



Giornale delle Cefalee

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

Anno XIII • N. 2 • Giugno 2017

SOMMARIO

1 La fisiopatologia dell'aura emicranica: dalla ricerca alla clinica
Gianluca Coppola, Cherubino Di Lorenzo

2 Quando la "cervicale" in realtà è emicrania: studio osservazionale su 207 pazienti
Michele Viana, Grazia Sances, Salvatore Terrazzino, Till Sprenger, Giuseppe Nappi, Cristina Tassorelli

3 Trattamento sintomatico dell'aura emicranica con un preparato contenente partenio, griffonia e magnesio (AURASTOP®)
Giorgio Dalla Volta

5 Cefalee secondarie a malattie cerebrovascolari: breve inquadramento clinico e ruolo della neurosonologia
Edoardo Mampreso

LA FISIOPATOLOGIA DELL'AURA EMICRANICA: DALLA RICERCA ALLA CLINICA

Gianluca Coppola
Fondazione G.B. Bietti-IRCCS, Roma

Cherubino Di Lorenzo
Fondazione Don Carlo Gnocchi, Milano

L'emicrania è un disturbo neurologico ricorrente, caratterizzato da uno sviluppo della crisi in più fasi distinte. In circa il 7% dei casi, prima dell'inizio della fase del dolore, il paziente può fare esperienza dell'aura emicranica, che è definita come sintomi neurologici che durano generalmente non più di 60 minuti e potrebbero essere seguiti o accompagnati da dolore cefalico. I sintomi focali più comuni che caratterizzano l'aura emicranica sono visivi, sotto forma di scotomi scintillanti, spettri di fortificazione, disturbi emianoptici, visione sfocata, ed altre manifestazioni visive più o meno frequenti. In percentuale minore all'aura visiva possono far seguito anche sintomi somatosensoriali (parestesie) o disfasici, e raramente anche disturbi motori (debolezza muscolare, emiplegia) o sintomi di coinvolgimento delle strutture neuronali tronco-encefaliche, quali disartria, vertigini, acufeni, ipoacusia, diplopia, atassia, ridotto livello di coscienza (IHCD-3 beta 2013). In circa il 50% dei casi l'aura emicranica è puramente visiva, mentre in un 4% dei casi si associa a disturbi di sensibilità ed in un 6% dei casi a disturbidifasici^[1]. Dopo la pubblicazione degli studi sperimentali sul modello animale di un ricercatore brasiliano di nome Aristides Leão, molti studiosi dell'emicrania hanno riconosciuto nel fenomeno della "Cortical Spreading Depression" (CSD) il substrato fisiologico dell'aura emicranica^[2]. Nonostante nella dizione di CSD si sottolinei la depressione dell'attività elettrica neuronale corticale, in realtà il fenomeno consiste in una iniziale intensa eccitazione neuronale a cui segue una prolungata depressione dell'attività elettrica, che viaggia lungo la superficie corticale alla velocità di circa 2-6 millimetri al minuto. Successivamente si è osservato come questo andamento elettrico bifasico si accompagni a un iniziale incremento dell'afflusso cerebrale regionale di sangue, a cui fa seguito da una riduzione di flusso, chiamata "spreading oligemia", a sottolineare come

il mantenimento (e la risoluzione) della CSD dipenda largamente da un intatto accoppiamento neuro-vascolare. È noto come il tono neuro-vascolare sia modulato dalla disponibilità locale di ossigeno o lattato e dall'attività delle proiezioni monoaminergiche (principalmente serotoninergiche) a partenza sottocorticale^[3]. Seppure a tutt'oggi nessuno possa dire con certezza quale sia il primum movens della cascata di eventi che porta all'avvio di una CSD, è possibile ipotizzare che un'alterazione di una o entrambe le componenti nervose e vascolari sia indispensabile perché questo possa avvenire: in sostanza sia un'alterazione a livello sottocorticale (aminergica, influenzante il tono vascolare), che corticale potrebbero provocare l'inizio di una CSD. È interessante notare come sia la serotonina che la chinurenina, entrambe derivati dall'aminoacido triptofano, abbiano la capacità di proteggere il cervello dalla CSD in modelli animali^[4, 5].

Nel modello animale, la CSD può facilmente essere evocata in una qualunque delle regioni cerebrali, come, per esempio, quella occipitale e propagarsi postero-anteriormente, così da spiegare, spostandosi nell'uomo, la lenta progressione dei sintomi focali che accompagnano l'aura emicranica^[6]. A livello cellulare, l'onda iniziale di CSD consiste in una massiva depolarizzazione delle cellule gliali e neuronali, che si accompagna ad un importante incremento di ioni K⁺, ad una riduzione di Na⁺, Cl⁻, il Mg²⁺ e lo Zn²⁺ che mediante canali ionici specifici vengono riversati a livello extracellulare. Questi processi ionici danno origine ad un massivo rigonfiamento cellulare che è causa di un'ulteriore alterazione della composizione dello spazio extracellulare, favorente il rilascio di acido arachidonico ed ossido nitrico^[6]. Questi ultimi, diffondendo in direzione dei vasi meningei, attivano i terminali trigeminali periferici perivascolari e, in senso retrogrado, le strutture tronco-encefaliche da cui verosimilmente inizia

la cascata di eventi che porta allo scatenamento del dolore emicranico e al suo mantenimento^[7]. A tutt'oggi, l'unica evidenza sperimentale nell'uomo a favore della CSD come fenomeno alla base dell'aura emicranica è quella ottenuta grazie all'ausilio della risonanza magnetica durante un task funzionale visivo (un pattern a scacchiera) in 3 pazienti emicranici durante la progressione dell'aura emicranica: un iniziale aumento del segnale BOLD a partenza della corteccia extrastriata V3A a cui fa seguito una sua depressione che viaggia alla velocità di circa 3 millimetri/minuto^[8]. In virtù del fatto che l'aura emicranica può avere numerose e varie manifestazioni cliniche, è stato suggerito come essa non sia una entità unica, ma uno spettro di sottotipi clinici che verosimilmente differiscono dal punto di vista fisiopatologico. Infatti, alcuni ricercatori hanno individuato pattern neurofisiologici e neuroradiologici specifici per i pazienti che fanno esperienza di aura visiva pura piuttosto che di aura somatosensoriale, disfasica, motoria, o di aura di durata prolungata^[9-12]. Purtroppo, queste peculiarità morfo-funzionali sono state rilevate durante il periodo libero dall'aura e dal dolore, indi per cui è impossibile sapere quanto di queste anomalie siano dovute esclusivamente all'aura, o meglio al fenomeno della CSD, e quanto alla malattia emicranica in quanto tale. Pochi ricercatori sono riusciti a studiare dal punto di vista funzionale i pazienti durante lo sviluppo dell'aura, rilevando anomalie di conduzione dell'impulso somatosensoriale^[13] ed anomalie magneto-elettroencefalografiche, quali una desincronizzazione del segnale in regione extra-striata e temporale durante i disturbi visivi^[14] e la comparsa di una larga variazione del potenziale di corrente diretta molto simile a quanto succede durante una CSD nel modello animale^[15].

Il carico genetico gioca certamente un ruolo nel determinare questa grande variabilità di sintomi auratici, ma a tutt'oggi il tipo di ruolo svolto è sconosciuto, visto anche che le mutazioni geniche responsabili delle varianti rare di aura emicranica emiplegica non sono state rilevate negli individui affetti dalle forme più comuni di emicrania con aura^[16]. Comunque, qualunque sia la causa dell'aura, essa, da sola, non basta per spiegare l'inizio dell'emicrania, anche solo perché ancor prima dell'aura e dell'emicrania molti pazienti possono avvertire l'inizio di un attacco sotto forma di sintomi premonitori, quali un cambiamento dell'umore, un affaticamento, o sbadiglio incoercibile o il bisogno di mangiare determinati cibi.

In conclusione, molto si è scoperto e molto ancora si deve indagare dell'aura emicranica allo scopo di comprendere meglio chi la causi, come si inneschi, si mantenga e si esaurisca. Chiarire almeno in parte alcuni di questi meccanismi ci potrebbe aiutare nell'individuazione di nuovi target terapeutici, farmacologici e non^[17], che possano alleviare non solo dal dolore emicranico, ma anche dal fastidio dell'aura, che proprio in virtù della sua grande variabilità clinica lo scrittore Oliver Sacks definiva "a universal behaviour, at work....the creative heart of Nature itself"^[18].

Bibliografia di riferimento:

1. Rasmussen BK, Olesen J: Migraine with aura and migraine without aura: an epidemiological study. *Cephalalgia* 1992; 12:221-228.
2. Leão AAP: Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944; 7:359-390.
3. Hamel E: Perivascular nerves and the regulation of cerebrovascular tone. *J Appl Physiol* 1985; 100:1059-1064.
4. Chauvel V, Vámos E, Pardutz A, et al: Effect of systemic kynurenic acid on cortical spreading depression and its modulation by sex hormones in rat. *Exp Neurol* 2012; 236:207-14. doi: 10.1016/j.expneurol.2012.05.002.
5. Supornsilpchai W, Sanguanrangsirikul S, Maneesri S, Srikiatkachorn A: Serotonin depletion, cortical spreading depression, and trigeminal nociception. *Headache* 2006; 46:34-39. doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00310.x.
6. Charles A, Baca SM: Cortical spreading depression and migraine. *Nat Rev* 2013; 9:637-644.
7. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, et al: Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med* 2002; 8:136-42. doi: 10.1038/nm0202-136
8. Hadjikhani N, Sanchez M, Wu O, et al: Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98(8):4687-92.
9. Ambrosini A, de Noordhout AM, Schoenen J: Neuromuscular transmission in migraine patients with prolonged aura. *Acta Neurol Belg* 2001; 101:166-170.
10. Sándor P, Dydak U, Schoenen J, et al: MR-spectroscopic imaging during visual stimulation in subgroups of migraine with aura. *Cephalalgia* 2005; 25:507-518.
11. Coppola G, Bracaglia M, Di Lenola D, et al: Visual evoked potentials in subgroups of migraine with aura patients. *J Headache Pain* 2015; 16:92. doi: 10.1186/s10194-015-0577-6
12. Chen WT, Lin YY, Fuh JL, et al: Sustained visual cortex hyperexcitability in migraine with persistent visual aura. *Brain* 2011; 134:2387-2395.
13. Chayasirisobhon S: Somatosensory evoked potentials in acute migraine with sensory aura. *Clin Electroencephalogr* 1995; 26:65-69.
14. Hall SD, Barnes GR, Hillebrand A, et al: Spatio-temporal imaging of cortical desynchronization in migraine visual aura: a magnetoencephalography case study. *Headache* 2004; 44:204-208.
15. Bowyer SM, Aurora KS, Moran JE, et al: Magnetoencephalographic fields from patients with spontaneous and induced migraine aura. *Ann Neurol* 2001; 50:582-587.
16. Pellacani S, Sicca F, Di Lorenzo C, et al: The Revolution in Migraine Genetics: From Aching Channels Disorders to a Next-Generation Medicine. *Front Cell Neurosci* 2016; 10:156. doi: 10.3389/fncel.2016.00156.
17. Coppola G, Di Lorenzo C, Serrao M, et al: Pathophysiological targets for non-pharmacological treatment of migraine. *Cephalalgia* 2016; 36:1103-1111. doi: 10.1177/0333102415620908.
18. Sacks O, Siegel RM: Migraine. In: Sacks O (ed). *Picador*; 2012, pp 273-297.

QUANDO LA "CERVICALE" IN REALTÀ È EMICRANIA: STUDIO OSSERVAZIONALE SU 207 PAZIENTI

Michele Viana, Grazia Sances, Salvatore Terrazzino, Till Sprenger, Giuseppe Nappi, Cristina Tassorelli
Cephalalgia. 2016 Dec 7. pii: 0333102416683917. [Epub ahead of print]

Nonostante l'emicrania sia la terza patologia più frequente al mondo (Vos 2015), la gran parte dei pazienti emicranici rimane non diagnosticata o riceve diagnosi errate (Miller 2014). Questo purtroppo accade anche in Italia come ha dimostrato uno studio multicentrico (Cevoli 2009).

Mentre in altre nazioni sono state in parte chiarite le cause di questa mancata o errata diagnosi (come ad esempio la misdiagnosi con "sinusite", "allergie" o "cefalea tensiva") (Eross 2007, Viana 2011, Al-Hashel 2013) nel nostro Paese questo non è stato valutato.

Nella nostra esperienza abbiamo notato che molti pazienti emicranici pensano di soffrire di una condizione che definiscono "cervicale" o "attacchi di cervicale", supponendo che il mal di testa e i restanti sintomi derivino da un problema della colonna cervicale. Nella letteratura scientifica purtroppo non vi è traccia di questa misdiagnosi, né per quanto riguarda la definizione della sua frequenza ma nemmeno la verifica scientifica e sistematica dell'esistenza del fenomeno stesso.

Gli autori hanno svolto questo studio con l'obiettivo di classificare gli attacchi che i pazienti definiscono di "cervicale" riportando quale fosse la frequenza in un centro cefalee e la reale patologia sottostante.

Sono stati reclutati tutti i pazienti di età compresa tra 18 a 75 anni che si recavano al Centro Cefalee dell'Istituto Neurologico Nazionale "Mondino" di Pavia per una prima visita per il mal di testa. I pazienti hanno dovuto compilare un questionario riguardante gli attacchi di "cervicale" (se ne avevano mai sofferto, quali caratteristiche presentassero, quali accertamenti e terapie avevano eseguito per tali attacchi e i motivi per cui pensavano che gli attacchi fossero dovuti alla colonna cervicale) e sono stati successivamente

valutati da un neurologo esperto di cefalee. In caso si fosse ritenuto necessario, il neurologo poteva richiedere esami diagnostici per chiarire le cause della sintomatologia.

Lo studio è stato completato da 207 pazienti. Di questi, 132 (64%) riteneva di soffrire di "cervicale". Le descrizioni degli attacchi hanno consentito di confermare che in tutti i pazienti era presente un dolore alla testa durante gli attacchi. Sono quindi state formulate le diagnosi in accordo con i criteri della classificazione internazionale delle cefalee (ICHD-IIIβ).

Dei 132 pazienti che si dichiaravano affetti da "cervicale" il 91% soffriva in realtà di emicrania (emicrania senza aura nel 56%, emicrania con aura 2%, emicrania con e senza aura 8%, emicrania cronica con o senza overuse 15%, probabile emicrania 10%).

La restante quota di pazienti soffriva di cefalea tensiva (6%) o altre forme di cefalee più rare (emicrania continua 1% e cefalea ipnica 1%) ma nessuno presentava una cefalea cervicogenica – ovvero un mal di testa causata da problemi alla colonna cervicale.

E' invece interessante notare che l'unico paziente dei 207 a cui era stata formulata dal neurologo una diagnosi di cefalea cervicogenica, ricadeva nel gruppo di pazienti che non riteneva di soffrire di cervicale.

La maggioranza dei pazienti che pensava di soffrire di "cervicale" era stata sottoposta in passato a esami (tra cui nel 40% dei casi vi erano esami che implicano l'esposizione a radiazioni come radiografie o TAC) o a trattamenti non indicati per la patologia di cui era realmente affetta.

I motivi più frequenti per cui i pazienti credevano che i loro attacchi fossero causati dalla cervicale erano i seguenti: il dolore inizia (o comunque coinvolge durante l'attacco) dalla regione

cervicale o dalle parti posteriori del capo (44%), gli attacchi sono scatenati da cambiamenti meteorologici (40%), tra i sintomi dell'attacco vi sono nausea/vomito (35%) o vertigini/instabilità (31%), l'attacco è preceduto da disagio/rigidità dei muscoli del collo (30%).

Come si può osservare tutti i punti appena descritti rappresentano caratteristiche tipiche degli attacchi emicranici. Il primo e l'ultimo punto, sono quelli che verosimilmente hanno innescato la misdiagnosi, seguendo il non sempre vero assioma "localizzazione del dolore = causa del dolore".

Sentendo la regione cervicale coinvolta negli attacchi, molti pazienti (e non solo loro) hanno pensato che la colonna cervicale fosse la causa degli attacchi. Successivamente, il termine "cervicale" potrebbe essere entrato nella lingua italiana come termine "volgare" per identificare attacchi di emicrania.

E infatti ad esso sono stati poi ricondotti altri sintomi o caratteristiche tipici dell'emicrania meno facilmente riconducibili in modo diretto alla colonna cervicale (come la nausea associata al dolore o lo scatenamento degli attacchi dai cambiamenti meteorologici).

Addirittura la metà delle donne intervistate riferisce che tra i fattori scatenanti tipici degli attacchi di "cervicale" vi è il ciclo mestruale, fenomeno sicuramente difficile da associare ad una patologia cervicale.

Questa falsa credenza si è tramandata in generazioni tanto che il 16% dei pazienti riferisce di credere di soffrire di "cervicale" semplicemente perché un suo parente soffriva dello stesso disturbo, che veniva appunto definito "cervicale". Purtroppo una quota non indifferente di pazienti (60%) riporta che la diagnosi di "cervicale" è stata confermata dai medici.

Questo dato va interpretato con cautela dal momento che il paziente può avere misinterpretato ciò che gli era stato comunicato dal medico, oppure che il medico non abbia dedicato il tempo necessario per spiegare la condizione di cui il paziente soffre (non riuscendo così a scalfare la falsa credenza della "cervicale"). Tuttavia va anche detto che nella nostra esperienza ci siamo imbattuti più di una volta in pazienti emicranici che avevano ricevuto diagnosi di "cefalee da patologia cervicale". In conclusione gli Autori rilevano che la misdiagnosi di "cervicale" è estremamente frequente ed evidentemente rappresenta una delle ragioni di mancata o errata diagnosi di emicrania in Italia. Questa situazione anomala porta i pazienti

ad eseguire esami diagnostici e a terapie inappropriate, non ricevendo invece le numerose terapie disponibili per la loro reale patologia. Campagne di educazione e sensibilizzazione rispetto a questa problematica sarebbero sicuramente utili per migliorare la diagnosi di emicrania e la sua gestione, migliorando quindi la vita dei pazienti e ridurre i costi diretti ed indiretti di questa malattia disabilitante.

Bibliografia di riferimento:

- Cevoli S, D'Amico, 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.

- Eross E, Dodick D, Eross M: The sinus, allergy and migraine study (SAMS). *Headache* 2007; 47:213-224.
- Al-Hashel JY, Ahmed SF, Alroughani R, et al: Migraine misdiagnosis as sinusitis, a delay that can last for many years. *J Headache Pain* 2013; 14:97.
- Miller S, Matharu MS: Migraine is underdiagnosed and undertreated. *Practitioner* 2014; 258:19-24.
- Viana M: Going to the USA – a US headache center from an Italian perspective. *Nat Rev Neurol* 2011; 7:710-712.
- Vos T, et al: 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(9995):743-800.

TRATTAMENTO SINTOMATICO DELL'AURA EMICRANICA CON UN PREPARATO CONTENENTE PARTENIO, GRIFFONIA E MAGNESIO (AURASTOP®)

Giorgio Dalla Volta

U.O. di Neurologia – Centro Cefalee, Istituto Clinico Città di Brescia, Brescia

Il fenomeno dell'aura emicranica è stato da sempre considerato un evento ineluttabile che alcuni pazienti (circa il 25% di coloro che soffrono di emicrania) manifestano prima della fase dolorosa. Molti studi clinici hanno dimostrato la possibilità di trattare la crisi dolorosa successiva all'aura, confrontando l'efficacia dei triptani verso l'utilizzo degli analgesici e il timing di assunzione di tali farmaci, per ottenere una risposta più veloce sul sintomo dolore, ma nessuno studio ha mai considerato la possibilità di influire sul fenomeno stesso dell'aura, malgrado sia estremamente invalidante e disabilitante.

Intervenire precocemente sul fenomeno dell'aura potrebbe infatti bloccare al suo inizio le alterazioni alla base della crisi stessa e quindi determinare risultati migliori anche per quanto riguarda l'efficacia sul sintomo dolore.

La classificazione ICHD-3 beta stabilisce come durata massima del fenomeno aura 1 ora, ma l'esperienza quotidiana nei Centri Cefalee insegna che molto spesso la durata è maggiore, sia per i sintomi dell'aura (fenomeni visivi, somato-sensoriali o disturbi dell'eloquio) ma anche per altri disturbi, quali sensazione di prostrazione, confusione, difficoltà di concentrazione e inadeguatezza, che il paziente si trascina anche per oltre 24 ore e la cui risoluzione sancisce la vera conclusione dell'episodio di emicrania con aura.

Il grado di disabilità del fenomeno è elevato sia per i disturbi in sé, che non permettono per la loro durata la prosecuzione di quello che si stava eseguendo (lavoro, attività ricreative etc.), ma anche che per la inevitabile preoccupazione che il paziente prova nel timore che l'episodio sia o sfoci in un evento cerebrovascolare.

Per la prima volta, con questo studio, si è testata una associazione di diverse sostanze nel tentativo di ridurre la durata e il grado di disabilità dei sintomi dell'aura e per poter eventualmente interferire anche con l'intensità del dolore che segue l'aura.

La formulazione in oggetto (Aurastop®) è stata testata per dimostrare la sua efficacia nel trattamento dell'aura, coniugando l'azione dei tre componenti – Tanacetum Parthenium 150 mg estratto allo 0,8 %, pari a 1,2 mg di Partenolide, Griffonia Simplicifolia 100 mg, pari a 20 mg di 5-idrossi triptofano e Magnesio pidolato 185 mg – per ot-

tenere un'azione sinergica, agendo sui vari meccanismi coinvolti nella genesi dell'aura, nella riduzione o rapida scomparsa del fenomeno dell'aura stessa, se assunta al suo inizio. È noto che la cortical spreading depression (CSD) è il fenomeno alla base dell'aura (1) e che lo stato di ipereccitazione neuronale della corteccia cerebrale, presente anche in fase intercricale nel paziente emicranico, è il fenomeno che permette il suo instaurarsi, da qui l'importanza della presenza del magnesio, che regola lo stato di eccitabilità neuronale.

Un'ottimale concentrazione intracellulare di magnesio agisce come calcio-antagonista fisiologico, limitando gli effetti "tossici" dell'eccessivo calcio intracellulare, mentre ridotte concentrazioni di magnesio favoriscono la formazione di radicali liberi e, di conseguenza, concentrazioni tossiche di ossido nitrico (NO) che sono da considerarsi meccanismi trigger per le crisi emicraniche (9).

Il magnesio è in grado di inibire l'attività del recettore del glutammato NMDA, precipuamente coinvolto nell'attività glutammatergica eccitatoria che porta all'infiammazione neurogenica. Infatti, la carenza di magnesio provoca, proprio in virtù dell'azione sui recettori NMDA, una sensibilizzazione dei nocicettori sia a livello periferico che centrale, come confermato dallo sviluppo di iperalgesia in ratti deprivati di magnesio, che scompariva dopo somministrazione di un antagonista dei recettori NMDA (10). La CSD è innescata dall'attivazione dei recettori NMDA, che a loro volta aumentano l'eccitabilità corticale.

Tale effetto potrebbe anche spiegare come l'aura possa verificarsi più spesso quando i livelli di estrogeni sono elevati, tipicamente durante la gravidanza (12). L'acido chnurenico (kyna), che deriva dal metabolismo dell'L-triptofano, agisce invece come un antagonista endogeno dei recettori NMDA; la sua concentrazione cerebrale può essere aumentata a seguito della somministrazione sistemica del suo precursore 5-idrossi triptofano (11).

La somministrazione di L-triptofano può aumentare i livelli di kyna, determinando un'inibizione a livello periferico dell'iperattività dei recettori NMDA e di conseguenza dell'attivazione del sistema trigemino-vascolare e a livello centrale (kyna è in grado infatti di attraversare la barriera

ematoencefalica) dello sviluppo della CSD e delle modificazioni della permeabilità della barriera stessa (8-10). Non da ultimo, dobbiamo considerare il fenomeno dell'infiammazione neurogenica (primum movens della sensibilizzazione periferica del sistema trigemino-vascolare) che, attraverso la graduale sensibilizzazione del nucleo caudato trigeminale e a cascata delle strutture nocicettive a livello del sistema nervoso centrale coinvolte nella trasduzione del segnale doloroso, svolge un ruolo determinante nello sviluppo della crisi emicranica. I recettori TRPA1 (Transient Receptor Potential) e NMDA sono i principali attori dell'infiammazione neurogenica attraverso due molecole, quali il CGRP e il glutammato.

Gli agenti in grado di provocare l'emicrania sono attivatori dei recettori TRPA1 che, attraverso il rilascio di CGRP dai terminali perivascolari dei neuroni sensitivi, provocano l'infiammazione neurogenica, che a sua volta determina la crisi dolorosa; la cascata di eventi può essere bloccata dal partenolide, il metabolita attivo del Thanacetum Parthenium, antagonista dei recettori TRPA1.

Il partenolide è inoltre un inibitore molto potente dell'espressione di NOS (ossido nitrico sintasi) e della conseguente sintesi di ossido nitrico (NO), come emerso in uno studio di modello animale di emicrania (7).

Da questo emerge la possibilità che l'assunzione immediata, all'inizio del fenomeno dell'aura, di magnesio, partenio e 5-idrossi triptofano possa interferire sui meccanismi di propagazione della CSD e quindi la riduzione della sintomatologia da essa provocata. In precedenza solo studi sporadici hanno tentato di testare l'efficacia di molecole sul fenomeno dell'aura.

L'utilizzo intranasale di ketamina è risultato efficace nel ridurre la severità, ma non la durata dell'aura (2), mentre la possibile efficacia dell'infusione endovenosa di proclorperazina è stata valutata in un singolo case-report (4).

Il tonabersat, impiegato in profilassi in uno studio randomizzato e controllato condotto su una esigua popolazione, ha indotto una lieve riduzione della frequenza dell'aura, ma non delle crisi emicraniche senza aura (3); la ricerca su tale farmaco è stata successivamente abbandonata. In questi ultimi anni numerose preparazioni nutraceutiche sono state proposte nel trattamento preventi-

vo dell'emicrania con o senza aura, con efficacia dimostrata in studi randomizzati e controllati. In base a tali evidenze cliniche, le Società Scientifiche hanno incluso nelle Linee Guida Terapeutiche per il trattamento preventivo dell'emicrania anche prodotti nutraceutici (5). In particolare, nel mondo anglosassone da molti anni si utilizza il Tanacetum Parthenium (6) e in Italia dagli anni '80 si utilizza il 5-idrossi triptofano nella prevenzione dell'emicrania. È stato recentemente condotto uno studio che si è proposto di testare l'efficacia di una associazione contenente partenio, 5-idrossi triptofano e magnesio (Aurastop®) nel trattamento acuto e quindi sintomatico dell'aura emicranica e dei sintomi che ne seguono, trattando una popolazione di 50 pazienti che affluivano al Centro Cefalee dell'Istituto Clinico Città di Brescia con una diagnosi di emicrania con aura secondo i criteri ICHD-3 beta. I criteri di inclusione erano i seguenti: 1) età compresa tra 18 e 60 anni e 2) diagnosi di emicrania con aura secondo i criteri ICHD-3 beta, con una frequenza superiore a 3 episodi di aura/anno e una durata minima dell'aura di 20 minuti. Sono stati esclusi i pazienti che hanno modificato la terapia preventiva durante il periodo di osservazione. Per ottenere dati clinici più rilevanti sono stati arruolati pazienti con almeno 6 crisi di emicrania con aura/anno e con una durata di almeno 20 minuti. Ai partecipanti allo studio sono state consegnate 6 schede da compilare in occasione di 6 attacchi consecutivi, per riportare le caratteristiche cliniche dell'aura, in particolare durata, disabilità e tipologia (visiva e/o somatosensoriale, con eventuali disturbi del linguaggio) e della cefalea successiva all'aura (intensità, durata, necessità di assunzione di un analgesico e sua efficacia). In occasione delle prime 3 crisi il paziente doveva impiegare l'abituale farmaco antiemicranico, mentre nelle successive 3 crisi il paziente doveva assumere 1 compressa di Aurastop® all'inizio dell'aura e nel caso di comparsa del dolore il suo abituale analgesico/triptano. In tal modo è stata studiata l'azione di Aurastop® in 150 crisi, potendo valutare l'efficacia nello stesso paziente in 3 diversi attacchi. Gli obiettivi primari dello studio erano la riduzione della durata dell'aura e della disabilità provocata dalla crisi di emicrania con aura.

Gli obiettivi secondari includevano le modificazioni delle caratteristiche della cefalea successiva all'aura:

1. durata
2. intensità
3. necessità di assumere l'analgesico/triptano abituale e
4. risposta all'analgesico (scala da 0 a 5).

Come si evince dalla Tabella 1, una significativa riduzione della durata dell'aura ($t_1=33.6\pm 10.1$ minuti vs $t_2=9.4\pm 6.2$ minuti, Wilcoxon signed-rank test $p<0.01$) e della disabilità ($t_1=5[4-5]$ vs $t_2=1[1-2]$, marginal homogeneity test $p<0.01$) è stata evidente dopo la somministrazione di Aurastop®, con raggiungimento pertanto degli obiettivi primari. È da notare, in particolare, la riduzione della disabilità da un grado 4-5 per più del 90% dei pazienti a 1-2 sempre per più del 90% dei pazienti dopo il trattamento. Inoltre è emersa una modificazione del tipo di aura con una spiccata riduzione della sua complessità, con "trasformazione" da aura somatosensoriale ad aura visiva (meno complessa) in 25 crisi su 30. Analizzando le caratteristiche della cefalea post-aura, è stata evidenziata dopo l'assunzione di Aurastop® una riduzione statisticamente significativa (marginal homogeneity test $p<0.01$) del numero di attacchi e della loro durata e intensità e inoltre del numero di analgesici utilizzati, con maggiore efficacia dello stesso analgesico/triptano abitualmente utilizzato per gli attacchi emicranici, come riportato in Tabella 1. Non si sono verificati eventi avversi di rilievo o peggioramento del quadro clinico con il trattamento. Globalmente, un miglioramento del quadro clinico (soggettivamente valutato dal paziente confrontando la sintomatologia delle auroe in condizioni basali rispetto a quella nel post-trattamento) è stato ottenuto nel 96% degli episodi di aura. In questo studio retrospettivo tale miglioramento non ha riguardato solo la durata del fenomeno dell'aura, ma anche il grado di disabilità secondaria all'attacco emicranico, a dimostrazione della capacità di interferire da parte di questa associazione di sostanze con lo sviluppo dell'iperexcitabilità neuronale.

La scomparsa in circa il 30% dei casi della cefalea post-aura, la riduzione dell'intensità e della durata della crisi successiva all'aura, l'aumento di efficacia dell'analgesico/triptano assunto abitualmente, sono tutti segnali dell'avvenuto contrasto della propagazione del fenomeno di sensibilizzazione dalla periferia al centro e dell'interferenza nella trasmissione sinaptica a livello di recettori TRPA1 e NMDA del glutammato.

Il raggiungimento dei due obiettivi primari e di quelli secondari con significatività statistica, seppur in uno studio pilota osservazionale come questo, conferma la potenzialità di questa associazione di molecole nell'influire sul fenomeno aura e porta a superare il comprensibile scetticismo che deriva dai dubbi relativi agli effetti farmacodinamici di queste singole sostanze.

La storia della Medicina è costellata di utilizzi di molecole sulla base della sola evidenza clinica

ripetuta nel tempo; l'utilizzo dei beta-bloccanti nella prevenzione dell'emicrania è iniziato quando certo non erano state ancora elaborate valide teorie patogenetiche dell'emicrania.

Il presente studio conferma l'intuizione che si possa influire precocemente sul fenomeno dell'aura e quindi interferire con lo sviluppo delle fasi successive alla CSD, che si manifestano con la comparsa del dolore e del corteo sintomatologico tipico dell'emicrania, di durata anche di diversi giorni.

I risultati devono rappresentare uno stimolo ad approfondire i meccanismi alla base della CSD e del terreno omeostatico alla base della stessa e di studiare ulteriormente la possibile azione inibitoria da parte di alcune molecole sull'iperexcitabilità neuronale che conduce allo sviluppo della crisi emicranica.

Bibliografia di riferimento:

1. Petrusic I, Zviderc-Trajkovic J: Cortical spreading depression: origins and paths as inferred from the sequence of events during migraine aura. *Funct Neurol* 2014; 29:207-212.
2. Afridi SK, et al: A randomized controlled trial of intranasal ketamine in migraine with prolonged aura. *Neurology* 2013; 80:642-647.
3. Hauge AW, et al: Effects of tonabersat on migraine with aura: a randomised, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Lancet Neurol* 2009; 8:718-723.
4. Rozen TD: Aborting a prolonged migrainous aura with intravenous prochlorperazine and magnesium sulfate. *Headache* 2003; 43:901-903.
5. Rajapakse T, et al: Nutraceuticals in migraine: a summary of existing guidelines for use. *Headache* 2016; 56:808-816.
6. Diener HC, et al: Efficacy and safety of 6.25 mg t.i.d. feverfew CO₂-extract (MIG-99) in migraine prevention – a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2005; 25:1031-1041.
7. Tassorelli C, et al: Parthenolide is the component of tanacetum parthenium that inhibits nitroglycerin-induced Fos activation: studies in an animal model of migraine. *Cephalalgia* 2005; 25:612-621.
8. Chauvel V, et al: Effect of systemic kynurenic acid on cortical spreading depression and its modulation by sex hormones in rat. *Exp Neurol* 2012; 236:207-214.
9. Sun-Edelstein C, et al: Role of magnesium in the pathogenesis and treatment of migraine. *Expert Rev Neurother* 2009; 9:369-379.
10. Csáti A, et al: Kynurenic acid modulates experimentally induced inflammation in the trigeminal ganglion. *J Headache Pain* 2015; 16:99.
11. Oláh G, et al: Unexpected effects of peripherally administered kynurenic acid on cortical spreading depression and related blood-brain barrier permeability. *Drug Des Devel Ther* 2013; 16:981-987.
12. Chauvel V, Schoenen J, Multon S: Influence of ovarian hormones on cortical spreading depression and its suppression by L-kynurenic acid in rat. *PLoS One* 2013; 8:e82279.

Tabella 1.
Obiettivi primari e secondari dello studio con Aurastop®

Parametri	Basale (t1)	Post-trattamento (t2)	p
Durata dell'aura, minuti	33.6±10.1	9.4±6.2	<0.01*
Disabilità provocata da crisi, punteggio 0-5	5[4-5]	1[1-2]	<0.01 [§]
Attacchi di cefalea post-aura, numero	3[3-3]	2[2-3]	<0.01 [§]
Durata della cefalea post-aura, ore	24.9±7.4	5.1±5.0	<0.01*
Intensità della cefalea, punteggio NRS 0-10	8[7-9]	3[2-4]	<0.01 [§]
Analgesici utilizzati, numero	3[3-3]	1[1-3]	<0.01 [§]
Risposta all'analgesico abituale (scala da 0-5)	2[1-2]	4[4-5]	<0.01 [§]

* Wilcoxon signed-rank test

[§] Marginal homogeneity test

CEFALEE SECONDARIE A MALATTIE CEREBROVASCOLARI: BREVE INQUADRAMENTO CLINICO E RUOLO DELLA NEUROSONOLOGIA

Edoardo Mampreso

Ambulatorio Cefalee, Malattie Cerebrovascolari e Neurosonologia
UOC Neurologia, Ospedale di Piove di Sacco, ULSS 6 Euganea-Padova

INTRODUZIONE

Le cefalee secondarie codificate al capitolo 6 della Classificazione Internazionale delle Cefalee, terza edizione (ICHD- 3 beta), costituiscono un gruppo, clinicamente eterogeneo, le cui condizioni eziologiche devono essere ben presenti al Clinico che affronta una cefalea di recente insorgenza, in particolare a colui che si occupa di urgenze.

In questa breve rassegna, che per necessità di sintesi non potrà certamente essere esaustiva, affronteremo le forme principali, sia dal punto di vista clinico che diagnostico, con particolare attenzione al ruolo degli ultrasuoni (US), sia nella fase diagnostica che nel follow-up (per la consultazione dei criteri diagnostici delle Cefalee discusse in tale rassegna si rimanda alla lettura del capitolo 6 della ICHD-3 beta).

L'utilizzo degli ultrasuoni in neurologia, ovvero la Neurosonologia, costituisce una metodica emergente, sempre in maggiore sviluppo culturale e tecnologico, utilizzata per indagare i vasi epiaortici, il circolo intracranico ed il parenchima cerebrale; fra i vantaggi offerti da questa metodica sono da ricordare il basso costo, la potenziale diffusione su larga scala e la capacità, unica tra le metodiche di imaging applicate alla neurologia, di fornire, in tempo reale, dati sia morfologici che funzionali, con particolare attenzione all'emodinamica cerebrale.

6.1 CEFALEA ATTRIBUITA AD ICTUS ISCHEMICO O ATTACCO ISCHEMICO TRANSITORIO

Tra le eziologie attribuibili alle forme di cefalea trattate nel capitolo 6 della ICHD-3 beta, l'ictus cerebrale e gli attacchi ischemici cerebrali transitori (TIA) costituiscono sicuramente le due epidemiologicamente più frequenti.

La frequenza della cefalea all'esordio di un TIA varia, a seconda delle casistiche, tra il 16 e il 36%, mentre nei pazienti con ictus tra l'8 e il 34%; tali percentuali, sicuramente inferiori a quanto riportato nel caso della emorragia intraparenchimale, potrebbero però risultare sottostimate perché inficiate dalla presenza di disturbi del linguaggio e della coscienza. Percentuali di frequenza lievemente più elevate si riscontrano nei casi di evento cerebrovascolare riguardante il circolo vertebro-basilare (27-59%), piuttosto che carotideo (13-26%).

Tra i fattori anamnestici predisponenti la cefalea è da ricordare una storia di emicrania, età giovane e assenza di ipertensione arteriosa. Le caratteristiche qualitative e la localizzazione della cefalea sono alquanto variabili e pertanto non indicative nella pratica clinica; la correlazione temporale di esordio della cefalea in associazione con l'evento ischemico sembra il fenomeno più frequente, inoltre sempre maggiori sono le segnalazioni riguardanti cefalee prodromiche ("sentinella"), ma allo stato attuale maggiori studi su tale argomento sono necessari. Anche il sottotipo di ictus, in accordo con la, seppur datata ma ancor valida

classificazione TOAST, sembra giocare un ruolo importante nel determinare una cefalea: l'ictus correlato a patologia dei grossi vasi (12-41%, dati da studi prospettici) e l'ictus cardioembolico (18-39%) sembrano determinare con più frequenza una cefalea, rispetto all'ictus lacunare (1.3-23%), verosimilmente per un maggiore estensione delle lesioni; una trattazione a parte, che affronteremo in seguito, merita la relazione tra cefalea e ictus da altre eziologie (dissecazione, vasculiti, etc.).

Lo studio dei vasi intracranici nella fase acuta dell'ictus ha permesso di relazionare l'eziologia del 10% circa dei casi con la presenza di una stenosi intracranica e, studi neurosonologici recenti con Color Doppler Transcranico (TCCS – *transcranial color coded sonography*) sembrano evidenziare una maggiore percentuale di cefalea nei pazienti con ictus da stenosi intracraniche piuttosto che nei pazienti con ictus da altre eziologie. Tale osservazione ci suggerisce pertanto di indagare, con uno studio neurosonologico transcranico, il circolo di Willis dei pazienti che lamentano cefalea in relazione temporale con l'evento cerebrovascolare.

6.2 CEFALEA ATTRIBUITA AD EMORRAGIA INTRACRANICA NON TRAUMATICA

Sicuramente più nota e documentata è la relazione tra cefalea ed emorragia intracranica, intraparenchimale o subaracnoidea. È opportuno però fare una doverosa distinzione tra le varie forme di emorragie intracraniche.

6.2.1 CEFALEA ATTRIBUITA AD EMORRAGIA INTRACEREBRALE NON TRAUMATICA

La frequenza di cefalea riportata dalle varie casistiche varia tra il 33 e il 65%, anche in questo caso con possibile sottostima. Percentuali così elevate giustificano il sospetto che una cefalea ad esordio recente possa essere, in prima ipotesi, correlata ad una emorragia intracranica e suggeriscono un rapido approfondimento con neuroimaging. La cefalea in tali casi si presenta con caratteristiche abbastanza indicative: in percentuali maggiori rispetto al caso dell'ictus ischemico (38% Vs 6.5%) è di intensità forte, unilaterale ed associata a vomito; la relazione temporale con la comparsa del deficit neurologico è stretta e la cefalea viene più spesso riportata nel caso di ematoma cerebellare (50-73%), intraventricolare (100%) e lobare (68-76%); la localizzazione della cefalea sembra correlabile alla sede dell'ematoma, risultando più spesso omolaterale, mentre nessuno studio ha dimostrato una relazione tra le dimensioni dell'ematoma e l'intensità della cefalea.

Il ruolo della neurosonologia nella diagnostica delle emorragie intraparenchimali è ancora oggetto di studio e attualmente non ha impatto nella pratica clinica, alcuni dati preliminari indicano che il TCCS può identificare la trasformazione emorragica di un infarto ischemico, mediante l'analisi della ecogenicità del parenchima.

6.2.2 CEFALEA ATTRIBUITA AD EMORRAGIA SUBARACNOIDEA (ESA) NON TRAUMATICA

6.3 CEFALEA ATTRIBUITA A MALFORMAZIONE VASCOLARE CHE NON HA SANGUINATO

(6.3.1 CEFALEA ATTRIBUITA AD ANEURISMA SACCOLARE CHE NON HA SANGUINATO;

6.3.2 CEFALEA ATTRIBUITA A MALFORMAZIONE ARTERO-VENOSA (MAV)

(Le forme presenti nei capitoli 6.2.2, 6.3.1 e 6.3.2 della ICHD-3 beta verranno discusse insieme)

L'emorragia subaracnoidea (ESA) è la più frequente causa di cefalea ad esordio improvviso, intensa e disabilitante (cefalea "a rombo di tuono"), tipicamente descritta dai pazienti come "la peggiore della propria vita".

La cefalea all'esordio è spesso unilaterale e accompagnata da nausea, vomito improvviso, perdita di coscienza, fono e fotofobia, rigidità nucale e crisi epilettiche. Tali caratteristiche cliniche suggeriscono un approfondimento con TAC immediato, corroborato da una puntura lombare nei casi dubbi o negativi. La maggior parte delle ESA, escludendo le forme traumatiche, è correlabile alla rottura di aneurismi saccolari e malformazioni artero-venose (MAV).

Tale forma di cefalea, generalmente, raggiunge la massima intensità del dolore in tempi molto rapidi, anche se la descrizione di una cefalea con acme pressoché istantaneo è riportata nel 50% circa dei casi di una casistica prospettica di 42 pazienti con ESA da aneurisma.

Per contro, circa la metà dei pazienti con ESA da aneurisma riferisce alcuni sintomi premonitori, dovuti verosimilmente a sanguinamenti minori, tra cui la cefalea, anche settimane o mesi prima ("cefalea sentinella", warning leak); se il dolore presenta caratteristiche cliniche simil-trigeminali e si associa a paralisi dell'oculomotone allora il sospetto di un aneurisma carotido-cavernoso è forte, così come nel caso di un dolore retroorbitario associato ad una paralisi del III nervo cranico è necessario sospettare un aneurisma del primo tratto della arteria comunicante posteriore o del tratto terminale della carotide interna.

L'iter diagnostico nel sospetto di una cefalea da ESA è ben noto a tutti, così come è noto il ruolo del Doppler Transcranico (TCD – transcranial doppler) nella diagnosi e monitoraggio del vasospasmo del circolo anteriore (indice di Lindegard, 1988) e, più recentemente anche posteriore (indice di Lindegard modificato, 2002).

Mentre meno noto è il potenziale, che in futuro beneficerà di più ampie casistiche e sempre più raffinata tecnologia, che riveste il TCCS nella diagnosi di aneurismi cerebrali. In due studi, effettuati con medesimi criteri, con una casistica complessiva di 203 ESA, in pazienti con finestra transtemporale accessibile in tutti i casi (peraltro

l'ESA colpisce generalmente una popolazione giovane che raramente presenta "finestre" mal accessibili - nda), la sensibilità del TCCS nel diagnosticare una lesione aneurismatica era del 40-78% e la specificità del 90-91%, con incremento della sensibilità mediante l'utilizzo del mezzo di contrasto ecografico (55%, dati relativi ad un solo studio). Differenze di sensibilità della metodica erano correlate al diametro dell'aneurisma: se < 6mm o maggiore (28-35%, Vs 53-81%). Sulla scorta di tali dati è comunque necessario affermare che l'uso del TCCS non è, allo stato attuale, ipotizzabile come metodo di screening per la diagnosi di un aneurisma intracranico.

La cefalea correlata alla presenza di una MAV, la quale più spesso si manifesta con crisi epilettiche o sanguinamenti, può anche presentare le caratteristiche fenotipiche di una emicrania con aura, suggerendo pertanto in tali pazienti l'esecuzione di accertamenti di neuroimaging mirati.

Per quanto riguarda il ruolo degli US nella diagnosi delle MAV alcuni dati preliminari indicano che la presenza di alterazioni emodinamiche focali, caratterizzate da turbolenze, incremento della pulsatilità, incremento delle velocità sistoliche e soprattutto tele-diastoliche, sono altamente sospette per la presenza di MAV di diametro maggiore di 2 cm e suggestive per quelle di diametro inferiore; ovviamente tali dati al momento non possono essere considerati sufficienti per considerare l'utilizzo del TCCS come indagine di prima linea per la diagnosi di esclusione di una MAV.

6.4 CEFALEA ATTRIBUITA AD ARTERITE

6.4.1 CEFALEA ATTRIBUITA AD ARTERITE A CELLULE GIGANTI (GCA)

La presenza di una arterite a cellule giganti (arterite di Horton o arterite temporale) deve sempre essere sospettata quando una nuova cefalea, con localizzazione variabile ed intensità moderata-forte, si presenta in un soggetto di età superiore ai 50 anni. In tale situazione è necessario avviare un iter di accertamenti mirato alla esclusione della arterite, ben prima che si sviluppino le complicanze ischemiche cerebrali, ottiche o retiniche (AION, anterior ischemic optic neuropathy) legate all'infiammazione, purtroppo spesso a prognosi negativa.

La presenza di almeno 3 dei 5 criteri di Hunder et al. per la diagnosi di arterite a cellule giganti è di aiuto nell'iter decisionale: età >50 anni, recente insorgenza di cefalea localizzata (in più del 2/3 dei pazienti), arteria temporale dolente o con diminuita pulsatilità, VES >50 mm nella prima ora, biopsia dell'arteria temporale positiva. L'arterite, anche se comunemente denominata dell'arteria temporale per il più frequente coinvolgimento dei rami della arteria carotide esterna (arteria temporale superficiale, faciale, occipitale), può colpire altre arterie di medio o grande calibro (vertebrale, coronaria, femorale, aorta, etc) e le complicanze cerebrovascolari interessano prevalentemente il distretto vertebro-basilare.

Nel rinforzare il sospetto clinico, oltre agli esami di laboratorio, il ruolo dell'indagine ultrasonografica è cresciuto progressivamente con il passare degli anni e con l'avanzamento tecnologico. I segni ultrasonografici specifici per la presenza di una arterite della arteria temporale superficiale, individuabili con una comune sonda lineare

ad elevata frequenza, utilizzata per lo studio dei tronchi sovraaortici, sono:

1. ispessimento ipoecogeno intorno al lume del vaso suggestivo per edema della parte vasale (halo sign);
2. presenza di stenosi focali con aspetto irregolare del lume del vaso;
3. l'occlusione dell'arteria.

In base ai dati di un'ampia metanalisi del 2010 che ha valutato 17 studi con 998 pazienti la presenza del solo halo sign, confrontata con la biopsia positiva ha una sensibilità del 75% ed una specificità del 83%, mentre la presenza di tutti e tre i segni ecografici incrementa la sensibilità all'83% mantenendo sostanzialmente invariata la specificità.

Una lettura critica di tali dati viene dal fatto che una biopsia potrebbe risultare falsamente negativa se eseguita in un segmento dell'arteria non coinvolto dall'infiammazione, suggerendo pertanto, in un paziente nel quale il sospetto clinico è forte, la necessità della ripetizione di tale esame invasivo (non scevro da complicanze come un danno del nervo facciale, necrosi cutanea, ptosi palpebrale), tale necessità peraltro potrebbe essere evitata mediante un accurato studio ultrasonografico, utile anche per guidare una eventuale biopsia.

Inoltre una recente review della letteratura, successiva ad un case report italiano, ci ricorda che una percentuale significativa di casi di arterite a cellule giganti (tra il 4 e il 15%), biopicamente confermati, ha normali valori di VES; mentre una percentuale nettamente inferiore (0.8%) ha valori normali sia di VES che PCR.

Per concludere, pragmaticamente, il sospetto di una arterite a cellule giganti deve essere posto nei confronti di qualunque nuova forma di cefalea che rispetti anche la "regola" del 50-50 (intendendo rispettivamente età e VES) associata al riscontro dell'halo sign.

6.5 CEFALEA ATTRIBUITA A DISTURBO DEL TRATTO CERVICALE DELL'ARTERIA CAROTIDE O DELL'ARTERIA VERTEBRALE

6.5.1 CEFALEA O DOLORE FACCIALE O DEL COLLO ATTRIBUITI A DISSECAZIONE ARTERIOSA CERVICALE CAROTIDEA O VERTEBRALE

La cefalea con o senza il dolore cervicale può essere l'unica manifestazione di una dissecazione dei vasi cerebroafferenti (carotide interna, vertebrale); il dolore cefalico-cervicale costituisce, in gran parte delle casistiche, il sintomo più frequente (dal 55 al 100%) e di esordio (dal 33 all'86%).

Nel caso della dissecazione carotidea il dolore precede nel 45% circa dei casi le manifestazioni cerebrovascolari (su base embolica - più frequentemente - o emodinamica), con una latenza media di 9 giorni; mentre nella dissecazione vertebrale la comparsa del dolore concomita con i sintomi e segni di ischemia cerebrale nel 61% dei casi. La modalità di esordio del dolore è più spesso graduale, sia per quanto riguarda la dissecazione carotidea (85%), che vertebrale (72%). Nella dissecazione carotidea il dolore è nella stragrande maggioranza dei casi (91%) omolaterale all'arteria colpita, prevalentemente fronto-temporale, associato ad una componente latero-cervicale (26%); nel caso della arteria vertebrale circa il 44% dei pazienti lamenta una cefalea occi-

pitale o parieto-occipitale omolaterale al dolore, mentre più elevata è la percentuale (46%) di coloro che riferiscono dolore cervicale unilaterale. Qualità ed intensità del dolore sono spesso poco definibili: da costrittivo a pulsante, da lieve ad intenso (tale a volte da mimare una cefalea thunderclap sospetta per ESA); così come la durata del dolore è molto variabile a seconda della patologia di base, da circa una settimana nel caso della arteria carotide ad un mese nel caso della vertebrale.

La diagnosi di dissecazione si basa sui reperti ultrasonografici (stenosi distale con lume del vaso a coda di topo, occlusione distale, flap intimale, ispessimento ipoecogeno della parete che rappresenta l'ematoma intramurale, doppio lume, ecc.) confermati dalle neuroimmagini e/o dall'angiografia, tali reperti vanno ricercati soprattutto nelle sedi più frequenti di dissecazione: il tratto della carotide interna a valle della biforcazione di circa 2 cm e i tratti extraforaminali prossimale (V1) e distale (V3) della vertebrale.

La RM con scansioni a strati sottili del collo e saturazione per il grasso evidenzia l'ematoma intramurale a livello dell'arteria interessata come iperintensità nelle immagini T1 pesate: "segno della semiluna".

Lo studio angiografico, eseguito sempre più raramente poiché non scevro da rischi di complicanze locali e cerebrali, dimostra l'ematoma intramurale, la stenosi a fiamma, il segno della stringa o stenosi a coda di topo, una occlusione distale della carotide interna, e soprattutto gli pseudoaneurismi che possono a distanza di tempo essere responsabili di recidiva di eventi ischemici cerebrali.

Il ruolo degli US diventa fondamentale anche nella fase di follow-up dei pazienti affetti da dissecazione: per monitorare la ricanalizzazione del vaso e pertanto orientare la durata della terapia, ma anche per individuare eventuali recidive precoci o tardive.

La relazione tra l'emicrania e la dissecazione dei vasi cerebroafferenti risulta essere complessa e bidirezionale: l'emicrania sembra costituire un fattore di rischio di dissecazione e la dissecazione può, in rari casi, presentarsi con sintomi compatibili con una diagnosi di emicrania con e senza aura; inoltre alcuni casi di infarto emicranico presentano quadri radiologici tipici della dissecazione carotidea.

6.6 CEFALEA ATTRIBUITA A TROMBOSI VENOSA CEREBRALE (TVC)

La cefalea costituisce il sintomo più frequente (90% circa dei casi) e precoce di trombosi venosa cerebrale; sebbene le manifestazioni cliniche di TVC siano ad ampio spettro (crisi epilettiche, deficit neurologici focali, obnubilamento del sensorio) la cefalea spesso costituisce un sintomo isolato, che induce il sospetto diagnostico.

Le caratteristiche della cefalea sono variabili, senza un pattern tipico, sia per localizzazione, intensità, durata e qualità.

Una presentazione inusuale di TVC, ma temibile per la difficoltà diagnostica gestionale, è con una cefalea posturale, ortostatica, simile a quella che si presenta in caso di puntura lombare o anestesia epidurale, condizione frequentemente riscontrabile nel postpartum, periodo peraltro ad elevata trombofilia.

La diagnosi di TVC si avvale essenzialmente delle tecniche di neuroimmagine (angio-RM, angio-TC o, in casi dubbi, angiografia convenzionale).

Dati preliminari in pazienti con TVC, ricavati con

TCCS, hanno evidenziato alterazioni dell'emodinamica in fase acuta (incrementi velocitometrici nelle vene cerebrali profonde e nei seni della fossa cranica posteriore ed inversioni di flusso nella vena basale di Rosenthal), che si normalizzano dopo un trattamento efficace.

Ma tale metodica, che comunque richiede un training specifico ulteriore rispetto a quello necessario per effettuare la diagnostica del circolo arterioso, non è in grado di repertare le vene corticali, gran parte del seno sagittale superiore e del sigmoideo; pertanto al momento l'uso del TCCS non è applicabile come indagine di prima linea nella fase diagnostica, mentre potrebbe rivestire un ruolo nel monitoraggio della terapia, anche mediante l'utilizzo dell'ecocontrasto.

Bibliografia di riferimento:

1. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd: Stroke 1993; 24(1):35-41.
2. Ball EL, Walsh SR, Tang TY, Gohil R, Clarke JM: Role of ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. *Br J Surg* 2010; 97(12):1765-71.
3. Baracchini C, Meneghetti G: Ictus giovanile e ictus da cause rare. In: *Neurologia Clinica*, 2010; Corrado Angelini, Leontino Battistin (eds); capitolo 5.2.
4. Baracchini C, Tonello S, Meneghetti G, Ballotta E: Neurosonographic monitoring of 105 spontaneous cervical artery dissections: a prospective study. *Neurology* 2010; 75(21):1864-70.
5. Bassi P, Bandera R, Loiero M, Tognoni G, Mangoni A: Warning signs in subarachnoid hemorrhage: a cooperative study. *Acta Neurol Scand* 1991; 84(4):277-81.
6. Baumgartner RW, Mattle HP, Schroth G: *Neuroradiology* 1996; 38:734-37.
7. Baumgartner RW: Transcranial color duplex sonography in cerebrovascular disease: a systematic review. *Cerebrovascular Disease* 2003; 16:4-13.
8. Becker G, Winkler J, Hofmann E, Bogdahn U: Differentiation between ischemic and hemorrhagic stroke by transcranial color-coded real-time sonography. *J Neuroimaging* 1993; 3(1):41-7.
9. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Bertoni M, Salvarani C: Diagnosis and treatment of giant cell arteritis. *Drugs Aging* 2008; 25(4):281-97.

10. Day JW, Raskin NH: Thunderclap headache: symptom of unruptured cerebral aneurysm. *Lancet* 1986; 2(8518):1247-8.
11. El-Saden SM, Grant EG, Sayre J, Vinuela F, Duckwiler G: *J Ultrasound Med* 1997; 16:327-34.
12. Ferro JM, Costa I, Melo TP, Canhão P, Oliveira V, Salgado AV, Crespo M, Pinro AN: Headache associated with transient ischemic attacks. *Headache* 1995; 35:544-8.
13. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS): *The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version)*. *Cephalalgia* 2013; 33:629-808.
14. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH, Edworthy SM, Fauci AS, Leavitt RY, Lie JT, et al: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33(8):1122-8.
15. Jorgensen HS, Jespersen HF, Nakayama H, Raaschoud HO, Olsen TS: Headache in stroke: the Copenhagen Stroke Study. *Neurology* 1994; 44(10):1793-7.
16. Ke Z, Ying M, Li L, Zhang S, Tong KY: Evaluation of transcranial Doppler flow velocity changes in intracerebral hemorrhage rats using ultrasonography. *J Neurosci Methods* 2012; 210(2):272-80.
17. Laria A, Zoli A, Bocci M, Castri F, Federico F, Ferraccioli GF: Systematic review of the literature and a case report informing biopsy-proven giant cell arteritis (GCA) with normal C-reactive protein. *Clin Rheumatol* 2012; 31:1389-93.
18. Ley-Pozo J, Ringelstein EB: Noninvasive detection of occlusive disease of the carotid siphon and middle cerebral artery. *Ann Neurol* 1990; 28:640-47.
19. Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J: Headache characteristics in subarachnoid haemorrhage and benign thunderclap headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65(5):791-3.
20. Mast H, Mohr JP, Thompson JL, Osipov A, Trocio SH, Mayer S, Young WL: Transcranial Doppler ultrasonography in cerebral arteriovenous malformations. Diagnostic sensitivity and association of flow velocity with spontaneous hemorrhage and focal neurological deficit. *Stroke* 1995; 26(6):1024-7.
21. Mäurer M, Shambal S, Berg D, Woydt M, Hofmann E, Georgiadis D, Lindner A, Becker G: Differentiation between intracerebral hemorrhage and ischemic stroke by transcranial color-coded duplex-sonography. *Stroke* 1998; 29(12):2563-7.
22. Melo TP, Pinto AN, Ferro JM: Headache in intracerebral hematomas. *Neurology* 1996; 47:494-500.
23. Mitsias P and Jensen TS: Ischemic stroke and spontaneous intracerebral hematoma. In: *The Headaches, 3rd edition, 2006*; Jes Olesen, Peter J. Goadsby, Nabih M. Ramadan, Peer Tfelt-Hansen and K. Michael A. Welch (eds); chapter 108, pp: 885-92.
24. Østergaard JR: Warning leak in subarachnoid haemorrhage. *BMJ* 1990; 301(6745):190-1.
25. Østergaard JR and Ramadan NM: Unruptured vascular malformation and subarachnoid hemorrhage. In: *The Headaches, 3rd edition, 2006*; Jes Olesen, Peter J. Goadsby, Nabih M. Ramadan, Peer Tfelt-Hansen and K. Michael A. Welch (eds); chapter 109, pp: 893-900.
26. Rorick MB, Nichols FT, Adams RJ: Transcranial Doppler correlation with angiography in detection of intracranial stenosis. *Stroke* 1994; 25:1931-34.
27. Silbert PL, Mokri B, Schievink WI: Headache and neck pain in spontaneous internal carotid and vertebral artery dissections. *Neurology* 1995; 45(8):1517-22.
28. Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH, Spencer MP, Caplan LR, Feldmann E, Wechsler LR, Newell DW, Gomez CR, Babikian VL, Lefkowitz D, Goldman RS, Armon C, Hsu CY, Goodin DS: Assessment: transcranial Doppler ultrasonography: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004; 62:1468-81.
29. Smetana GW, Shmerling RH: Does this patient have temporal arteritis? *JAMA* 2002; 287(1):92-101.
30. Stolz E, Kaps M, Dorndorf W: Assessment of intracranial venous hemodynamics in normal individuals and patients with cerebral venous thrombosis. *Stroke* 1999; 30(1):70-5.
31. Uggowitz MM, Kugler C, Riccabona M, Klein GE, Leber K, Simbrunner J, Quehenberger F: Cerebral arteriovenous malformations: diagnostic value of echo-enhanced transcranial Doppler sonography compared with angiography. *Am J Neuroradiol* 1999; 20(1):101-6.
32. Viaro F, Baracchini C, Disco C, Maggiori F, Zanchin G: Headache in acute cerebral ischemia and intracranial artery stenosis. *J Headache Pain* 2011; 12(suppl 1):s40.
33. Weir B: Headaches from aneurysms. *Cephalalgia* 1994; 14(2):79-87.



Giornale delle Cefalee

ANNO XIII • N. 2 GIUGNO 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).**