



Giornale delle Cefalee

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

Anno XIII • N. 1 • Marzo 2017

SOMMARIO

1 Editoriale:
Magnesio pidolato e cefalee
Paolo Martelletti

3 PDTA-RER
Rivalutazione del PDTA della
Regione Emilia-Romagna
dopo 3 anni • Luigi Alberto Pini

4 L'emicrania vestibolare:
matrimonio di convenienza
o entità nosologica autonoma?
Domenico Cassano

5 La gestione della cefalea a
grappolo ai tempi dei social network
Cherubino Di Lorenzo

6 Novità dai Congressi:
EHMTIC 2016
(Glasgow, 15-18 settembre 2016)
Carlo Lisotto

7 Novità dalla Letteratura
Marco Trucco

EDITORIALE MAGNESIO PIDOLATO E CEFALIE

Paolo Martelletti

Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Sapienza Università di Roma

Il magnesio è il quarto più abbondante minerale essenziale presente nell'essere umano e contribuisce ad una grande varietà di processi fisiologici all'interno dell'organismo. Il magnesio è distribuito per circa il 50 per cento nell'osso e per il restante 50% nel muscolo e in altri tessuti molli. Il magnesio contenuto nel sangue rappresenta una piccola frazione (meno dell'1%) del totale.

La concentrazione di magnesio disponibile nell'organismo dipende dal mantenimento di un equilibrio dinamico tra le riserve presenti nell'osso, l'assorbimento a livello intestinale e l'escrezione a livello renale.

Alcuni studi hanno mostrato come i pazienti con emicrania presentino bassi livelli di magnesio sia a livello sierico che a livello tissutale. La carenza di magnesio nei pazienti cefalalgici è stata confermata sia nei pazienti affetti da cefalea tensiva, sia in quelli affetti da emicrania con o senza aura. Va inoltre sottolineato come i valori di magnesemia, già bassi in questi pazienti, tendano ad abbassarsi ulteriormente al momento degli attacchi di emicrania.

L'uso del magnesio è stato testato in differenti condizioni cliniche utilizzando differenti formulazioni di magnesio. Gli integratori di magnesio per uso orale sono sali quali l'ossido di magnesio, il solfato di magnesio, il carbonato di magnesio, il magnesio pidolato, l'aspartato di magnesio o il cloruro di magnesio.

All'interno della pletora di diversi "magnesi" esistenti è possibile fare una grossa distinzione basandosi sulla natura del composto associato alla molecola di magnesio. Esistono infatti magnesi "organici", cioè legati ad un composto organico (pidolato, aspartato, citrato) e magnesi "inorganici" legati a composti quali ossidi, idrossidi, solfati e carbonati.

La salificazione, ovvero l'anione a cui il magnesio è legato, gioca un ruolo importante sulla biodisponibilità e sull'effetto terapeutico dei magnesi organici, determinando importanti

differenze in termini di efficacia tra le varie formulazioni. Tali differenze, sebbene spesso sottovalutate, possono avere importanti ricadute a livello clinico.

Lo scopo di questa revisione è quello di riassumere e valutare le caratteristiche distintive di un sale di magnesio, il magnesio pidolato, da tempo usato in Italia per il trattamento delle cefalee. La caratteristica distintiva di questa salificazione è rappresentata dalla presenza dell'anione pidolato (o acido pidolico), un componente capace di favorire l'ingresso del magnesio a livello intracellulare.

ASSORBIMENTO, DISTRIBUZIONE, METABOLISMO ED ELIMINAZIONE.

Dopo l'ingestione i sali di magnesio passano attraverso la barriera acida dello stomaco, andando incontro ad un processo di ionizzazione e di legame con gli ioni presenti nel succo gastrico. Tale processo sembra tuttavia interessare solo una frazione del totale del magnesio ingerito con i supplementi orali. A prova di tale fatto esistono studi che dimostrano che fino al 65% del magnesio citrato resta in forma non ionizzata dopo il passaggio in un modello di contenuto gastrico.

Gli effetti di tale resistenza possono essere evidenziati anche in termini di biodisponibilità di questi supplementi orali. Diversi studi hanno evidenziato come i "magnesi" organici siano caratterizzati da una migliore biodisponibilità rispetto ai magnesi inorganici. Uno studio eseguito su pazienti affetti da morbo di Crohn ha dimostrato che il magnesio legato ad un sale organico è assorbito più in fretta e in quantità maggiori rispetto al magnesio ossido. Tale dato suggerisce inoltre che una parte del magnesio chelato viene assorbita intatta, probabilmente attraverso recettori specifici. La ragione di tale differenza sembra risiedere nel fatto che il magnesio legato ad un vettore organico viene assorbito anche attraverso specifici pathway,

come ad esempio quelli dei dipeptidi.

Una volta giunto a livello intestinale il magnesio viene assorbito tramite due vie principali:

- Un processo di diffusione passiva, basato sulla presenza di canali paracellulari.
- Un processo di diffusione facilitata che coinvolge specifiche proteine di trasporto (tra cui TRPM6 e TRPM7). Tale processo, che avviene principalmente nel colon, è saturabile ed inducibile.

Esiste un terzo possibile processo di assorbimento del magnesio a livello intestinale che riguarda però solo la frazione di magnesio legata ad un anione specifico. Tale processo potrebbe sfruttare il pathway di assorbimento specifico per l'anione, che funzionerebbe quindi da vettore per l'ingresso del magnesio. La presenza di tale meccanismo di assorbimento spiegherebbe, nel caso del magnesio pidolato, le osservazioni riguardanti la rapida comparsa del picco ematico, stimata in 60-90 minuti post assunzione.

La biodisponibilità delle salificazioni organiche è significativamente più alta rispetto a quelle inorganiche. In particolare la differenza relativa in termini di biodisponibilità tra magnesio pidolato e magnesi inorganici è stimabile intorno al +8%. Le differenze in termini di biodisponibilità sono state evidenziate anche tra le singole formulazioni a base di Sali organici: in uno studio sul modello animale, l'incremento post somministrazione orale è risultato più alto nei topi trattati con magnesio pidolato e magnesio aspartato (con un aumento del 100% rispetto ai valori basali) rispetto ai topi trattati con magnesio lattato, in cui l'aumento percentuale si era fermato al 50% dei valori basali.

Gli effetti della migliore biodisponibilità a livello intracellulare del pidolato di magnesio sono stati evidenziati in uno studio cross over su 9 volontari sani.

I soggetti sono stati trattati con un flaconcino di magnesio pidolato o magnesio solfato per 3/die p.o. per 30 gg, con 45 gg di wash-out tra i due trattamenti.

Il magnesio pidolato ha dimostrato un miglior effetto, aumentando in maniera significativa i livelli di magnesio eritrocitario dei soggetti trattati. Tale dato è stato successivamente confermato in una serie di studi su pazienti affetti da anemia falciforme. In tali pazienti i livelli di magnesio intracellulare aumentano la stabilità della membrana, riducendo la sintomatologia.

Entrambi gli studi hanno dimostrato un significativo aumento dei livelli di magnesio eritrocitario a seguito della somministrazione di magnesio pidolato.

Dati simili sono stati evidenziati per quanto riguarda i livelli di magnesio nei linfociti e nei polimorfonucleati. Quest'ultimo dato è di particolare importanza considerando che una recente revisione della letteratura ha fallito nel dimostrare una efficacia delle più comuni salificazioni orali di magnesio nell'aumentare questi valori.

La ragione di tale discrepanza è da ricercarsi nelle differenze che esistono tra le singole salificazioni in termini di capacità di entrare nelle diverse linee cellulari.

Un recente studio ha infatti dimostrato come la biodisponibilità a livello cellulare del magnesio pidolato sia diversa rispetto a quella di due salificazioni inorganiche (magnesio clorato e solfato) su colture cellulari di sarcoma osteogenico.

Tale dato potrebbe suggerire una minore capacità del magnesio pidolato di entrare nelle cellule ossee, principale deposito per il magnesio dell'organismo, e spiegherebbe la maggiore disponibilità per altri tessuti e cellule quali appunto i linfocitici ed i polimorfonucleati. Ulteriori studi sulla distribuzione tissutale del magnesio pidolato potranno chiarire a fondo questo punto.

La durata del trattamento con magnesio pidolato necessaria a normalizzare i livelli sierici è stata indagata all'interno di un più vasto studio atto a valutare la correlazione tra deficit di magnesio e l'effetto sui potenziali evocati.

L'analisi ha dimostrato che un trattamento della durata di 20 giorni è sufficiente a normalizzare i livelli sierici di magnesio nel 90% dei pazienti trattati.

EFFETTI FARMACOLOGICI DEL MAGNESIO PIDOLATO.

Al fine di svolgere una azione di interesse per il neurologo il magnesio deve raggiungere il sistema nervoso centrale (SNC), attraversando la barriera ematoencefalica. Questa barriera è in grado di modulare la concentrazione dei soluti all'interno del sistema nervoso centrale. I livelli di magnesio nel SNC sono del 40% più alti rispetto ai livelli identificabili nel siero, suggerendo un meccanismo di trasporto attivo attraverso la barriera ematoencefalica. Gli amminoacidi, quali per esempio la glicina, sono invece meno concentrati nel SNC rispetto che nel siero. Poiché la loro concentrazione nel siero è costante sia prima che dopo la barriera ematoencefalica, tale differenza è verosimilmente dovuta ad un meccanismo di estrusione a livello della barriera stessa).

Poiché l'effetto carrier dell'anione potrebbe avere un ruolo importante anche a livello della barriera ematoencefalica così come sembra averlo a livello del tratto gastrointestinale, è opportuno considerare quanto efficacemente i singoli anioni attraversano questa barriera.

L'acido pidolico tende a concentrarsi nel SNC, raggiungendo concentrazioni superiori a quelle riscontrate nel siero.

Dati ottenuti con un tracciante radioattivo nel topo dimostrano come, dopo assunzione orale, il pidolato tenda a concentrarsi nel cervello, raggiungendo livelli significativi (fino al 60% della radioattività) nel cervello dell'animale. Altri anioni, come per esempio il lattato, tendono ad avere concentrazioni inferiori nel SNC rispetto al siero. Ulteriori studi sugli effetti delle varie salificazioni a livello della barriera ematoencefalica potrebbero fornire ulteriori informazioni sull'argomento.

Gli effetti di tali differenze possono avere una ripercussione evidenziabile anche a livello preclinico: è noto che la carenza di magnesio può scatenare nei topi da esperimento un comportamento iperaggressivo direttamente proporzionale allo stato carenziale. Tale comportamento risulta essere reversibile nel momento in cui la carenza di magnesio viene risolta.

Sebbene non esista alcuna differenza significativa tra le varie salificazioni di magnesio in termini del tempo necessario a risolvere il comportamento, è stato dimostrato che il magnesio pidolato risulta capace di ridurre la frequenza di tale comportamento in caso di test ripetuti sullo stesso animale. Tale dato potrebbe suggerire una maggiore e più lunga efficacia rispetto ad altri sali.

Una ulteriore differenza evidenziata a livello preclinico riguarda l'effetto del magnesio pidolato nel potenziare la letalità dovuta alla Yohimbina nel topo.

Questo effetto è storicamente utilizzato per valutare l'attività anti-depressiva di un composto ed è associato ad un aumento dell'attività simpatica del SNC.

In un esperimento su tre (lattato, aspartato e pidolato) diversi tipi di Salificazioni, il pidolato di magnesio è risultato quello capace di aumentare maggiormente la letalità della Yohimbina.

La differenza osservata rispetto agli altri Sali, in particolare l'aspartato, risulta dovuta all'azione dell'anione pidolato, che è risultato capace, anche in assenza di magnesio, di aumentare l'effetto della Yohimbina.

Poiché diversi antidepressivi sono ad oggi utilizzati nella prevenzione delle cefalee, ulteriori studi sugli effetti antidepressivi di questa specifica salificazione potrebbero fornire ulteriori dati sull'uso del pidolato di magnesio in questo ambito.

Bibliografia di riferimento:

1. Abbott NJ, Patabendige AA, Dolman DE, Yusof SR, Begley DJ (2010) Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiol Dis* 37:13-25
2. Aloisi P, Marrelli A, Porto C, Tozzi E, Cerone G (1997) Visual evoked potentials and serum magnesium levels in juvenile migraine patients. *Headache* 37:383-5
3. Assarzagdegan F, Asgardadeh S, Hatmabadi HR, et al. (2016) Serum concentration of magnesium a san independent risk factor in migraine attacks: a marche case-control study and review of the literature. *Int Clin Psychopharmacol* 31:287-92

4. Ayuk J, Gittoes NJL (2014) Contemporary views of the clinical relevance of magnesium homeostasis. *Ann Clin Biochem* 51:179-84
5. Bac P, Pages N, Herrenknecht C, Teste JF (1995) Inhibition of mouse-killing behaviour in magnesium-deficient rats: effect of pharmacological doses of magnesium pidolate, magnesium aspartate, magnesium lactate, magnesium gluconate and magnesium chloride. *Magnes Res* 8:37-45
6. Baaij JHF, Hoenderop JGJ, Bindels RJM (2015) Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev* 95:1-46
7. Chanal JL, Audran M, Sicard MT, Briley M (1988) Brain penetration of orally administered sodium pyroglutamate. *J Pharm Pharmacol* 40:584-5
8. Chiu HY, Yeh TH, Huang YC et al. (2016) Effects of intravenous and oral magnesium on reducing migraine: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Physician* 19:E97-E112
9. Coudray C, Rambeau M, Feillet-Coudray C. et al. (2005) Study of magnesium bioavailability from ten organic and inorganic Mg salts in Mg-depleted rats using a stable isotope approach. *Magn Res* 18:215-23
10. De Franceschi L, Bachir D, Galacteros F, Tchernia G, Cynober T, Neuberger D, Beuzard Y, Brugnara C (2000) Oral magnesium pidolate: effects of long-term administration in patients with sickle cell disease. *Br J Haematol* 108:284-9
11. Decollogne S, Tomas A, Lecerf C, Adamowicz E, Seman M (1997) NMDA receptor complex blockade by oral administration of magnesium: comparison with MK-801. *Pharmacol Biochem Behav* 58:261-8
12. Facchinetti F, Sances G, Borrelia P, et al. (1991) Magnesium prophylaxis of menstrual migraine: effects on intracellular magnesium. *Headache* 31:298-301
13. Farruggia G, Castiglioni S, Sargenti A, Marraccini C, Cazzaniga A, Merolle L, Iotti S, Cappadone C, Maier JA (2014) Effects of supplementation with different Mg salts in cells: is there a clue? *Magnes Res* 27:25-34
14. Grazi L, Andrasik F, Usai S et al. (2005) Magnesium as a treatment for paediatric tension-type headache: a clinical replication series. *Neurol Sci* 25:338-41
15. Hoffmann GF, Meier-Augenstein W, Stöckler S, Surtees R, Rating D, Nyhan WL (1993) Physiology and pathophysiology of organic acids in cerebrospinal fluid. *J Inher Metab Dis* 16:648-69
16. Holland S, Silberstein SD, Freitag F et al. (2012) Evidence-based guideline update: NSAIDs and other complementary treatments for episodic migraine prevention in adults. *Neurology* 78:1346-1353
17. Jahnen-Dechent W, Ketteler M (2012) Magnesium basics. *Clin Kidney J* 5(Suppl 1):i3-i14
18. Li B, Lv J, Wang W, Zhang D (2016) Dietary magnesium and calcium intake and risk of depression in the general population: A meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry pii: 0004867416676895*
19. Lindberg JS, Zobitz MM, Poindexter JR, Pak CY (1990) Magnesium bioavailability from magnesium citrate and magnesium oxide. *J Am Coll Nutr* 9:48-55
20. Millart H, Lamiabie D, Collery P. et al. (1982) Biodisponibilité comparée de deux sels de magnésium, le pyrrolidone carboxylate et le sulfate après administration chronique chez des sujets volontaires sains. *Magn Bull* 4:157-63
21. Quinton RM (1963) The increase in the toxicity of yohimbine induced by imipramine and other drugs in mice. *Br J Pharmacol Chemother* 21:51-66
22. Samaie A, Asghari N, Ghorbani R et al. (2012) Blood magnesium levels in migraineurs within and between the headache attacks: a case control study. *Pan Afr Med J* 11:46
23. Sarchielli P, Coata G, Firenze C et al. (1992) Serum and salivary magnesium levels in migraine and tension-type headache. Results in a group of adult patients. *Cephalalgia* 12:21-7
24. Schoenen J, Sianard-Gainko J, Lenaerts M (1991) Blood magnesium levels in migraine. *Cephalalgia* 11:97-9
25. Schuette SA, Lashner BA, Janghrbani M (1994) Bioavailability of magnesium diglycinate vs magnesium oxide in patients with ileal resection. *J Parent Ent Nutr* 18: 430-5
26. Seo JW, Park TJ. (2008) Magnesium metabolism. *Electrolyte Blood Press* 6:86-95
27. Teste JF, Decelle T, Henrotte J-G. (1995) Propriétés pharmacologiques de trois sels de magnésium: pidolate, lactate et aspartate. *Ann Pharm Franc* 53: 176-83

Luigi Alberto Pini

Centro Cefalee AOU Policlinico di Modena

La regione Emilia Romagna e le Aziende Ospedaliere da alcuni anni stanno investendo sui Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA), tra cui quello delle cefalee, come strumenti di governo clinico che riducono la variabilità, i difetti di congruità, di continuità e di scarsa integrazione nella cura. Sono strumenti volti altresì ad ottenere la sostenibilità della gestione clinica. Si ritiene di fondamentale importanza che specialisti e cure primarie si organizzino e promuovano un costante allineamento sul management di patologie come le cefalee croniche.

L'emicrania è presente in circa il 10% della popolazione, con un impatto clinicamente significativo e socialmente rilevante. I costi globali delle cefalee cefalea sono molto elevati: 3,5 miliardi di Euro/anno in Italia. L'emicrania cronica è la forma più rilevante: secondo l'OMS è al terzo posto tra le malattie invalidanti ed è quella che consuma più risorse nei centri per la cefalea.

In Emilia Romagna la prevalenza annuale dell'emicrania cronica con uso di farmaci è dell'1,6%, simile a quella nazionale. I pazienti con cefalea cronica presentano più 15 giorni di cefalea al mese da almeno 3 mesi, consumano elevate quantità di analgesici e hanno una qualità di vita estremamente scadente (bassa speranza di mantenere il posto di lavoro o di avanzamento di carriera, elevata possibilità di licenziamento, vita familiare problematica).

Il "DOCUMENTO DI INDIRIZZO PER L'ORGANIZZAZIONE DELL'ASSISTENZA INTEGRATA AL PAZIENTE CON CEFALIA" è stato approvato dalla Giunta Regionale dell'Emilia Romagna il 2 Dicembre 2013 e pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale della regione. La delibera prevede un PDTA di tipo 2 (patologia a prevalenza alta, caratteristiche eterogenee dei pazienti, processi assistenziali variabili, sequenza del percorso mal definibile e prevedibile) poiché delinea sia processi assistenziali che terapeutici.

Il PDTA cefalee permette di migliorare la qualità di vita dei pazienti e il management della malattia, di controllare i costi (soprattutto per esami diagnostici strumentali quali la risonanza magnetica), di organizzare la logistica (liste di attesa al centro cefalee lunghissime, molte emicranie potrebbero essere gestite dal neurologo territoriale) e promuove la formazione del Medico di Medicina Generale (MMG) e i neurologi del territorio. Il documento regionale ha come principio base la stratificazione: la severità e il tipo della patologia (acuta cronica, potenzialmente pericolosa per la vita) determina l'intensità della cura.

Le cure per la cefalea possono essere divise in livelli. Il primo livello è un percorso territoriale che parte dal medico di famiglia (inclusi criteri dettagliati di invio al pronto soccorso) e successivamente all'ambulatorio cefalee - livello 2 e ai centri cefalee - livello 3. Il percorso in questo modo risulta codificato, non deciso dal paziente. Per ciascun livello sono dettagliati i requisiti assistenziali minimi che devono essere presenti.

I 4 centri di terzo livello individuati nella regione Emilia Romagna sono l'Azienda Ospedaliero- Universitaria di Modena e l'Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma per l'Area Vasta Emilia Nord; l'IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna per l'Area Vasta Centro; l'Ospedale di Ravenna per l'AUSL della Romagna.

Il PDTA regionale è stato sviluppato anche per garantire l'appropriatezza d'uso della tossina botulinica, autorizzata da poco al momento della stesura del documento, per la gestione dei pazienti che soddisfano i criteri diagnostici per emicrania cronica. Il trattamento di profilassi con Onabotulinumtoxin A presenta un rapporto costo efficacia-vantaggioso e

viene raccomandato come opzione da utilizzare nei pazienti con emicrania cronica che non hanno risposto ad altre profilassi e che sono stati gestiti in modo appropriato rispetto ad un precedente uso eccessivo di farmaci. Nella parte finale del documento sono contenute le indicazioni sull'uso della tossina. Sono state introdotte regole più severe rispetto a quanto stabilito da AIFA che hanno portato in Emilia Romagna ad un uso di tossina botulinica per la gestione del paziente emicranico di molto inferiore rispetto alle altre regioni italiane. Il PDTA consente un utilizzo controllato dei farmaci ma se reso rigido rischia di compromettere l'equità d'accesso alle terapie innovative.

Il 7 Ottobre 2016 a Bologna è stato organizzato l'incontro: "L'ASSISTENZA INTEGRATA AL PAZIENTE CON CEFALIA: PROPOSTE DI INTERVENTI SOSTENIBILI", allo scopo di riunire i professionisti coinvolti nella presa in carico dei pazienti con cefalea cronica, di identificare le aree di insoddisfazione ancora presenti in Emilia Romagna e di concordare interventi sostenibili da implementare con urgenza. L'incontro è stato patrocinato da RER, SISC, ANIRCEF, AUSL BO, SIMG E ALCE. Per quanto riguarda le aree di criticità, la regione Emilia Romagna risente della mancanza di interventi strutturati e continuativi ed in particolar modo di un adeguato collegamento tra centri specialistici e MMG. A questo proposito è stata posta l'attenzione sulla necessità di informatizzazione del percorso diagnostico-terapeutico e di organizzare la raccolta di indicatori di performance, che attualmente mancano. Particolare attenzione meritano in questo ambito l'elaborazione e l'implementazione di strategie per l'informazione e l'educazione non solo del paziente, ma anche degli operatori sanitari e della popolazione generale. Rassegnazione, disinformazione, sfiducia e autogestione hanno certamente un impatto negativo nell'outcome del paziente cefalalgico complesso. Da non trascurare infine l'importanza di una adeguata gestione delle urgenze e la necessità di garantire una continuità assistenziale anche in caso di turnover del personale medico sanitario. Durante l'incontro, le istituzioni hanno preso coscienza di quanto sia importante che il lavoro fatto negli anni passati venga presidiato. Dopo la delibera di programmazione non vi è stato un seguito in termini di regolamentazione interaziendale tra i centri, situazione che dovrà essere riportata all'attenzione dei Direttori Generali. Di fronte alla mancanza degli indicatori del PDTA, si è concordato che i 4 centri di terzo livello, in collaborazione con le reti di primo e secondo livello dei rispettivi ambiti, predispongano una relazione da inviare all'assessorato e alla propria Direzione Generale che contenga i punti realizzati e le criticità, sulla base dei dati a disposizione in merito alle attività specifiche erogate in questo settore. Infine, per quanto riguarda il tema delle liste di attesa e dei ricoveri, sarà utile discriminare se, e in qual misura, il MMG e lo specialista ambulatoriale possano mitigare l'accesso al terzo livello e soprattutto al centro di riferimento regionale (IRCSS di Bologna), anche in considerazione del fatto che i neurologi sono impegnati nella gestione di molte altre patologie.

L'accesso ai dati clinici del paziente oggi risulta carente sia per mancanza di sistemi informatizzati adeguati sia per le difficoltà legate alla privacy. Il medico di secondo livello deve avere accesso ai referti del medico di medicina generale e a qualunque tipo di intervento eseguito in pronto soccorso. I problemi di privacy ora bloccano al medico neurologo l'accesso al paziente e alle sue comorbidità. Questo rallenta e rischia di compromettere l'accesso alla terapia.

CONCETTI CHIAVE DI MIGLIORAMENTO EMERSI DURANTE L'INCONTRO DEL 07 OTTOBRE 2016

- **STESURA** di un documento integrato per le diverse Aziende (implementazione di sistemi organizzativi, informatici e modalità di prenotazione personalizzabili).
- **CREAZIONE** degli indicatori per il PDTA regionale.
- **CONDIVISIONE** dei criteri di invio ai centri superiori (occorre tempo, sforzo, buona volontà, impegno).
- **RETE**: Creare una rete che ispiri l'autorevolezza con un comune denominatore di conoscenze, competenze, e aggiornamento tra i diversi centri e livelli. Iniziare sforzo di realizzare in concreto le azioni, anche appoggiandosi agli staff della direzione e MMG, in modo da costruire comunità di pratica che si riconoscano come simili (neurologi del territorio, esperti di cefalea) e abbiano relazioni dirette tese a obiettivi comuni.
- **VISITA** per cefalea quantificata al CUP che consenta di creare liste di attesa intelligenti e ridotte.
- **NEUROLOGO** territoriale: stesura di un protocollo tra II e III livello.
- **VERIFICA** in itinere dell'andamento del PDTA sulle cefalee con i MMG.
- **INFORMATIZZAZIONE**: scambio delle informazioni in tempo reale.
- **PRIVACY**: il MMG potrebbe stampare una scheda sanitaria, il paziente può mostrarla allo specialista al momento della visita per agevolarne l'inquadramento.
- **RISORSE**: Il piano del dicembre 2013 afferma che deve essere disponibile un medico a tempo pieno sulla cefalea ogni 200.000 abitanti. In Emilia Romagna questo rapporto non è stato rispettato (non esiste il neurologo/cefalologo full time per la cefalea).
- **TEMPO** – Riduzione delle liste di attesa sia per le visite che per i trattamenti di infiltrazione con tossina botulinica.
- **RIVALUTAZIONE** della accessibilità alla tossina botulinica per agevolare i pazienti che risiedono in zone periferiche: la prescrizione e l'infiltrazione della tossina botulinica in altri centri è necessaria e la riorganizzazione gestionale della tossina botulinica va ridiscussa in un nuovo tavolo regionale.
- La **SOSPENSIONE** della terapia, come richiesto dalla scheda regionale, è problematica e porta al peggioramento del quadro clinico e a cronicizzazione, con conseguente forte aumento dei costi diretti e indiretti.
- **MIGLIORAMENTO** della gestione dell'urgenza e dell'addestramento del personale medico.
- **AUMENTO** della consapevolezza individuale del controllo del dolore attraverso strategie di informazione ed educazione del paziente e degli operatori sanitari.
- **FORMAZIONE** implementazione di attività che mirano al miglioramento della formazione. Potrebbe altresì essere strategica la formazione di alcuni neurologi territoriali sulla tossina botulinica, in modo da poter eseguire la terapia in loco ed evitare così inutili e costosi trasferimenti da parte del paziente verso i centri di riferimento, aspetto particolarmente interessante per l'associazione pazienti.
- La **SFIDA** per il sistema è il riconoscimento della cefalea cronica in modo oggettivo, dato che per il momento non ha un marker biologico, biochimico o radiologico che la renda legalmente riconoscibile.

L'EMICRANIA VESTIBOLARE: matrimonio di convenienza o entità nosologica autonoma?

Domenico Cassano

Centro Cefalee, Distretto 60, Nocera Inf., ASL SA

ABSTRACT

L'emicrania vestibolare, così come formulata nella ICHD-III β-version del 2013, non può essere considerata un'entità nosologica autonoma. Viene avanzata una proposta per una revisione diagnostica con necessità di ulteriori studi di validazione.

INTRODUZIONE

I rapporti tra cefalea e vertigine sono noti sin dall'antichità, descritti sia da Areteo di Cappadocia nel 131 a.C. che da Edward Living, nel suo trattato *On Megrim, sick-headache and some allied disorders* del 1873. Un rinnovato interesse sull'argomento si riscontra a partire dagli anni '60, con Bickerstaff che descrive l'*Emicrania basilare* (1961), seguito da Basser (1964) che identifica la *Vertigine parossistica benigna dell'infanzia quale precursore emicranico*. Witty nel 1967 amplia i confini di tale relazione sindromica introducendo il concetto di *equivalente emicranico*; Slater nel 1979 definisce quale entità nosologica la *Vertigine ricorrente dell'adulto*, prima casistica di pazienti affetti da emicrania con crisi vertiginose che si manifestano nel periodo florido della sindrome cefalalgica.

Da allora a tutt'oggi, intorno a tale argomento si è assistito a un proliferare di pubblicazioni che, negli ultimi tre decenni, "tendono a raddoppiare approssimativamente ogni 5 anni" (Stolte B et al, 2015).

NOSOGRAFIA

La International Headache Society nelle prime due edizioni della Classificazione delle Cefalee (ICHD-I, 1988; ICHD-II, 2004) non riconosce come entità clinica autonoma i disturbi vertiginosi che si presentano nell'ambito di una sindrome emicranica sia del bambino che dell'adulto: collocati nell'ambito delle *sindromi periodiche dell'infanzia (vertigine parossistica benigna)*; in associazione ad altri sintomi nell'*emicrania basilare*; oppure isolati, non seguiti da una crisi emicranica (attacco vertiginoso acuto espressione di un'aura tipica senza emicrania). Purtroppo l'obiettivo necessità di definire diagnosticamente in maniera univoca questi pazienti, nonché di porre rimedio alla babele terminologica e nosografica che era andata realizzandosi negli ultimi due decenni, ha giustificato la comparsa, nella ICHD-III β version del 2013, dell'*Emicrania vestibolare* come entità clinica definita (Tab. 1), pur se inserita nell'Appendice per la necessità di ulteriore validazione.

ASPETTI EPIDEMIOLOGICI E CLINICI

L'Emicrania vestibolare rappresenta una tra le più comuni cause di vertigine episodica dell'adulto. La distribuzione epidemiologica ricalca quella dell'emicrania stessa: predilige il sesso femminile con un rapporto variabile, da 2:1 fino a 5:1; l'età è compresa tra i 40 e i 54 anni; non rara una presentazione familiare legata ad una probabile trasmissione mendeliana.

Dal punto di vista clinico, ad una cefalea di tipo emicranico, con o senza aura, attuale o pregressa si associano sintomi vertiginoso-posturali di varia natura (*vertigine spontanea interna-esterna, vertigine posizionale, turbe posturali da chinetosi, vertigine indotta da uno stimolo visivo di movimento*), a presentazione singola o variamente combinati; variabili nel tempo per qualità, frequenza, intensità e durata. L'intensità può oscillare da moderata (*limita ma non impedisce lo svolgersi delle attività quotidiane*) a severa (*non ne consente l'attuazione*). La durata dell'episodio (*il*

periodo totale nel corso del quale si verificano gli attacchi) oscilla da qualche secondo a pochi minuti (in genere, cinque) fino a tre giorni; solo in un 10-30% casi, la durata può essere quella tipica di un'aura emicranica. La frequenza varia da attacchi quotidiani ad annuali, in analogia con gli episodi emicranici.

La relazione temporale con la cefalea è altamente variabile: la vertigine può precedere la cefalea (aura), associarsi o seguirla. In oltre il 30% casi, gli episodi di vertigine e cefalea si presentano non associati: in tal caso, la diagnosi si avvale della presenza degli altri sintomi tipici dell'emicrania (foto-fonofobia, osmofobia, sintomi tipici dell'aura).

Nella gran parte dei casi, l'esordio della vertigine è più tardivo rispetto all'insorgenza della cefalea, talora quando il paziente è libero dalle tipiche crisi emicraniche da diversi anni. Frequentemente avviene che, nel periodo della menopausa, la vertigine si sostituisca alla cefalea emicranica.

L'esame neurologico è *sostanzialmente* negativo. Durante un attacco o tra gli attacchi, sono riscontrabili lievi segni di disfunzione vestibolare centrale, transitori, tendenti a normalizzarsi in fase intercritica. In particolare, vanno segnalati alterazioni dei movimenti oculari (fino al 40% casi): nistagmo (Ny) spontaneo orizzontale; Ny posizionale centrale; Ny evocato dello sguardo; movimenti saccadici.

CRITERI DIAGNOSTICI

La diagnosi è sostanzialmente anamnestica, in mancanza di qualsiasi correlato strumentale specifico sia in fase acuta che intercritica. Si sottolineano difficoltà nel raccogliere l'anamnesi: i pazienti devono essere specificamente interrogati sui sintomi dell'emicrania perché in genere sono molto più preoccupati della vertigine, talora descritta in maniera imprecisa.

Elementi dirimenti per la diagnosi sono: una storia di coesistenza di emicrania e sintomi vertiginoso-posturali nello stesso paziente; assenza di vestibulopatia interictale; esame neurologico o Neuroimaging *compatibili* con un quadro emicranico. Un aiuto diagnostico viene fornito dall'individuazione dei fattori precipitanti/scatenanti la vertigine e la cefalea.

Sono fortemente suggestivi per una diagnosi di Emicrania vestibolare: crisi vertiginose che si verificano nel periodo mestruale; se correlate a privazione di sonno, stress, particolari cibi; stimoli visivi, uditivi, olfattivi; la presenza di chinetosi (mal d'auto o mal di mare) o comunque una scarsa tolleranza ai movimenti. La vertigine visiva, provocata dal movimento dell'ambiente - traffico o scene cinematografiche - rappresenta una caratteristica tipica dell'Emicrania vestibolare.

Problematiche diagnostiche possono porsi nei casi di episodi ricorrenti di vertigine, in assenza dei sintomi tipici dell'emicrania e/o in mancanza dei tipici fattori scatenanti: considerare in tal caso una storia pregressa di emicrania; ricercare ed escludere potenziali cause di patologia vestibolare. Un criterio *ex-juvantibus* è rappresentato dalla risposta favorevole alla terapia preventiva e/o sintomatica con farmaci antiemicranici. Un'accurata anamnesi farmacologica tenderà ad escludere la presenza di disturbi vertiginoso-posturali quali eventi avversi in corso di trattamento antiemicranico.

TERAPIA

Per il trattamento dell'Emicrania vestibolare sia in acuto che in profilassi, si segnala l'assenza di linee guida adeguate. Studi prospettici mostrano risultati favorevoli con i farmaci utilizzati nella cura dell'emi-

cranica. In caso di episodi severi, frequenti e di lunga durata (superiore a un'ora), il trattamento sintomatico prevede l'uso dei soppressori vestibolari (Dimenidrinato). Evidenze aneddotiche si rilevano circa l'efficacia dei Triptani. Altrettanto dicasi per quanto concerne il trattamento preventivo, per il quale si mostrano efficaci i farmaci usati nella profilassi antiemicranica.

VERSO LA TERRA PROMESSA: PROPOSTA PER UNA REVISIONE CLASSIFICATIVA

L'Emicrania vestibolare, così come espressa nella ICHD-III β-version del 2013, non può considerarsi un'entità nosologica autonoma: in assenza di specifici marcatori, una nuova categoria diagnostica ha senso se correlata ad una specificità terapeutica. Da tale prospettiva, essa andrebbe considerata una variante emicranica. Affinchè possa definirsi un'entità clinica a sé stante appare necessario definire la temporalità tra attacco emicranico ed episodio vertiginoso. I criteri diagnostici devono essere in grado di includere due differenti condizioni:

1. *Vertigine emicranica acuta*: episodio critico caratterizzato dalla coesistenza di vertigine ed emicrania, differenziabile dall'emicrania basilare per *temporalità e qualità diverse*. L'episodio vertiginoso deve durare da 1 a 72 ore; l'attacco emicranico coesiste con l'episodio vertiginoso con durata classica da 4 a 72 ore.
2. *Vertigine emicranica*: una forma sindromica considerata nella sua peculiarità di presentazione clinica, cioè nella costante frequenza di comparsa, associazione temporale e persistenza nel tempo dei due sintomi (anche quando essi non sono necessariamente coesistenti).

La formulazione di nuovi criteri classificativi implica un percorso che preveda la creazione di gruppi di studio interdisciplinari, una più attenta disamina della letteratura nonché una revisione delle casistiche.

Bibliografia essenziale

1. Sacks OW, Migraine. The evolution of a common disorder. Faber and Faber, 1970, London
2. Edward Living. On Megrim, Sick-Headache, And Some Allied Disorders: A Contribution To The Pathology Of Nerve-Storms (1873), Rare Books Club, 2012
3. Benjamin Stolte B, Dagny Holle D., Steffen Naegel S, Hans-Christoph Diener H-C, Mark Obermann M. Vestibular migraine. Cephalalgia, 2015, Vol. 35(3) 262-270
4. Hsu LC, Wang SJ, Fuh JL. Prevalence and impact of migrainous vertigo in mid-life women: a community-based study. Cephalalgia, 2011; 31:77-83
5. Neuhauser H, Lempert T. Vertigo and dizziness related to migraine: a diagnostic challenge. Cephalalgia, 2004; 24:83-91

Tabella 1. ICHD – III, β-version, 2013 - A. Appendice A1.6.6 Emicrania vestibolare

- Almeno 5 episodi di sintomi vestibolari di intensità media o forte, di durata compresa tra 5 min. e 72 ore
- A. Anamnesi personale, attuale o pregressa, positiva per Emicrania con o senz'aura sec. ICHD
 - B. Una o più delle seguenti caratteristiche emicraniche in almeno il 50% degli episodi vestibolari:
 1. cefalea con almeno 2 delle seguenti 4 caratteristiche:
 - localizzazione unilaterale
 - carattere pulsante
 - intensità media o forte
 - aggravata da attività fisica di routine (ad es. camminare, salire le scale)
 2. fotofobia e fonofobia
 3. aura visiva
 - C. Non attribuibile ad una diversa diagnosi vestibolare o ICHD-III

LA GESTIONE DELLA CEFALEA A GRAPPOLO AI TEMPI DEI SOCIAL NETWORK

Cherubino Di Lorenzo

Ambulatore Cefalee, I.C.O.T., "Sapienza" Università di Roma, Facoltà di Farmacia e Medicina
Dipartimento di Scienze e Biotecnologie Medico Chirurgiche, Latina

La cefalea a grappolo (CG) è considerata essere una delle peggiori condizioni dolorose tra quelle esperite dall'uomo e colpisce circa 4 persone ogni 1000, con una prevalenza paragonabile quindi a condizioni quali la sclerosi multipla o il Parkinson^[1]. La CG viene anche chiamata cefalea da suicidio, dato che il 3% dei pazienti ha realmente messo in atto almeno un tentativo nel corso della vita^[2]. Tuttavia, scarsa è l'attenzione dedicata alla malattia da parte delle Istituzioni Scientifiche e dalla classe medica. Centri dedicati alla sola CG non esistono, come invece accade per le altre due patologie, e non c'è un accesso agevolato alle cure disponibili. Il trattamento preventivo di prima scelta è il verapamil^[3] che addirittura non ha l'indicazione in scheda tecnica per la patologia. Ciò, a norma di legge, renderebbe il farmaco a totale carico del paziente. Fortunatamente, il costo irrisorio fa sì che ciò non costituisca un reale problema. Quanto alla terapia sintomatica, la parte da leone la fanno i triptani assunti per vie alternative a quella orale (sottocute e spray nasale) e l'ossigeno^[3].

La terapia sintomatica, pur restando nell'alveo delle linee guida terapeutiche nazionali, rappresenta un reale problema per i pazienti italiani. Infatti il trattamento di tutte le crisi con il solo triptano (generalmente il sumatriptan 6 mg s.c.) viene spesso scoraggiato dal medico di medicina generale (MMG). Ciò accade sostanzialmente per due motivi: la paura che l'uso di tale farmaco fino a 7 dosi die possa arrecare danno al paziente, e l'alto costo prescrittivo. Miglior sorte non ha l'ossigeno, che ancora non ha ricevuto l'indicazione a livello nazionale per la prescrivibilità da parte del MMG, sebbene una recente pronuncia dell'AIFA abbia inserito l'ossigeno gassoso tra i medicinali per uso consolidato dei pazienti con CG, ai sensi della legge n 648/96 (prot 115380/15 del 14/11/2015). In sostanza, alcune ASL riconoscono al MMG la possibilità di prescrivere liberamente l'ossigeno ai pazienti con CG, purché questi siano risultati non responsabili al trattamento sintomatico con i triptani; altre ASL richiedono la compilazione di un vero e proprio piano terapeutico da parte dello specialista, corredato di consenso informato scritto firmato dal paziente; altre ASL ancora ignorano la pronuncia dell'AIFA e continuano a negare al paziente il diritto di ottenere la rimborsabilità dell'ossigeno. Tale scenario è stato ampiamente monitorato e descritto dall'associazione italiana che raccoglie il maggior numero di pazienti con GC, la OUCH (Organization for Understanding Cluster Headache) italia (www.grappolaiuto.it). Proprio questa difficoltà di accesso e disponibilità di cure, unita alla maggior propensione dei pazienti con CG a fare uso di sostanze illecite nel corso della propria vita^[4] ha portato molti pazienti a sviluppare una diffidenza nei confronti delle terapie farmacologiche e a rivolgersi ad altre strade per curare la propria cefalea^[5]. Nel 2011 fui incaricato dal Presidente della SISC, prof L.A Pini, di monitorizzare sui social network le attività dei gruppi e pagine dedicati alle cefalee. Fu così che nacque la mia frequentazione dei gruppi che raccoglievano pazienti con cefalea a grappolo. Inizialmente c'era una reciproca diffidenza che progressivamente è stata superata e ciò mi ha permesso di osservare gli scambi di informazioni che i pazienti avevano tra di loro, di conoscere la loro opinione sui farmaci, sui medici e sui rimedi alternativi di cura. Premettendo che i gruppi tendono per propria natura a raccogliere i casi più complessi e i pazienti più insoddisfatti (chi sta meglio non ama identificarsi con la propria

malattia e tenderà a non frequentare gruppi di persone che hanno il loro stesso problema in forma più grave, né saranno alla spasmodica ricerca di alternative terapeutiche), l'attuale gestione della cefalea a grappolo non gode di molta fortuna. Oltre alla difficoltà di accesso ai Centri Cefalee (non tutti i centri hanno percorsi agevolati per la cefalea a grappolo) e la lamentata scarsa preparazione specifica da parte di alcuni specialisti (opinione di alcuni pazienti, non in linea con la minor latenza diagnostica documentata in letteratura), i pazienti su internet hanno molte rimostranze nei confronti dei trattamenti farmacologici attualmente disponibili. Volendo riassumere le loro difficoltà circa le terapie farmacologiche, potremmo identificare le seguenti criticità e strategie alternative.

1. Il sumatriptan 6 mg s.c. determina molti effetti collaterali e la pluriassunzione quotidiana causa un effetto additivo degli stessi. Per ovviare a ciò, alcuni pazienti manomettono le fiale di sumatriptan per assumerne un quantitativo minore (2 o 3 mg ad assunzione). L'OUCH Italia ha più volte cercato un confronto con le Aziende al fine di ottenere anche in Italia la commercializzazione di fiale con minor dosaggio di farmaco, o di pen-jet precaricati con manopola dosatrice (come accade per alcune insuline), ma non ha mai ottenuto risposta.
2. L'uso delle terapie sintomatiche (triptani o ossigeno), anche a dosaggio pieno, può essere insoddisfacente in termini di efficacia, o può determinare un semplice "scivolamento della crisi" che si ripresenterà entro un paio d'ore dalla precedente. Ciò può condurre ad un aumento paradossale del numero di attacchi, con conseguente ripetizione dell'assunzione del farmaco sintomatico. Certe volte, l'unico modo per interrompere tale circolo vizioso è sopportare l'intenso dolore e lasciar sfogare la crisi senza assumere farmaci.
3. Conseguenza dei primi due punti è che spesso i pazienti preferiscono lasciar sfogare la crisi senza trattamento farmacologico. Per rendere più sopportabile il dolore utilizzano alcuni rimedi. Il più diffuso è l'uso del ghiaccio. Raffreddando alcune parti del corpo (ascelle, inguine, mani, piedi o palato) riescono a rendere meno intenso il dolore. Altri rimedi analoghi sono l'ingestione di grossi quantitativi di acqua o di "energy drink" ghiacciati.
4. Le terapie di profilassi hanno molti effetti collaterali, alcuni dei quali sono difficilmente confessate dal paziente al medico. Ciò predispone verso una scarsa compliance ai trattamenti e una sfiducia nei confronti della classe medica, ritenuta a torto responsabile del disturbo vissuto dal paziente. Sarebbe apprezzato che il medico preventivamente li mettesse al corrente di tutti i possibili effetti collaterali (ma poi ammettono che se preallertati potrebbero decidere di non iniziare neppure il trattamento). L'ottundimento, l'astenia, i disturbi della sfera sessuale e la stipsi sono i disturbi maggiormente lamentati, e quasi mai -riferiscono i pazienti- i medici propongano strategie per trattare questi effetti collaterali.
5. Alcuni pazienti riferiscono che le terapie di profilassi determinino allungamenti e cronicizzazioni del grappolo. Sebbene tale dato sia stato riportato per le terapie sintomatiche^[6], non esistono analoghe segnalazioni in letteratura per i farmaci preventivi, né è esperienza comune degli specialisti nel settore che tale fenomeno possa accadere.

6. Piuttosto che assumere le profilassi farmacologiche i pazienti ricorrono all'uso di mega-dosi di vitamine e sali minerali, oltre ai già citati "energy drink" perché in rete trovano segnalazioni di altri pazienti circa l'efficacia di tali strategie terapeutiche. Generalmente trovano quest'approccio abbastanza soddisfacente in termini di riduzione d'intensità e frequenza delle crisi e di aumentata tollerabilità della terapia sintomatica.

7. Molti pazienti si rivolgono ai gruppi e alle associazioni (principalmente estere) per ricevere informazioni inerenti terapie di prevenzione con sostane illecite. Tale pratica è quasi del tutto oscura agli specialisti del settore e scarsamente riportata in letteratura o nella divulgazione scientifica. Oltre all'uso di sostanze stupefacenti note come l'LSD, è molto diffuso l'uso di sostanze allucinogene minori che il paziente riesce ad estrarre in casa con procedure assai semplici e ben descritte in vari siti internet. Esistono dei nomi in codice come "metodo cluster Buster" (dal nome dell'associazione americana che supporta tale trattamento), "cura con i semi" (assunzione di ammidi dell'acido lisergico (LSA), detta anche ergina, un allucinogeno psichedelico estratto dai semi di piante da fiore come l'Ipomea violacea, l'Argyreia nervosa e la Rivea corymbosa) o "prendere i funghetti" (dal fungo allucinogeno psilocibina e simili che i pazienti si fanno inviare via posta dall'Olanda ma che cresce anche in Valcamonica ed altre zone italiane, dalla fascia alpina alla Calabria). L'uso degli allucinogeni a scopo terapeutico non deve stupire se consideriamo che la lisuride, usata fino a pochi anni fa con ottimi risultati nel trattamento della CG, è analogamente alle suddette sostanze un allucinogeno (secondo i pazienti, sarebbe bastata l'assunzione di una dose 3 volte maggiore a quella terapeutica per avere un "trip") e che gli psichedelici, così come i triptani, sono da un punto di vista farmacologico degli agonisti serotoninergici.

Sicuramente quanto fin qui esposto va preso con le dovute cautele, trattandosi di (sedicenti?) pazienti che spesso rifuggono il confronto con il medico, e avendo raccolto i dati qui riportati in maniera non sistematica, in una popolazione certamente non rappresentativa dell'intera platea di pazienti con CG. Tuttavia, non conoscendo la reale entità dei pazienti con CG che decidono di non riferirsi più ad un medico, non possiamo nemmeno esser certi che i dati che raccogliamo presso i nostri Centri Cefalee possano essere realmente generalizzabili a tutta la popolazione di pazienti con CG. Pertanto, alcune considerazioni andrebbero fatte, nell'ottica di migliorare la nostra capacità di prenderci cura dei pazienti con CG e non essere totalmente impreparati di fronte alle richieste di un paziente che in buona fede abbia letto notizie forvianti in rete.

1. I pazienti con CG in Italia hanno grosse problematiche di accesso alle cure, in termini di difficoltà ad esser visitati in tempi ragionevoli presso un Centro Cefalee e a reperire i farmaci (ossigenoterapia). Da un lato, occorrerebbe che pazienti già noti presso i Centri Cefalee non dovessero essere inseriti nelle liste d'attesa generali ma a liste dedicate, o avere la possibilità di effettuare visite con accessi diretti.

Continua a pag 6

Per i pazienti de novo, servirebbe che i MMG e quelli di Pronto Soccorso (a cui la maggioranza dei pazienti inizialmente si rivolge) fossero in grado almeno di diagnosticare la malattia, al fine di indirizzare verso i Centri Cefalee tramite percorsi preferenziali precedentemente concordati. A tal fine, tali medici dovrebbero ricevere una formazione specifica sull'argomento.

2. Non dobbiamo biasimare i pazienti che decidono di preferire il ghiaccio o bevande ghiacciate al sumatriptan. Pare ovvio e superfluo scriverlo, eppure molti pazienti raccontano di essersi sentiti incompresi e a volte anche derisi dai medici a cui raccontavano della propria decisione. Infondo, il dolore è il loro, loro il disagio (fisico e/o psichico) derivante dall'uso dei farmaci.
3. Quasi mai ai pazienti non responsivi alla terapia farmacologica viene proposto di effettuare l'infiltrazione steroidea del nervo grande occipitale, procedura minimamente invasiva, economica e di facile esecuzione [7]. Spesso i pazienti leggono in rete di tali trattamenti ma non riescono a trovare a chi riferirsi per tale cura. In un'epoca in cui i Centri Cefalee inoculano costose tossine, si accingono a somministrare ancor più costosi anticorpi monoclonali, e selezionano pazienti per impiantare vari neurostimolatori, è davvero incomprensibile perché una procedura tanto economica fatichi a prender piede.

4. Poter offrire ai pazienti un'alternativa legale, con farmaci di comune reperibilità (sebbene off label) ai trattamenti con sostanze allucinogene, sarebbe un buon inizio per provare a rispondere alla maggior esigenza di cura dei pazienti con CG farmacoresistente. Da quando le sostanze ergoliniche sono state tolte dal commercio è sicuramente più arduo questo compito, ma non impossibile. Esistono varie segnalazioni in letteratura dell'efficacia di trattamenti a base di sodio oxybato^[8,9] e di farmaci antiparkinsoniani non ergolinici^[10-12], mentre in rete ci sono numerose segnalazioni di pazienti che, sotto controllo anestesologico, hanno utilizzato la ketamina (farmaco ampiamente utilizzato in anestesia) come terapia emergenziale. Già oggi tali trattamenti sarebbero possibili in base alla legge 94/98 (Legge di Bella), sebbene a carico del paziente. Potrebbe essere compito di una Società Scientifica di farsi promotrice di un ampio progetto di ricerca internazionale volto alla validazione di tali terapie al fine di esercitare poi una pressione sulle case farmaceutiche al fine di chiedere l'ampliamento dello spettro di indicazioni cliniche per i propri farmaci e quindi la rimborsabilità per i pazienti.

Bibliografia

1. Rossi P, Whelan J, Craven A, Ruiz De La Torre E. What is cluster headache? Fact sheet for patients and their families. A publication to mark Cluster Headache Day 2016. *Funct Neurol*. 2016;31:181-3.

2. Rozen TD, Fishman RS. Cluster headache in the United States of America: demographics, clinical characteristics, triggers, suicidality, and personal burden. *Headache*. 2012;52:99-113.
3. Sarchielli P, Granella F, Prudenzano MP, Pini LA, Guidetti V, Bono G, Pinassi L, Alessandri M, Antonaci F, Fanciullacci M, Ferrari A, Guazzelli M, Nappi G, Sances G, Sandrini G, Savi L, Tassorelli C, Zanchin G. Italian guidelines for primary headaches: 2012 revised version. *J Headache Pain*. 2012;13 Suppl 2:S31-70.
4. Rossi P, Allena M, Tassorelli C, et al. Illicit drug use in cluster headache patients and in the general population: a comparative cross-sectional survey. *Cephalalgia* 2012; 32: 1031-1040.
5. Di Lorenzo C, Coppola G, Di Lorenzo G, Bracaglia M, Rossi P, Pierelli F. The use of illicit drugs as self-medication in the treatment of cluster headache: Results from an Italian online survey. *Cephalalgia*. 2016;36:194-8.
5. Paemeleire K, Evers S, Goadsby PJ. Medication-overuse headache in patients with cluster headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2008;12:122-7.
6. Ambrosini A, Vandenheede M, Rossi P, Aloj F, Sauli E, Pierelli F, Schoenen J. Suboccipital injection with a mixture of rapid- and long-acting steroids in cluster headache: a double-blind placebo-controlled study. *Pain*. 2005 ;118(1-2):92-6.
7. Hidalgo H, Uhl V, Gantenbein AR, Sándor PS, Kallweit U. Efficiency of sodium oxybate in episodic cluster headache. *Headache*. 2013;53:1490-1.
8. Khatami R, Tartarotti S, Siccoli MM, Bassetti CL, Sándor PS. Long-term efficacy of sodium oxybate in 4 patients with chronic cluster headache. *Neurology*. 2011;77:67-70.
9. Palmieri A. Chronic cluster headache responsive to pramipexole. *Cephalalgia*.2006;26:761-2.
10. Di Lorenzo C, Coppola G, Pierelli F. A case of cluster headache treated with rotigotine: clinical and neurophysiological correlates. *Cephalalgia*. 2013;33:1272-6.
11. Di Lorenzo C, Coppola G, Rossi P, Pierelli F. O060. Rotigotine improves drug-resistant cluster headache: a case series. *J Headache Pain*. 2015;16(Suppl 1):A106.

NOVITÀ DAI CONGRESSI:

EHMTIC 2016 (Glasgow, 15-18 settembre 2016)

Carlo Lisotto

Centro Cefalee, Azienda Ospedaliera n.5 Friuli Occidentale - Pordenone

INTRODUZIONE

Il 5° Congresso EHMTIC, che si è tenuto a Glasgow dal 15 al 18 settembre 2016, è stato frequentato da circa 1000 specialisti, provenienti da 69 diversi paesi. I temi di maggiore interesse discussi durante il Congresso vengono riportati nei capitoli seguenti.

EMICRANIA E SONNO

Esiste una associazione bidirezionale tra emicrania e insonnia^[1]. Uno studio pilota ha evidenziato una riduzione a lungo termine del numero dei giorni di cefalea in pazienti con emicrania cronica, sottoposti a trattamento cognitivo comportamentale per l'insonnia^[2]. Nei soggetti emicranici, la comorbidità con dolore cronico, depressione e/o ansia aumenta i punteggi di gravità dell'insonnia, indipendentemente dalla frequenza e dall'intensità dell'emicrania.

EMICRANIA E CGRP

In una lettura magistrale L. Edvinsson ha delineato la storia del CGRP, dalla sua scoperta fino allo sviluppo di farmaci correlati a tale sostanza nella terapia dell'emicrania. Nei suoi primi studi Edvinsson aveva dimostrato che l'attivazione del sistema trigemino-vascolare determina la liberazione di CGRP dai vasi extracerebrali. In seguito, ulteriori studi hanno evidenziato che durante gli attacchi emicranici aumentano i livelli di CGRP nella vena giugulare, ma non nella cubitale mediana. Sulla base di tali studi è iniziata la ricerca, attualmente in fase di pieno sviluppo, su farmaci anti-CGRP per il trattamento dell'emicrania. I gepanti, antagonisti CGRP, attraversano scarsamente la barriera emato-encefalica e si ritiene pertanto che la loro azione si eserciti in periferia, a livello di dura madre, ganglio trigeminale e vasi extracerebrali^[3]. Diverse Aziende Farmaceutiche, sulla base di trials clinici di fase III,

stanno pubblicando dati promettenti su sicurezza ed efficacia di anticorpi monoclonali anti-CGRP e di antagonisti recettoriali CGRP. Tali studi hanno aumentato le aspettative e le speranze che tali farmaci possano rendersi disponibili per il trattamento preventivo dell'emicrania a breve termine. Tra i vari studi, è stato evidenziato come l'utilizzo dell'anticorpo AMG 334, somministrato con iniezioni mensili a pazienti con emicrania episodica, abbia determinato una significativa diminuzione dei giorni di cefalea/mese almeno per il primo anno di trattamento. Tale anticorpo, inoltre non ha provocato vasocostrizione coronarica, anche in corso di impiego concomitante di triptani.

NOVITÀ TERAPEUTICHE E CLINICHE

Lasmiditan, un nuovo agonista 5-HT_{1F}, si è rivelato efficace nel trattamento sintomatico dell'emicrania in uno studio randomizzato e in doppio cieco di fase III, condotto su 2.231 pazienti (SAMURAI trial, CoLucid). Tale farmaco non presenta effetti vascolari su arterie umane in vitro e il suo effetto è pertanto indipendente dalla vasocostrizione, potendo essere usato in soggetti emicranici con fattori di rischio cardio-vascolare o patologie vascolari documentate. Un gruppo di studio multidisciplinare ha presentato un protocollo pilota per l'utilizzo del sistema stereotattico Brainlab per l'iniezione diretta di Botox a livello del ganglio sfeno-palatino per la profilassi dell'emicrania cronica refrattaria. L'efficacia del Botox iniettato secondo protocollo di Blumenfeld per la terapia dell'emicrania cronica è stata confermata in diversi studi. Nei pazienti affetti da emicrania cronica, infine, la sospensione dell'uso di oppioidi riduce la frequenza e l'intensità degli episodi cefalgici, enfatizzando l'importanza di non prescrivere tali farmaci ai pazienti emicranici, come avviene in alcuni paesi, in particolare in USA.

CEFALEA A GRAPPOLO

I pazienti di sesso maschile presentano una più elevata prevalenza di stili di vita scorretti (fumo, variazioni del ritmo sonno-veglia etc) in confronto alle pazienti di sesso femminile e ai soggetti di controllo. Un alterato stile di vita aumenta il rischio di comorbidità, le quali potrebbero diminuire a loro volta l'efficacia globale del trattamento per tale cefalea primaria. Sono stati presentati studi su possibili nuove terapie, in particolare la stimolazione del nervo vago, l'utilizzo di Botox e la stimolazione del ganglio sfeno-palatino.

CEFALEE ATTRIBUITE A PATOLOGIE IPOFISARIE

Circa il 40% dei pazienti affetti da adenomi ipofisari lamenta cefalea [4]. Non sembra vi sia un'associazione tra il volume dell'adenoma e la presenza di cefalea e quindi mancano i presupposti per ritenere che la cefalea dipenda da una pressione o trazione sulla dura o da interessamento del seno cavernoso da parte dell'adenoma. È più plausibile l'ipotesi che la cefalea sia causata dalla secrezione di un neuropeptide ad azione sul sistema trigemino-vascolare. I farmaci lanreotide e octreotide possono essere di beneficio per la cefalea in alcuni pazienti. Questa azione può indicare come talora gli adenomi ipofisari possano produrre sostanze in grado di attivare il sistema trigemino-vascolare e che i farmaci inibitori come la somatostatina possano agire non solo sui recettori specifici SST-2 (che inibiscono la produzione di GH), ma anche su altri recettori come gli SST-5, che potrebbero essere coinvolti nella patogenesi della cefalea^[5].

L'EMICRANIA IN ETÀ EVOLUTIVA

Vi sono 5 "sindromi episodiche che possono essere associate all'emicrania": 1) coliche infantili (più pro-

priamente denominate come "paroxysmal fussing in infancy", lamento parossistico nell'infanzia), 2) torcicollo parossistico benigno, 3) vertigine parossistica benigna, 4) emicrania addominale e 5) sindrome del vomito ciclico^[6, 7]. In queste sindromi si riscontra una anamnesi positiva per emicrania da parte materna e il rischio di evoluzione nel tempo verso una forma conclamata di emicrania è statisticamente significativo^[8, 9]. La progressione cronologica può offrire interessanti elementi per comprendere lo sviluppo nel sistema nervoso centrale di vari aspetti dell'emicrania. La prevalenza dell'emicrania nei bambini di 10 anni di età è del 5%, superiore alla prevalenza dell'epilessia. L'emicrania in età pediatrica comporta in genere un minor rendimento scolastico nei soggetti affetti e anche per tale rilevante problematica si rende necessario un corretto approccio terapeutico. Gli attacchi emicranici in età pediatrica possono essere trattati con ibuprofene per via orale, rizatriptan 10 mg in liofilizzati oro-dispersibili, zolmitriptan 5 mg in spray nasale e sumatriptan 10 mg in spray nasale^[10].

STUDI SULLA DISABILITÀ

Nel 2013 nello studio Global Burden of Disease GBD la cefalea è stata posizionata al terzo posto tra tutte le cause di disabilità^[11]. Attualmente stanno venendo condotti nuovi studi di popolazione in paesi non ancora inclusi nel GBD 2013. Inoltre, lo studio EUROLIGHT ha evidenziato che la disabilità dovuta all'emicrania non è solo legata alle conseguenze delle crisi, ma anche al disagio e ai disturbi (ansia di attesa etc) che si sviluppano nelle fasi in-

tercritiche. Ulteriori studi di popolazione condotti su ampie casistiche hanno evidenziato come l'emicrania sia tuttora sotto-diagnosticata a sotto-trattata^[12]. Tutti questi studi potrebbero determinare un ulteriore avanzamento di posizione nel prossimo GBD, contribuendo all'aumento di consapevolezza degli enormi impatto e peso globale dovuti ai disturbi cefalalgici.

CONCLUSIONI

I prossimi appuntamenti internazionali sono costituiti dall'11° Congresso dell'European Headache Federation (EHF), che si svolgerà a Roma dall'01/12/2017 al 03/12/2017. Dopo 5 edizioni di Congressi congiunti, tenutisi negli anni pari dal 2008 al 2016, tra EHF e Migraine Trust International Symposium (MTIS), dal 2017 le due Società riprenderanno un'attività e organizzazione congressuale autonoma. L'EHF organizzerà congressi annuali ed è già stato stabilito che la 12° edizione si terrà a Firenze dal 28/09/2018 al 30/09/2018, mentre l'MTIS tornerà alla formula tradizionale di un Simposio ogni 2 anni, con sede fissa a Londra, con prossimo evento programmato dal 06/09/2018 al 09/09/2018. Come già noto a tutti i Soci SISC, dopo i due Congressi congiunti SISC-ANIRCEF, a partire dal 2017 la nostra Società riprenderà autonomamente l'organizzazione dei propri eventi scientifici e il 31° Congresso si terrà a Roma il 02/12/2017, nell'ambito dell'11° Congresso dell'EHF (come avverrà peraltro anche a Firenze nel 2018). L'altro importante appuntamento internazionale è il 18° Congresso dell'International Headache Society, che si svolgerà a Vancouver dal 07/09/2017 al 10/09/2017.

Bibliografia essenziale

1. Odegard SS, Engstrom M, Sand T, et al. Associations between sleep disturbance and primary headaches: the third Nord-Trøndelag Health Study. *J Head Pain* 2010;11:197-206.
2. Smitherman TA, Walters AB, Davis RE, et al. Randomized controlled pilot trial of behavioral insomnia treatment for chronic migraine with comorbid insomnia. *Headache* 2016;56:276-291.
3. Hostetler ED, Joshi AD, Sanabria-Bohorquez S, et al. In vivo quantification of calcitonin gene-related peptide receptor occupancy by telcagepant in rhesus monkey and human brain using the positron emission tomography tracer [11C]MK-4232. *J Pharmacol Exp Ther* 2013;347:478-486.
4. Levy MJ, Matharu MS, Meeran K, et al. The clinical characteristics of headache in patients with pituitary tumours. *Brain* 2005;128:1921-1930.
5. Marina D, Burman P, Klose M, et al. Truncated somatostatin receptor 5 may modulate therapy response to somatostatin analogues - observations in two patients with acromegaly and severe headache. *Growth Horm IGF Res* 2015;25:262-267.
6. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version)*. *Cephalalgia* 2013;33:629-808.
7. Guidetti V, Ottaviano S, Pagliarini M. Childhood headache risk: warning signs and symptoms present during the first six months of life. *Cephalalgia* 1984;4:236-242.
8. Gelfand AA, Thomas KC, Goadsby PJ. Before the headache: infant colic as an early life expression of migraine. *Neurology* 2012;79:1392-1396.
9. Sillanpaa M, Saarinen M. Infantile colic associated with childhood migraine: a prospective cohort study. *Cephalalgia* 2015;35:1246-1251.
10. Patniyot IR, Gelfand AA. Acute treatment therapies for pediatric migraine: a qualitative systematic review. *Headache* 2016;56:49-70.
11. Global Burden of Disease Study C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;386:743-800.
12. Cevoli S, D'Amico D, Martelletti P, et al. Underdiagnosis and undertreatment of migraine in Italy: a survey of patients attending for the first time 10 headache centres. *Cephalalgia* 2009;29:1285-1293.

NOVITA' DALLA LETTERATURA

Ricerca Bibliografica 2016 – Da Abstracts and Citations – Headache, Jan 2017, 147-158

Marco Trucco

Regione Liguria ASL 2 Savonese, Ospedale S. Corona
Centro Cefalee, S. C. Neurologia - Pietra Ligure (SV)

FISIOLOGIA DELL'EMICRANIA

Nosedà R, Bernstein CA, Nir RR et al. *Migraine photophobia originating in cone-driven retinal pathways*. *Brain* 2016; 139: 1971-1986

La fotofobia in corso di crisi emicranica è definita come disturbo determinato dalla sensazione luminosa che esacerba il dolore. I neurologi come da tradizione cercano di localizzare l'origine di un sintomo, e nella crisi emicranica devono essere localizzati i prodromi, l'aura, il dolore, i fenomeni associati e i postdromi, unitamente a come le aree interessate possono essere influenzate da fattori trigger. In particolare l'accentuata sensibilità alla luce funge da fattore scatenante la crisi, rappresenta una caratteristica dell'aura (distorsione della sensazione luminosa, comparsa di fosfeni di vari colori, talvolta intermittenti), e dei postdromi, e fa parte dei sintomi della fase dolorosa.

Le vie ottiche sono composte dai fotorecettori retinici coni e bastoncelli che si pongono in sinapsi con le cellule retiniche bipolari e orizzontali (luminosità e contrasti cromatici), e queste con le cellule amacrine (forma e movimento) e con le cellule gangliari, i cui assoni formano il nervo ottico, il chiasma ottico e i tratti ottici, che terminano nei nuclei genicolati laterali del talamo (percezione visiva), con connessioni al collicolo superiore mesencefalico (movimenti oculari), l'area pretettale mesencefalica (riflessi pupillari alla luce) e al nucleo soprachiasmatico ipotalamico (ritmi circadiani e variazioni ormonali). Dai nuclei genicolati laterali partono le proiezioni alle aree visive corticali occipitali. Sono inoltre presenti vie partenti da cellule retiniche gangliari fotosensibili, contenenti

melanopsina, proiettanti a talamo e ipotalamo. In questa rete, dove si localizza la fotofobia? Lavori precedenti hanno precisato la convergenza di vie del dolore e della sensibilità luminosa ai nuclei talamici Posteriore e Laterale Posteriore. Il presente articolo aggiunge informazioni sulla neuroanatomia e neurofisiologia della fotofobia mediante l'esposizione di 41 pazienti emicranici a luci di vari colori ed intensità. Oltre all'ovvia osservazione della maggiore esacerbazione del dolore emicranico da parte di luce di maggiore intensità, è stata riscontrata nei pazienti emicranici e in un modello animale (ratto) una maggiore sensibilità e incremento dell'attività neuronale nei nuclei talamici di cui sopra con l'impiego di luce blu rispetto ad altri colori, con la luce verde meno sensibilizzante in entrambi gli ambiti.

Schulte LH, May A. *The migraine generator revisited: Continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks*. *Brain* 2016; 139: 1987-1993

Vari studi con utilizzo di Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) e RM Funzionale (fMRI) hanno individuato un'area troncoencefalica (la porzione rostro-dorsale del ponte) specificamente attivata nel corso di un attacco emicranico e non in fase intercritica, definita "generatore emicranico". Tuttavia la presenza di alcuni sintomi premonitori e la frequente ricorrenza cronobiologica delle crisi emicraniche hanno suggerito anche un coinvolgimento ipotalamico nella regolazione di tali attacchi. È stato inoltre riscontrato mediante PET un incremento bilaterale del flusso ematico a livello

ipotalamico nel corso di un attacco emicranico, e attivazione ipotalamica mediante fMRI in attacchi emicranici scatenati da nitroglicerina.

Gli Autori hanno studiato un singolo paziente emicranico mediante esami di fMRI encefalica quotidiani nel corso di un mese, in cui si sono presentati tre attacchi spontanei, non trattati, di durata di 1-2 giorni, allo scopo di precisare la localizzazione del generatore emicranico, in particolare l'attivazione di specifiche strutture neuronali prima di un attacco. È stato riscontrato un incremento dell'attività ipotalamica nelle 24 ore precedenti l'esordio del dolore, unitamente ad alterati collegamenti funzionali dell'ipotalamo con il già noto generatore emicranico pontino (nel corso dell'attacco) e con il nucleo spinale trigeminale (nelle 24 ore precedenti l'attacco). Tali dati indicano come l'ipotalamo sia verosimilmente coinvolto nella genesi dell'attacco emicranico, analogamente a quanto osservato nelle Cefalalgie Autonomiche Trigeminale, e che data la sua attivazione precedente l'attacco possa più verosimilmente rappresentare il "generatore emicranico", rispetto alla regione pontina finora così denominata.

Tali osservazioni rendono ragione della frequente coesistenza di crisi con caratteristiche emicraniche e a tipo cluster nello stesso paziente, e richiamano l'importanza di non dare mai per acquisita ogni teoria che può essere smentita da osservazioni più accurate.

Miller S, Liu H, Warfvinge K et al. *Immunohistochemical localization of the calcitonin gene-related peptide binding site in the primate trigeminovascular*

system using functional antagonist antibodies. *Neuroscience* 2016; 328: 165-183

E' noto il coinvolgimento del Calcitonin gene-related peptide (CGRP) nella patofisiologia dell'emicrania. Varie compagnie farmaceutiche sono attivamente impegnate nella ricerca su anticorpi monoclonali anti-CGRP e anti recettori del CGRP, dotati di attività nella profilassi dell'emicrania. Tali anticorpi penetrano in modo assai limitato la barriera emato-encefalica, fatto che suggerisce che un sito d'azione periferico sarebbe sufficiente per la prevenzione degli attacchi emicranici. Gli Autori hanno utilizzato metodi immuno-istochimici con anticorpi che si legano ai recettori del CGRP in specifiche aree cerebrali dei primati e dell'uomo (sistema trigemino-vascolare), allo scopo di localizzare questi recettori a tali livelli. Il legame degli anticorpi e pertanto la presenza dei recettori del CGRP è stata confermata nelle cellule muscolari lisce vascolari umane delle arterie meningee durali e dei neuroni nel ganglio trigeminale, siti d'azione degli anticorpi terapeutici in pazienti emicranici. Tale osservazione è stata confermata a più livelli nel sistema trigemino-vascolare di una specie di scimmie (cinomolgo): oltre ai siti precedentemente citati, i recettori del CGRP sono stati riscontrati in cellule gliali del ganglio trigeminale e in neuroni del nucleo trigeminale caudale. Una precedente ricerca ha individuato recettori del CGRP anche a livello del ganglio sfenopalatino. I risultati di questi e altri lavori confermano la presenza del CGRP e dei suoi recettori nelle aree implicate nella patogenesi del dolore emicranico e i potenziali benefici di anticorpi monoclonali antagonisti degli stessi sulla prevenzione delle crisi. Le osservazioni sugli anticorpi anti-CGRP stanno inoltre offrendo ai ricercatori molti dati chiarificatori sulla patogenesi dell'emicrania, analogamente a quanto avvenne mediante la ricerca sui triptani.

ASPETTI ORMONALI

Pavlović JM, Allshouse AA, Santoro NF et al. Sex hormones in women with and without migraine: Evidence of migraine-specific hormone profiles. *Neurology* 2016; 87: 49-56

Le variazioni ormonali del ciclo mestruale sono un ben noto fattore di rischio per l'insorgenza di crisi emicraniche in una significativa percentuale di donne. Lo studio aveva come obiettivo quello di analizzare i livelli giornalieri di ormoni sessuali e le loro variazioni in un campione di donne emicraniche a confronto con un gruppo di controllo. Sono stati raccolti i diari della cefalea e le concentrazioni ormonali (livelli di picco e medie giornaliere di estrogeni, pregnanediol-3-glucuronide, FSH e LH)

in cicli ovulatori di 114 donne emicraniche premenopausali e peri-menopausali, a confronto con un gruppo di controllo di 223 donne. I risultati hanno mostrato un significativamente più marcato calo di estrogeni dopo il picco di concentrazione della tarda fase luteale nelle donne emicraniche rispetto ai controlli. Non differenze statisticamente significative tra emicraniche e controlli nelle concentrazioni assolute di estrogeni, progesterone, FSH e LH. Il calo percentuale di estrogeni nelle donne emicraniche tuttavia non differiva in rapporto alla presenza o meno di crisi nel periodo osservato. I risultati sono in accordo ad altre osservazioni e all'esperienza clinica, indicanti che il calo estrogenico è l'elemento più rilevante tra le donne affette da emicrania scatenata da variazioni ormonali.

MISCELLANEA

Cruccu G, Finnerup NB, Jensen TS et al. Trigeminal neuralgia: New classification and diagnostic grading for practice and research. *Neurology* 2016; 87: 220-228

L'articolo si pone come obiettivo quello di precisare i criteri diagnostici della nevralgia trigeminale (NT), considerata come una condizione esemplare di dolore neuropatico facciale. Tuttavia, secondo i criteri dell'International Association for the Study of Pain, classificare la NT come dolore neuropatico richiederebbe la presenza di segni obiettivi che confermino una lesione sottostante o un disordine del sistema somatosensoriale. L'ultima versione della Classificazione Internazionale delle Cefalee (ICHD-3 beta) ha peraltro abbandonato i termini "nevralgia trigeminale primaria" e "secondaria" o "sintomatica" optando per i termini "nevralgia trigeminale classica" e "neuropatia trigeminale dolorosa", che sembra ambigua in quanto in entrambi i casi si tratta di disturbi la cui caratteristica principale è il dolore. Inoltre sotto il termine "classica" vengono compresi casi in cui viene dimostrato radiologicamente un contatto tra la radice del n. trigemino e un'ansa vascolare, e casi in cui tale contatto non è evidenziabile. Gli Autori pertanto optano per una nosografia più orientata a trattare la NT come altre malattie neurologiche caratterizzate da dolore neuropatico. Nell'ambito del disturbo sono state individuate tre categorie diagnostiche: 1) NT Classica (74% dei casi): in cui vengono dimostrate alterazioni morfologiche della radice del n. trigemino da compressione vascolare; 2) NT secondaria (15% dei casi): dovuta a una patologia neurologica chiaramente identificabile, es. sclerosi multipla o neoplasie; 3) NT idiopatica (11% dei casi): di origine sconosciuta. La diagnosi è definita possibile quando i parossismi dolorosi si presentano nel territorio di distribuzione delle

branche del n. trigemino. La presenza di fenomeni trigger permette una diagnosi clinica di NT definita e di dolore neuropatico probabile. La dimostrazione radiologica e/o neurofisiologica di una chiara eziologia (NT classica o secondaria) determina la diagnosi di dolore neuropatico definito. Tali passaggi diagnostici sono schematizzati in una chiara flow-chart che parte dalla clinica (dolore orofacciale unilaterale) e prende progressivamente in considerazione i punti in precedenza delineati.

Gli Autori puntualizzano inoltre la differenza tra NT e allodinia in altre condizioni di dolore neuropatico, riguardo alla comune caratteristica di dolore scatenato da stimolo di zone trigger. E' vero che il dolore della NT può essere scatenato da stimoli meccanici non dolorosi o da una combinazione di stimoli esterni e movimenti oro-facciali, ma a differenza dell'allodinia, le zone trigger e la sensazione dolorosa possono essere dissociate; inoltre nella NT esiste un periodo refrattario dopo un parossismo doloroso, fenomeno che non si riscontra nell'allodinia da stimoli meccanici. Inoltre nella NT le zone trigger sono spesso di piccole dimensioni, talvolta puntiformi. Vengono inoltre segnalati casi di NT in cui il dolore parossistico è associato a dolore continuo, indipendentemente dall'eziologia del disturbo.

FISIOLOGIA DELL'EMICRANIA

Steinberg A, Frederiksen SD, Blixt FW, Warfvinge K, Edvinsson L. Expression of messenger molecules and receptors in rat and human sphenopalatine ganglion indicating therapeutic targets. *J Headache Pain* 2016; 17: 78

Ebine T, Toriumi H, Shimizu T et al. Alterations in the threshold of the potassium concentration to evoke cortical spreading depression during the natural estrous cycle in mice. *Neurosci Res* 2016; pii: S0168-0102(16)30084-0. doi: 10.1016/i.neures.2016.06.001 [Epub ahead of print]

CLINICA

Giffin NJ, Lipton RB, Silberstein SD, Olesen J, Goadsby PJ. The migraine postdrome: An electronic diary study. *Neurology* 2016; 87: 309-313

Ferracini GN, Chaves TC, Dach F, Bevilacqua-Grossi D, Fernández-de-Las-Peñas C, Speciali JG. Relationship between active trigger points and head/neck posture in patients with migraine. *Am J Phys Med Rehabil* 2016;95:831-839

TERAPIA

Bigal ME, Dodick DW, Krymchantowski AV et al. TEV-48125 for the preventive treatment of chronic migraine: Efficacy at early time points. *Neurology* 2016; 87: 41-48

Muzzi M, Buonvicino D, De Cesaris F, Chiarugi A. Acute and chronic triptan exposure neither alters rodent cerebral blood flow nor worsens ischemic brain injury. *Neuroscience* 2016; 340: 1-7



Giornale delle Cefalee

ANNO XIII • N. 1 MARZO 2017 • GIORNALE TRIMESTRALE.

Autorizzazione n. 10/05 del Tribunale di Perugia del 1/4/2005

Direttore Responsabile: Francesco De Cesaris

Direttore Scientifico: Carlo Lisotto

Comitato di Redazione: • Domenico Cassano • Gianluca Coppola
• Cherubino Di Lorenzo • Paola Sarchielli
• Marco Trucco

Progetto Grafico: Media Enter

**PER SOSTENERE LA RICERCA DELLA SOCIETÀ È POSSIBILE
EFFETTUARE UNA DONAZIONE ONLINE www.sisc.it
(clicca La Società – Raccolta Fondi).**