

Statusartikel

Genetik ved primære hovedpinelidelser hos børn og unge

Emilie Davidsen¹, Amalie Akulenok Berring-Uldum¹, Nanette Mol Debes^{1, 2} & Isa Amalie Olofsson^{1, 3}

1) Afdelingen for Børn og Unge, Københavns Universitetshospital – Herlev og Gentofte Hospital, 2) Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet, 3) Institut for Cellulær og Molekylær Medicin, Københavns Universitet

Ugeskr Læger 2026;188:V12251030. doi: 10.61409/V12251030

HOVEDBUDSKABER

- Primære hovedpinelidelser er hyppige hos børn og unge og har en høj grad af arvelighed.
- Hemiplegisk migræne kan skyldes genetiske varianter i *CACNA1A*, *ATP1A2*, *SCN1A* og *PRRT*, mens viden om varianter ved polygene hovedpinelidelser mangler for børn og unge.
- Kendte genetiske varianter og polygene risikoscorer kan potentielt vejlede om diagnose, behandlingsvalg og prognose for primære hovedpinelidelser.

Primære hovedpinelidelser er blandt de mest prævalente sygdomme i barndommen og rammer omkring 60% af børn og unge [1]. Migræne og spændingshovedpine (TTH) er de mest almindelige primære hovedpinelidelser med en prævalens af TTH på 12% hos børn og 35% hos unge, mens migræne ses hos 5% af børn og 15% af unge [2]. De øvrige primære hovedpinelidelser, herunder trigeminale autonome hovedpiner som klyngehovedpine, ses sjældent hos pædiatriske patienter [1]. Primære hovedpinelidelser har store konsekvenser for både børn og unge og kan føre til skolevægring, afbrudt uddannelsesforløb og social isolation [3].

Med nye genetiske metoder og en målrettet indsats for at sætte fokus på primære hovedpinelidelser er vi i dag kommet langt i vores forståelse af arvelighed og genetikens betydning i udvikling af hovedpine hos voksne. Hos børn og unge har der dog ikke været den samme forskningsaktivitet, og meget af vores viden er fortsat baseret på fund fra voksne. Primære hovedpinelidelser hos børn og unge afviger dog på flere måder fra hovedpinelidelser hos voksne med andre symptomer og heraf modificerede diagnostiske kriterier [4]. Børn med migræne oplever ofte kortere hovedpineanfald med bilateral smerte, hvilket gør differentialdiagnosen med TTH sværere [4]. Herudover ser både arvelighed og biopsykosociale faktorer ud til at spille en større rolle for udviklingen af hovedpine i barndommen [4, 5]. Denne artikel gennemgår vores viden om genetikken ved primære hovedpinelidelser hos børn og unge og diskuterer den kliniske anvendelse.

Arveligheden af pædiatrisk hovedpine

Vores viden om arveligheden af primære hovedpinelidelser kommer overvejende fra familiestudier, herunder tvillingestudier. Få studier har undersøgt arveligheden af primære hovedpinelidelser hos børn, men den tilgængelige viden peger på en høj arvelighed, særligt for migræne [5]. Der findes ingen tvillingestudier med børn, hvor arveligheden af migræne eller TTH undersøges. Et tvillingestudie har estimeret en arvelighed på 70% for udefineret tilbagevendende hovedpine hos børn [6]. Til sammenligning ses hos voksne en arvelighed af

migræne på 46%, mens arveligheden for TTH er anslået til 48% [7].

Monogene hovedpinelidelser

HemipleGISk migræne (HM) er en subtype af migræne med aura og er den eneste primære hovedpinelidelse, hvor der kan ses klassisk Mendelsk arvegang. Der findes andre monogene lidelser, hvor hovedpine kan være en del af sygdomsbilledet, f.eks. cerebrovaskulære lidelser som cerebral autosomal dominant arteriopat med subkortikale infarkter og leukoencefalopati. Fokus for denne artikel er dog de primære hovedpinelidelser, og øvrige monogene lidelser, hvor der kan ses hovedpine, er ikke inkluderet her.

HM er en sjælden sygdom med en prævalens på 0,01% i Danmark og inddeles i en sporadisk og en familiær form [8]. Begge former er karakteriseret ved migræneanfald med aura, hvor der ses varierende grader af motorisk påvirkning, herunder hemiparese. Ved den familiære form, familiær HM (FHM), har probanden mindst et førstegradsfamiliemedlem med lignende anfald, og sygdommen er autosomt dominant nedarvet. Ved sporadisk HM er der ingen familiehistorie med lignende migræneanfald. HM ses både hos børn og voksne, men debuterer normalt i barndommen eller i begyndelsen af voksenlivet. Hos børn og unge er der en ligelig kønsratio, mens der hos voksne ses en overrepræsentation af kvinder [9].

FHM inddeles i genetiske subformer med patogene varianter i de kausative FHM-gener, *CACNA1A*, *ATP1A2* og *SCN1A*. *CACNA1A* koder en calciumkanal, *ATP1A2* koder en natrium/kalium-ATPase, og *SCN1A* koder en natriumkanal. Fælles for disse patogene varianter er en øget excitabilitet i CNS. Sjældne varianter i *PRRT2* er beskrevet hos både børn og voksne med HM og anses af mange som et fjerde FHM-gen [9]. *PRRT2* koder et præsynaptisk transmembrant protein og regulerer aktincytoskelettet under dannelsen af synapser [10]. FHM-generne udviser alle pleiotropi, og forskellige varianter kan forårsage forskellige kliniske fænotyper ud over HM, særligt epilepsi og bevægelsesforstyrrelser [11].

Patogene varianter i alle fire FHM-gener ses ved både familiær og sporadisk HM og for *CACNA1A*, *ATP1A2* og *SCN1A* ses varianter med en høj penetrans på 70-90%, mens *PRRT2*-varianter normalt har en lavere penetrans [11]. Andelen af patienter med HM med en patogen variant i en af de fire FHM-gener varierer meget. I en pædiatrisk population fra Italien blev der fundet patogene varianter i 63% med HM, mens der i en finsk population af voksne med HM kun blev fundet patogene varianter hos 7% [9, 12]. Sporadisk HM kan være forårsaget af de novo-mutationer, men også polygene årsager kan mistænkes. Monogene årsager til HM er sandsynligvis hyppigere i pædiatriske patienter, mens flere studier peger på polygene årsager hos voksne [13]. Sværhedsgraden af HM varierer meget, men for størstedelen af patienterne er anfaldene sjældne og vil bedres med alderen [11]. Normalt ses der ikke neurologiske symptomer imellem anfaldene. Patienter med patogene varianter i *CACNA1A* kan dog have svære anfald og progressiv cerebellær ataksi uafhængigt af migræneanfaldene, patienter med patogene varianter i *ATP1A2* har en øget forekomst af komorbid epilepsi, og patienter med patogene varianter i *PRRT2* kan have udviklingshæmning, epilepsi og episodisk ataksi [11].

Kliniske implikationer af genetikken ved monogene hovedpinelidelser

Genetisk testning for patogene varianter i de fire FHM-gener er ikke en del af de diagnostiske kriterier for HM. Differentialdiagnoserne ved HM er talrige, og ved første hovedpineanfald med motoriske udfaldssymptomer skal cerebrovaskulær sygdom, epilepsi, infektioner, inflammatoriske sygdomme og tumorer overvejes først, og klinikerens skal tilgå HM som en udelukkelsesdiagnose. Selv ved gentagne hemipleGISke migræneanfald skal migræne med sensorisk aura overvejes. Sensorisk aura ses forholdsvis hyppigt ved migræne med aura og kan være svært at skelne fra motorisk aura ved HM, særligt hos yngre børn. Her kan fund af patogene varianter i FHM-gener være værdifulde i den diagnostiske proces og støtte den kliniske diagnose.

Genetisk vejledning er relevant i de tilfælde, hvor der er en monogen årsag til HM. Det giver muligheden for at

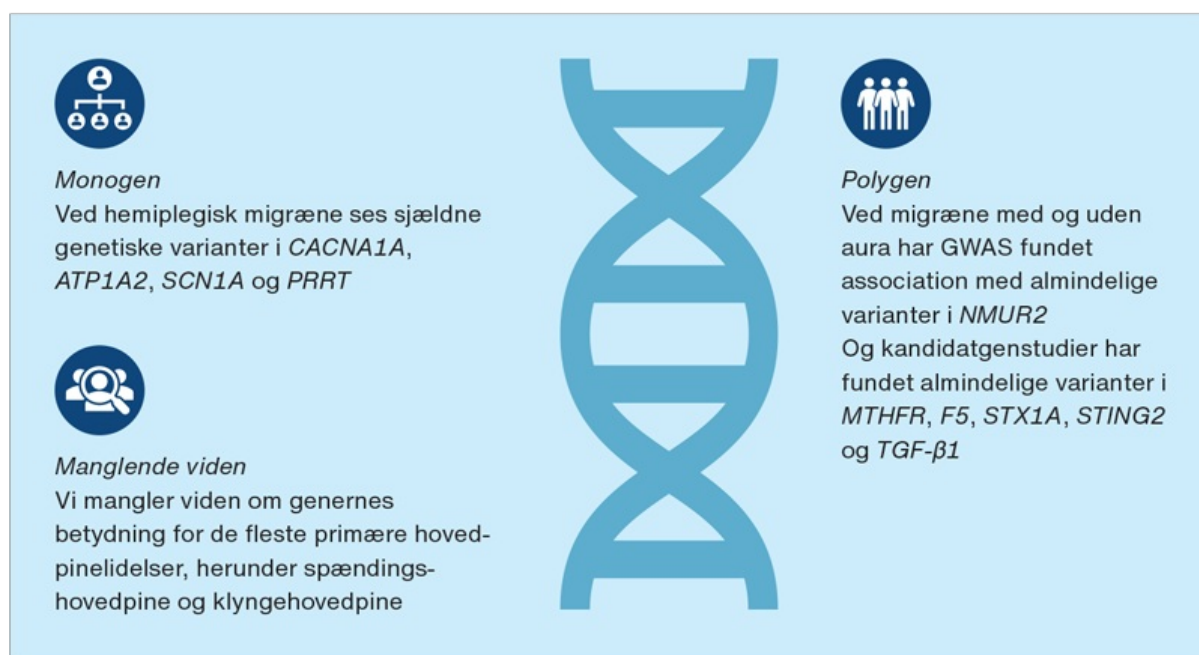
undersøge risikoen for sygdom hos søskende og andre familiemedlemmer. Herudover kan genetiske fund vejlede om prognosen og komorbide sygdomme hos både patienten og i familien samt spare unødige undersøgelser ved fornyede hemiplegiske anfald.

Der findes ingen randomiserede medicinafprøvninger for HM, og behandling bygger derfor på den eksisterende behandling for migræne med aura [11]. Det anbefales at udvise forsigtighed ved behandling med triptaner og ergotamin af bekymring for cerebral vasokonstriktion og forværring af auraen [11]. Hos patienter med *CACNA1A*-varianter er der beskrevet god effekt af behandling med acetazolamid, men evidensen er sparsom [14].

Polygene hovedpinelidelser

TTH og almindelige former for migræne, herunder migræne med aura, er multifactorielle polygene sygdomme, hvor mange gener med lille effekt har betydning for sygdomsudviklingen (**Figur 1**). For at undersøge genetikken ved komplekse polygene sygdomme anvendes ofte genome-wide association studier (GWAS). GWAS kan hypotesefrit undersøge genetiske varianter over hele det humane genom og finde områder associeret med sygdom.

FIGUR 1 Genetikken ved primære hovedpinelidelser hos børn og unge.



GWAS = genome-wide association study.

Store GWAS har undersøgt genetikken ved migræne hos voksne, og det største studie med > 100.000 deltagere med migræne fandt 123 områder i genomet associeret med migræne [15]. De fleste af disse områder findes i ikkekodende dele af genomet, men er blevet koblet til gener med betydning for både CNS og det vaskulære system. Herudover er der fundet genetiske varianter, der er specifikke for migrænesubtyper, migræne med og uden aura [16]. Ét GWAS har undersøgt migræne hos børn og unge [17]. Studiet fandt et enkelt, men nyt område i genomet signifikant associeret med migræne blandt ~ 400 børn. Den genetiske variant var i en ikkekodende del af genomet, men har måske indflydelse på transskriptionen af *NMUR2*, der primært er udtrykt i CNS. Studiet gen fandt ingen migrænevarianter allerede fundet hos voksne. De øvrige genetiske migrænestudier med børn og unge er kandidatgenstudier, der undersøger en eller to genetiske varianter. Der er fundet association mellem

varianter i *MTHFR*, *F5*, *STX1A*, *STING2* og *TGF- β 1* og migræne hos børn og unge [18-22]. Studierne er alle små og med mange metodiske begrænsninger som manglende kontrolgrupper og manglende replikation af fund. Almindelige varianter i *MTHFR*, der øger homocystein i blodet, er associeret med migræne hos børn og unge. Flere studier har fundet forhøjet S-homocystein hos børn og voksne med migræne [23]. Homocystein bliver nedbrudt af folat, og folat er derfor forsøgt som behandling af migræne hos børn og voksne. I et ikkekontrolleret klinisk studie fandt man behandlingseffekt af folat hos børn med *MTHFR*-varianter og forhøjet S-homocystein [24]. Hos voksne med migræne har randomiserede, dobbeltblindede studier vist en effekt af højere doser af folat i kombination med B₆ og B₁₂, hvor folat alene ikke havde en effekt [25]. Der er dog behov for mere viden hos både børn og voksne, og det er fortsat uvist, om *MTHFR*-varianterne kan have en betydning for udvikling af migræne i barndommen.

Sammenlignet med migræne har der ikke været den samme udvikling i vores forståelse af TTH [26]. Vi mangler fortsat viden om virkningsmekanismer, og der findes ingen medicinsk behandling specifik for TTH [27]. TTH er den hyppigste hovedpinelidelse, og den manglende forskningsmæssige udvikling tilskrives ofte en lavere prioritet fra både forskere, fonde og medicinalindustrien [26, 27]. For TTH findes der ingen GWAS for hverken børn eller voksne [26]. Enkelte studier har undersøgt kandidatgener, men der er fortsat ikke fundet genetiske varianter signifikant associeret med TTH hos børn og unge [28, 29]. For voksne spiller almindelige varianter i *COMT* og *SLC6A4*, gener med betydning for centrale funktioner i CNS og hjernens udvikling, måske en rolle i udviklingen af kronisk TTH [27].

For klyngehovedpine har GWAS med voksne deltagere identificeret otte områder i genomet, der er associeret med klyngehovedpine, heraf tre genetiske områder, der også ses ved migræne [30]. Der er endnu ikke lavet nogen genetiske studier af klyngehovedpine hos børn.

Præcisionsmedicin for polygene hovedpinelidelser

Viden om genetikken ved polygene sygdomme kan give indblik i sygdomsmekanismer og guide udforskningen af nye behandlingsformer, men kan også være vigtig i udviklingen af præcisionsmedicin. Der findes endnu ingen biomarkører for primære hovedpinelidelser, og i fremtiden kan genetiske tests måske støtte den kliniske diagnose. En polygen risikoscore (PRS) summerer den individuelle genetiske byrde på baggrund af > 1.000 vægtede risikovarianter fra GWAS. PRS baseret på migræne-GWAS har ikke fundet klinisk anvendelse for voksne. Spørgsmålet er, om PRS har større sensitivitet ved pædiatriske hovedpinelidelser, hvor arvelighed ser ud til at spille en stor rolle. Vi mangler dog viden på området, og indtil vi har indsigt i sensitivitet og specificitet for genetiske biomarkører, må klinikerne fortsat differentiere mellem hovedpinelidelser på sygehistorien alene. Genetiske markører kan potentielt i fremtiden vejlede om behandlingsvalg, men vi mangler viden om PRS' betydning for behandlingseffekt på både akut og profylaktisk behandling. Skal PRS for komplekse hovedpinelidelser indføres i klinikken, vil det kræve, at sundhedspersonale blive vejledt i at formidle genetisk risiko og arvelighed for sygdomme, hvor kun en del af sygdomsudviklingen forklares af genetik.

Konklusion

Vores viden om genetikkens betydning for udviklingen af både monogene og polygene primære hovedpinelidelser hos børn og unge er mangelfuld. Forskning i genetik har primært haft fokus på voksne patienter med hovedpine og migræne, men flere studier med børn kan afdække vigtig viden om sygdomsudvikling i subgrupper af patienter med en højere genetisk risiko. Herudover vil en større viden om genetikken hos børn og unge med hovedpinelidelser potentielt kunne bidrage til bedre behandling af både børn og voksne i fremtiden.

Korrespondance *Isa Amalie Olofsson*. E-mail: Isa.amalie.olofsson@regionh.dk

Antaget 17. februar 2026

Publiceret på ugeskriftet.dk 18. maj 2026

Interessekonflikter ingen. Alle forfattere har indsendt ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Disse er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2026;188:V12251030

doi 10.61409/V12251030

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

Genetics of primary headache disorders in children and adolescents

This review describes current knowledge on the genetics of primary headache disorders in children and adolescents. The heritability for recurrent headache in children and adolescents is estimated at 70%, significantly higher than the heritability for both migraine and tension-type headache in adults. Hemiplegic migraine is a rare monogenic migraine subtype with causal variants identified in *CACNA1A*, *ATP1A2*, *SCN1A*, and *PRRT2*. There is very limited knowledge of genetic risk variants for children and adolescents with polygenic primary headache disorders.

REFERENCER

1. Onofri A, Pensato Um, Rosignoli C et al. Primary headache epidemiology in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain*. 2023;24(1):8. <https://doi.org/10.1186/s10194-023-01541-0>
2. Foreningen BørnUngeLiv. Rapport for deltagende kommuner på landsplan – indskole, mellemskole og udskoling, skoleår 2022/2023, 2023. <https://www.boernungeliv.dk/> (2. mar 2026)
3. Berring-Uldum AA, Skovgaard LT, Miranda MJ, Debes NM. Education and social life: the impact of headache on participation in children and adolescents attending a headache clinic – a case-control study. *Pediatr Neurol*. 2025;169:185-195. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2025.05.030>
4. Özge A, Faedda N, Abu-Arafeh I et al. Experts' opinion about the primary headache diagnostic criteria of the ICHD-3rd edition beta in children and adolescents. *J Headache Pain*. 2017;18(1):109. <https://doi.org/10.1186/s10194-017-0818-y>
5. Winther CCH, Berring-Uldum AA, Debes NM. Inheritance of primary headache in children and adolescents: a scoping review. *Neuropediatrics*. 2025;56(3):152-159. <https://doi.org/10.1055/a-2505-8261>
6. Svensson DA, Larsson B, Bille B, Lichtenstein P. Genetic and environmental influences on recurrent headaches in eight to nine-year-old twins. *Cephalalgia*. 1999;19(10):866-872. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1999.1910866.x>
7. Ulrich V, Gervil M, Olesen J. The relative influence of environment and genes in episodic tension-type headache. *Neurology*. 2004;62(11):2065-9. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000129498.50793.8A>
8. Thomsen LL, Eriksen MK, Romer SF et al. An epidemiological survey of hemiplegic migraine. *Cephalalgia*. 2002;22(5):361-75. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2002.00371.x>
9. Toldo I, Brunello F, Morao V et al. First attack and clinical presentation of hemiplegic migraine in pediatric age: a multicenter retrospective study and literature review. *Front Neurol*. 2019;10:1079. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01079>
10. Savino E, Cervigni RI, Povolo M et al. Proline-rich transmembrane protein 2 (PRRT2) regulates the actin cytoskeleton during synaptogenesis. *Cell Death Dis*. 2020;11(10):856. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-03073-w>
11. Di Stefano V, Rispoli MG, Pellegrino N et al. Diagnostic and therapeutic aspects of hemiplegic migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(7):764-771. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-322850>
12. Hiekkala ME, Vuola P, Arto V et al. The contribution of *CACNA1A*, *ATP1A2* and *SCN1A* mutations in hemiplegic migraine: a

- clinical and genetic study in Finnish migraine families. *Cephalalgia*. 2018;38(12):1849-1863. <https://doi.org/10.1177/0333102418761041>
13. Bonemazzi I, Brunello F, Pin JN et al. Hemiplegic migraine in children and adolescents. *J Clin Med*. 2023;12(11):3783. <https://doi.org/10.3390/jcm12113783>
 14. Suzuki M, Fujiwara K, Tsubuku T et al. Time course of downbeat positioning nystagmus in familial hemiplegic migraine type 1 treated with acetazolamide. *J Neurol Sci*. 2016;368:206-8. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.07.020>
 15. Hautakangas H, Winswold BS, Ruotsalainen SE et al. Genome-wide analysis of 102,084 migraine cases identifies 123 risk loci and subtype-specific risk alleles. *Nat Genet*. 2022;54(2):152-160. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00990-0>
 16. Bjornsdottir G, Chalmer MA, Stefansdottir L et al. Rare variants with large effects provide functional insights into the pathology of migraine subtypes, with and without aura. *Nat Genet*. 2023;55(11):1843-1853. <https://doi.org/10.1038/s41588-023-01538-0>
 17. Chang X, Pellegrino R, Garifallou J et al. Common variants at 5q33.1 in Europeans predispose to migraine in African-American children. *J Med Genet*. 2018;55(12):831-836. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2018-105359>
 18. Orsini A, Sammartino I, Valetto A et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism (MTHFR C677T) and headache in children: a retrospective study from a tertiary level outpatient service. *Ital J Pediatr*. 2018;44(1):106. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0546-1>
 19. Ferrara M, Capozzi L, Bertocco F et al. Thrombophilic gene mutations in children with migraine. *Hematology*. 2012;17(2):115-7. <https://doi.org/10.1179/102453312X13221316478010>
 20. Saygi S, Alehan F, Erol I et al. TGF- β 1 genotype in pediatric migraine patients. *J Child Neurol*. 2015;30(1):27-31. <https://doi.org/10.1177/0883073814527163>
 21. Szilagyí A, Boor K, Orosz I et al. Contribution of serotonin transporter gene polymorphisms to pediatric migraine. *Headache*. 2006;46(3):478-85. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00379.x>
 22. Tropeano M, Wöber-Bingöl C, Karwautz A et al. Association analysis of STX1A gene variants in common forms of migraine. *Cephalalgia*. 2012;32(3):203-12. <https://doi.org/10.1177/0333102411433300>
 23. Liampas I, Siokas V, Mentis AFA et al. Serum homocysteine, pyridoxine, folate, and vitamin B12 levels in migraine: systematic review and meta-analysis. *Headache*. 2020;60(8):1508-1534. <https://doi.org/10.1111/head.13892>
 24. Di Rosa G, Attina S, Spano M et al. Efficacy of folic acid in children with migraine, hyperhomocysteinemia and MTHFR polymorphisms. *Headache*. 2007;47(9):1342-4. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2007.00932.x>
 25. Liampas IN, Siokas V, Aloizou AM et al. Pyridoxine, folate and cobalamin for migraine: a systematic review. *Acta Neurol Scand*. 2020;142(2):108-120. <https://doi.org/10.1111/ane.13251>
 26. Pan LLH, Ling YH, Wang SJ et al. Hallmarks of primary headache: part 2 – tension-type headache. *J Headache Pain*. 2025;26(1):164. <https://doi.org/10.1186/s10194-025-02098-w>
 27. Ashina S, Mitsikostas DD, Lee MJ et al. Tension-type headache. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):24. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00257-2>
 28. Fernández-De-Las-Peñas C, Ambite-Quesada S, Rivas-Martinez I et al. Genetic contribution of catechol-O-methyltransferase polymorphism (Val158Met) in children with chronic tension-type headache. *Pediatr Res*. 2011;70(4):395-9. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e318229448a>
 29. Lisi V, Garbo G, Battistella PA et al. Endothelin receptor A -231 G>A polymorphism: no linkage to primary pediatric headache. *Headache*. 2006;46(3):486-91. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00380.x>
 30. Petersen AS, Lund N, Goadsby PJ et al. Recent advances in diagnosing, managing, and understanding the pathophysiology of cluster headache. *Lancet Neurol*. 2024;23(7):712-724. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(24\)00143-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00143-1)