



La genética de la migraña: se ha escrito el prólogo

J. Pardo y M. Noya

Servicio de Neurología. Hospital General de Galicia. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. Universidad de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela.

Palabras clave: Acetazolamida; Ataxia cerebelosa; Cromosoma X; Cromosomas humanos del par 13; Cromosomas humanos del par 19; Enfermedades hereditarias; Gemelos monocigóticos; Genética; Hemiplejía; Marcadores genéticos; Migraña; Neuroimagen; Prevención primaria

La nueva era de la genética de la migraña comienza en 1993, con el hallazgo de un locus para la migraña hemipléjica familiar en el brazo corto del cromosoma 19¹, dos siglos después de que Tissot considerase por primera vez a la migraña como una enfermedad hereditaria debido a su elevada agregación familiar. Estudios posteriores confirmaron el ligamiento de la migraña hemipléjica familiar con este locus, aunque se encontró heterogeneidad genética, ya que sólo el 50% de las familias presentaban ligamiento.

La migraña hemipléjica familiar (MHF) es una forma rara de migraña, de herencia autosómica dominante, caracterizada por episodios recurrentes de hemiparesia o hemiplejía durante el aura de la crisis migrañosa; también pueden existir parestesias o hemianestesia, alteraciones de los campos visuales, disfasia y diversos grados de alteración del nivel de conciencia. Los síntomas neurológicos focales suelen durar de 30 a 60 minutos y habitualmente preceden a una cefalea hemicraneal pulsátil. Los pacientes permanecen asintomáticos entre las crisis, aunque se ha descrito la existencia de signos cerebelosos persistentes (nistagmos y ataxia) y atrofia de vermis cerebeloso en las pruebas de neuroimagen^{2, 3}. Estos últimos hallazgos también se han descrito en pacientes con ataxia cerebelosa paroxística hereditaria, actualmente denominada como ataxia episódica tipo 2 (AE-2), que cursa con ataques recurrentes de inestabilidad, incoordinación de extremidades y disartria. Pueden asociarse vértigo, náuseas y alteraciones visuales (diplopía, oscilopsia). Los ataques duran minutos-horas y suelen comenzar en la infancia. De forma característica, la mayoría de pacientes responde al tratamiento preventivo con acetazolamida oral. La presencia de signos cerebelosos persistentes en algunos pacientes con MHF y AE-2 ha llevado a Vahedi et al⁴ a la hipótesis de que ambas entidades pudieran ser enfermedades alélicas. Tras analizar una familia francesa con ataxia epi-

sódica tipo 2, encontraron ligamiento con el locus 19p13, el mismo locus hallado previamente para la migraña hemipléjica familiar.

La culminación de estos estudios de ligamiento en el locus 19p13 surgió con el hallazgo de Ophoff et al⁵ de mutaciones puntuales en el gen de la subunidad alfa-1 de los canales del calcio, denominado CACNL1A4, en pacientes con migraña hemipléjica familiar y ataxia episódica tipo 2. La implicación de este gen en la migraña hemipléjica familiar ha revolucionado el enfoque etiopatogénico y nosológico de esta entidad, situándola dentro del grupo de las enfermedades de los canales iónicos.

Los canales del calcio son complejos multiméricos formados por 2 subunidades alfa (alfa-1 y alfa-2), una subunidad delta y una subunidad beta. La subunidad alfa es funcionalmente la más importante y actúa como un sensor de voltaje, además de formar el poro iónico. En la migraña hemipléjica familiar se encontraron 4 mutaciones diferentes de tipo *missense* (de sentido incorrecto) en 5 familias no relacionadas. Una misma mutación (I1811L) estaba presente en dos familias diferentes, de las cuales sólo una tenía varios miembros con signos de atrofia cerebelosa, por lo que deben existir otros factores genéticos en la producción de esta variabilidad fenotípica. En la ataxia episódica tipo 2 se hallaron 2 mutaciones distintas en dos familias que, a diferencia de las encontradas en la migraña hemipléjica familiar, afectan al marco de lectura en diferentes lugares del gen CACNL1A4. En el congreso del pasado junio de la International Headache Society, un grupo norteamericano, liderado por K. Gardner, comunicó la identificación de un nuevo locus para la MHF, en una estirpe no ligada al cromosoma 19. Este locus está localizado en el cromosoma 1 (1q31), donde se encuentra el gen de otro canal de calcio neuronal.

Las enfermedades de los canales iónicos constituyen un grupo creciente de procesos debidos a la alteración de los canales del sodio (parálisis periódica hiperpotasémica, paramiotonía congénita y miotonía fluctuante), del calcio (parálisis periódica hipopotasémica), del cloro (miotonía congénita) y del potasio (ataxia episódica con mioquimia). La inclusión de la migraña hemipléjica familiar en este grupo no es sorprendente desde el punto de vista clínico si tenemos en cuenta

Correspondencia y solicitud de separatas: Dr. Julio Pardo Fernández. Servicio de Neurología. Hospital General de Galicia. C/ Galeras s/n. 15705 Santiago de Compostela.

Recibido el 17-6-97.

Aceptado para su publicación el 19-6-97.

que todas cursan con síntomas episódicos como debilidad, miotonía o ataxia. La otra característica de estas entidades es la respuesta favorable al tratamiento con acetazolamida oral. En el caso de la MHF ya se conoce la existencia de una familia con dos miembros afectados que respondieron de forma espectacular al tratamiento preventivo con acetazolamida⁶. Sin embargo, ambos pacientes (madre e hijo) presentaban signos cerebelosos persistentes y datos de atrofia cerebelosa en la resonancia magnética, por lo que creemos necesaria la realización de ensayos terapéuticos controlados en pacientes con migraña hemipléjica familiar, diferenciando entre la existencia o no de signos cerebelosos asociados.

El hallazgo de mutaciones puntuales en el gen CACNL1A4 en pacientes con migraña hemipléjica familiar hace que éste sea un buen gen candidato para otras formas raras de migraña, como la hemiplejía alternante de la infancia. Sin embargo, la extrapolación de los hallazgos genéticos de la migraña hemipléjica familiar a las formas frecuentes de migraña (sin aura y con aura típica) ha de ser cautelosa.

Las formas frecuentes de migraña son, desde el punto de vista genético, enfermedades complejas, con una elevada prevalencia en la población general y un modo de herencia todavía controvertido, en las que concurren factores ambientales y genéticos, siendo estos últimos probablemente poligénicos, debidos a la interacción de múltiples genes. Los estudios familiares han demostrado la existencia de una elevada agregación familiar (los pacientes con migraña tienen unas seis veces más antecedentes de migraña que la población general). Los estudios en gemelos muestran una mayor concordancia en gemelos monocigotos (50%) con respecto a los dicigotos (14%), aunque en ninguna serie amplia se evidencia una concordancia del 100%, por lo que no debe existir un único factor genético. Los estudios de asociación con marcadores genéticos no encontraron relación con el sistema HLA (ubicado en el brazo corto del cromosoma 6), y en el único trabajo realizado hasta la fecha con múltiples marcadores genéticos hemos encontrado asociación de la migraña con las proteínas GC (cromosoma 4) y la este-

rasa D (cromosoma 13). Nuestros hallazgos apuntan hacia la existencia de factores genético-moleculares para la migraña en esas regiones cromosómicas, que deberán confirmarse con estudios de ligamiento realizados en familias⁷. Los escasos estudios de ligamiento realizados en estas formas frecuentes de migraña excluyeron la participación del locus de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A} (cromosoma 13) y 5-HT_{2C} (cromosoma X). Los trabajos sobre el posible ligamiento con el locus 19p13 son todavía contradictorios, por lo que serán necesarios estudios de mutaciones puntuales en el gen de la subunidad alfa-1 de los canales del calcio para establecer su posible implicación en estas formas de migraña.

El descubrimiento del primer gen para la migraña hemipléjica familiar representa un hito en la historia de la genética de la migraña. Sin embargo, sería deseable una mayor atención a la genética molecular de las formas frecuentes de migraña, que sin duda abrirá también nuevas luces sobre la etiopatogenia de esta entidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Joutel A, Bousser MG, Biouesse V, Labange P, Chabriat H, Ribbio A et al. A gene for familial hemiplegic migraine maps to chromosome 19. *Nature Genet* 1993; 5: 40-45.
2. Codina A, Acarín PN, Miquel F, Noguera M. Migraine hémiplegique familiare associée à un nystagmus. *Rev Neurol* 1971; 124: 526-530.
3. Elliot MA, Peroutka SJ, Welch S, May EF. Familial hemiplegic migraine, nystagmus, and cerebellar atrophy. *Ann Neurol* 1996; 39: 100-106.
4. Vahedi K, Joutel A, Van Bogaert P, Ducros A, Maciasek J, Bach JF et al. A gene for hereditary paroxysmal cerebellar ataxia maps to chromosome 19p. *Ann Neurol* 1995; 37: 289-293.
5. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, Urban C, Van Eijk R, Hran J et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996; 87: 543-552.
6. Athwal BS, Lennox GG. Acetazolamide responsiveness in familial hemiplegic migraine. *Ann Neurol* 1996; 40: 820-821.
7. Pardo J, Carracedo A, Muñoz I, Castillo J, Lema M, Noya M. Genetic markers: association study in migraine. *Cephalalgia* 1995; 15: 200-204.