

¿Existe relación entre las lesiones de la sustancia blanca asociadas a migraña y el foramen oval permeable? Análisis de una serie de pacientes con migraña crónica

Davinia Larrosa-Campo, Ángela Meilán-Martínez, César Ramón-Carbajo, Elena Santamarta-Liébana, Antonio Saiz-Ayala, Pablo Martínez-Cambor, Eva Cernuda-Morollón, Julio Pascual

Geisel School of Medicine at Dartmouth; Hanover, NH, Estados Unidos (P. Martínez-Cambor); Universidad Autónoma de Chile; Santiago, Chile (P. Martínez-Cambor). Servicio de Neurología (D. Larrosa-Campo, C. Ramón-Carbajo, E. Cernuda-Morollón, J. Pascual); Servicio de Radiología (A. Meilán-Martínez, E. Santamarta-Liébana, A. Saiz-Ayala); Hospital Universitario Central de Asturias; IISPA; Oviedo, Asturias, España. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla; IDIVAL; Santander, Cantabria, España (J. Pascual).

Correspondencia:

Dra. Davinia Larrosa Campo. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Central de Asturias. Avda. Roma, s/n. E-33011 Oviedo (Asturias).

E-mail:

davinialc@gmail.com

Financiación:

Proyecto PI14/00020 del Instituto de Salud Carlos III. Plan Nacional I+D+i, Fondos Feder, Ministerio de Economía.

Aceptado tras revisión externa: 08.04.20.

Cómo citar este artículo:

Larrosa-Campo D, Meilán-Martínez A, Ramón-Carbajo C, Santamarta-Liébana E, Saiz-Ayala A, Martínez-Cambor P, et al. ¿Existe relación entre las lesiones de la sustancia blanca asociadas a migraña y el foramen oval permeable? Análisis de una serie de pacientes con migraña crónica. *Rev Neurol* 2020; 70: 372-8. doi: 10.33588/rn.7010.2019435.

© 2020 Revista de Neurología

Introducción. Las lesiones de la sustancia blanca son más prevalentes en los pacientes migrañosos que en la población general, especialmente en los que tienen una alta frecuencia de ataques. El foramen oval permeable se ha descrito como posible nexo de unión entre la migraña y las lesiones de la sustancia blanca.

Objetivo. Determinar la existencia de una posible relación entre el foramen oval permeable y las lesiones de la sustancia blanca en una serie de pacientes con migraña crónica.

Pacientes y métodos. Estudio observacional, unicéntrico, de casos y controles. Se seleccionó a 89 mujeres con migraña crónica. La persistencia y las características del foramen oval permeable se evaluaron mediante un estudio Doppler transcraneal. El foramen oval permeable se clasificó como pequeño, moderado o masivo. Se consideraron permanentes los detectados en reposo, y latentes, el resto. El protocolo de resonancia magnética incluyó imágenes sagitales potenciadas en T₁, axiales potenciadas en FLAIR-T₂ y secuencia combinada de densidad protónica y T₂-FSE. Las lesiones de la sustancia blanca se clasificaron como profundas, periventriculares o ambas.

Resultados. La prevalencia de foramen oval permeable (53,6% frente a 48,5%; $p = 0,80$) y la proporción de foramen oval permeable masivo y permanente fueron similares entre los pacientes con y sin lesiones de la sustancia blanca. Tampoco se encontraron diferencias en la prevalencia (55,6% frente a 52,6%; $p = 1,00$) o las características del foramen oval permeable en función de la distribución de las lesiones de la sustancia blanca.

Conclusión. Los resultados no sugieren la intervención del foramen oval permeable en la fisiopatología de las lesiones de la sustancia blanca observadas en pacientes migrañosos.

Palabras clave. Ecografía Doppler transcraneal. Embolismo paradójico. Foramen oval permeable. Lesiones de la sustancia blanca. Migraña. Resonancia magnética.

Introducción

La prevalencia de lesiones de la sustancia blanca entre los pacientes migrañosos se ha descrito entre el 4% y el 75% según las distintas series [1]. Los resultados de distintos metaanálisis establecen un mayor riesgo de padecer estas lesiones en pacientes migrañosos respecto a la población general, y es más significativo en mujeres y en pacientes migrañosos con aura y elevada frecuencia de ataques [2-4]. Tradicionalmente, estas lesiones se han interpretado como un marcador de daño microvascular [5], aunque no se conoce con certeza su naturaleza ni sus causas [1].

Numerosos autores proponen la persistencia de foramen oval permeable como mecanismo fisiopatológico de la migraña y mediador del aumento del riesgo vascular asociado a esta entidad [6-9]. La reducción del número de días y ataques de migraña

tras el cierre del foramen oval permeable, descrita por numerosos autores (incluyendo un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados [10]), apoya esta hipótesis. Determinadas características del foramen oval permeable, como un mayor tamaño o su detección en reposo, se correlacionan con un mayor riesgo de embolia paradójica [11,12]. Sin embargo, hasta la fecha no se han identificado datos concluyentes que demuestren la existencia de una asociación entre la persistencia de foramen oval permeable y el hallazgo de lesiones de la sustancia blanca en los estudios de resonancia magnética de pacientes migrañosos [13-19].

El objetivo de este estudio es analizar la existencia de una posible asociación entre la persistencia y las características del foramen oval permeable con la presencia y la localización de lesiones de la sustancia blanca en los estudios de resonancia magnética en una serie de pacientes con migraña crónica.

Pacientes y métodos

Diseño y población del estudio

Se trata de un estudio unicéntrico, observacional, de casos y controles. Se incluyó a mujeres mayores de 16 años con criterios de migraña crónica durante al menos seis meses, según los criterios diagnósticos de la Clasificación de la Sociedad Internacional de Cefaleas, tercera edición, beta [20], atendidas en nuestra consulta monográfica de cefaleas. Las pacientes se clasificaron con migraña con aura en función de la presencia de síntomas sugestivos de aura en algún momento de su historia clínica, independientemente de la presencia de episodios recientes de aura. Se consideraron como criterios de exclusión el embarazo y antecedentes de enfermedad cerebrovascular, patología arterial (intra o extracraneal), cardiopatía (incluyendo arritmias embolígenas), enfermedad respiratoria sugestiva de *shunt* pulmonar subyacente u otras comorbilidades relevantes. No se consideraron como criterios de exclusión la presencia de factores de riesgo vascular habituales ni otras comorbilidades frecuentes entre la población migrañosa, como ansiedad, depresión o fibromialgia. El estudio fue aprobado por el comité de ética de nuestro centro (n.º de proyecto 51/14), y todas las participantes firmaron el consentimiento informado.

Detección del foramen oval permeable

En todas las pacientes, la determinación del foramen oval permeable se llevó a cabo mediante estudio Doppler transcraneal realizado, de manera ciega, por un único explorador (D.L.C.) con experiencia en la realización de estudios ecográficos. El estudio se efectuó mediante la monitorización, vía transtemporal, de la arteria cerebral media, con una sonda de 2,5 MHz. Para la obtención del contraste se introdujeron en una jeringa 1 mL de aire y 9 mL de suero salino isotónico estéril, el contenido se mezcló enérgicamente pasando entre dos jeringas de 10 mL conectadas por una llave de tres pasos, e inmediatamente después se inyectó en la vena antecubital a modo de bolo de microburbujas. El estudio se realizó un mínimo de dos ocasiones en reposo y dos ocasiones tras una maniobra de Valsalva, mantenida durante al menos cinco segundos antes y después de la inyección del contraste. Según su tamaño, el foramen oval permeable se clasificó como: pequeño (1-10 microburbujas), moderado (10-25 microburbujas) y masivo (> 25 microburbujas con patrón en ducha o cortina). Los forámenes

ovales permeables identificables en reposo se consideraron permanentes, mientras que los detectables únicamente con maniobra de Valsalva se clasificaron como latentes.

Protocolo de resonancia magnética cerebral

Los estudios de resonancia magnética se realizaron de manera prospectiva en un único equipo de 1,5 T usando una antena específica de cráneo y siguiendo de manera estricta el protocolo descrito en el estudio CAMERA [3,21]. A todos los pacientes se les realizó un estudio del parénquima encefálico mediante la adquisición de 40 cortes axiales de 3 mm de espesor desde la base del cráneo hasta el vértex (campo de visión, 24 cm; matriz, 256 × 192) en secuencias FLAIR (TR/TE/TI/NEX, 8000/120/2000/1) y DP/T₂ (TR/TE/NEX/*echo-train length*, 2.100/12,5-76/2/6). Adicionalmente, y como parte del protocolo habitual para el estudio del parénquima encefálico, se incluyeron 20 imágenes de todo el cráneo en el plano sagital potenciadas en *fast* T₁ FLAIR (TR/TE/TI/NEX, 1800/7,7/750/2), de 5 mm de espesor cada una. Los estudios de resonancia magnética fueron evaluados de manera ciega e independiente por dos neurorradiólogos (A.M.M. y E.S.L.) y los resultados se recogieron en un formulario con escalas estandarizadas. La evaluación y la clasificación de las lesiones de la sustancia blanca se basaron en los hallazgos observados en las secuencias FLAIR y DP/T₂. Se definieron las lesiones de la sustancia blanca como las hiperintensas en todas las secuencias FLAIR y DP/T₂, considerando como presencia de lesiones de la sustancia blanca la identificación de una o más de estas lesiones. Las lesiones de la sustancia blanca situadas a una distancia de los ventrículos inferior a 10 mm se consideraron como periventriculares, y las situadas a una distancia superior a 10 mm, como profundas. Las periventriculares se clasificaron, en función de su situación, como adyacentes al asta frontal, adyacentes al asta posterior o localizadas en las bandas. Se recogieron, además, el territorio arterial (anterior frente a posterior) y el lóbulo cerebral afectado.

Análisis estadístico

La edad (años) se describe mediante media ± desviación estándar y límites (valores máximos y mínimos). Debido a la distribución normal de la variable edad, utilizamos el test robusto de Welch para su comparación entre los que tenían lesiones de la sustancia blanca y los que no. El resto de las variables se describen mediante sus frecuencias relativas y absolu-

Tabla I. Descripción de las principales variables demográficas.

	Todas (<i>n</i> = 89)	Con lesiones de la sustancia blanca (<i>n</i> = 33)	Sin lesiones de la sustancia blanca (<i>n</i> = 56)	<i>p</i>
Edad (años) ^a	42,7 ± 11,8	35,6 ± 11,9	46,8 ± 9,7	< 0,001
Hipertensión	10 (11,2%)	2 (6,1%)	8 (14,3%)	0,40
Dislipidemia	17 (19,1%)	6 (18,2%)	11 (19,6%)	1,00
Diabetes	3 (3,4%)	1 (3%)	2 (3,6%)	1,00
Tabaquismo	11 (12,4%)	2 (6,1%)	9 (16,1%)	0,29
Abuso de analgésicos	30 (33,7%)	10 (30,3%)	20 (35,7%)	0,77
AINE	64 (71,9%)	25 (75,8%)	39 (69,6%)	0,70
Triptanes	61 (68,5%)	20 (60,6%)	41 (73,2%)	0,31
Opioides	10 (11,2%)	4 (12,1%)	6 (10,7%)	1,00
Betabloqueantes	24 (27%)	8 (24,2%)	16 (28,6%)	0,84
Amitriptilina	24 (27%)	10 (30,3%)	14 (25%)	0,76
IAC	54 (64%)	23 (69,7%)	34 (60,7%)	0,53
Ácido valproico	5 (5,6%)	2 (6,1%)	3 (5,4%)	1,00
IECA	14 (15,7%)	3 (9,1%)	11 (19,6%)	0,17
ISRS	10 (11,2%)	2 (6,1%)	8 (14,3%)	0,40
Aura	45 (50,6%)	17 (51,5%)	28 (50%)	1,00

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; IAC: inhibidores de la anhidrasa carbónica; IECA: inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina.
^a Media ± desviación estándar.

tas. La igualdad entre proporciones se verificó mediante test exacto. El test exacto de chi cuadrado se empleó para comprobar la independencia entre grupos en los pacientes con foramen oval permeable. Para comparar la prevalencia de foramen oval permeable entre pacientes con y sin lesiones de la sustancia blanca, se describen los intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Se consideraron como estadísticamente significativos valores de $p < 0,05$. Los datos se analizaron con el programa gratuito Rx64.3.1.1.

Resultados

Se incluyó a un total de 89 mujeres con criterios de migraña crónica con edades comprendidas entre 16

y 68 años (media: 42,7 ± 11,9 años) y una duración de la migraña crónica entre 0,5 y 38 años (media: 9,9 años). Un total de 45 mujeres (50,6%) tenía historia de migraña con aura típica. Del total de la muestra, 30 pacientes (33,7%) tenían al menos un factor de riesgo cardiovascular, e, igualmente, 30 mujeres (33,7%) cumplían criterios de cefalea por abuso de analgésicos. Todas las pacientes incluidas tomaban antiinflamatorios no esteroideos ($n = 64$; 71,9%) o triptanes ($n = 61$; 68,5%) como tratamiento sintomático habitual, mientras que 10 pacientes (11,2%) consumían opiáceos de manera ocasional. Las pacientes también recibían tratamiento preventivo con distintos fármacos, y el topiramato ($n = 54$; 60,7%), los betabloqueantes ($n = 24$; 27%) y la amitriptilina ($n = 24$; 27%) eran los más frecuentes.

La presencia de al menos una lesión de la sustancia blanca se identificó en 56 pacientes (62,9%), mientras que en 33 (37,1%) no se identificó lesión alguna. Del total de pacientes con lesiones de la sustancia blanca, 36 (64,2%) presentaron exclusivamente lesiones profundas, 19 pacientes (33,9%) presentaban lesiones localizadas en el territorio periventricular y profundo, y tan sólo una paciente mostraba únicamente lesiones periventriculares. Las lesiones de la sustancia blanca se localizaron mayoritariamente en el territorio anterior, con clara predilección por los lóbulos frontales. Con la excepción de la edad, significativamente más elevada entre las migrañosas con lesiones de la sustancia blanca (46,8 ± 9,7 años; rango: 19-68 años) que entre las pacientes sin lesiones de la sustancia blanca (35,6 ± 11,9 años; rango: 16-57 años; $p < 0,001$), no se identificaron otras diferencias entre las pacientes con y sin lesiones de la sustancia blanca en el resto de las variables recogidas. Las demás variables, incluyendo los factores de riesgo vascular, la presencia de aura y los tratamientos, se describen en la tabla I.

La prevalencia de foramen oval permeable fue similar entre las pacientes con y sin lesiones de la sustancia blanca. Entre las pacientes con lesiones de la sustancia blanca se identificó la presencia de foramen oval permeable en 30 casos (53,6%; IC 95%: 39,9-66,8%), mientras que se identificó en 16 casos (48,5%; IC 95%: 31,2-66,1%) entre las pacientes sin lesiones de la sustancia blanca ($p = 0,80$). No se encontraron diferencias relativas al tamaño o a la fisiopatología del foramen oval permeable asociadas a la presencia de lesiones de la sustancia blanca. La proporción de pacientes con foramen oval permeable masivo en las que presentaban lesiones de la sustancia blanca ($n = 13$; 23,2%) y las que no lo hacían ($n = 4$; 12,1%) no mostró diferencias significa-

tivas ($p = 0,31$). La comparación de la proporción de pacientes con foramen oval permeable permanente en las pacientes con lesiones ($n = 13$; 23,2%) y sin lesiones de la sustancia blanca ($n = 6$; 18,2%) no objetivó diferencias entre ambos grupos ($p = 0,77$) (Tabla II). El análisis de estos resultados en función de la presencia de aura tampoco mostró diferencias entre las pacientes con y sin lesiones de la sustancia blanca (datos no mostrados).

La prevalencia de foramen oval permeable en las mujeres con migraña crónica fue similar entre las pacientes con lesiones de la sustancia blanca periventriculares y profundas, y las pacientes con lesiones profundas. Se identificó la persistencia de foramen oval permeable en 20 (55,6%) de las pacientes con lesiones profundas y en 10 (52,6%) de las pacientes con lesiones periventriculares y profundas ($p = 1,00$). El tamaño del foramen oval permeable no varió en función de la localización de las lesiones de la sustancia blanca, y la prevalencia de foramen oval permeable masivo fue de ocho pacientes (22,2%) entre las que tenían lesiones profundas y de cinco pacientes (26,3%) entre las que tenían lesiones periventriculares y profundas ($p = 0,99$). Finalmente, tampoco se identificaron diferencias relativas a la fisiopatología del foramen oval permeable asociadas a la localización de las lesiones de la sustancia blanca, y se objetivó foramen oval permeable permanente en siete (36,8%) de las pacientes con lesiones periventriculares y profundas y en seis (16,7%) de las pacientes con lesiones de la sustancia blanca profundas ($p = 0,18$) (Tabla III).

Discusión

Los resultados de este estudio muestran una elevada prevalencia de foramen oval permeable y lesiones de la sustancia blanca en nuestra serie de mujeres con migraña crónica, todo ello en similitud con descripciones previas [5,22-24]. En esta muestra no se identifica una asociación significativa entre la persistencia de foramen oval permeable y lesiones de la sustancia blanca. Aún más, no se demuestran diferencias en la prevalencia o características del foramen oval permeable en función de la presencia de lesiones de la sustancia blanca o su localización. Tomados en su conjunto, los resultados no sugieren un papel del foramen oval permeable en la fisiopatología de las lesiones de la sustancia blanca asociadas a la migraña.

En la actualidad, la migraña se considera un factor independiente de riesgo vascular. Esto se traduce en un aumento del riesgo de ictus isquémicos y

Tabla II. Prevalencia y características del foramen oval permeable en la migraña crónica con y sin lesiones de la sustancia blanca.

	Con lesiones de la sustancia blanca ($n = 56$)	Sin lesiones de la sustancia blanca ($n = 33$)	p	
Foramen oval permeable	30 (53,6%)	16 (48,5%)	0,80	
Tamaño	Masivo	13 (23,2%)	4 (12,1%)	0,31
	Moderado	6 (10,7%)	7 (21,2%)	0,29
	Pequeño	11 (19,6%)	5 (15,2%)	0,80
Detección	Permanente	13 (23,2%)	6 (18,2%)	0,77
	Latente	17 (30,4%)	10 (30,3%)	1,00

Tabla III. Prevalencia y características del foramen oval permeable en función de la localización de las lesiones de la sustancia blanca.

	Lesiones en la sustancia blanca		p	
	Profundas ($n = 36$)	Periventriculares + profundas ($n = 19$)		
Foramen oval permeable	20 (55,6%)	10 (52,6%)	1,00	
Tamaño	Masivo	8 (22,2%)	5 (26,3%)	0,99
	Moderado	4 (11,1%)	2 (10,5%)	1,00
	Pequeño	8 (22,2%)	3 (15,8%)	0,83
Detección	Permanente	6 (16,7%)	7 (36,8%)	0,18
	Latente	14 (38,9%)	3 (15,8%)	0,14

hemorrágicos [25,26], y de otras lesiones asintomáticas identificadas en los estudios de resonancia magnética, como infartos cerebrales [3], microsangrados [27] y lesiones de la sustancia blanca (*odds ratio*: 3,9; IC 95%: 2,26-6,72) [2] al comparar con la población no migrañosa. Este riesgo es mayor en mujeres, en pacientes con migraña con aura y en quienes tienen una alta frecuencia de ataques, por lo que nuestra muestra es representativa de pacientes migrañosos con un riesgo teórico elevado. Entre los mediadores propuestos para explicar estos hallazgos destaca, entre otros, la persistencia de foramen oval permeable.

La existencia de una asociación entre foramen oval permeable y lesiones de la sustancia blanca en pacientes con migraña crónica no se ha analizado con anterioridad, mientras que estudios previos en

pacientes con migraña tienen resultados contradictorios. Boscá et al [15], Del Sette et al [16] y Adami et al [17] no encontraron una mayor prevalencia de lesiones de la sustancia blanca entre los que tenían foramen oval permeable. En contraposición, Park et al encontraron una asociación entre la persistencia de foramen oval permeable y la presencia de lesiones de la sustancia blanca profundas en migrañosos jóvenes [18], e Iwasaki et al sugieren que el hallazgo de lesiones de la sustancia blanca se asocia con la presencia de foramen oval permeable de pequeño tamaño (pero no masivo) en pacientes asiáticos con migraña [19]. Existen numerosas diferencias metodológicas que dificultan la comparación de nuestro trabajo con estudios previos y que pueden explicar las discrepancias. Park et al no excluyeron de su muestra a pacientes con estenosis intracraneal, consideraron la presencia de *shunt* derecha-izquierda como positiva con un registro de 11 o más microburbujas, y su muestra de pacientes con lesiones de la sustancia blanca profundas tenía una edad media más elevada y una mayor prevalencia de hipertensión. Diferencias étnicas y raciales pueden ser la base de las discrepancias con el trabajo de Iwasaki et al.

Entre los mecanismos propuestos para explicar el papel del foramen oval permeable en la fisiopatología de la migraña destacan el embolismo paradójico y el paso a la circulación cerebral de sustancias con efecto vasoactivo, que, de no existir este *shunt*, serían inactivadas en los pulmones [28-30]. Estudios previos han demostrado un aumento del riesgo de embolismo paradójico en *shunts* permanentes y de mayor tamaño [11,12]. La elevada prevalencia de foramen oval permeable en nuestra muestra de mujeres con migraña crónica sugiere la participación del foramen oval permeable en la fisiopatología de la migraña. Sin embargo, no hemos identificado relación alguna entre la presencia de lesiones de la sustancia blanca y las características del foramen oval permeable, independientemente de la localización de dichas lesiones. Estos hallazgos coinciden con estudios previos en los que no se demostró la existencia de una relación entre la carga o localización de las lesiones de la sustancia blanca y las características del foramen oval permeable (tamaño y detección en reposo) en pacientes con migraña con aura [15,16]. Otro argumento en contra del papel del foramen oval permeable y la embolia paradójica en la fisiopatología de las lesiones de la sustancia blanca asociadas a migraña es su predominio en los lóbulos frontales y la sustancia blanca profunda, en contraposición con la distribución esperable en embolismos paradójicos (predilección por el territorio

posterior o distribución aleatoria en múltiples lóbulos cerebrales) [17,31,32].

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. Por un lado, la ausencia de un grupo control. No obstante, el propósito de este estudio es determinar la posible relación del foramen oval permeable y lesiones de la sustancia blanca en pacientes migrañosos y no reproducir el resultado de estudios previos comparando con la población general.

La selección de una muestra formada únicamente por mujeres con migraña crónica se basa, por un lado, en la prevalencia de esta entidad en el sexo femenino (7-9 a 1), así como en las diferencias estructurales y funcionales cerebrales en función del sexo descritas en pacientes migrañosos [33]. De este modo se analiza una población homogénea con alto riesgo teórico de presentar lesiones de la sustancia blanca, aunque limita la extrapolación de los resultados. El no realizar un cálculo del tamaño muestral previo supone una limitación desde el punto de vista estadístico. Debido a que la prevalencia de foramen oval permeable disminuye con la edad, puede argumentarse que este hecho podría influir en nuestros resultados. Sin embargo, la prevalencia de foramen oval permeable permanece prácticamente sin cambios entre la tercera y la quinta décadas de la vida [34], lo que incluye la gran mayoría de nuestras pacientes, por lo que resulta poco probable que este hecho sea relevante en nuestros resultados.

La imposibilidad para discriminar por Doppler transcraneal el origen cardíaco o pulmonar del *shunt* es otra limitación. No obstante, la prevalencia de *shunt* pulmonar en sujetos sanos o sin antecedentes de telangiectasia hemorrágica hereditaria resulta baja (< 1%) [35,36], por lo que en la práctica es poco probable que se hayan considerado como foramen oval permeable *shunts* de origen no cardíaco. Además, aunque el ecocardiograma transesofágico contrastado con suero salino se considera el método de referencia para el diagnóstico de foramen oval permeable, numerosos estudios han demostrado que el Doppler transcraneal tiene una sensibilidad igual o superior (94-100%) para el diagnóstico y la caracterización del foramen oval permeable, especialmente en reposo [37,38].

En conclusión, nuestro estudio no sugiere asociación alguna entre lesiones de la sustancia blanca y persistencia de foramen oval permeable. Este resultado es un argumento en contra de la participación del foramen oval permeable en la fisiopatología de las lesiones de la sustancia blanca asociadas a la migraña y cuestiona el embolismo paradójico como mecanismo subyacente.

Bibliografía

1. Bashir A, Lipton RB, Ashina S, Ashina M. Migraine and structural changes in the brain: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2013; 81: 1260-8.
2. Swartz RH, Kern RZ. Migraine is associated with magnetic resonance imaging white matter abnormalities. A meta-analysis. *Arch Neurol* 2004; 61: 1366-8.
3. Kruit MC, Van Buchem MA, Hofman PA, Bakkers JT, Terwindt GM, Ferrari MD, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 2004; 291: 427-34.
4. Monteith T, Gardener H, Rundek T, Dong C, Yoshita M, Elkind MS, et al. Migraine, white matter hyperintensities, and subclinical brain infarction in a diverse community: the northern Manhattan study. *Stroke* 2014; 45: 1830-2.
5. Palm-Meinders IH, Koppen H, Terwindt GM, Launer LJ, Konishi J, Moonen JM, et al. Structural brain changes in migraine. *JAMA* 2012; 308: 1889-97.
6. Pezzini A, Del Zotto E, Giossi A, Volonghi I, Costa P, Dalla Volta G, et al. The migraine-ischemic stroke relation in young adults. *Stroke Res Treat* 2010; 2011: 304921.
7. Finocchi C, Del Sette M. Migraine with aura and patent foramen ovale: myth or reality? *Neurol Sci* 2015; 36 (Suppl 1): S61-6.
8. Anzola GP, Morandi E, Casilli F, Onorato E. Different degrees of right-to-left shunting predict migraine and stroke: data from 420 patients. *Neurology* 2006; 66: 765-7.
9. Giardini A, Donti A, Formigari R, Salomone L, Palareti G, Guidetti D, et al. Spontaneous large right-to-left shunt and migraine headache with aura are risk factors for recurrent stroke in patients with a patent foramen ovale. *Int J Cardiol* 2007; 120: 357-62.
10. Kheiri B, Abdalla A, Osman M, Ahmed S, Hassan M, Bachuwa G, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in migraine: a meta-analysis of randomized clinical trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; 11: 816-8.
11. Fazio G, Ferro G, Carità P, Lunetta M, Gullotti A, Trapani R, et al. The PFO anatomy evaluation as possible tool to stratify the associated risks and the benefits arising from the closure. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11: 488-91.
12. Rigatelli G, Dell'avvocata F, Giordan M, Braggion G, Aggio S, Chinaglia M, et al. Embolic implications of combined risk factors in patients with patent foramen ovale (the CARPE criteria): consideration for primary prevention closure? *Int J Cardiol* 2007; 120: 357-62.
13. Koppen H, Palm-Meinders IH, Ferrari MD. Right-to-left shunts and micro-embolization in migraine. *Curr Opin Neurol* 2012; 25: 263-8.
14. Calviere L, Tall P, Massabuau P, Bonneville F, Larrue V. Migraine with aura and silent brain infarcts lack of mediation of patent foramen ovale. *Eur J Neurol* 2013; 20: 1560-5.
15. Boscá M, Tembl J, Boscá I, Lago A. Estudio de la relación entre lesiones de sustancia blanca en la resonancia magnética y foramen oval permeable en pacientes con migraña. *Neurología* 2008; 23: 499-502.
16. Del Sette M, Diniá L, Bonzano L, Roccatagliata L, Finocchi C, Parodi RC, et al. White matter lesions in migraine and right-to-left shunt: a conventional and diffusion MRI study. *Cephalalgia* 2008; 28: 376-82.
17. Adami A, Rossato G, Cerini R, Thijs VN, Pozzi-Mucelli R, Anzola GP, et al. Right-to-left shunt does not increase white matter lesion load in migraine with aura patients. *Neurology* 2008; 71: 101-7.
18. Park HK, Lee SY, Kim SE, Yun CH, Kim SH. Small deep white matter lesions are associated with right-to-left shunts in migraineurs. *J Neurol* 2011; 258: 427-33.
19. Iwasaki A, Suzuki K, Takekawa H, Takashima R, Suzuki A, Suzuki S, et al. The relationship between right-to-left shunt and brain white matter lesions in Japanese patients with migraine: a single center study. *J Headache Pain* 2017; 18: 3.
20. Headache Classification Committee of the International Headache. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38: 1-211.
21. Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, Van Buchem MA. Infarcts in the posterior circulation territory in migraine. The population-based MRI CAMERA study. *Brain* 2005; 128: 2068-77.
22. Kurth T, Mohamed S, Maillard P, Zhu YC, Chabriat H, Mazoyer B, et al. Headache, migraine, and structural brain lesions and function: population based epidemiology of vascular ageing-MRI study. *BMJ* 2011; 342: 7357.
23. Nahas SJ, Young WB, Terry R, Kim A, Van Dell T, Guarino AJ, et al. Right-to-left shunt is common in chronic migraine. *Cephalalgia* 2010; 30: 535-42.
24. Larrosa D, Ramón C, Álvarez R, Martínez-Camblor P, Cernuda-Morollón E, Pascual J. No relationship between patent foramen ovale and migraine frequency. *Headache* 2016; 56: 1466-73.
25. Spector JT, Kahn SR, Jones MR, Jayakumar M, Dalal D, Nazarian S. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. *Am J Med* 2010; 123: 612-24.
26. Mahmoud AN, Mentias A, Elgendy AY, Qazi A, Barakat AF, Saad M, et al. Migraine and the risk of cardiovascular and cerebrovascular events: a meta-analysis of 16 cohort studies including 1,152,407 subjects. *BMJ Open* 2018; 8: e020498.
27. Arkink EB, Terwindt GM, De Craen AJ, Konishi J, Van der Grond J, Van Buchem MA, et al. Infratentorial microbleeds: another sign of microangiopathy in migraine. *Stroke* 2015; 46: 1987-9.
28. Sharma A, Gheewala N, Silver P. Role of patent foramen ovale in migraine etiology and treatment: a review. *Echocardiography* 2011; 28: 913-7.
29. Azarbal B, Tobis J, Suh W, Chan V, Dao C, Gaster R. Association of interatrial shunts and migraine headaches. Impact of transcatheter closure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 489-92.
30. Mareedu RK, Shah MS, Mesa JE, McCauley CS. Percutaneous closure of patent foramen ovale: a case series and literature review. *Clin Med Res* 2007; 5: 218-26.
31. Kim BJ, Kim NY, Kang DW, Kim JS, Kwon SU. Provoked right-to-left shunt in patent foramen ovale associates with ischemic stroke in posterior circulation. *Stroke* 2014; 45: 3707-10.
32. Adami A, Anzola G. White matter lesions and right-to-left shunt in migraine. *Eur J Neurol* 2012; 19: e79.
33. Maleki N, Linnman C, Brawn J, Burstein R, Becerra L, Borsook D. Her versus his migraine: multiple sex differences in brain function and structure. *Brain* 2012; 35: 2546-59.
34. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 1984; 59: 17-20.
35. West BH, Nouredin N, Mamzhi Y, Low CG, Coluzzi AC, Shih EJ, et al. Frequency of patent foramen ovale and migraine in patients with cryptogenic stroke. *Stroke* 2018; 49: 1123-8.
36. Weber F, Goriup A. Prevalence of right to-left shunts in active fighter pilots. *Aviation Space Environ Med* 2007; 78: 135-6.
37. Caputi L, Carriero MR, Falcone C, Parati E, Piotti P, Materazzo C, et al. Transcranial Doppler and transesophageal echocardiography: comparison of both techniques and prospective clinical relevance of transcranial Doppler in patent foramen ovale detection. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2009; 18: 343-8.
38. Van H, Poommipanit P, Shalaby M, Gevorgyan R, Tseng CH, Tobis J. Sensitivity of transcranial Doppler versus intracardiac echocardiography in the detection of right-to-left shunt. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 343-8.

Is there a relationship between white matter lesions associated with migraine and patent foramen ovale? Analysis of a series of patients with chronic migraine

Introduction. White matter lesions are more prevalent in migraine patients than in the general population, especially those with a high frequency of attacks. A patent foramen ovale has been described as a possible link between migraine and white matter lesions.

Aim. To determine the existence of a possible relationship between a patent foramen ovale and white matter lesions in a series of patients with chronic migraine.

Patients and methods. Observational, single-centre, case-control study. Eighty-nine women with chronic migraine were selected. The persistence and characteristics of the patent foramen ovale were assessed by means of a transcranial Doppler study. The patent foramen ovale was classified as small, moderate or massive. Those detected at rest were considered permanent, and the others were classified as latent. The MRI protocol included T₁-enhanced sagittal images, FLAIR-T₂-enhanced axial images, and a proton density and T₂-FSE combined sequence. The white matter lesions were classified as deep, periventricular or both.

Results. The prevalence of patent foramen ovale (53.6% versus 48.5%; $p = 0.80$) and the proportion of massive, permanent patent foramen ovale were similar among patients with and without white matter lesions. Neither was there any difference in the prevalence (55.6% versus 52.6%; $p = 1.00$) or the characteristics of the patent foramen ovale as a function of the distribution of white matter lesions.

Conclusion. The results do not suggest that a patent foramen ovale intervenes in the pathophysiology of the white matter lesions observed in patients with migraine.

Key words. Magnetic resonance. Migraine. Paradoxical embolism. Patent foramen ovale. Transcranial Doppler ultrasonography. White matter lesions.