. Post-traumatic migraine: Chronic migraine precipitated by minor head or neck trauma. *Headache* 1991; 31: 451-6.
- Winner P, Martínez W, Mate L, Bello L. Classification of Pediatric Migraine: Proposed Revisions to the IHS Criteria. *Headache* 1995; 35: 407-10.
- Winner P, Wasiewski W, Gladstein J, Linder S. Multicenter prospective evaluation of proposed pediatric migraine revisions to the IHS criteria. *Headache* 1997; 37: 545-8.
- Wöber-Bingöl C, Wöber C, Karwautz A, Vesely C, Wagner-Ennsgraber C, Amminger GP, et al. Diagnosis of headache in childhood and adolescence: a study in 437 patients. *Cephalalgia* 1995; 15: 13-21.
- Zhuchenko O, Bayley J, Bonnen P, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA 6) associated with small polyglutamine expansions in the alpha (1A)-voltage-dependent calcium channel. *Nat Genet* 1997; 15: 62-9.