Spedizione in Abbonamento Postale - 70% - DCB di Perugia

GIORNALE delle CEFALEE

PERIODICO
SCIENTIFICO
E DI INFORMAZIONE
DELLA SOCIETÀ
ITALIANA
PER LO STUDIO
DELLE CEFALEE

ANNO II - N. 2 - SETTEMBRE 2006

IN QUESTO NUMERO

2 Editoriale

7 XX Congresso Nazionale S.I.S.C.

10 Attività della Sezione Regionale S.I.S.C. Sicilia

13 I Congresso Regionale S.I.S.C. Emilia Romagna

16 I Congresso Sezione S.I.S.C. Umbria-Marche-Abruzzo

EDITORIALE

GENETICA DELL'EMICRANIA

Francesco Pierelli
Università "La Sapienza"
Polo Pontino-ICOT

La recente individuazione (Dichgans et al., 2005) di un terzo gene mutato (SCN1A, cromosoma 2q24) responsabile dell'emicrania emiplegica familiare (Familial Hemiplegic Migraine: FHM) ha ulteriormente rafforzato il collegamento tra questa rara forma di emicrania e la patologia, su base genetica, dei canali ionici. In attesa dell'identificazione di un quarto gene responsabile (non tutte le famiglie affette da FHM presentano una delle mutazioni conosciute), la nomenclatura attuale della FHM (FHM1, FHM2, FHM3) si basa sulla cronologia delle successive identificazioni dei diversi geni mutati nelle varie famiglie. Nella tabella 1 sono riportate alcune delle caratteristiche principali riguardanti tali mutazioni.

Le canalopatie su base genetica sono malattie rare, ad andamento episodico, insorgenza giovanile, dipendenti nel loro andamento clinico da fattori scatenanti di diversa natura, caratterizzate da eterogeneità genetica in quanto mutazioni di geni di canali ionici diversi possono causare fenotipi simili (Kullmann e Hanna, 2002). Il profilo clinico e biologico della FHM riproduce la maggior parte di queste caratteristiche.

	Gene/Locus	Prodotto genico	Alterazione molecolare	Referenze
FHM1	CACNA1A 19p13	Subunità α1 del canale del calcio voltaggio dipendente di tipo	Mutazioni missense P/Q(n:17)	Ophoff et al.,1996 Ducros et al., 2001 Kors et al., 2003
FHM2	ATP1A2 1q23	Subunità α2 della pompa sodio/potassio	Mutazioni missense nella maggior parte dei casi (n:22)	De Fusco et al., 2003 Vanmolkot et al., 2003 Riant et al., 2005
FHM3	SCN1A 2q24	Subunità α1 del canale del sodio voltaggio dipendente	Mutazione missense (Glu1489Lys)	Dichgans et al., 2005

Tabella 1

Correlazione genotipo-fenotipo

In un ampio studio di correlazione genotipo-fenotipo (Ducros et al., 2001), su un totale di 117 pazienti con mutazioni CACNA1A (inclusi due casi sporadici) 28 appartenevano a famiglie con emicrania emiplegica pura e 87 a famiglie con emicrania emiplegica e segni cerebellari.

Questo aspetto della variabilità fenotipica della FHM1 può essere in parte ricondotto alla diversa tipologia delle mutazioni che coinvolgono il gene CACNA1A; in effetti alcuni tipi di mutazione (R195K, K1336E, R1668W, V1696I) si accompagnano alla forma pura di emicrania emiplegica, mentre

S.I.S.C Consiglio Direttivo

PRESIDENTE: Giorgio Zanchin
VICE PRESIDENTE: Lorenzo Pinessi
PAST PRESIDENT: Marcello Fanciullacci
SEGRETARIO: Maria Pia A. Prudenzano
TESORIERE: Paola Sarchielli

CONSIGLIERI: Pier Antonio Battistella, Emilio De Caro, Girolamo Di Trapani, Mario Guazzelli, Giorgio Sandrini, Andrea Tessitore
PRESIDENTI ONORARI: Mario Giacovazzo, Giuseppe Nappi, Emilio Sternieri

Comitato di redazione: Andrea Alberti, Antonio Baldi, Maria Gabriella Buzzi, Alfio D'Agati, Milena De Marinis, Flavio Devetag, Franco Di Palma, Beatrice Gallai, Sara Gori, Franco Granella, Rosario Iannacchero, Giovanni Battista La Pegna, Carlo Lisotto, Ferdinando Maggioni, Federico Mainardi, Daniele Mei, Maria Pia Prudenzano, Innocenzo Rainero, Cristina Tassorelli, Sergio Rassu, Marco Trucco.

ANNO II - N. 2 - 2006 - GIORNALE QUADRIMESTRALE • Direttore responsabile: G. Giordano • **Spedizione** in A.P. D.L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/2004 n. 46) Art. 1, comma 2, DCB Perugia • **Autorizzazione** n. 10/05 del Tribunale di Perugia del 1/4/2005 • **Stampa:** SETTEMBRE 2006 - Tip. GIOSTRELLI s.r.l. - Ponte S. Giovanni - Perugia • Tel. e Fax 075 5990492 • E-mail: giostrelli1@virgilio.it

Inviare comunicazioni, congressi, iniziative novità ecc. a: Giornale delle Cefalee - SISC - Casella postale 32 succ. 3 - 06123 Perugia

altre sono più caratteristiche della forma con segni cerebellari interittali (T666M, R583Q, D715E, Y1385C, R1668W, W1684R).
Ma il riscontro di alcuni membri di una stessa famiglia, portatori quindi di un determinata mutazione CACNA1A, completamente esenti da crisi di emicrania o affetti esclusivamente da crisi di emicrania con aura tipica (MA) o di emicrania senza aura (MO) (Terwindt et al., 1998; Ducros et al., 2001) induce a ipotizzare il contributo di polimorfismi funzionali di altri geni che possono interagire e determinare ulteriori modificazioni del fenotipo.
Anche il quadro clinico della FHM2 presenta una eterogeneità marcata sia per il tipo di crisi riscontrabili (Ducros et al., 1997) che per l'associazione con segni cerebellari (Spadaro et al. 2004), con forme di epilessia come le convulsioni benigne neonatali familiari (Vanmolkolt et al., 2003).
Va ricordato come, ad allargare ulteriormente lo spettro fenotipico della mutazione ATP1A2 sia stata descritta una mutazione ATP1A2 (T378N) in una famiglia con emiplegia alternante del bambino (Bassi et al., 2004) e in una famiglia con emicrania di tipo basilare (R548H) (Ambrosini et al., 2006).
La scoperta delle mutazioni responsabili della FHM ha consentito, attraverso lo studio delle loro consequenze funzionali, di indagare il substrato biologico che determina la propensione del paziente verso la crisi di emicranica emiplegica. A tal fine ci si è avvalsi dell'uso di metodiche elettrofisiologiche in modelli animali con mutazione spontanee o sperimentalmente indotte.

Aspetti funzionali
CACNA1A
Il gene CACNA1A codifica la subunità α1 dei canali di tipo P/Q voltaggio dipendenti del calcio (Cav2.1). Questi canali sono ampiamente espressi nella corteccia cerebrale, nel cervelletto, e nei nuclei troncoencefalici e svolgono un ruolo preminente nel controllare il release di neurotrasmettitori, nel modulare l'eccitabilità neuronale e nel regolare l'espressione dei geni.
Lo studio funzionale di otto mutazioni diverse sui canali Cav2.1 umani ricombinanti ha dimostrato un aumento della probabilità di apertura del canale e, nel singolo canale, un influsso di ioni Calcio in un ampio range di voltaggio per un abbassamento del livello di attivazione del canale verso voltaggi più negativi (Pietrobon , 2005).

ATP1A2
Il gene ATP1A2 codifica la subunità catalitica α2 della ATPasi carrier di membrana del sodio e potassio (pompa sodio-potassio) espressa ubiquitariamente e, in particolare, a livello del tessuto cerebrale, soprattutto nelle cellule della glia.
L'aploinsufficienza del gene ATP1A2 determina una perdita di funzione con aumento del potassio extracellulare per ridotta clearance da parte dei neuroni e delle cellule gliali (De Fusco et al. 2003). Il contemporaneo aumento del sodio intracellulare, attraverso un meccanismo di sodio/calcio exchanger può portare ad un aumento del calcio intracellulare ricreandosi cosi una situazione ionica simile a quella della FHM1.

SCN1A
Il gene SCN1A codifica la subunità α1 di un canale del sodio voltaggio-dipendente (Nav1.1) che è espresso anche nella corteccia cerebrale e svolge una funzione determinante per la generazione e propagazione del potenziale d'azione. Mutazioni di questo gene sono state già descritte come responsabili di varie forme di epilessia (sindrome GEFS tipo 2, epilessia mioclonica grave del bambino). La mutazione Q1489K è localizzata nel breve segmento citoplasmatico che collega il terzo e il quarto dominio del canale del sodio ed è coinvolta nella inattivazione rapida del canale. A causa delle difficoltà tecniche collegate allo studio del canale SCN1A è stato studiato il SCN5A che è funzionalmente molto simile. Lo studio elettrofisiologico ha dimostrato la presenza di un accelerato recupero (da 2 a 4 volte superiore nei canali mutanti rispetto ai wild type) della inattivazione rapida. In ultima analisi la mutazione si traduce in un guadagno di funzione che può condurre ad un influsso intracellulare sostenuto di sodio con aumento dell'eccitabilità neuronale e generazione di potenziali d'azione ripetitivi (Dichgans et al., 2005).

Collegamento tra mutazioni dei canali ionici e aura emicranica
La Cortical Spreading Depression (CSD) consiste in un onda di depolarizzazione neuronale che si propaga lentamente e genera una breve fase di iperattività neuronale seguita da una prolungata depressione. Le due fasi successive sono rispettivamente associate a iperperfusione regionale e ipoperfusione. La CSD può essere sperimentalmente provocata nell'animale da una serie molto eterogenea di stimoli (impulsi elettrici ad alta frequenza o in corrente continua, meccanici, pH alcalino, bassa osmolarità, potassio, glutammato). Malgrado siano ormai trascorsi più di 50 anni dalla prima descrizione del fenomeno (Leao, 1944) gli intimi meccanismi che sottendono tale complesso fenomeno non sono ancora del tutto chiariti (Somjen, 2001). Risulta comunque dimostrato che durante la CDS i neuroni perdono potassio e anioni organici incluso il glutammato. Nello steso tempo ioni sodio, calcio e cloro entrano nella cellula che, per osmosi, assume acqua e va incontro ad edema. La CSD è facilmente provocabile nel cervello di roditori ma è stata riprodotta anche nei tessuti umani provenienti da interventi neurochirurgici. Inoltre registrazioni corticografiche durante intervento neurochirurgico per trauma cranico o emorragia intracranica hanno permesso di rilevare potenziali tipo CSD (Strong et al., 2002).
Recenti studi di imaging funzionale (BOLD fMRI) e di magnetoencefalografia (MEG) hanno consentito di osservare fenomeni collegati alla CSD durante crisi di MA sia spontanee che provocate (Welch et al., 1998; Hadjikhani et al., 2001; Bowyer et al., 2001). Inoltre, tramite studio PET, anche in pazienti con crisi di emicrania senza aura sono state osservate aree di ipoperfusione (Geraud et al., 2005).

Da un punto di vista sperimentale è importante ricordare come nei topi transgenici in cui sia stata riprodotta la mutazione R192Q del gene CACNA1A è stata dimostrato un abbassamento della soglia di evocazione della CSD da stimolo elettrico nella corteccia visiva e un aumento della sua velocità di propagazione (van den Maagdenberg et al., 2004).
In una recente review sull'argomento vengono suggeriti, in estrema sintesi, i seguenti meccanismi come responsabili della maggiore suscettibilità verso la CSD dei pazienti con mutazioni FHM: FHM1: eccessivo rilascio di glutammato nello spazio sinaptico; FHM2: riduzione della rimozione di glutammato e del potassio dallo spazio sinaptico; FHM3: facilitazione di scariche neuronali ripetitive ad alta frequenza (Sanchez-del-Rio et al., 2006).
Vale la pena di ricordare come in uno studio sperimentale sia stato dimostrato che la CSD indotta nel ratto è in grado di attivare il sistema trigemino-vascolare (Bolay et al., 2002) definendo cosi una linea di collegamento tra tale fenomeno e lo sviluppo della fase algica della crisi emicranica.
Malgrado la scoperta delle mutazioni responsabili della FHM rappresenti un importante passo avanti nella comprensione dei meccanismi molecolari che sottendono la patofisiologia di questa rara forma di emicrania, rimane ancora aperta la questione inerente la genetica delle forme più comuni di emicrania (MA, MO) che, peraltro, riguardano strati molto più ampi di popolazione.
Anche se l'esperienza del clinico depone per una forte ricorrenza familiare della malattia la grande diffusione dell'emicrania (12% della popolazione) potrebbe di per se produrre questo effetto. Per tale motivo la ricerca si è avvalsa di metodiche epidemiologiche con il fine di appurare la reale base genetica della malattia. Il primo passo in questa direzione è rappresentato dagli studi sul rischio familiare e sui gemelli.

Studi sul rischio familiare di malattia
Studi sulla ricorrenza familiare della malattia hanno dimostrato che i parenti di primo grado del probando hanno un aumento del rischio verso lo stesso sottotipo di emicrania che risulta essere rispettivamente di 1.9 per l'emicrania senza aura e di 3.8 per l'emicrania con aura (Russell e Olesen, 1995). Inoltre il carico genetico nella MA è proporzionale al numero di generazioni con membri della famiglia affetti risultando di 4.8 volte più alto quando la malattia è presente in tre generazioni successive rispetto a quando si manifesta in una sola generazione (Noble-Topham et al., 2003). Una analisi complessa di segregazione in 127 probandi e nei loro parenti ha dimostrato una ereditarietà di tipo multifattoriale senza differenze generazionali (Russell et al., 1995).

Studi sui gemelli
Ulrich (Ulrich et al., 1999), utilizzando per la prima volta in questo genere di studi, una suddivisione dei pazienti in base ai criteri IHS, ha studiato 211 coppie di gemelli nell'ambito delle quali almeno uno dei fratelli fosse affetto da MA. I risultati indicano un valore di concordanza per MA del 34% nei gemelli monozigoti (MZ) rispetto al 12% dei dizigoti (DZ): segno inequivocabile di un forte contributo genetico ma anche della presenza di un fattore ambientale visto che la percentuale di affetti nei monozigoti era comunque inferiore al 100%. Ulteriori studi hanno esteso l'esplorazione a gemelli vissuti insieme e in ambienti diversi (adozione precoce) i risultati confermano la presenza di un fattore genetico e di un impatto ambientale (Svensson et al., 2002; Mulder et al., 2003).

Studi di Linkage
Genome-wide scan
Sono evidenti le difficoltà di studiare attraverso tale metodica una malattia complessa come l'emicrania. Ciononostante numerosi studi hanno portato a risultati significativi (Tabella 2).
È interessante notare come il linkage con il locus 4q24 trovato nelle famiglie finlandesi con MA
(Wessman et al., 2002) sia stato confermato nelle famiglie islandesi con MO (Biornsson et al., 2003). Approcci diversi dal punto di vista fenotipico come il ricorso alla Latent Class Analysis (LCA) che raggruppa i pazienti in base ai sintomi piuttosto che alla classificazione IHS, hanno consentito di individuare una connessione tra 18p11 e severità delle crisi (Lea et al., 2005) e tra locus 5q21 e caratteristica pulsante della cefalea (Nyholt et al., 2005). Malgrado la numerosità dei loci risultati positivi all'analisi di linkage in nessuno di questi casi è stata trovata una mutazione responsabile della malattia.

Sottotipo di emicrania	Famiglie	Pazienti	Locus identificato	Referenze
MA,MO	2 Australiane	21	Xq24-q28	Nyholt et al., 2000
MA	50 Finlandesi	246	4q24	Wessman et.al., 2002
MA, MO	1 Svedese	30	6p12.2-p21.1	Carlsson et al., 2002
MA	43 Canadesi	248	11q24	Cader et al., 2003
MO	117 Islandesi	351	4q21	Bjornsson et al., 2003
MO	1 Italiana	22	14q21.2-q22.3	Soragna et al., 2003
Latent Class Analysis	92 Australiane	380	3q-tel 18p11	Lea et al., 2005
Latent Class Analysis	790 Australiane	556	5q21	Nyholt et al., 2005
MA	5 italiane	25	15q11-q13	Russo et al., 2005

Tabella 2

Studi su loci FHM
Anche se alcuni studi hanno riscontrato un linkage positivo in famiglie con MA e MO per i geni CACNA1A e ATP1A2 tali risultati non sono stati confermati da più recenti studi di linkage e di screening delle mutazioni (Jen et al., 2004; Curtain et al. 2005). In particolare una recente ricerca condotta tramite analisi di linkage e sequenziamento dei 48 esoni del CACNA1A e dei 23 del ATP1A2 in famiglie con MA ad apparente trasmissione di tipo autosomico dominante, ha dato esito negativo per il coinvolgimento di tali geni nella malattia (Kirchmann et al., 2006)

Studi di associazione
Numerosi studi di associazione sono stati condotti comparando, nella maggior parte dei casi, la frequenza di specifici alleli con una analisi di tipo case-control con l'obiettivo di individuare polimorfismi su geni candidati per l'emicrania. Alcuni di questi lavori risentono di un basso numero di pazienti e di problemi di classificazione dei pazienti. Per tali motivi sono spesso latenti studi di replicazione che possano convalidare i risultati. Fa eccezione il polimorfismo C677T del gene della metilentetraidrofolasi reduttasi (MTHFR) che riduce l'attività dell'enzima di circa la metà rispetto alla norma e determina, quindi, una lieve iperomocisteinemia. (Kowa et al., 2000; Kara et al., 2003; Lea et al., 2004; Oterino et al., 2004). Uno studio recente basato sulla popolazione ha replicato il risultato trovando che la condizione omozigote per la mutazione porta a un aumento di 2 volte del rischio di MA (Scher et al., 2006). Altri studi hanno esaminato geni candidati codificanti per recettori ormonali, per componenti del sistema endotelina, geni regolatori del metabolismo della serotonina e della dopamina. Mentre, a causa di lavori con risultati contrastanti, rimane controverso il ruolo del gene per il recettore DRD2 e per la dopamina beta idrosssilasi, è confermata l'associazione con il polimorfismo funzionale del gene promotore del trasporto della serotonina 5HT-TLPR (Marziniak et al., 2005; Borroni et al., 2005). Risultano inoltre aumentare il rischio di emicrania polimorfismi del gene HLA-DRB1 (Rainero et al., 2005), del gene per il recettore del progesterone (Colson et al., 2005), del gene per l'enzima di conversione dell'angiotensina (Kowa et al., 2005), del gene per il recettore degli estrogeni.(Colson et al., 2004).

Emicrania e mitocondri
Le malattie mitocondriali rappresentano disordini della catena respiratoria che è la via finale comune del metabolismo ossidativo. In generale le mitocondriopatie presentano una eterogeneità simile a quella dell'emicrania, una stessa mutazione può infatti corrispondere a quadri clinici diversi (mutazione puntiforme 8993 nel gene ATPasi 6 della NARP trovata anche in alcune sindromi di Leigh) mentre mutazioni in loci diversi possono esprimersi con un fenotipo simile. La possibile associazione tra emicrania e patologia mitocondriale è stata suggerita dalla presenza di alcune concomitanze cliniche. Ad esempio nella MELAS (Mithocondrial Encephalomyopathy with Lactic Acidosis and Strokes-like episodes) che è legata ad una mutazione puntiforme nel nucletide 3243 nel gene tRNAleu si associa tipicamente ad attacchi di emicrania ad esordio giovanile. Malgrado numerosi elementi di carattere morfologico, biochimico, strumentale (31P-MRS) e farmacologico stiano ad indicare un possibile coinvolgimento mitocondriale nell'emicrania gli studi di carattere genetico hanno finora dato risultati deludenti. Tra le possibili cause di questo effetto vengono citate la possibilità che l'emicrania sia collegata a una mutazione del DNA mitocondriale ancora non conosciuta o che si associ a mutazioni del DNA nucleare in grado di interferire negativamente con la produzione di energia codificando per subunità della catena respiratoria (Sparaco et al., 2005) L'interesse verso questo possibile collegamento tra patologia mitocondriale ed emicrania è stato rilanciato dalla recente individuazione di una cosegregazione per emicrania in una famiglia con la mutazione T1484 della malattia di Leber (Cupini et al., 2003) e dal riscontro di una trasmissione matrilineare, tipica delle malattie mitocondriali, nella sindrome da vomito ciclico che è una sindrome periodica dell'infanzia precursore dell'emicrania (Boles et al., 2003).

BIBLIOGRAFIA

- Ambrosini A, D'Onofrio M, Grieco G.S. et al. Familial basilar migraine associated with a new mutation in the ATP1A2 gene. Neurology 2005; 65: 1826-1828.
- Bassi M.T., Bresolin N., Tonelli A. et al. A novel mutation in the ATP1A2 gene causes alternatine emiplegia of childhood. J. Med Genet 2004; 41: 621-628.
- Bjornsson A., Gudmundsson G., Gudfinnsson E. et al., Localization of a gene for migraine without aura to chromosome 4q21. Am J. Hum Genet 2003; 73: 986-993.
- Bolay H., Reuter U., Dunn A.K. et al., Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. Nat Med 2002; 8: 136-142.
- Boles R.G., Adams K., Ito M. et al., Maternal inheritance in cyclic vomiting syndrome with neuromuscular disease 2003; Am J. Med Genet 2003; 120A: 474-482.
- Borroni B., Brambilla C., Liberini P. et al., Functional serotonin 5-HTTLPR polymorphism is a risk factor for migraine with aura. J. Headache Pain 2005; 6: 182-184.
- Bowyer S.M., Aurora K.S., Moran J.E. et al., Magnetoencephalographic fields from patients with spontaneous and induced migraine aura. Ann Neurol 2001; 50: 582-587.
- Colson N.J., Lea R.A., Quinlan S. et al., The estrogen receptor 1 G594A polymorphism is associated with migraine susceptibility in two independent case/control groups. Neurogenetics 2004; 5: 129-133.
- Colson N.J., Lea R.A., Quinlan S. et al., Investigation of hormone receptor genes in migraine. Neurogenetics 2005; 6: 17-23.
- Cupini L.M., Massa R., Floris R. et al., Migraine like disorder segregating with mtDNA 14484 Leber hereditary optic neuropathy mutation. Neurology 2003; 60: 717-719.
- Curtain R.P., Lea R.A., Tajouri L. et al., Analysis of chromosome 1 microsatellite markers and the FHM2-ATP1A2 gene mutations in migraine pedigree. Neurol Res 2005; 27: 647-652.
- De Fusco M., Marconi R., Silvestri L. et al., Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na+/K+ pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. Nat Genet 2003; 33: 192-196.

- Dichgans M., Freilinger T., Eckstein G. et al. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. Lancet 2005; 366:371-377.
- Ducros A., Joutel A., Vahedi K. et al. Mapping a second locus for familial hemiplegic migraine to 1q21-q23 and evidence of further heterogeneity. Nature 1997; 385: 446-450.
- Ducros A., Denier C., Joutel A. et al. The clinical spectrum of familial hemiplegic migraine associated with mutations in a neuronal calcium channel. N. Engl J. Med 2001; 345: 17-24.
- Geraud G., Denuelle M., Fabre N. et al., Positron emission tomographic studies of migraine. Rev Neurol 2005; 161: 666-670.
- Hadjikhani N., Sanchez del Rio M., Wu O. et al., Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. Pro Natl Acad Aci USA 2001; 98: 4687-4692.
- Jen J.X., Kim G.W., Dudding K.A. et al., No mutations in CACNA1A and ATP1A2 in probands with common types of migraine. Arch Neurol 2004; 61: 926-928.
- Kara I., Sazci A., Ergul E. et al., Association of the C677T and A1298C polymorphisms in the 5,10 methyleneterahydrofolate reductase gene in patients with migraine risk. Mol Brain Res 2003; 111: 84-90.
- Kirchmann M., Thomsen L.L., Olesen J. The CACNA1A and ATP1A2 genes are not involved in dominantly inherited migraine with aura. Am J. Med Genet B. Neuropsychiatr Genet. 2006; 141B:250-256.
- Kowa H., Yasui K., Takeshima T. et al., The omozygous C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for migraine. Am J. Med Genet. 2000; 96: 762-764.
- Kowa H., Fusayasu E., Ijiri T. et al., Association of the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene in patients of migraine with aura. Neurosci Lett 2005; 374: 129-131.
- Kullmann D.M., Hanna M.G. Neurological disorders caused by inherited ion-channel mutations. Lancet Neurol 2002; 1:157-166.
- Lea R.A., Nyholt D.R., Curtain R.P. A genome wide scan provides evidence for loci influencing a severe heritable form of common migraine. Neurogenetics 2005; 6: 67-72.
- Lea R.A., Ovcaric M., Sundholm J. et al., The methylenetetrahydrofolate reductase gene variant C677T influences susceptibility to migraine with aura. BMC Med 2004; 12: 2-3.
- Leao A.A.P., Spreading depression of activity in the cerebral cortex. J. Neurophysiol 1944; 7:359-390.
- Marziniak M., Mossner R., Schmitt A. et al., Functional serotonin transporter gene polymorphism is associated with migraine with aura. Neurology 2005; 64: 157-159.
- Mulder E.J., van Baal C., Gist D. et al. Genetic and evironmental influences on migraine: a twuin study across six countries. Twin Researches 2003; 6: 422-431.
- Noble-Topham S.E., Cader M.Z., Dyment D.A. et al. Genetic loading in familial migraine with aura.
- J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74:1128-1130.
- Nyholt D.R., Morley K.I., Ferreira M.A. et al., Genomewide significant linkage to migrainous headache on chromosome 5q21. Am J. Hum Genet 2005; 77: 500-512.
- Oterino A., Valle N., Bravo Y. et al., MTHFR T677 homozygosis influences the presence of aura in migraineurs. Cephalalgia 2004; 24: 491-494.
- Pietrobon D. Function and dysfunction of synaptic calcium channels: insights from mouse models. Current Opinion in Neurobiology 2005; 15: 257-265.
- Rainero I., Fasano E., Rubino E. et al., Association between migraine and HLA-DRB1 gene polymorphism. J Headache Pain 2005; 6: 185-187.
- Russell M.B., Olesen J. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine.
- BMJ 1995;311: 541-544.
- Russell M.B., Iselius L., Olesen J. Inheritance of migraine investigated by complex segregation analysis. Hum Genet 1995; 96:726-730.
- Russel M.B., Ulrich V., Gervil M. et al. Migraine without aura and migraine with aura are distinct disorders. A population-based twin survey. Headache 2002; 42: 332-336.
- Russo L., Mariotti P., Sangiorgi E. et al., A new susceptibility locus for migraine with aura in the 15q11-q13 genomic region containing three GABA-A receptor genes. Am J. Hum Genet 2005; 76: 327-333.
- Sanchez del Rio M., Reuter U., Moskowitz M.A. New insight into migraine pathophysiology. Current Opinion in Neurology 2006; 19: 294-298.
- Scher A.I., Terwindt G.M., Verschuren W.M.M. et al., Migraine and MTHFR C677T genotype in a population-based sample. Ann Neurol 2006; 59: 372-375.
- Somjen G.G., Mechanisms of spreading depression and hypoxic spreading depression-like depolarization. Physiological Reviews 2001; 81: 1066-1085.
- Spadaro M., Ursu S., Lehmann-Horn F. et al. A G301R Na+/K+-ATPase mutation causes familial hemiplegic migraine type 2 with cerebellar signs. Neurogenetics 2004; 5:177-185.
- Sparaco M., Feleppa M., Lipton R.B. et al. Mitochondrial dysfunction and migraine: evidence and hypotheses. Cephalalgia 2006; 26:361-372.
- Strong A.J., Fabricius M., Boutelle M.G. et al., Spreading and Synchronous depression of cortical activity in acutely injured human brain. Stroke 2002; 33: 2738-2743.
- Svensson D.A., Larsson B., Waldenlind E. et al. Shared rearing environment in migraine: results from twins reared apart and twins reared togheter. Headache 2003; 43:235-244.
- Terwindt G.M., Pphoff R.A., Haan J. et al. Variable clinical expression of mutations in the P/Q-type calcium channel gene in familial hemiplegic migraine. Dutch Migraine Genetics Research Group. Neurology 1998; 50: 1105-1110.
- Ulrich V., Gervil M., Kyvik K.O. et al. The inheritance of migraine with aura estimated by means of structural equation modeling. J Med Genet 1999;36:225-227.
- Ulrich V., Gervil M., Kyvik K.O. et al. Evidence of a genetic factor in migraine with aura: a population-based Danish twin study. Ann Neurol 1999; 45:242-246.
- Van den Maagdenberg A.M., Pietrobon D., Pizzorusso T. et al., A Cacna1a knockin migraine mouse model with increased susceptibility to cortical spreading depression. Neuron 2004; 41: 701-710.
- Vanmolkot K.R., Kors E.E., Hottenga J.J. et al. Novel mutations in the Na+,K+-ATPase pump gene ATP1A2 associated with familial hemiplegic migraine and benign familial neonatal convulsions. Ann Neurol 2003; 54: 360-366.
- Welch K.M., Cao Y., Aurora S. et al., MRI of the occipital cortex , red nucleus, and substantia nigra during isual aura of migraine. Neurology 1998; 51: 1465-1469.
- Wessman M., Kallela M., Kaunisto M.A. et al., A susceptibility locus for migraine with aura on chromosome 4q24. Hum Mol Genet 2002; 70: 652-662.

Roma, 27 - 30 settembre 2006
Pontificia Università Urbaniana

SOCIETÀ ITALIANA PER LO STUDIO DELLE CEFALEE

XX CONGRESSO NAZIONALE

Cefalee: acquisizioni e controversie

Società Italiana per lo Studio delle Cefalee

CONSIGLIO DIRETTIVO
Presidente
Giorgio Zanchin

Vice Presidente
Lorenzo Pinessi

Past-President
Marcello Fanciullacci

Segretario
Maria Pia Prudenzano

Tesoriere
Paola Sarchielli

Consiglieri
Pier Antonio Battistella, Emilio De Caro
Girolamo Di Trapani, Mario Guazzelli
Giorgio Sandrini, Andrea Tessitore

Presidenti Onorari
Mario Giacovazzo, Giuseppe Nappi
Emilio Sternieri

XX CONGRESSO NAZIONALE

Presidenti Congresso
Girolamo Di Trapani
Giorgio Zanchin

Comitato Scientifico
Giorgio Zanchin
Lorenzo Pinessi
Marcello Fanciullacci
Paola Sarchielli
Paolo Martelletti
Vincenzo Guidetti

Comitato Organizzatore Locale
Gianluca Bruti
Sergio De Filippis
Federica Galli
Daniele Mei
Catello Vollono

Segreteria Scientifica
Anna Ambrosini, Maria Gabriella Buzzi
Rosanna Cerbo, Ferdinando Maggioni
Davide Moscato, Luigi Alberto Pini
Maria Pia Prudenzano, Innocenzo Rainero

PRINCIPALI ARGOMENTI DEL CONGRESSO

Genetica delle cefalee primarie
Eccitabilità cerebrale nell'emicrania
Vantaggi e limiti dell'ICHD-II
I fattori psicopatologici nelle cefalee
Cefalea come emergenza in età evolutiva
Aspetti socioeconomici delle cefalee
Strategie d'impiego dei triptani
Il placebo
Prospettive di profilassi nelle cefalee
Il paziente cronico e l'abuso

NEL CORSO DEL CONGRESSO AVRANNO LUOGO I SEGUENTI INCONTRI

Simposio integrato della Società Italiana di Medicina Interna

Incontro con l'Associazione Italiana Neurologi Ambulatoriali e Territoriali

SONO PREVISTE INOLTRE LETTURE MAGISTRALI E SIMPOSI MONOTEMATICI

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA
Uvet American Express Corporate Travel S.p.A. - Viale dei Mille, 90 • 50131 Firenze
Tel. 055 / 553971 • Fax 055 / 5539741 • firenze@uvetamex.com

CREDITI DI EDUCAZIONE CONTINUA IN MEDICINA
Per il Congresso verrà fatta richiesta presso il Ministero della Salute per l'attribuzione dei crediti di Educazione Continua in Medicina

Mercoledì 27 SETTEMBRE 2006

	AULA MAGNA	AULA I	AULA II	AULA III	AULA NEWMANN
9.30 - 10.00	Riunione Editorial Board *The Journal of Headache and Pain*				
10.00 - 10.30	Riunione Advisory Board *The Journal of Headache and Pain*				
11.00 - 13.30	Riunione Ad Hoc Committee - *Aggiornamento delle Linee Guida Terapeutiche delle Cefalee Primarie*				
15.00 - 17.00	SESSIONE SCIENTIFICA **ECCITABILITÀ CEREBRALE NELL EMICRANIA**		**15.00 - 17.00** SESSIONE SCIENTIFICA **CLINICA DELLE CEFALEE I**	**15.00 - 17.00** SESSIONE SOCI SISC JUNIORS **SEZIONE REGIONALE LAZIO - MOLISE**	
17.00 - 19.00	TAVOLA ROTONDA **SEZIONI REGIONALI ESPERIENZE A CONFRONTO**				
19.00	**INIZIO DEI LAVORI CONGRESSUALI**				
19.30 - 20.00	LETTURA MAGISTRALE **GENETICS OF TENSION-TYPE HEADACHE** *M.B. Russell (Nordbyhagen, Norway)*				
20.00	*Cocktail di Benvenuto*				

Giovedì 28 SETTEMBRE 2006

8.30 - 10.15	**INCONTRO CON L ASSOCIAZIONE ITALIANA NEUROLOGI AMBULATORIALI E TERRITORIALI**				
10.15 - 10.30	Coffee break				
10.30 - 11.00	**APERTURA DEL CONGRESSO** **Saluto delle Autorità**				
11.00 - 13.00	SIMPOSIO INTEGRATO SISC-SIMI **PATOLOGIE AL CONFINE**				
13.00 - 14.00	*Colazione di lavoro*	**13.00 - 14.00** VISIONE POSTER **CEFALEE DELL'ETÀ EVOLUTIVA I** **CEFALEE: ASPETTI PATOGENETICI**			
14.00 - 15.00	COMUNICAZIONI ORALI SUI POSTER **CEFALEE DELL ETÀ EVOLUTIVA I**		**14.00 - 15.00** COMUNICAZIONI ORALI SUI POSTER **CEFALEE: ASPETTI PATOGENETICI**		
15.00 - 16.00	WORKSHOP **CEFALEE CRONICHE: NUOVE ACQUISIZIONI**				
16.00 - 16.15	*Coffee Break*				
16.15 - 16.45	LETTURA MAGISTRALE **THE ROLE OF PLACEBO IN HEADACHE RESEARCH** *H-C. Diener (Essen, Germany)*				
16.45 - 18.45	SESSIONE SCIENTIFICA **RIVALUTAZIONE E STRUMENTI APPLICATIVI DELLA CLASSIFICAZIONE ICHD-II**				**16.45 - 18.45** SESSIONE SCIENTIFICA **ASPETTI PATOGENETICI DELLE CEFALEE: DAL MODELLO SPERIMENTALE ALL'UOMO**
19.00	**ASSEMBLEA DEI SOCI**				

Mercoledì 27 SETTEMBRE 2006
Giovedì 28 SETTEMBRE 2006

Venerdì 29 SETTEMBRE 2006

	AULA MAGNA	AULA I	AULA II	AULA III	AULA NEWMANN
8.30 - 9.30	PROS & CONS: **LA TERAPIA DI PROFILASSI NELL ETÀ EVOLUTIVA È UTILE O NO?**				
9.30 - 11.15	TAVOLA ROTONDA **IL PLACEBO COME PROBLEMA O COME RISORSA?**				
11.15 - 11.30	*Coffee Break*				
11.30 - 13.00	SIMPOSIO JANSSEN-CILAG SpA **FARMACOLOGIA E CLINICA DELLA PROFILASSI DELL EMICRANIA**				
13.00 - 14.00	*Colazione di lavoro*	**13.00 - 14.00** VISIONE POSTER **CEFALEE: ASPETTI CLINICI**			
14.00 - 15.15	COMUNICAZIONI ORALI SUI POSTER **CEFALEE: ASPETTI CLINICI**		**14.00 - 16.00** COMUNICAZIONI ORALI SUI POSTER **CASE REPORTS**		
15.15 - 16.00	COMUNICAZIONI ORALI SUI POSTER **CEFALEE DELL ETÀ EVOLUTIVA II**	**CEFALEE DELL'ETÀ EVOLUTIVA II**			
16.00 - 16.30	LETTURA MAGISTRALE **ICHD-2 AND ITS REVISION** *J. Olesen (Copenhagen, Denmark)*	**CASE REPORTS**			
16.30 - 16.45	*Coffee break*				
16.45 - 17.15	L INCONTRO CON L ESPERTO (in collaborazione con Merck Sharp & Dohme SpA) **L INFIAMMAZIONE NEUROGENICA: ULTERIORI PROSPETTIVE TERAPEUTICHE**				
17.15 - 19.15	SESSIONE SCIENTIFICA **IL PAZIENTE CRONICO E L USO ECCESSIVO DI FARMACI**		**17.15 - 19.15** SESSIONE SCIENTIFICA **CLINICA DELLE CEFALEE II**		**17.15 - 19.15** SESSIONE SCIENTIFICA **CEFALEA COME EMERGENZA IN ETÀ EVOLUTIVA**
21.00	**CENA SOCIALE**				

Sabato 30 SETTEMBRE 2006

8.30 - 9.30	PROS & CONS: **ANTIEPILETTICI UTILITÀ E LIMITI**				
9.30 - 11.15	SESSIONE SCIENTIFICA **GENETICA DELLE CEFALEE PRIMARIE**		**9.30 - 11.15** SESSIONE SCIENTIFICA **I FATTORI PSICOPATOLOGICI NELLE CEFALEE**		
11.15 - 11.30	*Coffee Break*				
11.30 - 12.00	LETTURA MAGISTRALE **MIGRAINE HEADACHES: FROM MODELS TO MECHANISM** *M.A. Moskowitz (Boston, USA)*				
12.00 - 13.45	SESSIONE SCIENTIFICA **STRATEGIE DI IMPIEGO DEI TRIPTANI**				
13.45 - 14.45	*Colazione di lavoro*	**13.45 - 14.45** VISIONE POSTER **CEFALEE: ASPETTI TERAPEUTICI**			
14.45 - 15.45	COMUNICAZIONI ORALI SUI POSTER **CEFALEE: ASPETTI TERAPEUTICI**				
15.45 - 17.45	SESSIONE SCIENTIFICA **PROSPETTIVE DI PROFILASSI NELLE CEFALEE**		**15.45 - 17.45** SESSIONE SCIENTIFICA **ASPETTI SOCIO-ECONOMICI DELLE CEFALEE**		
17.45 - 18.00	Verifica ECM				
18.00	CHIUSURA CONGRESSO				

CONGRESSI

DISABILITÀ ED IMPATTO SOCIALE DELLA CEFALEE E DELL'EMICRANIA: IL RUOLO DELL'INFORMAZIONE E LA COOPERAZIONE TRA PAZIENTE, MEDICO DI MEDICINA GENERALE E SPECIALISTA: *Un progetto della SISC Regione Sicilia*

Filippo Brighina, Vincenzo Raieli[1], Filippo Lanaia[2], Giovanni La Pegna[3]

Dipartimento di Neurologia, Oculistica, Otorinolaringoiatria e Psichiatria (DINOOP) dell'Università di Palermo

[1]Centro Cefalee U.O. Neuropsichiatria Infantile – Ospedale. Ingrassia; Palermo

[2]Dipartimento Neuroscienze Centro Cefalee Policlinico - Università di Catania

[3]Segretario SISC Sezione Regione Sicilia

Introduzione

L'emicrania rappresenta una delle patologie maggiormente diffuse nella popolazione (tra il 10 ed il 15% dei soggetti in età giovanile adulta) (Mathew 2001; Bigal et al, 2004). Tale patologia è responsabile di grave disabilità ed ha rilevanti ricadute in ambito familiare, sociale e lavorativo, limitando e talora del tutto impedendo la capacità di attendere alle normali attività della vita quotidiana (Stewart et al 1994; Mathew 2001; Bigal et al, 2004). In conseguenza della disabilità che determina, l'emicrania comporta anche notevoli costi diretti ed indiretti rispettivamente legati alla richiesta di cura (ricorso ai servizi sanitari, soprattutto in emergenza) ed alla perdita di produttività (giorni di assenza o ridotta resa lavorativa) (Osterhaus et al 1992).

Studi recenti dimostrano che, nonostante il rilevante grado di disabilità indotto dalla malattia, solo metà dei pazienti che ne è affetta viene correttamente diagnosticata e soltanto 1/3 circa assume farmaci su prescrizione (Lipton et al., 2001, 2002)

Le cause di tale fenomeno possono essere diverse. Una può risiedere nel difetto di riconoscimento della patologia emicranica nella pratica di medicina di base che rappresenta il primo filtro per la valutazione clinica. Altri possibili fattori che concorrono allo scarso riconoscimento della patologia, sono però da ricercarsi nella carenza di informazioni sia rivolta al paziente che al medico di base o all'insufficiente motivazione del paziente a rivolgersi al proprio medico di base o allo specialista per affrontare la patologia (McGregor, 1997). Nel cercare di affrontare questi problemi da circa 2 anni la sezione regionale siciliana della SISC ha iniziato a formulare ed attivare una serie d'iniziative volte in un primo momento a sensibilizzare i colleghi, sia specialisti che non, a tali problematiche, organizzando e stimolando l'organizzazione di convegni di studio con la partecipazione di studiosi sia isolani che nazionali, che hanno trovato il punto di maggiore riscontro con l'organizzazione dei due convegni regionali della SISC a Caltanissetta nel 2004 e Catania nel 2005.

Tuttavia, nel corso di diverse riunioni tenute tra i soci, era apparso evidente come la semplice organizzazione di eventi scientifici fosse insufficiente nell'approccio di una patologia che tende spesso ad apparire "invisibile" agli stessi medici.

L'informazione per i pazienti: le giornate delle cefalee

Alla luce di alcuni dati della letteratura (vedi Packard 1978, Lewis 1998, Raieli 2002) che rilevavano la frequente divergenza tra le richieste e aspettative del paziente cefalalgico sia adulto che infantile e le risposte e le opinioni dei medici curanti rispetto a tali aspettative, nel Marzo 2005 una iniziativa "La Settimana delle cefalee" è stata organizzata dal dott. Raieli presso la Divisione NPI dell'Ospedale Ingrassia di Palermo, con il patrocinio e supporto della SISC Sicilia, dove per la durata di una settimana diversi specialisti palermitani SISC (quasi tutti inoltre avevano conseguito il Board istituito dalla SISC) che operano nei principali centri cefalee della città si sono alternati presso il Centro diretto dal dott. Raieli per fornire informazioni/consulenze sulle cefalee (direttamente o tramite telefono o e-mail) a tutti coloro che fossero interessati. Il dato interessante è che su circa quasi 200 pazienti rivolti, di ogni fascia di età, circa l'80% non si era mai rivolta al medico di base od allo specialista e la richiesta più frequente era quella relativa alle possibili strutture sanitarie cui fare riferimento per la cefalea. Inoltre, anche i pazienti che erano gia precedentemente in cura per il mal di testa, richiedevano informazioni su altre possibili strutture cui potersi rivolgere per affrontare la propria cefalea (Raieli et al. 2005). Particolarmente utile e apprezzata nel corso dell'iniziativa è stata la distribuzione cartacea dell'elenco di tutti i centri cefalea palermitani con operatori SISC, riportando i nomi e specializzazione dei medici che operavano e i numeri telefonici ed orari per poter prenotare la visita. La pubblicazione di tale iniziativa su giornali locali è stato il modo prevalente con cui i pazienti sono venuti a conoscenza di essa.

Il successo di questa iniziativa nel mettere in evidenza la popolazione cefalalgici "invisibile" allo specialista e spes-

so al medico curante, ha indotto una serie di riflessioni sui limiti delle iniziative finora intraprese e sulle modalità per ovviare ad essi.
A tal fine il gruppo palermitano della SISC si è incontrato il 23/11/05 e durante tale riunione, dopo discussione di un documento programmatico elaborato dai Dott. Brighina e Raieli e approvato dal segretario siciliano SISC Dott. La Pegna, ha approvato una serie d'iniziative volte a favorire in modo continuo una maggiore cooperazione e dialogo tra paziente, medico di medicina generale o pediatra terroriale,e specialista.
In tale sede è stata decisa l'attivazione di un indirizzo di posta elettronica (chemalditesta@libero.it) a partire dal 9/1/06, dove si alternano mensilmente specialisti palermitani SISC a rispondere ad ogni eventuale quesito relativo alla cefalea. Lo scopo e peculiarità di questo indirizzo, coscienti dell'esistenza di centinaia d'indirizzi o siti simili dove c'è un esperto, anche illustre, che risponde alle domande sulla cefalea, è che esso è rivolto principalmente al territorio di Palermo, nella convinzione ed esperienza che il paziente cefalalgico più che indicazioni generiche richiede informazioni pratiche, anche attuabili immediatamente (come e dove fare un certo esame, o richiedere una medicina ecc.) dove la conoscenza locale del territorio permette una risposta più adeguata e concreta. Per tale motivo è iniziata la pubblicizzazione di tale iniziativa mediante la diffusione di una locandina riportante questo indirizzo di posta da appendere negli studi di medicina generale, di pediatria, poliambulatori, farmacie e ospedali.
Un'altra iniziativa approvata e definita è l'organizzazione di una serie di "Giornate delle Cefalee" (fig 1.) che similmente alla "Settimana delle Cefalee" riuniranno in modo

SISC SOCIETA' ITALIANA PER LO STUDIO DELLE CEFALEE
Sezione Sicilia

Le Giornate delle Cefalee

Soffri di mal di testa?
Vuoi sapere cosa fare e a chi rivolgerti?

Partecipa alle Giornate delle Cefalee!!

Nelle date e nelle sedi elencate troverai specialisti esperti nella diagnosi e cura delle cefalee, pronti a rispondere personalmente o per via telefonica ad ogni quesito riguardante la cefalea.

Data	Responsabile	Sede	Orario	Telefono
03/05	Dott.ri A.Vecchio, C.Pintacrona *UO NPI Università di Palermo*	Amb. Cefalee età evolutiva via L. Brolo 10 bis, Palermo	09-13	0917035428
09/05	Dott. V.Saporito *Serv. Neurologia Bagheria ASL 6*	Amb. Cefalee via Mattarella 88, Bagheria (PA)	09-13 15-18	091991328
10/05	Dott. G.Calagna *Ospedale di Partinico*	Amb. Cefalee, Osp. Partinico via Circonvallazione Partinico (PA)	09-13 15-18	0918911108
16-17/05	Dott. M.Calia *Ospedale Ingrassia*	Amb. Cefalee, UO Rianimazione Corso Calatafimi 1002, Palermo	09-13 15-18	0917033644
01/06	Dott.ri G.Santangelo. F. Consolo *UO NPI Osp. Civico ARNAS*	Amb. Cefalee età evolutiva Osp. Di Gristina, Palermo	09-13	0916666320
06/06	Dott.ri G.Balletta, A. Aloisio *UO Neurologia Osp. Civico ARNAS*	Amb. Cefalee, UO Neurologia Osp. Civico, Palermo	15-20	0916665610
10/06	Centro Hippocrate	via C.A. Della Chiesa 3c Belmonte Mezzagno (PA)	09-13	0918738322
20/06	Dott. D. Capaci	Ambulatorio via G.Pitrè 2 m Palermo	09-13	0916522017
13/10	Dott.ri Crinò, Serra, Arone *Villa delle Ginestre*	Amb. Terapia del dolore via Castellana, Palermo	09-13	0916743111

Iniziativa del progetto Cefalee-Informazione:
Dott.ri F. Brighina, V. Raieli, G. La Pegna (SISC Sicilia)

periodico alcuni specialisti presso uno dei centri cefalee per fornire consulenze, informazioni ecc. in quella determinata giornata anche direttamente o per via telefonica. Le Giornate inizieranno dal mese di Maggio in poi è coinvolgeranno per la prima volta non solo centri cefalee cittadini ma anche quelli più periferici, in modo da facilitare questo approccio più capillare nell'informazione di queste problematiche, incontrando segmenti di popolazione cefalalgica che spesso è più difficilmente raggiungibile.

Il riconoscimento dell'emicrania nella pratica della medicina generale: l'ID Migraine.

Un'altra problematica da affrontare è quella della medicina generale che costituisce il primo livello di valutazione clinica per il paziente e riveste quindi un ruolo critico per il riconoscimento della patologia emicranica. Studi epidemiologici dimostrano che la frequenza dell'emicrania nella pratica della medicina di base è considerevolmente più bassa rispetto alla prevalenza nella popolazione e questo è un fattore che contribuisce in modo rilevante al difetto di riconoscimento della patologia.
Lipton et al (2003), al fine di favorire la diagnosi di emicrania nella medicina di base, hanno elaborato e validato su medici di medicina generale un questionario costituito solo da tre domande (ID Migraine), che il paziente può auto-somministrarsi. Gli items che costituiscono l'ID Migraine mostrano un'ottima affidabilità nella diagnosi di emicrania con elevati livelli di sensibilità (81%), specificità (75%) e valore di predittivo positivo per la diagnosi di emicrania (93%). L'ID-Migraine presenta anche una buona riproducibilità alla valutazione test-retest (coefficiente kappa: 0,68).
Tramite la collaborazione di alcuni centri cefalee operanti nelle città di Palermo, Caltanissetta e Catania stiamo effettuando una validazione della versione in lingua Italiana dell'ID Migraine. I risultati preliminari di tale studio (sul 60% circa del campione da esaminare), presentati al Congresso SISC di Venezia 2005 (Brighina et al.), sembrano dimostrare che l'ID Migraine ha ottima affidabilità per la diagnosi di emicrania (sensibilità: 90%, specificità: 70%; valore predittivo positivo: 86%) anche nei pazienti italiani affetti da varie forme di cefalee.
Sulla base di questi risultati ci proponiamo di impiegare e diffondere la versione italiana dell'ID Migraine per fornire ai medici di medicina generale uno strumento semplice ed efficace per potenziare il riconoscimento dell'emicrania. L'applicazione dell'ID Migraine si articolerà in due fasi successive:

1. ***Validazione dell'ID-Migraine nella medicina generale:*** un gruppo di medici precedentemente selezionati (sulla base dell'interesse a partecipare con continuità ad iniziative sulle cefalee) forniranno il questionario a tutti i pazienti afferenti al loro ambulatorio e quelli che risulteranno affetti da cefalea (risposta positiva alla prima domanda: ha mai sofferto di cefalea negli ultimi tre mesi) saranno quindi inviati ai centri di cefalea per un secondo livello di valutazione (esame neurologico ed inquadramento diagnostico delle cefalee secondo i criteri di riferimento internazionali dell'International Headache Society (2004).
2. ***Studio di Management:*** tutti i pazienti individuati con l'ID Migraine verranno inseriti in un progetto di management con durata di tempo definita (tra 6 mesi ed un

anno) in cui medico di medicina generale e specialista collaboreranno nel trattamento e nella gestione del paziente sulla base delle linee guida per la cura delle cefalee proposte dalla SISC. Verrà stilato un progetto che cerchi di individuare un ruolo per le figure sanitarie a diverso livello coinvolte nella diagnosi e cura delle cefalee: il medico di base, lo specialista territoriale e il centro cefalee. Tale cooperazione si avvarrà anche di supporti informatici costituiti almeno dalla comunicazione tramite e-mail su una casella di posta dedicata o di un sito (da costituire) cui tutti i partecipanti allo studio potranno accedere, con chiavi differenziate.

L'acquisizione di competenze clinico-diagnostiche nelle cefalee: i corsi di formazione per il medico di medicina generale:

Un'altra iniziativa rivolta al medico di medicina generale, con l'obiettivo sempre di potenziare il riconoscimento della patologia emicranica, sarà quella di organizzare corsi di formazione sulle cefalee in cui si cercherà il più possibile di stabilire un buon livello di interazione integrando la didattica frontale con sessioni pratiche e con la collaborazione al management di casi clinici che potrà avvalersi anche di mezzi informatici. A tal fine si cercherà di privilegiare l'interattività di tali corsi individuando percorsi formativi che prevedono oltre la formazione teorica, una continuità di collaborazione con i Centri di riferimento e l'acquisizione di competenze gestionali specifiche.

Strumenti informatici:

La realizzazione delle varie fasi del progetto prevederà, oltre la disponibilità continua di una casella di posta elettronica, anche lo sviluppo di un sito web dedicato. A tale sito che presenterà link con i principali siti sulle cefalee nazionali, medici e pazienti potranno accedere liberamente per un informazione aggiornata e costante su tutte le iniziative del progetto e per ricevere anche altre utili informazioni sulle cefalee (centri specialistici, strutture dove potere eseguire accertamenti per la diagnostica delle cefalee, nuove acquisizioni sul trattamento ecc.)

Conclusioni:

Il progetto che presentiamo si propone di potenziare e rendere più efficace l'informazione sulle cefalee e di favorire il più possibile il ricorso del paziente al medico di medicina generale ed alle strutture specialistiche per la diagnosi e la cura. Infatti, dato che cure efficaci sono oggi disponibili per l'emicrania, un corretto inquadramento diagnostico consente l'adozione delle misure terapeutiche più adatte scongiurando cosi gli effetti dannosi del "fai da te" che comporta molto frequentemente l'abuso di farmaci sintomatici e la cronicizzazione del mal di testa.
A tal fine riteniamo che sia necessario uno sforzo congiunto che veda in campo tutte le strutture specializzate nel trattamento delle cefalee che operano nel territorio con i seguenti obiettivi interdipendenti:

1. fornire informazione e formazione attiva sulle cefalee
2. favorire la cooperazione di tutte le figure sanitarie dal medico di medicina generale allo specialista neurologo o del dolore in progetti di management
3. garantire la continuità di tali iniziative

I risultati della "settimana delle cefalee" indicano che l'informazione sulla patologia cefalalgica cosi come quella sulle possibili strutture specialistiche dedicate è carente e nel contempo aprono la prospettiva che una più capillare diffusione delle notizie rilevanti su questa materia, possa favorire l'accesso dei pazienti alle strutture di diagnosi e cura. È nostro proposito anche coinvolgere le associazioni dei pazienti cefalalgici e dove non esistano, facilitare la loro costituzione.
In conclusione, lo scopo di questa breve comunicazione è d'informare tutti i soci su queste iniziative già effettuate o in itinere per potere realizzare la più ampia discussione su un tema così fondamentale e potere ricevere anche da altri utili indicazioni sulla via da seguire.

BIBLIOGRAFIA

- Bigal M.E., Lipton R.B., Stewart W.F. The epidemiology and impact of migraine. Curr Neurol Neurosci Rep. 2004 Mar;4(2):98-104
- Brighina F., Salemi G., Fierro B., Gasparro A., Balletta A., Aloisio A., La Pegna G., Randisi G., Saporito V., Calagna G., Morana R., Lanaia F. A validation study of an Italian version of the ID Migraine: Preliminary results. J Headache Pain. 2005 6:216-9.
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Cephalalgia 2004; 24 Suppl.1:9-160
- Lewis D.W., Middlebrook M.T., Mehallick L., Rauch T.M., Deline C., Thomas E.F. Pediatric Headaches: What do the children want?. Headache, 1996, 36: 224-230.
- Lipton R.B., Diamond S., Reed M., Diamond M., Stewart W.F. Migraine diagnosis and treatment: results from the American Migraine Study II. Headache 2001; 41:646-657
- Lipton R.B., Scher A.I., Kolodner K., Liebermann J., Steiner T.J., Stewart T.F. Migraine in the united States: Epidemiology and pattern of health care use. Neurology 2002; 58:885-894
- Lipton R.B., Dodick D., Sadovsky R., Kolodner K., Endicott J., Hettiarachchi J., Harrison W. ID Migraine validation study. A self-administered screener for migraine in primary care: The ID Migraine validation study. Neurology. 2003 Aug 12;61(3):375-82.
- Mathew N.T. Pathophysiology, epidemiology, and impact of migraine. Clin Cornerstone. 2001;4(3):1-17.
- MacGregor E.A. The doctor and the migraine patient: improving compliance. Neurology 1997;48(suppl 3):S16–S20.
- Osterhaus J.T., Guttermann D.L., Plachetka J.R. Health care resourceand lost labor cost of migraine headache in US. Pharmacoeconomics 1992; 2: 67-76
- Packard R.C. What does the headache patient want?.Headache, 1979; 19:370-374.
- Raieli V., Puma D., Eliseo G.L., La Franca G., La Vecchia M., Pandolfi E., Ragusa D., Eliseo M. Cosa significa la "Cefalea" per il bambino, la madre e il pediatra: aspetti metodologici e dati preliminari. Atti XVI Congr. Naz. SISC, Chieti, 2002, p. 449-451.
- Raieli V., Brighina F., Calagna G., Calia M., Consolo F., Crinò S., Demma M., Ferrara D., Francolini M., Lupo R., Morreale C., Puma D., Ragusa D., Santangelo G., Serra F., La Pegna G. "The Headache Week": An useful tool to allow the pointing out of the "invisible" migraineurs. J.Headache and Pain, 2005,5:422-423.
- Stewart W.F., Shechter A. Lipton RB. Migraine heterogeneity. Disability, pain intensity and attack frequency and duration. Neurology 1994, 44 (suppl 4): S24-S39.

CONGRESSI

I CONGRESSO REGIONALE SISC EMILIA-ROMAGNA

STRATEGIE TERAPEUTICHE NELLE CEFALEE PRIMARIE

Modena, 10 giugno 2006

Riccardo Zucco
Centro Cefalee Arcispedale S. Maria Nuova – Azienda Ospedaliera - Reggio Emilia
Segretario-Tesoriere SISC Sezione Emilia Romagna

Presso il Centro Didattico del Policlinico di Modena – Università di Modena e Reggio Emilia, si è tenuto in data 10 giugno 2006 il I° Congresso Regionale SISC Sezione Emilia-Romagna, fortemente voluto ed organizzato dal Prof. Luigi Alberto Pini, Coordinatore della Sezione SISC Regionale e dall'intero Consiglio Direttivo Regionale.

Il tema era di indubbio interesse, ed ha richiamato un folto numero di Colleghi Neurologi, Neuropsichiatri, Farmacologi clinici, Medici di Medicina Generale ed altri specialisti interessati al tema delle Cefalee, provenienti dall'intera Regione. Siamo stati molto onorati della presenza del Presidente nazionale SISC Prof. Giorgio Zanchin.

Dopo il saluto ai convenuti del Prof. L. A. Pini con l'introduzione dei temi della giornata scientifica, si è aperta la **I sessione**, moderata dal **Prof. Giorgio Zanchin**. La sessione è iniziata con la **lettura magistrale del Prof. G. Zanchin** sul tema: ***Principi generali del trattamento delle cefalee: le radici storiche dell'evoluzione terapeutica.*** Il Professore ha presentato con estrema precisione ed efficacia un excursus dell'evoluzione terapeutica che ha spaziato di circa 4000 anni. La relazione, corredata da un supporto iconografico eccellente, ha illustrato le origini storiche della terapia delle cefalee, dalla trapanazione cranica in uso in regioni europee, asiatiche e nel Perù preincaico tra il 3000 e il 2000 a.C. ai contenuti religiosi e magici dell'età pre-classica, poi all'inquadramento delle cefalee nel periodo classico e romano, in particolare soffermandosi sulla classificazione ancora oggi accettabile di Areteo di Cappadocia e sulla teoria umida, già esposta da Ippocrate e consolidata da Galeno, che restò sostanzialmente valida ed invariata per secoli, influenzando la terapia sino al Rinascimento, con la ricerca di trattamenti atti a liberare il corpo da umori malefici, causa della cefalea. Il relatore ha poi illustrato le terapie delle cefalee nel periodo medioevale, ricordando la monaca Ildegarda di Bingen e menzionando il Codex Vindobonensis che contiene un interessante prontuario sull'uso medicinale dei "semplici" ed ha inoltre ricordato le terapie allora in uso nel mondo arabo. La relazione quindi ha spaziato dal Rinascimento ai nostri giorni, menzionando le descrizioni accurate dell'emicrania con aura di Le Pois, dell'emicrania di tipo basilare di Wepfer, i contributi di Willis, di Tissot e di Ramazzini, che per primo indicò diverse cefalee professionali. È stata inoltre esposta l'evoluzione della farmacopea, dai composti di piante, da secoli in uso, ai primi composti minerali, poi, alla fine del '700, l'impiego di composti attivi, ottenuti con l'affinarsi delle tecnologie farmaceutiche sino alla composizione di sostanze di sintesi nel XIX secolo. La lettura magistrale si è chiusa con una panoramica delle notevoli conquiste del XX secolo riguardo la nonografia, la patogenesi e la terapia delle cefalee, con buoni contributi della Scuola Italiana.

Successivamente è intervenuto il **Dr. Franco Granella** della Clinica Neurologica dell'Università di Parma, che ha relazionato sul tema: ***Trattamento sintomatico dell'attacco di emicrania***. Ha in particolare sottolineato l'importanza e l'efficacia dei triptani, che hanno decisamente rivoluzionato negli ultimi 15 anni la terapia dell'attacco emicranico, ma ha pure esposto le problematiche ancora aperte, in particolare la persistenza di una elevata percentuale di risposta parziale o solo temporanea ai

triptani, con recidive, valutando le possibili cause di tali insuccessi. In particolare ha ricordato l'importanza dell'assunzione precoce del triptano, particolarmente nei pazienti allodinici, prima che si sviluppi la sensibilizzazione neuronale centrale a livello dei neuroni sensitivi di II° ordine e consigliando l'uso di inibitori COX1/COX2 (ketoralac, indometacina) quando l'allodinia sia già presente, farmaci in grado di sopprimere la sensibilizzazione centrale. Ha infine accennato al futuro terapeutico, ricordando nuove promettenti molecole con diverso meccanismo di azione, che potranno si spera essere attive nella terapia dell'attacco nei pazienti non responsivi ai triptani.

Il **Prof. Luigi Alberto Pini** del Centro Cefalee dell'Università di Modena e Reggio Emilia ha quindi parlato della ***Terapia di profilassi dell'emicrania***, illustrando le attuali linee guida SISC sulla profilassi, soffermandosi in particolare sui farmaci di più recente utilizzo: i farmaci antiepilettici. Tali farmaci, utilizzati sul presupposto teorico di una ipereccitabilità corticale GABA-dipendente presente nell'emicrania come pure nell'epilessia, hanno certamente migliorato l'armamentario terapeutico attuale. Non tutti gli antiepilettici sono però efficaci nella prevenzione dell'emicrania: sono certamente attivi il valproato e il più recente topiramato, quest'ultimo da poco ha ottenuto (unico del gruppo) l'indicazione ministeriale per il trattamento di profilassi. La lamotrigina è stata segnalata utile nella profilassi dell'emicrania con aura ad alta frequenza, mentre per i restanti antiepilettici di nuova sintesi si attendono ulteriori conferme. Ha infine accennato ad altre strategie che potrebbero proporsi in futuro (tossina botulinica A, lisinopril, candesartan, tizanidina, idrossicobalamina, montelucast).

La **II sessione**, moderata dal **Prof. Emilio Sternieri** dell'Università di Modena e Reggio Emilia, Presidente Onorario SISC, è stata aperta dalla relazione del **Dr. Giovanni Ferrarini**, responsabile del Centro Cefalee dell'Arcispedale S. Maria Nuova di Reggio Emilia sul tema: ***Trattamento della Cefalea a grappolo***. Sono state illustrate le attuali linee guida SISC sia per la terapia dell'attacco che per la terapia di profilassi, distinguendo per quest'ultima tra la Cluster Headache episodica e quella cronica. Il relatore ha sottolineato la necessità della precisa diagnosi, dell'accurata anamnesi farmacologica, della conoscenza delle eventuali copatologie del paziente, dell'utilità della sospensione di ogni fattore scatenante o favorente l'attacco ed infine ha accennato alle terapie chirurgiche passate ed attuali, nei casi estremamente disabilitanti e non responsivi alle terapie farmacologiche.

Ha quindi relazionato la **Dr.ssa Anna Ferrari** del Centro Cefalee dell'Università di Modena e Reggio Emilia sul tema: ***Cefalea tensiva cronica e overuse di farmaci***. Dopo un inquadramento nosografico e clinico della cefalea tensiva cronica (2.3 IHS-II) e della cefalea da overuse di farmaci (8.2 IHS-II), è stato affrontato il complesso problema della gestione e della terapia di questi pazienti., sottolineando la necessità preliminare di una forte motivazione e disponibilità del paziente al trattamento. Ha ribadito l'importanza di una precisa anamnesi farmacologica, del rapporto analgesico-paziente, della presenza di una assuefazione o dipendenza e di una eventuale astinenza in precedenti tentativi di sospensione, dei possibili ulteriori fattori favorenti la cronicizzazione della cefalea, delle possibili copatologie, della necessità di una gestione pluridisiplinare che coinvolga internista, neurologo, psichiatra, farmacologo. Va poi accuratamente indagata la personalità del soggetto. La relatrice ha infine illustrato lo schema terapeutico in vigore a Modena per i pazienti con overuse di farmaci e la loro prognosi.

Il **Dr. Riccardo Zucco** del Centro Cefalee dell'Arcispedale S. Maria Nuova di Reggio Emilia ha quindi relazionato sul tema: ***Emicrania: costo economico e sociale***. Dopo una introduzione volta a rilevare l'elevata prevalenza dell'emicrania nel mondo, il relatore ha illustrato in dettaglio i costi diretti (accessi al PS, ospedalizzazione, visite mediche, esami strumentali, spesa per i farmaci dell'attacco e della profilassi), in particolare sottolineando il vantaggio della terapia dell'attacco con triptani e della terapia di profilassi, quando necessaria, per la riduzione dei costi indiretti e degli accessi urgenti al PS. Ha inoltre presentato i risultati di uno studio osservazionale di 5 anni sull'accesso al PS del suo Ospedale da parte di pazienti cefalalgici e sul loro destino. Ha poi illustrato i costi indiretti (assenze lavorative, minore produttività, limitazione del lavoro domestico) ed i costi intangibili (peggioramento della qualità di vita del paziente emicranico, minori rapporti sociali, influenza negativa dell'emicrania in ambito famil-

iare ed economico). I costi indiretti sono risultati sensibilmente prevalenti sui costi diretti e di entità notevolmente elevata, pesando particolarmente sui singoli individui, le famiglie, il sistema produttivo e la società.

La **III sessione**, moderata dal **Prof. Alfio Bertolini**, Direttore della S.C. di Tossicologia e Farmacologia Clinica e del Centro Cefalee dell'Università di Modena e Reggio Emilia, si è aperta con una interessante **Tavola Rotonda** su: ***La gestione delle cefalee: dal PS all'ambulatorio***. Hanno partecipato il Prof. L.A. Pini del Centro Cefalee dell'Università di Modena e Reggio Emilia, la Dr.ssa M. Cavazzuti del P.S. dell'Ospedale Baggiovara di Modena, Il Dr. C. Morandi del Centro Cefalee dell'Ospedale di Mantova, la Dr.ssa B. Sala del Centro Cefalee dell'Ospedale di Piacenza, il Dr. F. Granella della Clinica Neurologica dell'Università di Parma e il Dr. R. Zucco del Centro Cefalee dell'Ospedale di Reggio Emilia. Vi è stato un interessante scambio di opinioni sulla gestione in acuto ed ambulatoriale del paziente cefalalgico, che riflette le diverse realtà ed aspetti organizzativi territoriali.

È quindi intervenuto il **Dr. Francesco Pisani** della Neuropsichiatria dell'Università di Parma che ha intrattenuto sul tema: ***Le cefalee dell'età evolutiva***, argomento molto complesso ed importante. Ha in particolare trattato della cefalea di tipo tensivo nell'età evolutiva, sia nella forma episodica che cronica, condizione probabilmente sottostimata, e dell'emicrania nell'età evolutiva, indicando le principali peculiarità cliniche rispetto alle analoghe forme dell'adulto ed ha infine esposto gli aspetti terapeutici, che ovviamente devono essere calibrati sul singolo paziente, tenendo conto della sua età e delle specifiche situazionali.

Il **Prof. Fabio Facchinetti**, della Clinica Ginecologica dell'Università di Modena e Reggio Emilia, ha affrontato il tema della ***Terapia dell'emicrania mestruale***, partendo dalla definizione della stessa entità clinica, che ora - in Appendice - è presente nella Classificazione IHS-II del 2004, anche se non tutti gli studiosi sono concordi nell'attribuire una individualità clinica e fisiopatogenetica a tale cefalea. Ne ha sottolineato, nella forma pura, cioè nell'emicrania esclusivamente mestruale, alcune caratteristiche frequenti (maggiore intensità e durata, minore risposta della terapia sintomatica), forse anche per la frequente coesistenza della sindrome premestruale. La terapia dell'attacco si avvale degli stessi farmaci sintomatici utilizzati nelle altre forme emicraniche; la profilassi, nella emicrania mestruale pura, prevede interventi farmacologici limitati alla fase attiva perimestruale (miniprofilassi), oppure ormonali. Ha infine confermato il rischio per la paziente con emicrania con aura (specie se associata ad altri fattori rischio vascolari) dell'uso dell'estroprogestinico.

La **IV sessione**, moderata dal **Dr. Riccardo Zucco** del Centro Cefalee dell'Arcispedale S. Maria Nuova di Reggio Emilia, è stata aperta dal **Dr. Antonio Bonazzi** internista di Bologna, che ha relazionato sul tema: ***Quando la profilassi non funziona***. Ha preso in esame le principali cause del fallimento terapeutico ed ha sottolineato l'importanza di una gestione triangolare aperta e collaborativa tra paziente, specialista in cefalee e medico di medicina generale per una buona gestione della terapia di profilassi.

La **Dr.ssa Nadia Marzocchi** di Bologna ha intrattenuto sul tema: ***Il consuelling motivazionale e approccio relazionale al paziente cefalalgico***. È stato definito il concetto di consuelling, ovvero relazione di aiuto, comunicazione empatica, colloquio motivazionale centrato sul paziente ed orientato ad affrontare e risolvere un disagio, nell'ottica di un cambiamento comportamentale. Tale approccio, che sostanzialmente rafforza il rapporto empatico e fiduciario tra medico e paziente, è la base di un costruttiva collaborazione per affrontare il problema cefalea, evitarne la cronicizzazione e migliorare la qualità della vita del paziente.

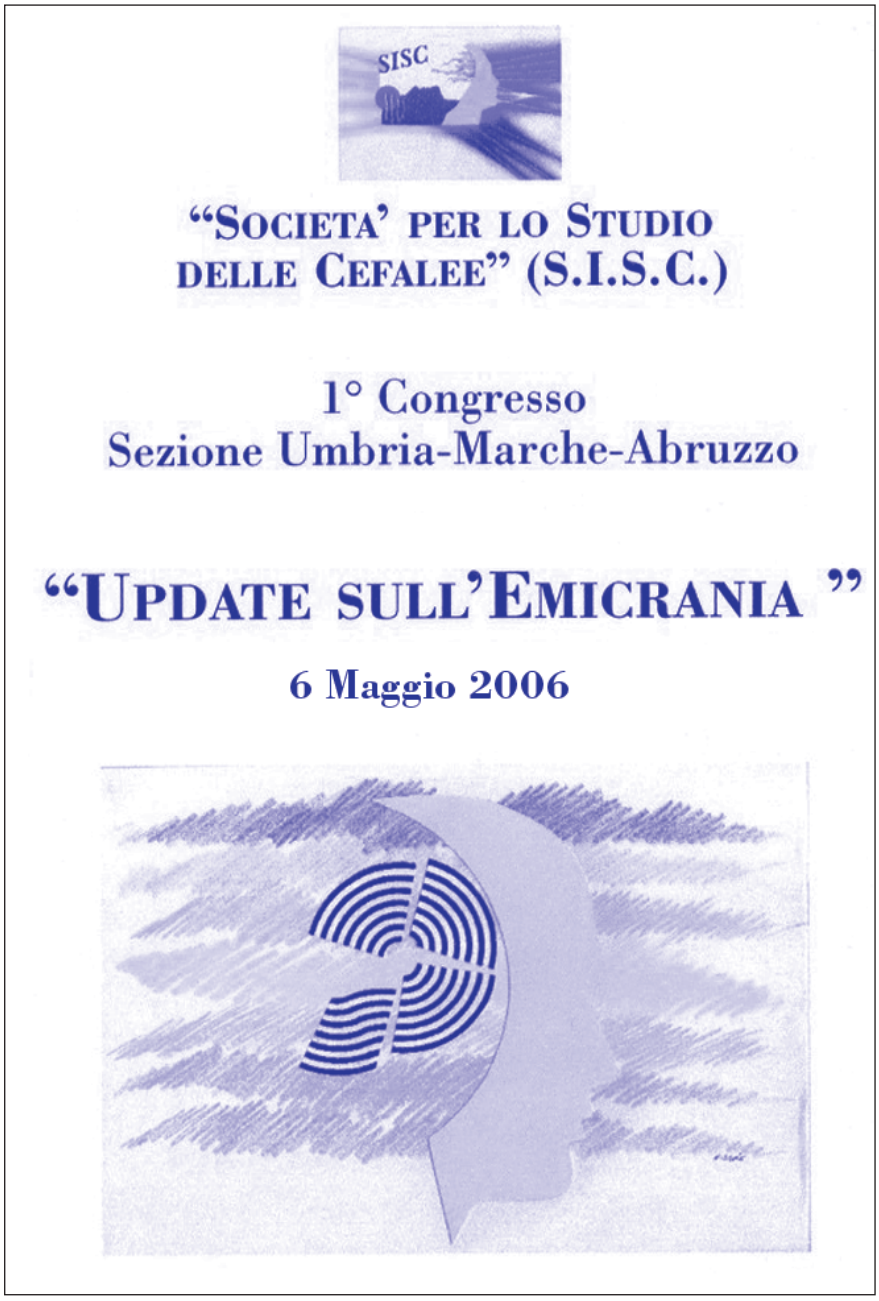
La giornata scientifica si è conclusa con la presentazione di un interessante ***Caso clinico*** da parte del **Dr. J. Capone**, del Centro Cefalee dell'Ospedale di Ferrara, che ha stimolato un'efficace discussione tra i partecipanti.

Si ringrazia la

MERCK SHARP & DOHME

per il contributo a sostegno del periodico scientifico di informazione della Società

CONGRESSI



Il 6 maggio 2006 si è svolto a Foligno il 1° Congresso della sezione interregionale (Umbro-Marche-Abruzzo) della Società Italiana per lo Studio delle Cefalee (SISC). Organizzato dal Prof. G. Mazzotta, segretario della Sezione interregionale della SISC, il congresso é stato uno dei momenti importanti dell'attività di aggiornamento e di formazione che la SISC, dopo l'organizzazione interna con la creazione delle sezioni regionali, ha rivolto agli specialisti di varie discipline (Neurologia, Neuropsichiatria Infantile e Medicina generale) che si occupano, sul piano clinico e della ricerca, dell'argomento cefalee. La regionalizzazione della società permette infatti ai soci ed ai medici interessati alla patologia un più intenso rapporto con i centri cefalee organizzatori a livello regionale e locale della Sanità (Aziende ospedaliere, Aziende sanitarie locali, etc.).

Il 1° congresso regionale si è proposto di portare ai partecipanti le conoscenze più aggiornate sulla patologia emicranica dell'adulto e del bambino in campo etiopatogenetico, clinico e terapeutico, sottolineando con attenzione gli aspetti multidisciplinari della SISC, ed è stata anche la prima manifestazione scientifica in ricordo del Prof. Virgilio Gallai, prematuramente scomparso nel 2004, e presidente nazionale della S.I.S.C. (1998-2002) e Direttore della Clinica Neurologica Universitaria di Perugia (1995-2004).

Negli interventi della prima parte del congresso i D.ri C. Rossi e A. Baldi nel loro intervento *"La nuova classificazione internazionale delle cefalee (ICDH-II)"* hanno illustrato i criteri diagnostici attualmente in uso fra gli specialisti; la Dr.ssa P. Sarchielli nella relazione *"Meccanismi etiopatogenetici"* ha illustrato gli aspetti più recenti sui meccanismi patofisiologici, sottolinenando il ruolo della sensitizzazione neuronale alla base della cronicizzazione della cefalea emicranica; il Dr. S. Stefanucci nell'intervento *"Diagnosi differenziale fra cefalee primarie e secondarie"* ha illustrato la metodologia dell'iter diagnostico con particolare riguardo ai "segnali di allarme" riscontrabili sul piano clinico e che suggeriscono la natura secondaria della cefalea a patologie che, se non tempestivamente riconosciute, possono mettere in pericolo la vita del paziente (emorragia subaracnoidea, meningiti, neoplasie, trombosi venosa cerebrale, etc). Dopo l'intervallo il Dr. A. Alberti nell'intervento *"Comorbidità vascolare e cefalea"* ha sottolineato la problematica emergente della pervietà del forame ovale e delle lesioni gliotiche riscontrate alla R.M. dell'encefalo negli emicranici. la Dr.ssa M.L. Mancini ha illustrato *"La terapia dell'attacco emicranico"*, rimarcando l'importanza dell'assunzione precoce dei farmaci triptani al fine di una risoluzione dell'attacco emicranico.

Nella sessione pomeridiana i Dr.i F. Coppola e il Prof. P. Calabresi nella relazione *"Basi farmacologiche della terapia di profilassi con antiepilettici dell'emicrania"* hanno richiamato i meccanismi d'azione dei farmaci antiepilettici ed il loro utilizzo nella profilassi dell'emicrania; le Dr.sse I. Corbelli e P. Sarchielli nella relazione *"Linee guida per la terapia di profilassi nelle cefalee primarie"* hanno illustrato i criteri convenzionali della SISC per la terapia di profilassi; il Prof. G. Mazzotta e Dr.ssa B. Gallai hanno relazionato *"La cefalea pediatrica"*, sottolineando ai partecipanti gli elementi differenziativi fondamentali diagnostici e terapeutici nel curare un minore con cefalea primaria; il Dr. N. Sigismondi nell'intervento *"Il medico di Medicina generale e il paziente cefalalgico"* ha chiarito gli aspetti fondamentali del rapporto medico-paziente cefalalgico e medico-strutture di riferimento per la

cefalea, al fine di migliorare gli interventi sul cefalalgico. Le Dr.sse I. Ciancarelli e G. Di Meo hanno portato alcuni casi clinici esplicativi della patologia emicranica dell'adulto con riferimento anche a due casi di difficile diagnosi e le Dr.sse F. Floridi. M. Allegretti e R. D'Angelo hanno presentato i casi clinici per l'età evolutiva con riferimento ai criteri, pubblicati dalla SISC, nelle Guida diagnostico-terapeutiche.
Nell'intervento di chiusura, il Prof. G. Mazzotta, oltre a rimarcare la professionalità dei relatori e la qualità dell'aggiornamento offerto, avendo fornito ai presenti non solo la teoria, ma anche l'esperienza clinica derivata da tanti anni di lavoro, ha sottolineato l'attenta partecipazione dei congressisti, che con le loro domande hanno, non solo stimolato gli apprendimenti in un processo interattivo fra i relatori e i presenti, ma anche suggerito alcune tematiche da affrontare in un prossimo congresso interregionale, quali il problema della cefalea al pronto soccorso e la qualità di vita del cefalalgico e dei suoi familiari.
La partecipazione di oltre 60 congressisti, prevalentemente medici di base iscritti per i crediti ECM, ma anche specialisti delle tre regioni, ha confermato l'utilità del Congresso alfine di attivare un più stretto lavoro tra il medico di base e lo specialista e mediante questa collaborazione ottenere, non solo un rapido e preciso orientamento diagnostico, ma anche un efficace intervento terapeutico.

Prof. Giovanni Mazzotta
Segretario della sezione Interregionale
Umbria-Marche-Abruzzo SISC

ABSTRACTS

Il medico di medicina generale ed il paziente cefalalgico

Dr. Natale Sigismondi
Medico SIMG, Foligno

Il problema della cefalea nell'ambulatorio del medico di base è un problema clinico spesso sottovalutato. Pur essendo presente il disturbo con indici di prevalenza significativi (8-12 % della popolazione adulta), molto spesso il paziente cefalalgico si rivolge al farmacista per una cura ed il medico di base, peraltro oberato nel suo lavoro giornaliero da atti burocratici, può trascurare i soggetti con cefalea primaria. Il medico di medicina generale ha bisogno di supporti diagnostici semplici e di direttive diagnostiche-terapeutiche standardizzate nelle linee guida per affrontare meglio la patologia. È importante poi la collaborazione con i Centri cefalea delle Aziende ospedaliere di Perugia e Foligno: in questi centri viene effettuata la diagnosi e suggerita l'indicazione terapeutica, affidando al medico di base la prosecuzione dell'intervento terapeutico. La collaborazione fra strutture specialistiche e medico di base nell'Umbria è soddisfacente per quanto riguarda l'indicazione degli esami neuroradiologici e la strutturazione di incontri professionali di aggiornamento fra lo specialista e il medico di medicina generale. Nell'ambito della spesa sanitaria ed in relazione al budget il medico di medicina generale, poi deve essere attento nella prescrizione dei farmaci, che se viene effettuata in accordo alle linee guida, non viene criticata dai centri controllori sulla spesa.

Basi farmacologiche della terapia con antiepilettici nell'emicrania

Francesca Coppola, Paolo Calabresi
Clinica Neurologica Università degli Studi di Perugia

Evidenze crescenti supportano l'efficacia dei farmaci antiepilettici come trattamento di profilassi dell'emicrania che per la sua natura parossistica presenta analogie con l'epilessia. Il dolore emicranico è il risultato dell'attivazione degli afferenti trigemino-vascolari dalle meningi i quali risultano sensibilizzati similmente a quanto si verifica nelle condizioni di dolore neuropatico. Evidenze crescenti indicano che il sistema trigemino-vascolare è attivato nell'emicrania dalla "cortical spreading depression" (CSD) responsabile della ipereccitabilità dei neuroni corticali. I meccanismi che ne sono alla base non sono noti, ma tale fenomeno potrebbe essere ascritto all'eccessivo rilascio di aminoacidi eccitatori risultante all'alterata funzione dei canali del Ca2+, come è stato chiaramente dimostrato in una rara forma di emicrania con aura a trasmissione autosomica dominante, l'emicrania emiplegica familiare, in cui è stata dimostrata una mutazione della subunità 1A dei canali del calcio. La ricerca di tale mutazione in forme comuni di emicrania ha tuttavia portato finora a risultati contrastanti. Ulteriori due mutazioni sono state identificate. Un meccanismo analogo a quello descritto per le condizioni di dolore neuropatico cronico, la sensibilizzazione centrale, sembra sottendere il mantenimento del dolore cefalico durante l'attacco e la persistenza del dolore nella emicrania cronica con e senza abuso di farmaci sintomatici

Sulla base dei risultati di trial clinici controllati, il valproato ed il topiramato sono stati approvati dalla FDA per l'utilizzo nella profilassi dell'emicrania, per la loro effetto significativo sia sulla frequenza che sull'intensità degli attacchi. I due farmaci sono risultati efficaci anche nella forme croniche mentre la lamotrigina, in studi in aperto, ha dimostrato un'efficacia profilattica nell'emicrania con aura ad alta frequenza degli attacchi, ma ciò non è emerso per l'emicrania senza aura. Vi sono inoltre dati a favore un'efficacia del gabapentin nella profilassi dell'emicrania e stanno emergendo riscontri promettenti a riguardo anche per altri farmaci antiepilettici come il levetiracetam e la zonisamide. Il valproato esplica la sua azione attraverso l'innalzamento dell'inibizione gabaergica mediata dall'inibizione dell'aminotrasferasi dell'acido gammaaminobutirrico (GABA) e l'attivazione della decarbossilasi dell'acido glutammico e l'azione esplicata sulle correnti del sodio. Il Gabapentin, quale precursore del GABA in grado di penetrare facilmente a livello del SNC, incrementa i livelli sinaptici di GABA. La lamotrigina sembra esplicare la su azione attraverso un'inibizione dei canali del sodio voltaggio-dipendenti e un'inibizione della trasmissione glutamatergica. Questo ultimo meccanismo sembra essere condiviso dal topiramato. Quest'ultimo

esercita un'azione inibitoria sui recettori del Na+ e del Ca2+ voltaggio-dipendenti e sui recettori non-NMDA Recenti studi hanno focalizzato sull'effetto di blocco selectivo del levetiracetam sui canali del Ca2+ di tipo N. Rimane da dimostrare quali di questi specifici effetti degli anticonvusivanti di vecchia e nuova determinazione sia prioritario nel mediare la loro azione antiemicranica. Alcuni di essi potrebbero agire antagonizzando l'attività dei neuroni trigeminali sensibilizzati attraverso gli effetti sui canali del Na+ and Ca2+ come in altre condizione dolorose. In aggiuntatali farmaci potrebbero interferire con l'ipereccitabilità neurale a livello del nucleo caudale trigeminale, responsabile della sensibilizzazione centrale e a livello della corteccia cerebrale, dove l'induzione della "spreading depression" è ritenuta il substrato fisopatologico dell'aura emicranica. Tale azione potrebbe essere mediata da una modulazione del rilascio del glutammato, sia attraverso un'inibizione dell'eccitazione glutammatergica a livello post-sinaptico (come nel caso del topiramato che agisce a livello dei recettori AMPA e kainato) o attraverso l'incremento dell'inibizione della trasmissione glutammatergica attraverso il potenziamento della trasmissione GABAergica. Le evidenze a livello dei modelli sperimentali di emicrania sono più forti per il topiramato. Tale farmaco antiepilettico si è dimostrato in grado di inibire il "firing" dei neuroni trigeminocervicali e la vasodilatazione neurogenica conseguente all'attivazione trigemino-vascolare evocato dalla stimolazione del seno sagittale superiore, quest'ultima mediata dall'inibizione del rilascio del neuropeptide CGRP dai neuroni nociettivi trigeminali e di quello successivo di ossido nitrico. Sempre per il topiramato è stata dimostrata un'inibizione della depolarizzazione corticale e della successiva spreading depression, come pure l'antagonizzazione delle modificazioni di flusso conseguenti alla sua induzione nel modello animale. Non vi sono dati disponibili a riguardo sull'effetto di altri farmaci antiepilettici, ad eccezione del valproato di sodio per il quale sono stati ottenuti risultati negativi. D'altra parte vi sono rilievi nell'uomo di un inibizione dei DC-MEG shifts nella corteccia occipitaledopo trattamento con valproato evidenti già ad un mese dell'inizio della terapia a supporto di un'inibizione della ipereccitabilità corticale. Sempre per il valproato vi sonoevidenze sperimentali supportano un'azione inibitoria a livello del nucleo caudale trigeminale, in particolare l'attenuazione dell'espressione del c-fos conseguente all'iniezione intracisternale di capsaicina. Non vi sono invece dati relativi agli effetti dei farmaci anticonvulsivanti su altre strutture fondamentali nella processazione del dolore cefalico, quali il grigio periacqueduttale, a cui è stato attribuito il ruolo di potenziale generatore dell'emicrania ed il talamo e sono auspicabili studi volti a chiarire tali aspetti che potrebbero giocare un ruolo importante nella loro azione antiemicranica.

L' inibizione dell'attivazione trigemino-vascolare da parte dei farmaci antiepilettici, dimostrata per alcuni ed ipotizzata per altri, rende conto dei riscontri positivi ottenuti nel trattamento acuto dell'attacco emicranico utilizzando valproato di sodio somministrato per via endovenosa, e dei risultati promettenti ottenuti per alcuni antiepilettici nel trattamento di profilassi della cefalea a grappolo e delle "Trigeminal autonomic cephalgias (TACS)". In particolare è stato dimostrato un effetto positivo del valproato di sodio nel ridurre la frequenza degli attacchi e nel controllo del dolore sia nella cefalea a grappolo episodica che cronica. Recenti evidenze supportano inoltre l'efficacia del topiramato nell'indurre una remissione del periodo di grappolo e dati positivi sono stati ottenuti, in uno studio in aperto, sempre nella cefalea a grappolo anche per il gabapentin.

Alcune riscontri recenti relativi a singoli case reports suggeriscono l'efficacia della lamotrigina, del topiramato e del gabapentin nel trattamento della "Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjuctival injection and tearing (SUNCT) syndrome", per la quale non vi sono evidenze positive invece per l'utilizzo di altri farmaci antiepilettici.

Linee guida per la terapia di profilassi dell'emicrania

Ilenia Corbelli, Paola Sarchielli
Clinica Neurologica, Università degli Studi di Perugia

Il trattamento di profilassi dell'emicrania deve essere instaurata in presenza di tre o più attacchi disabilitanti di emicrania al mese che non rispondano completamente ai farmaci sintomatici o comunque quando una cefalea di tipo emicranico invalidante è presente per più di 4 giorni al mese.

Obiettivi principali della terapia profilattica sono quelli di ridurre la frequenza e l'intensità degli attacchi e migliorare la qualità di vita del paziente riportandolo ad una efficienza fisica accettabile. In particolare una riduzione del 50% nella frequenza (o nella gravità) degli attacchi in almeno il 50% dei pazienti emicranici trattati è ora considerato parametro di valutazione essenziale di una soddisfacente risposta al trattamento di profilassi.

La scelta del farmaco profilassi dell'emicrania deve essere valutata in relazione al rapporto rischio/beneficio, così da utilizzare la quantità minima di farmaco efficace col minimo rischio di reazioni avverse. A tale scopo, per migliorare la compliance del paziente, il trattamento di profilassi deve essere iniziato a basse dosi, possibilmente ricorrendo ad un solo principio farmacologico. Le dosi sono poi aumentate progressivamente fino ad ottenere l'effetti terapeutici in assenza di effetti collaterali, e la somministrazione della terapia sarà protratta per 3-6 mesi. In caso di resistenza ad un trattamento di profilassi, può essere intrapreso un nuovo trattamento, possibilmente dopo un adeguato periodo di washout. La scelta del farmaco di profilassi va comunque fatta in relazione alle condizioni di comorbidità e considerando le possibili interazioni farmacologiche.

Per la profilassi dell'emicrania sono disponibili farmaci appartenenti a numerose classi quali beta-bloccanti, calcio-antagonisti, antidepressivi, antagonisti della serotonina ed anti-convulsivanti. Per molti di essi non si conoscono esattamente i meccanismi di azione in termini di azione preventiva dell'emicrania: la scelta si basano su potenziali meccanismi patogenetici vascolari o neuronali

o su possibili interazioni con pathway neurotramettitoriali ritenuti implicati nella patogenesi dell'emicrania.

Considerando in dettaglio i singoli farmaci, nell'ambito dei beta-bloccanti, vi sono evidenze maggiori per il propranololo (80-240 mg/die) e l'atenololo (100 mg/die) (Livello di Raccomandazione I) mentre i dati di efficacia per altri farmaci della stessa classe sono meno convincenti poiché supportati da minori evidenze controllate. Il farmaco calcio-antagonista di prima scelta per il quale esistono riscontri positivi più numerosi in termini di azione preventiva dell'emicrania è la flunarizina (5-10 mg/die). Anche per il verapamile (240 mg/die) vi sono evidenze convincenti in termini di riduzione della frequenza ed intensità degli attacchi Meno promettenti sono i risultati ottenuti nei trials condotti con altri calcio-antagonisti quali nimodipina e cinnarizina. Tra gli antidepressivi triciclici per l'amitriptilina vi è il maggior numero di studi che ne supportino l'efficacia. La profilassi dell'emicranica con amitriptilina si effettua con dosi molto più basse di quelle necessarie per la terapia antidepressiva (da 10-20 mg/die fino al dosaggio di 25-100 mg); è consigliabile utilizzare dosi crescenti prima di raggiungere la dose di mantenimento allo scopo di ridurre gli effetti indesiderati e migliorarne la tolleranza

Farmaci della classe degli SSRI quali la fluoxetina, la paroxetina, la fluvoxamina e la sertralina sono spesso utilizzati nella pratica clinica per la terapia di profilassi dell'emicrania grazie al loro profilo di tollerabilità ma i dati disponibili in letteratura a supporto della loro efficacia antiemicranica sono meno numerosi che quelli ottenuti con l'amitriptilina sebbene gli studi più recenti a riguardo siano stati condotti secondo le raccomandazioni delle GCP. La fluoxetina si è dimostrata utile nel trattamento della cefalea cronica quotidiana. Scarse sono inoltre le esperienze cliniche con farmaci inibitori selettivi della noradrenalina o inibitori della serotonina e della noradrenalina. Dati promettenti sono emersi per la venlafaxina.

Gli antagonisti serotoninergici 5-HT2 sono i farmaci più "datati" utilizzati nella profilassi dell'emicrania ed includono il pizotifene, che ha anche modesti effetti antistaminici e colinergici e la metisergide, derivato semisintetico dell'ergometrina ad azione agonista sui recettori 5HT1 e 5HT2. Per entrambi i farmaci esistono diversi lavori in doppio cieco che ne dimostrano l'efficacia nella profilassi dell'emicrania, ma in Italia è disponibile solo il pizotifene.

I farmaci antiepilettici sono indicati per il trattamento di profilassi dell'emicrania quando vi è un'elevata frequenza degli attacchi e nel caso di scarsa risposta ai farmaci sintomatici e trattamenti di profilassi o quando sia presente un abuso di farmaci sintomatici. Valproato di sodio, acido valproico, e sodio divalproato sono indicati, per i risultati promettenti ottenuti in diversi studi controllati, con un livello I di evidenza nelle linee guida più recenti. Il gabapentin è un farmaco ad attività GABAergica che al dosaggio di 900 mg/die fino a 2400 mg/die raggiunto progressivamente nell'arco di 1 mese, è risultato significativamente superiore al placebo nel ridurre la frequenza degli attacchi di emicrania.

La lamotrigina non si è rivelata efficace nella terapia di profilassi dell'emicrania senza aura ma in due studi in aperto si è dimostrata in grado di indurre una riduzione della frequenza ed intensità degli attacchi in pazienti con emicrania con aura ad alta frequenza di crisi.

Numerose evidenze recenti supportano l'efficacia del topiramato nel trattamento di profilassi dell'emicrania sia episodica che cronica. Tale farmaco recentemente ha ottenuto l'approvazione da parte della FDA per il trattamento di profilassi di questa cefalea primaria. Per il levitiracetam vi sono alcuni riscontri, per lo più in aperto, e comunque su numeri limitati di pazienti, a supporto dell'efficacia preventiva dell'emicrania che sollecitano ulteriori studi controllati in doppio cieco.

Vi sono infine evidenze a supporto dell'efficacia della riboflavina e del Coenzima Q10 il cui utilizzo trova un razionale nel deficit energetico che contribuisce al substato patogenetico dell'attacco emicranico e recenti dati a favore dell'uso della zonisamide tra i farmaci antiepilettici, la tizanidina, nefazodone, lisinopril, candesartan, e del petasites, che necessitano di essere confermati.

La cefalea pediatrica

Beatrice Gallai, Giovanni Mazzotta
Neuropsichiatria Infantile, Università degli Studi di Perugia

La cefalea rappresenta una delle patologie di più frequente riscontro nell'infanzia e nell'adolescenza. La prevalenza delle forme primarie è stimata essere del 10-20% nella popolazione in età scolare, con un progressivo incremento, in relazione all'età, fino a valori che si collocano intorno al 27-32% verso i 13-14 anni. Non si rilevano differenze di genere fino alla pubertà. Successivamente si registra un netto incremento tra le femmine con un rapporto di 2:1, differenza che si protrae fino all'età adulta.

In età evolutiva non è possibile fare una trasposizione delle categorie diagnostiche calibrate su pazienti adulti perchè ciò porta ad una perdita delle specificità con cui il sintomo si presenta in età evolutiva.

La prevalenza dell'emicrania giovanile è compresa tra il 2,7% e il 10%. Il dolore emicranico è spesso di intensità medio-forte, è frequente la nausea, seguita qualche volta da vomito. Il dolore può essere pulsante, ma anche di tipo costrittivo. La durata è inferiore rispetto ai soggetti adulti e più il bambino è piccolo, più è raro che il dolore sia unilaterale. A tale proposito è importante sottolineare che più il bambino è piccolo, più un dolore localizzato nello stesso punto e senza alternanza di lato, può far ipotizzare la presenza di una cefalea di tipo secondario. Di particolare interesse per i pazienti in età evolutiva sono le Sindromi Periodiche dell'Infanzia: Vomito Ciclico, Emicrania Addominale e Vertigine Parossistica Benigna dell'Infanzia.

La cefalea di tipo tensivo, così come per i soggetti adulti, è stata poco studiata, nonostante l'enorme impatto sociale ed economico che la caratterizza. In età evolutiva può essere difficile distinguere tra la cefalea tensiva episodica e l'emicrania senz'aura che, comunque, possono coesistere.

Le sue caratteristiche cliniche sono simili nei bambini e negli adulti: la qualità del dolore è non pulsante, l'intensità è lieve/media, non impedisce le normali attività quotidiane, la localizzazione è di solito bilaterale ma può anche essere unilaterale (5-10% dei casi).

Le caratteristiche peculiari della cefalea in età evolutiva si riflettono in un approccio terapeutico, che trova elementi di consenso nelle linee guida diagnostico-terapeutiche della cefalea giovanile a cura della SISC-SICD-SINPIA. L'intervento farmacologico deve essere preceduto dall'adozione di misure non farmacologiche quali semplici interventi comportamentali, come ad esempio una corretta igiene di vita, la riduzione di stressor familiari e scolastici e la rimozione di alcuni fattori trigger. Il trattamento farmacologico sintomatico si basa su criteri empirici o solo parzialmente supportati da studi clinici controllati. I farmaci più frequentemente utilizzati per il trattamento acuto di crisi emicraniche di lieve o moderata intensità sono gli analgesici e gli antinfiammatori non steroidei. I triptani, nonostante rappresentano i farmaci di prima scelta per l'attacco emicranico severo negli adulti, sono ancora sotto studio nei pazienti al sotto dei 18 anni di età. Attualmente nessun triptano è stato approvato dall'FDA americana mentre il sumatriptan spray nasale è stato recentemente approvato in Italia ed in diversi paesi europei. Per quanto riguarda la cefalea di tipo tensivo, gli analgesici e gli antinfiammatori non steroidei rappresentano ancora l'opzione terapeutica di prima scelta.

Nella terapia di profilassi oltre ai farmaci saranno illustrate le terapie con base razionale sul piano scientifico, che in associazione ai farmaci offrono vantaggi nella terapia delle forme cronicizzate.

Terapia sintomatica dell'emicrania

Maria Luisa Mancini
Clinica Neurologica, Università degli Studi di Perugia

La messa a punto di una strategia terapeutica sintomatica deve essere preceduta dalla registrazione, su apposito diario, della frequenza e delle altre caratteristiche degli attacchi per almeno due mesi. Obiettivo della terapia sintomatica è la risoluzione o la riduzione dell'intensità dell'attacco. Il suo utilizzo deve essere limitato ai pazienti che presentano fino a 2 crisi il mese parzialmente o totalmente disabilitanti o che presenti cefalea per non più di 4 giorni il mese. Da esaminare, nel singolo caso, il paziente che presenta meno di due crisi il mese ma che vive l'attesa della crisi modificando in modo significativo la sua vita di relazione.

Nell'approntare una terapia sintomatica si deve tenere conto dei seguenti criteri generali:

a) usare preferibilmente un solo principio attivo in dosi adeguate ed in forma facilmente assorbibile;
b) utilizzare formulazioni maneggevoli quali quelle per os, preferibilmente effervescenti, solubili o rapidamente dissolvibili. La disponibilità di formulazioni maneggevoli potrebbe contribuire anche a contenere la componente psicologica (in particolare l'ansia) riducendo il rischio di sviluppare nuovi attacchi;
c) ricorrere alla via parenterale, intramuscolo o rettale solo in presenza di grave nausea e vomito;
d) associare un farmaco antiemetico solo se la nausea ed il vomito sono prevalenti;
e) adottare, se possibile, misure aggiuntive quali il riposo a letto in ambiente buio e silenzioso etc., per attacchi di forte intensità;
f) non abusare di farmaci sintomatici per il dimostrato rischio di cronicizzazione della cefalea.

Il farmaco più appropriato deve essere assunto al minor dosaggio utile a raggiungere la completa risoluzione delle crisi ed il più precocemente possibile. E' consigliato assumere formulazioni contenenti un solo principio attivo. È opportuno fornire al paziente un farmaco di soccorso a cui ricorrere nel caso in cui l'assunzione del farmaco indicato come prima scelta non sia efficace.

Le Strategie nel trattamento dell'attacco emicranico sono due: approccio graduale (step care) e approccio stratificato (stratified). L'approccio graduale prevede il passaggio a strategie terapeutiche per tappe successive, nel caso di inefficacia delle precedenti L'approccio stratificato si fonda sulla preliminare valutazione dell'intensità degli attacchi in un dato paziente che consente, sin dall'inizio, la scelta terapeutica prevedibilmente più adeguata, considerando oltre il singolo paziente, i suoi attacchi separatamente. Tale approccio si avvale, per il raggiungimento dell'obiettivo fondamentale, il ritorno del paziente alle normali capacità funzionali, della somministrazione di analgesici o FANS nelle crisi medio-lievi e di un triptano in quelle medio-forti. Nel caso in cui il paziente è in grado di riconoscere, sin dall'inizio, quale sarà l'evoluzione dell'attacco, egli deve essere opportunamente istruito ad adottare la terapia più adeguata

La scelta del farmaco o dei farmaci sintomatici si basa sull'attenta e critica considerazione dei dati clinico-anamnestici e delle eventuali comorbidità.

Come già specificato per il trattamento sintomatico sono disponibili numerosi presidi terapeutici specifici (triptani e derivati dell'ergot), e non specifici (analgesici e FANS, antiemetici.

I triptani sono farmaci di prima scelta per il trattamento degli attacchi emicranici (Livello di raccomandazione I per tutti i triptani). Sono indicati per il trattamento di crisi emicraniche di intensità grave (grado 3) o moderata (grado 2). Tutti i triptani si sono dimostrati efficaci non solo sul dolore ma anche sui sintomi di accompagnamento (foto e fonofobia, nausea e vomito) e sulla disabilità correlata all'attacco sia nel trattamento a breve che a lungo termine. Non sono invece efficaci se somministrati durante l'aura emicranica.Vi sono dati di efficacia lievemente superiori per la formulazione s.c. del sumatriptan ma, nonostante la disponibilità di studi di confronto tra le formulazioni orali dei vari triptani non è possibile al momento identificare un parametro globale di efficacia che permetta di stabilire la superiorità di un triptano rispetto all'altro nella pratica clinica Al di fuori delle differenze farmacinetiche e farmacodinamiche, i dati di preferenza suggeriscono che non esiste un triptano ideale ma che la terapia deve essere adattata ad ogni singolo attacco e ad ogni singolo paziente. L'assunzione precoce di un triptano per via orale sembra

determinare una maggiore efficacia sulla base delle recenti evidenze che supportano una migliore risposta quando non si sia istaurata una condizione sensibilizzazione centrale che sottende il riscontro clinico di allodinia.

Gli analgesici e i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sono indicati per il trattamento di intensità lieve o moderata (grado 1 e 2) e quando sia controindicato l'uso dei triptani o infine quando questi si siano rivelati inefficaci. Per alcuni farmaci di questa classe è possibile l'automedicazione e l'utilizzo come farmaci da banco, ma è sempre necessario che sia stata formulata da parte del medico una corretta diagnosi Le evidenze più consistenti di efficacia sono attualmente disponibili per l'acido acetilsalicilico (ASA) ed i salicilati, di lisina il naprossene sodico, l'ibuprofene, il diclofenac potassico mentre più limitate o meno forti sono le evidenze relative agli altri FANS. Solo pochi studi hanno indagato l'efficacia degli analgesici e dei FANS sui sintomi associati e sulla disabilità funzionale. I dati più consistenti a favore di un effetto sui sintomi associati riguardano l'ASA, i salicilati, l'ibuprofene ed il diclofenac.Studi di comparazione tra i vari FANS non consentono di trarre conclusioni definitive sulla superiorità di un farmaco della classe. L'acido acetilsalicilico, il ketoprofene, il naprossene sodico e l'acido tolfenamico hanno rivelato una efficacia pari a quella di composti contenenti ergotamina in associazione o meno con la caffeina.

Gli analgesici di combinazione hanno le stesse indicazioni degli analgesici semplici e dei FANS.

Solo per l'associazione acido acetilsalicilico, paracetamolo e caffeina sono disponibili i risultati di recenti studi che hanno dimostrato un'efficacia significativa di tale associazione sul sintomo dolore. Il farmaco è stato somministrato in pazienti emicranici selezionati con crisi d'intensità moderata e disabilità non grave, non accompagnate da vomito. Tale associazione si è dimostrata efficace anche nel trattamento di attacchi emicranici associati al ciclo mestruale. I farmaci di combinazione con analgesici o barbiturici devono essere usati con cautela per il possibile rischio di abuso e quindi di induzione della cronicizzazione della cefalea. È da segnalare che pazienti che ricorrono frequentemente all'uso di analgesici oppioidi, consultando diversi medici per averne la prescrizione, sono in genere caratterizzati da una particolare struttura di personalità, che può contribuire a mantenere o peggiorare l'abuso e, in tal senso, dovrebbero essere indirizzati e seguiti da Centri Specializzati.

I farmaci antiemetici sono indicati come adiuvanti della terapia antiemicranica dell'attacco, quando siano prevalenti la nausea ed il vomito. Tale eterogenea classe di farmaci include principi attivi diversi dal punto di vista farmacologico per i quali sono disponibili pochi studi, in particolare per le formulazioni orali. Tali studi riguardano, nella maggior parte dei casi, associazioni con acido acetilsalicilico, salicilati ed altri FANS (naprossene, ketorolac, paracetamolo, acido tolfenamico) e diidroergotamina. Questa associazione viene proposta per migliorare l'assorbimento dei farmaci sintomatici e come adiuvante per ridurre la nausea ed il vomito che accompagnano l'attacco.

La metoclopramide e la proclorperazina per via rettale hanno dimostrato anche un blando effetto antiemicranico, oltre al chiaro effetto antiemetico. Per il domperidone, per via orale, vi sono dati, non recenti, condotti su un numero limitato di pazienti a favore di una possibile efficacia nel prevenire e nel ridurre l'intensità degli attacchi. Non vi sono evidenze in tal senso a favore di altri antiemetici.

La Nuova Classificazione internazionale delle cefalee ICHD-II

Cristiana Rossi , Antonio Baldi
Clinica Neurologica, Università degli Studi di Perugia

A 15 anni dalla prima edizione del 1988 (1), la revisione dell'International Classification of Headache Disorders (ICHD-II) è stata pubblicata nel supplemento I del volume 24 2004 di Cephalalgia (2). Tale revisione è stata il frutto del lavoro svolto da un sottocomitato di esperti presieduto,analogamente alla prima edizione, da Jes Olesen. Essi hanno accolto l'esigenza già manifesta negli anni immediatamente successivi alla pubblicazione del documento del 1988 di disporre di criteri diagnostici più precisi per le varie entità nosografiche, più strettamente basati sulle evidenze sempre crescenti cliniche e fisiopatologiche. Come nella prima edizione, la classificazione dei disturbi cefalalgici è stata strutturata secondo un criterio gerarchico, con diversi livelli di approfondimento diagnostico al fine di garantirne l'applicabilità sia nell'ambito della pratica clinica sia nel campo della ricerca. Sono state utilizzate quali fonti per la definizione delle varie entità diagnostiche non solo studi epidemiologici e descrizioni cliniche anche studi fisiopatologici ,di genetica e neuroimaging, come si può notare nei commenti a molti disturbi cefalalgici.

Considerando più in dettaglio le cefalee primarie, la nuova classificazione ICHD-II, rispetto alla precedente edizione, offre una migliore sistematizzazione nosografia delle varie forme di emicrania fornendo al clinico criteri diagnostici più precisi accompagnati da commenti esplicativi che garantiscono un più corretto inquadramento diagnostico. Se i criteri per l'emicrania senza aura rimangono sostanzialmente gli stessi della Classificazione IHS 1988, nell'Appendice viene menzionato un criterio alternativo tra i sintomi di accompagnamento, l'osmofobia, di facile applicazione nella pratica clinica ma che non è stato ancora sufficientemente validato.

L'emicrania senza aura mestruale vera viene per la prima volta riportata sempre nell'Appendice ad indicare attacchi di emicrania senza aura che si presentano esclusivamente nei giorni -2+3 della mestruazione (indicando il primo giorno della mestruazione con +1), per almeno 2 su 3 cicli mestruali, senza ricorrere in altre fasi del ciclo. Tale forma viene distinta dall'emicrania senza aura correlata alle mestruazione nella quale gli attacchi si presentano nei giorni -2+3 del ciclo ma anche in altre fasi dello stesso e da quella non correlata alle mestruazioni, dove gli attacchi non presentano alcun rapporto con il ciclo mestruale.

Nella revisione alla classificazione l'aura tipica viene ridefinita ad includere solo disturbi visivi e sensitivi

escludendo quelli motori che sono tipici della forma emiplegica, familiare o sporadica a seconda che si riconoscano o meno nella famiglia parenti di primo grado affetti dalla stessa forma. Rispetto alla precedente classificazione, scompare nell'ambito dei sottotipi di emicrania con aura l'emicrania con aura prolungata. Quest'ultima viene inserita tra le complicanze dell'emicrania al punto 1.5.3 e ridefinita come aura persistente senza infarto. Nella seconda edizione della classificazione viene invece eliminata l'emicrania con aura ad esordio acuto. L'emicrania basilare (1.2.6) della classificazione IHS 1988 viene invece denominata emicrania di tipo basilare a sottolineare la mancanza di chiare evidenze sul coinvolgimento dell'arteria basilare in questo sottotipo di cefalea.

Una delle maggiori innovazioni della Classificazione ICHD-II è l'introduzione dell'emicrania cronica (1.5.1.) nell'ambito delle complicanze dell'emicrania. Con questo termine sono indicati attacchi di emicrania senza aura che si presentano per 15 giorni o più al mese per almeno tre mesi in assenza di abuso farmacologico (8.2). Secondo la Classificazione ICHD-II, nel caso di abuso farmacologico la regola è quella di classificare il disturbo cefalalgico primario secondo il sottotipo di emicrania (per lo più emicrania senza aura) e di porre diagnosi di emicrania cronica probabile (1.6.5) e di cefalea da abusodi farmaci probabile (8.2.7). Se l'emicrania cronica persiste alla sospensione per due mesi dei farmaci abusati è possibile porre diagnosi di emicrania cronica e viene scartata quella di cefalea da abuso farmacologico. Quando invece si osserva un miglioramento significativo della cefalea dopo sospensione dei farmaci abusati si pone la codifica di cefalea da abuso farmacologico (8.2) e quella del sottotipo antecedente di emicrania, scartando la diagnosi di emicrania cronica probabile (1.6.5). Un criterio analogo viene proposto per la cefalea di tipo tensivo cronico con abuso farmacologico. Sempre nell'ambito delle complicanze dell'emicrania, accanto allo stato emicranico e all'infarto emicranico già previsti dalla precedente classificazione, è stata inserita una nuova entità nosografica non presente nella precedente classificazione l'epilessia scatenata dall'emicrania che include una qualsiasi tipo di attacco epilettico che si verifica entro un'ora da un attacco di emicrania con aura. Tale rara forma, indicata anche come migralepsia, deve essere distinta da quelle cefalee di tipo emicranico che si presentano spesso nell'ambito di uno stato postcritico.

Secondo la classificazione ICDH-II rimangono validi per la cefalea di tipo tensivo gran parte dei criteri previsti dalla precedente classificazione ma a differenza della precedente classificazione è precisato che tra i sintomi di accompagnamento per la cefalea di tipo tensivo cronica non sia presente nausea di grado moderato o severo. La cefalea di tipo tensivo episodica è stata poi ulteriormente suddivisa, in base alla frequenza degli attacchi, in una forma sporadica (presente per meno di 1 giorno al mese e quindi <12 giorni l'anno) ed una forma frequente (per più di un giorno ma meno di 15 giorni al mese e quindi complessivamente <180 giorni l'anno) mentre, come in nella precedente classificazione, la forma cronica fa riferimento ad una cefalea con le caratteristiche di tipo tensivo presente per almeno 15 giorni al mese e quindi per più di 180 giorni l'anno per un periodo di almeno 3 mesi (mentre per i criteri precedenti erano necessari almeno 6 mesi). L'ulteriore livello di approfondimento diagnostico per la cefalea di tipo tensivo, sia nella forma episodica che cronica, prevede come nella precedente classificazione la presenza o meno di una incrementata tensione dolorosa della muscolatura emicranica. Quest'ultima deve essere verificata mediante palpazione manuale mentre viene esclusa la possibilità di conferma attraverso rilevamento EMGrafico riportata nella Classificazione IHS 1988. Il quarto livello diagnostico della classificazione della cefalea di tipo tensivo della vecchia classificazione che si riferiva ai possibili fattori causali della cefalea di tipo tensivo è stato completamente rimosso.

Il sottocomitato di esperti che ha curato l'aggiornamento nosografico della cefalea a grappolo e disordini affini ha operato una vera rivoluzione, accogliendo a pieno la tesi formulata da Goadsby e Lipton nel 1997 (3) secondo la quale cefalea a grappolo ed emicrania parossistica, assieme ad un altro disturbo descritto negli ultimi anni, la cefalea di tipo nevralgico di breve durata con iniezione congiuntivale e lacrimazione (short lasting unilateral neuralgiform headache with cojunctival injection and tearing –SUNCT) fanno parte del medesimo gruppo, le così dette cefalee autonomico-trigeminali (trigeminal autonomic cephalgias-TACs). Esse sarebbero caratterizzate da un comune substrato fisio-patologico: l'attivazione di un riflesso trigemino-parasimpatico, responsabile del dolore e della presenza di disturbi neurovegetativi comuni a queste forme. Riguardo alle modifiche apportate ai criteri per le singole entità nosografiche già presenti in questo gruppo nella classificazione IHS 1988, è da segnalare l'aggiunta di sensazione di irrequietezza o agitazione accanto ai già previsti segni di accompagnamento della cefalea a grappolo per la quale, sulla base della frequenza, vengono distinte due forme, episodica e cronica, mentre scompare, rispetto alla precedente versione della classificazione, la cefalea a grappolo a periodicità indeterminata.

Come nella precedente edizione, le caratteristiche del dolore dell'emicrania parossistica sono le stesse della cefalea a grappolo ma gli attacchi sono di minore durata (2-30 minuti contro 15-180 minuti per la cefalea a grappolo) e si presentano con una frequenza superiore a 5 al giorno per più della metà del tempo. Altri aspetti peculiari che la distinguono dalla cefalea a grappolo sono la non prevalenza nel sesso femminile, la risposta assoluta all'indometacina (>= 150 mg per via orale o rettale o >= 100 mg per via rettale) e l'assenza, tra i sintomi di accompagnamento, del senso di irrequietezza e agitazione. Anche per l'emicrania parossistica sono previste due forme: una forma episodica, non contemplata nella classificazione IHS 1988, ed una forma cronica per la cui definizione valgono gli stessi criteri già riportati per la cefalea a grappolo.

Per porre diagnosi di SUNCT, la nuova entità nosografia che si affianca alle prime due già presenti nella classificazione 1988, sono necessari almeno 20 attacchi di dolore orbitario, sovraorbitario o temporale unilaterale, trafittivo o pulsante della durata di 5-240 secondi che ricorrono con una frequenza da 3 a 200 al giorno accompagnati da iniezione congiuntivale e lacrimazione unilaterale.

Nei commenti alla SUNCT viene inoltre specificato che vi possono essere quadri secondari di SUNCT dovuti a lesioni in fossa cranica posteriore o che coinvolgono l'ipofisi, che devono essere esclusi con appropriate indagini.

Il sottocomitato, durante i lavori, ha ampiamente discusso la possibilità di introdurre nell'ambito delle TACs anche l'emicrania parossistica, cefalea strettamente unilaterale, continua senza periodi di remissione, di intensità moderata ma con esacerbazioni di dolore intenso durante le quali si manifestano segni autonomici locali, ipsilaterali al dolore (almeno uno dei seguenti : ineizione congiuntivele e/o lacrimazione, congestione nasale e/o rinorrea, ptosi e/o miosi) e che risponde in modo completo all'indometacina, quest'ultima è stata però inclusa nella versione definitiva nell'ambito del capitolo 4, Altre Cefalee primarie al punto 4.7.

Nella revisione della classificazione delle cefalee le modifiche più rilevanti a questo capitolo riguardano la ridenominazione e la revisione dei criteri diagnostici di alcune forme, lo spostamento di altre e l'introduzione di ulteriori entità nosografiche non presenti nella precedente classificazione: la cefalea ipnica, la cefalea "thunderclap primaria", l'emicrania continua, già menzionata, e la "new daily persistent headache". Se la cefalea trafittiva idiopatica rimane nella nuova classificazione ad indicare fitte di dolore della durata di pochi secondi nel territorio di distribuzione della prima branca trigeminale che si presentano da una o più volte al giorno senza sintomi di accompagnamento, in assenza di patologie organiche delle strutture sottostanti cranio-encefaliche, la cefalea da freddo e da compressione esterna trovano nella classificazione ICHD-II una loro collocazione tra le cefalee secondarie, mentre rispetto alla precedente classificazione, la cefalea da tosse e da esercizio perdono la definizione di benigna in quanto l'inclusione nel gruppo 4 presuppone di per sé la natura primaria di tali disturbi e vengono meglio caratterizzate. La cefalea da attività sessuale viene distinta in preorgasmica ed orgasmica. La prima viene descritta come bilaterale localizzata alla testa e al collo e contrazione dei muscoli masticatori e si presenta durante la fase di eccitamento sessuale ed il coito intensificandosi improvvisamente durante l'orgasmo, la seconda esplosiva (non è ammessa la forma compressiva, riportata nella classificazione IHS 1988) si presenta solo durante l'orgasmo e deve essere posta in diagnosi differenziale con un'emorragia subaracnoidea.

Al punto 4.5 compare la nuova entità nosografica non inclusa nella precedente classificazione: la cefalea ipnica. Questa cefalea, rara e per quale recentemente sono stati descritti alcuni casi anche in Italia, di intensità lieve o moderata nella maggior parte del pazienti (anche se il 20% di questi può essere di intensità forte)e localizzazione bilaterale in 2/3 dei casi si verifica esclusivamente durante il sonno, per più di 15 giorni al mese, in individui sopra i 50 anni, e dura più di 15 minuti dopo il risveglio. Caratteristica è l'assenza di segni autonomici, la cui presenza la pone in diagnostica differenziale con le cefalee autonomiche trigeminali che devono essere eventualmente escluse per una migliore gestione di questa forma che sembra rispondere efficacemente alla caffeina e al trattamento con litio in diversi report pubblicati.

La cefalea "thundeclamp" o a rombo di tuono è un'altra nuova entità nosografica inserita al punto 4.6 delle Altre cefalee primarie. Essa, per modalità di comparsa e intensità della sintomatologia (dolore improvviso, molto intenso, che raggiunge l'acme in meno di un minuto, e che dura da 1 ora a 10 giorni) pone la necessità di una diagnostica differenziale con disturbi intracranici vascolari, con particolare riguardo ad un'emorragia subaracnoidea.

Accanto all'emicrania continua descritta al punto 4.7 tra le cefalee primarie, la nuova entità nosografica caratterizzata al punto 4.8 è la new daily persistent headache, definita come una cefalea continua, non remittente, presente da almeno 3 mesi, ad esordio improvviso (si instaura entro 3 giorni), localizzazione bilaterale, caratterizzata da un dolore compressivo/gravativo di intensità lieve o moderata, con scarsi sintomi di accompagnamento (non più di uno tra fono e fotofobia e nausea lieve, ma mai nausea moderata o severa). Tali caratteristiche sono tipiche della cefalea di tipo tensivo cronica, ma quello che la distingue da tale forma di cefalea primaria è proprio l'esordio improvviso che deve essere attentamente indagato e esattamente ricordato dal paziente. Anche nel caso della new daily persistent headache, deve essere esclusa, con appropriate indagini, una qualsiasi patologia sottostante, come una cefalea da basso volume liquorale, una cefalea da incrementata pressione liquorale, una cefalea post-traumatica e una cefalea attribuita ad infezione. Nei commenti alla classificazione si sottolinea la necessità di condurre ulteriori studi di comparazione con la cefalea di tipo tensivo cronica per meglio definire le caratteristiche cliniche ed il substrato fisiopatologico di questa disturbo cefalalgico per il quale è stata descritta una forma autolimitante ed una forma refrattaria resistente a programmi terapeutici anche aggressivi.

Se per tutte le forme di cefalea primaria, come nella vecchia classificazione, è indispensabile che sia esclusa una qualsiasi forma di cefalea secondaria, ed a tale scopo giocano un ruolo fondamentale la storia clinica, l'esame medico generale e quello neurologico che devono escludere uno dei disturbi inclusi nei gruppi 5-12 che fanno riferimento alle cefalee secondarie, per i vari tipi di cefalea primaria è stata previsto l'inserimento di alcune forme denominate probabili per le quali tutti i criteri indispensabili per la diagnosi tranne uno siano soddisfatti: si parla pertanto di emicrania con e senza aura probabile, di cefalea di tipo tensivo probabile, di cefalea a grappolo probabile di TAC probabile, di forme probabili di altre cefalee primarie. Queste forme possono in molti casi essere omologate a quelle categorie diagnostiche indicate nella vecchia classificazione come Cefalea che non soddisfano i criteri dell'emicrania, cefalea di tipo tensivo e cefalea a grappolo della vecchia classificazione. Il concetto di probabile, come già accennato, è previsto anche per l'emicrania cronica.

Patogenesi dell'emicrania

Paola Sarchielli
Clinica Neurologica, Università degli Studi di Perugia

Gli studi condotti negli ultimi anni sui meccanismi patogenetici delle cefalee primarie hanno focalizzato prevalentemente sull'emicrania.
Molte sono le ipotesi sono state formulate per l'emicrania e si è oscillato negli anni tra teorie che attribuiscono prioritariamente la genesi dell' attacco a meccanismi vascolari o neurali, a eventi riguardanti i vasi intra o extracranici, a modificazioni piastriniche o alterazioni dei sistemi nocicettivi ed antinocicettivi centrali (noradrenergici, serotoninergici, sistema oppioide endogeno).
L'attivazione del sistema trigemino-vascolare è ritenuta la via finale degli eventi patogenetici alla base dell'attacco. Questo modulo neuro-vascolare sembra essere attivato nel soggetto emicranico durante l'attacco, come dimostrato dagli elevati livelli del neuropeptide sensitivo peptide relato al gene della calcitonina (CGRP) nel modello animale di infiammazine neurogenica e nel sangue giugulare di pazienti emicranici in corso di crisi. L'implicazione dell'ossido nitrico è stata suggerita da evidenze ottenute con il modello della cefalea da nitroglicerina e attraverso la ricerca di markers del sistema nitrossidergico negli ultimi anni. Tali evidenze hanno permesso di ipotizzare il ruolo centrale di questo mediatore diffusibile come "molecola chiave dell'emicrania".
Tutti i sintomi dell'aura da quelli visivi a quelli sensoriali, motori, del linguaggio, della coordinazione, dello stato di coscienza suggeriscono invece una disfunzione corticale reversibile. Varie osservazione cliniche hanno permesso di ipotizzare alla base del complesso sindromico dell' aura emicranica una condizione di depressione dell'attività elettrica corticale simile a quella osservata nell' animale e nota come spreading depression (SD).
Tale fenomeno è caratterizzato da un'onda di ipereccitazione seguita da una soppressione dell'attività elettrica che muove in aree contigue cerebrali alla velocità di 2-5 mm/min in seguito alla stimolazione chimica o meccanica della corteccia in animali da esperimento. Recenti riscontri nel modello di induzione della SD hanno permesso di verificare che questa può indurre l'attivazione delle fibre trigeminali meningee, fornendo il substrato fisiopatologico della connessione tra aura e cefalea successiva.
Le nuove tecniche di imaging funzionale hanno confermato la base primaria neurale dell'attacco emicranico e la secondarietà delle modificazioni vascolari riconciliando le precedenti teorie in un'ipotesi neurovascolare.
In particolare i risultati ottenuti utilizzando il modello di emicrania indotta da stress visivo o studiando attacchi spontanei ed applicando tecniche avanzate di imaging (SPECT e successivamente PET) come pure metodiche neurofisiologiche hanno supportato una inibizione neurale subentrante alla base dell'aura emicranica. La tecnica di risonanza magnetica funzionale basata sull'effetto BOLD (blood oxygen level-dependent) ha permesso inoltre di studiare con risoluzione millimetrica e secondo per secondo l'attivazione della corteccia occipitale conseguente alla stimolazione visiva in pazienti emicranici che sviluppavano una cefalea indotta da stimolo fotico.
Recenti studi di PET hanno poi focalizzato l'attenzione sul tronco encefalo dimostrando un attivazione nelle regioni del nucleo del rafe dorsale, della sostanza grigia periacqueduttale e del locus coeruleus a cui è stato attribuito il significato di generatori dell'emicrania.
Più recentemente l'attenzione è stata rivolta a verificare attraverso tecniche sofisticate di RM la presenza di una alterazione non solo funzionale ma anche strutturale di questa area, in cui la presenza di depositi di ferro sarebbe responsabile di una maggiore produzione di radicali liberi. Questa disfunzione sarebbe correlata non solo all'innesco degli attacchi ma alla cronicizzazione del dolore cefalico.
Altre aree risultano attivate, sempre con studi di PET, durante l'attacco quali il cingolato, il cervelletto, il talamo, l'insula, la corteccia prefrontale, i lobi temporali, suggerendo il loro coinvolgimento nella fase critica nella processazione del dolore cefalico e della sua elaborazione cognitiva ed emozionale.
Le più recenti acquisizioni sull'emicrania hanno puntualizzato l'attenzione su un fenomeno, noto come sensibilizzazione centrale che sarebbe responsabile di alcuni aspetti connessi con il mantenimento del dolore cefalico. Questo meccanismo che trova la base in un attivazione dei neuroni trigeminali centrali sarebbe responsabile dell'allodina (ipersensibilità a stimoli non dolorosi) in sede cranica e pericranica presente in circa il 70% dei pazienti emicranici durante l'attacco. Tale rilievo ha un implicazione anche in termini terapeutici in quanto pazienti emicranici che hanno sviluppato allodinia presentano una scarsa risposta ai triptani.

Cefalea e comorbidità vascolare

Andrea Alberti
Azienda Ospedaliera di Perugia

L'emicrania ed in particolare la forma accompagnata da aura, risultano, tra le cefale primarie, quelle maggiormente associate ad un maggiore rischio di eventi ischemici cerebrali. L'associazione di emicrania e stroke comprende entità distinte ma includono principalmente lo stroke indotto da un attacco di emicrania (infarto emicranico) e lo stroke che occorre in pazienti emicranici.
L'infarto emicranico rappresenta una chiara dimostrazione della relazione tra lo stroke ischemico e l'emicrania. La patofisiogenesi dello stroke in corso di emicrania con aura potrebbe essere messo in relazione alla "spreading cortical depression", il fenomeno neurofisiologico che sottende l'aura: fattori disturbanti l'associazione tra il metabolismo neuronale ed il flusso cerebrale potrebbero determinare lo stroke in corso di attacco emicranico.
Il rischio di stroke in pazienti emicranici sembra essere piu' alto in alcuni sottogruppi, quali coloro che fumano o assumono contraccettivi orali. Il meccanismo patogenetico che sottende questa potenziale associazione tra emicrania e stroke non è al momento chiaro cosi' come l'effettiva interazione tra i fattori di rischio per l'emicrania e quelli per lo stroke nel determinismo dell'evento ischemico.
Diverse sono le ipotesi patogenetiche e tra queste sembrano rivestire maggiore importanza la presenza nei pazienti con emicrania di alterazioni piastriniche e della coagulazione, patologie a carico dei vasi o la maggiore incidenza di patologie cardiovascolari. In particolare, negli ultimi anni particolare importanza sembra essere rivestita dalla presenza di forame ovale pervio, dove se ormai la comorbidità con l'emicrania con aura è stata stabilita, ancora poco chiare risultano essere le implicazioni cliniche.