



Giornale delle Cefalee

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

Anno XVIII • N. 2 • Giugno 2022

SOMMARIO

**1 L'EDITORIALE
CHIAMAMI COL MIO NOME**
Normalizzare la malattia
ricorrendo ai social
Domenico Cassano

**2 EMICRANIA E BARRIERA
EMATO-ENCEFALICA**
Gabriele Sebastianelli, Gianluca Coppola

**3 FENOMENO
DELLA "VISUAL SNOW"**
Storia di un caso
clinico sintomatico
Teresa Catarci

**4 SYMPOSIUM
"HEADACHE & CGRP"**
Un dettagliato report
sulla seconda edizione
Marco Trucco

6 METTIAMOCI LA FACCIA
Un resoconto sulla XIV giornata
della cefalea
Edoardo Mampreso

6 PER UN SAPERE CONDIVISO
A Lecce un convegno
sul dolore di genere
Marina de Tommaso

7 IL DOTTOR SHOPPING
I costi della cefalea infantile,
un problema sottovalutato
Marco Carotenuto

EDITORIALE CHIAMAMI COL MIO NOME

NORMALIZZARE LA MALATTIA RICORRENDO AI SOCIAL

Domenico Cassano

"La malattia è il lato notturno della vita" scrive Susan Sontag e "conferisce a chi ne soffre la cittadinanza più onerosa": quella della solitudine.

Non è semplice condensare in poche righe una delle condizioni esistenziali più complesse e problematiche. Lo storico Aurelio Musi la definisce "costituzionalmente democratica" in quanto investe, indistintamente, tutti gli esseri viventi. Essa è venuta prepotentemente alla ribalta nel corso della recente pandemia a causa dell'isolamento (*confinement*, confinamento, per i francesi), assumendo proporzioni tali da configurare un autentico dramma sociale.

QUALCHE ANEDDOTO

La solitudine ha stimolato l'immaginario di artisti e letterati. Dante, nella sua *Commedia*, la cita ben 92 volte: egli è *solo* nella selva oscura del peccato e *da solo* intraprenderà il suo viaggio ("...e io sol uno/ m'apparecchiava a sostener la guerra/ sì del cammino e sì de la pietate...", *Inf.*, II, 3-5). Per superare tale condizione avrà bisogno dell'ausilio della Ragione (Virgilio) e della Fede (Beatrice).

Una ricerca sul lessico della solitudine nella produzione letteraria francese a cavallo di tre secoli (dal 18° al 20°) ha mostrato che l'aggettivo *seul*, *solo*, compare con una frequenza di ben 12.351 volte, molto più delle parole *amour* (amore) e *femme* (donna).

Un sentimento che ha persino un colore distintivo: Dante lo definisce "*perso*", identificandolo con quello tipico del sangue raggrumito ("*un misto di porpureo e di nero*"). Ingmar Bergman nel suo film *Sussurri e grida* del 1971 lo rappresenta come *rosso scarlatto*.

NELL'ETIMO LA CHIAVE DI LETTURA

Dal punto di vista semantico, il termine racchiude una pluralità di contenuti. Esso deriva dal latino *sollus*, variante di *sollus*, che presenta doppio significato: "integro, intatto", ma anche "diviso" nel senso di *se-parato* ("preparare sé stessi a un qualcosa"), enfatizzandone in tal senso l'elemento caratterizzante: l'apertura alla relazione con l'io-l'altro.

LA SOLITUDINE NON È L'ISOLAMENTO

Parafrasando l'illustre pensatore Romani Guardini "attraverso l'esperienza della solitudine l'uomo si desta alla consapevolezza della sua persona": ci si apre al dialogo interiore, si travalicano i confini della propria individualità e si continua a essere aperti al desiderio, alla nostalgia di mantenersi in una relazione significativa con gli altri.

Nell'isolamento, di contro, il soggetto si allontana dal mondo rifiutando qualsiasi forma di comunicazione, trasformando il suo *io* in una monade pietrificata che chiude a qualunque apertura al futuro.

GLI STRETTI RAPPORTI COL SILENZIO E COL TEMPO

Friedrich Nietzsche ne *La gaia scienza* (1882) scrive: "*nella solitudine si teme la critica della ninfa Eco. E ogni voce suona diversa*". Non c'è solitudine senza silenzio: silenzio significa tacere ma anche ascoltare. Nel silenzio si dischiudono i sentieri della riflessione e della meditazione, che ci consentono di comprendere a fondo le cose essenziali della vita e a quali valori ispirarsi.

Riguardo ai rapporti col tempo, la solitudine sancisce

la vittoria del tempo vissuto e l'apertura al futuro, alle attese, alla speranza. L'isolamento, di contro, è congelato su un perenne *presente*, staccato dal passato e dal futuro: ogni anfratto della propria esistenza è invaso da un vuoto senza fine.

IL CAMMINO DELLA CURA

Nel confronto con un paziente che vive una condizione dolorosa cronica - come chi è affetto da cefalee disabilitanti - è fondamentale riconoscere le tracce invisibili della sua sofferenza.

Primaria importanza riveste l'educazione all'ascolto: decodificare il linguaggio delle parole recise e inesprese; interpretare le espressioni dei volti e dei gesti; vestirsi della "*mimica dello spirito*", vale a dire il sorriso; mantenere sempre accesa la fiaccola della speranza sì da ridare luce a un futuro che il soggetto non riesce più a intravedere.

La presa in carico, l'aderenza terapeutica, la farmacoterapia, la psicoterapia sono in grado di trasformare un vissuto esistenziale di isolamento in una condizione aperta a contenuti relazionali autentici.

L'USO DEI SOCIAL

In tale temperie, il ricorso ai social assume rilevanza notevole. Raccontare il proprio dolore alla "famiglia digitale" di appartenenza risponde a varie esigenze: non solo il riconoscimento del proprio status di fragilità ma anche la possibilità di superare l'isolamento traendo forza dai messaggi di fiducia e di speranza che si ricevono. Un'ottima opportunità anche per società scientifiche quali la nostra, grazie alle nu-

merose iniziative intraprese negli ultimi anni, per far circolare informazioni corrette su diagnosi e terapie. Una modalità innovativa e di certo efficace per superare quella che Susan Sontag definisce in un suo saggio del 1978 "la malattia come metafora": la necessità di abbattere quei costrutti immaginari che la società tende a costruire intorno a una condizione morbosa, liberando il malato dai sensi di colpa e di vergogna che irrimediabilmente ne derivano. Sono lontani i tempi in cui chiamare una malattia col proprio nome era un tabù. Fino agli anni sessanta del secolo scorso, il termine "cancro" non era contemplato, né in pubblico né in privato.

Attualmente siamo di fronte a grandi svolte culturali. La sempre più frequente spettacolarizzazione della malattia grazie alle esternazioni di personaggi famosi (parliamo di Fedez, Emma, Feltri e di recente il musicista Giovanni Allevi) ci dice che anche le vite più fortunate sono esposte all'umana sofferenza e che ammalarsi non è una colpa o una vergogna ma una condizione ineluttabile della nostra esistenza. Ben venga l'uso dei social, se essi ci aiutano a "normalizzare" la malattia, allontanando i fantasmi che vi ruotano intorno e che ancora ci portiamo dentro. E se mal comune è mezzo gaudio, condividere nella solidarietà è già mezza cura.



Susan Sontag in una foto del 1978

EMICRANIA E BARRIERA EMATO-ENCEFALICA

Gabriele Sebastianelli, Gianluca Coppola

Sapienza Università di Roma – Polo Pontino, Latina

Sono passati ormai 45 anni dalla prima volta in cui fu ipotizzato, come possibile meccanismo patogenetico implicato nell'insorgere dell'attacco emicranico, l'esistenza di alterazioni della barriera emato-encefalica (BEE). L'ipotesi introdotta al tempo era molto affascinante, combinava buon senso clinico ed osservazioni interessanti, tant'è che ha aperto una discussione lunga ormai quasi 50 anni e che forse vede, grazie anche all'avvento di nuove tecnologie di studio, un suo (quasi) epilogo. L'idea si basava sull'evidenza di un'associazione tra sintomi prodromici e riduzione del flusso cerebrale. Sulla base di ciò era stato ipotizzato come alterazioni della BEE potessero causare il passaggio a livello del sistema nervoso centrale di amine vasoattive (in particolare quelle contenute in alcuni cibi) e rendere quindi il sistema vascolare cerebrale vulnerabile ai loro effetti, andando quindi ad innescare l'attacco emicranico¹. Nonostante la lungimiranza ed il fascino di tale ipotesi, al giorno d'oggi esistono evidenze veramente limitate in suo favore ed una recentissima (2022) review di Wiggers et al. ne traccia egregiamente la storia nonché il suo attuale finale². Nel 2017 Amin et al. hanno eseguito uno studio di risonanza con mezzo di contrasto (gadolinio) in 19 pazienti con emicrania senza aura, andando a studiarli sia nella fase interictale che durante un attacco spontaneo. Per questo studio è stato utilizzato un protocollo specifico volto ad indagare le interruzioni della barriera emato-encefalica, il dynamic contrast-enhanced (DCE). Da questo studio è stato evidenziato come non esistesse alcun cambiamento nella permeabilità della BEE tra l'attacco ed i giorni liberi da attacco e tra il lato sede del dolore ed il lato non doloroso³. Mediante lo stesso protocollo di acquisizione immagini (RM-DCE), sempre nel 2017, Hougaard et al. hanno analizzato 19 pazienti con emicrania, questa volta affetti da aura, sia durante che nel periodo libero da attacco. Anche in quest'ultimo studio non sono emerse alterazioni di permeabilità della BEE⁴. Queste evidenze sono state confermate successivamente nel 2019 da Kim et al. andando a studiare, ancora una volta con protocollo RM-DCE, 35 pazienti fuori dall'attacco emicranico (di cui 21 emicranici con aura e 14 senza aura) mettendoli a confronto con un gruppo di 21 volontari sani. Anche loro non hanno trovato differenze di permeabilità della BEE tra i due sottogruppi di pazienti emicranici e tra i pazienti emicranici ed i volontari sani⁵. Negli anni la permeabilità della BEE è stata inoltre indagata con PET-TC, metodica con risoluzione spaziale inferiore rispetto alla risonanza utilizzata negli studi precedenti, durante attacchi di emicrania provocati me-

diate infusione di gliceril trinitrato (GTN), un potente vasodilatatore. In questo caso è stata testata la permeabilità della BEE andando ad utilizzare la diidroergotamina radiomarcata (¹¹C-DHE). Per l'ennesima volta la conclusione è stata la medesima, non evidenza del passaggio del radiofarmaco nel parenchima cerebrale né durante gli attacchi provocati né durante il periodo libero da attacchi. Nel loro insieme questi studi sembrano non portare evidenze in favore di una disfunzione della BEE nel paziente emicranico, barriera che in realtà sembra comportarsi in maniera analoga a quella dei volontari sani. Vanno tuttavia citate alcune minime limitazioni presenti in questi studi, ovvero non è possibile escludere completamente alterazioni precoci e transitorie; infatti, riportiamo come nei lavori sia di Amin che di Hougaard il tempo mediano di registrazione dall'esordio dell'attacco sia stato di 6,5 ore per i pazienti senza aura e di 7,5 ore per i pazienti con aura. A confutare ulteriormente la teoria dell'alterazione della BEE si sono inoltre aggiunti studi di carattere biologico volti a studiare l'attività delle metalloproteinasi della matrice (MMPs). Alcuni membri di questa famiglia, in particolare la MMP-9⁶, sembrerebbero biologicamente implicati nella rottura della BEE nel modello animale⁷, tuttavia studi che ne hanno analizzato i valori plasmatici in soggetti umani hanno portato a risultati contrastanti⁸⁻¹¹, non consentendo quindi di poter trarre una conclusione valida basata sul dosaggio di questi biomarcatori. A questo si aggiungono diverse limitazioni all'utilizzo delle MMPs come marker di alterazione di barriera: vengono prodotte sia all'interno che all'esterno del sistema nervoso centrale; elevati livelli si sono ritrovati anche in modelli animali di epilessia in cui non sono state evidenziate alterazioni della BEE; livelli aumentati di MMP-9 sono stati rilevati inoltre in condizioni come la fibrillazione atriale e l'artrite reumatoide, entrambe condizioni in cui un'alterazione della BEE sembra essere improbabile. Con l'avvento delle nuove terapie target contro il signaling del CGRP (gepanti e anticorpi monoclonali contro la molecola o contro il recettore del CGRP), si è nuovamente aperto il dibattito andando questa volta a focalizzarsi sulla capacità di questi farmaci di attraversare la BEE e di agire direttamente a livello del sistema nervoso centrale. È doveroso considerare come non solo il recettore del CGRP sia ampiamente espresso a livello delle terminazioni periferiche del sistema trigemino vascolare, ma come sia espresso anche in diverse aree nel sistema nervoso centrale^{12,13}, quali ad esempio nucleo spinale del trigemino¹⁴, il talamo e l'ipotalamo¹⁵. Studi PET sull'uomo suggerisco-

no un sito d'azione periferico sia per Telcagepant¹⁶, un antagonista selettivo del CGRP, che per il Fremanezumab¹⁷, un anticorpo monoclonale contro il CGRP. Sembra quindi evidente come queste terapie non passino la BEE, e questo in realtà è anche un effetto voluto durante lo studio di questi farmaci in modo da non causare effetti collaterali nel sistema nervoso centrale tali da limitarne l'aderenza terapeutica. Inoltre, è stato visto come il passaggio non è necessario per indurre il loro effetto clinico. In conclusione, l'insieme dei dati sopra esaminati ci porta a chiudere, almeno per il momento, la porta all'affascinante connubio tra interruzione della barriera ematoencefalica e manifestazione dolorosa dell'emicrania. Studi futuri saranno comunque necessari per chiudere l'ultimo spiraglio, ovvero la possibilità di alterazioni precoci e transitorie della BEE durante l'attacco.

Bibliografia

1. Harper AM, McCulloch J, Mackenzie ET, Pickard JD. MIGRAINE AND THE BLOOD-BRAIN BARRIER. *Lancet*. 1977;309(8020):1034-1036. doi:10.1016/S0140-6736(77)91262-4
2. Wiggers A, Ashina H, Hadjikhani N, et al. Brain barriers and their potential role in migraine pathophysiology. *J Headache Pain*. 2022;23(1):16. doi:10.1186/s10194-021-01365-w
3. Amin FM, Hougaard A, Cramer SP, et al. Intact blood-brain barrier during spontaneous attacks of migraine without aura: a 3T DCE-MRI study. *Eur J Neurol*. 2017;24(9):1116-1124. doi:10.1111/ene.13341
4. Hougaard A, Amin FM, Christensen CE, et al. Increased brainstem perfusion, but no blood-brain barrier disruption, during attacks of migraine with aura. *Brain*. 2017;140(6):1633-1642. doi:10.1093/brain/awx089
5. Kim YS, Kim M, Choi SH, et al. Altered Vascular Permeability in Migraine-associated Brain Regions: Evaluation with Dynamic Contrast-enhanced MRI. *Radiology*. 2019;292(3):713-720. doi:10.1148/radiol.2019182566
6. Rosenberg GA, Cunningham LA, Wallace J, et al. Immunohistochemistry of matrix metalloproteinases in reperfusion injury to rat brain: activation of MMP-9 linked to stromelysin-1 and microglia in cell cultures. *Brain Res*. 2001;893(1):104-112. doi:https://doi.org/10.1016/S0006-8993(00)03294-7
7. Gursoy-Ozdemir Y, Qiu J, Matsuoka N, et al. Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. *J Clin Invest*. 2004;113(10):1447-1455. doi:10.1172/JCI21227
8. Leira R, Sobrino T, Rodríguez-Yáñez M, Blanco M, Arias S, Castillo J. Mmp-9 immunoreactivity in acute migraine. *Headache*. 2007;47(5):698-702. doi:10.1111/j.1526-4610.2006.00641.x
9. Imamura K, Takeshima T, Fusayasu E, Nakashima K. Increased plasma matrix metalloproteinase-9 levels in migraineurs. *Headache*. 2008;48(1):135-139. doi:10.1111/j.1526-4610.2007.00958.x
10. Martins-Oliveira A, Speciali JG, Dach F, et al. Different circulating metalloproteinases profiles in women with migraine with and without aura. *Clin Chim Acta*. 2009;408(1):60-64. doi:https://doi.org/10.1016/j.cca.2009.07.008
11. Ashina M, Tvedskov JF, Lipka K, Bilello J, Penkowa M, Olesen J. Matrix metalloproteinases during and outside of migraine attacks without aura. *Cephalalgia*. 2010;30(3):303-310. doi:10.1111/j.1468-2982.2009.01954.x
12. Edvinsson JCA, Warfvinge K, Krause DN, et al. C-fibers may modulate adjacent Aδ-fibers through axon-axon CGRP signaling at nodes of Ranvier in the trigeminal system. *J Headache Pain*. 2019;20(1):105. doi:10.1186/s10194-019-1055-3
13. Oliver KR, Wainwright A, Edvinsson L, Pickard JD, Hill RG. Immunohistochemical Localization of Calcitonin Receptor-Like Receptor and Receptor Activity-Modifying Proteins in the Human Cerebral Vasculature. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2002;22(5):620-629. doi:10.1097/00004647-200205000-00014

FENOMENO DELLA "VISUAL SNOW" STORIA DI UN CASO CLINICO SINTOMATICO

Teresa Catarci

Neurologo, Specialista Territoriale Regione Lazio - ASSLL Roma 1, 2, 4

Nel Febbraio del 2017 si presentò al nostro ambulatorio cefalee un paziente di 74 anni, inviato con diagnosi di ischemia cerebrale dal proprio medico curante. Dalla relazione di dimissione del paziente, emergeva che l'anno precedente aveva ricevuto in Pronto Soccorso una diagnosi di aura visiva prolungata, era stato successivamente ammesso in reparto di neurologia e dimesso con diagnosi di "stroke emicranico".

I sintomi riferiti dal paziente presentavano però degli aspetti di atipia: non aveva mai avuto in passato crisi emicraniche sia con che senza aura, i sintomi visivi persistevano dopo un anno dallo stroke ed erano localizzati nell'area di non visione (una quadrantopsia superiore sinistra). Nell'approfondire l'anamnesi relativa ai sintomi visivi, apparivano caratteristiche inusuali per un'aura emicranica: quadratini di visione offuscata a tipo canale TV non sintonizzato e macchie sparse in movimento. Sorprendentemente il paziente riferiva che quegli stessi sintomi lo avevano accompagnato dall'età di 30 anni, ai quali però non aveva dato importanza visto che erano di breve durata (circa 5 minuti) anche se interessavano il suo intero campo visivo. Quando invece si svegliò una mattina accusandoli in modo persistente e localizzati nel campo visivo superiore sinistro, si recò dopo alcune ore al Pronto Soccorso e da lì prontamente trasferito preso il reparto di Neurologia per supposti sintomi di aura visiva persistente. Un esame di Risonanza Magnetica (RM) e angio-RM rivelò un infarto acuto nel territorio della arteria cerebrale posteriore, ramo occipitale mediale di destra. Fu quindi dimesso con diagnosi di stroke emicranico e con il consiglio di assumere terapia antiaggregante con clopidogrel. Qualche settimana dopo fu scoperta una fibrillazione atriale e iniziata terapia anticoagulante orale con rivaroxaban.

Al tempo il fenomeno della "visual snow" (VS) non era molto noto. Personalmente ne ero venuta a conoscenza l'anno precedente al convegno della European Headache Federation (EHF) a Glasgow, dove erano stati esposti numerosi poster sull'argomento, tra l'altro già noto dal 2014 dopo il famoso articolo di Peter Goadsby e il suo gruppo, pubblicato su "Brain", dal titolo "Neve visiva – un disturbo distinto dalla emicrania con aura persistente" [1]. Come è noto, si tratta di un disturbo visivo neurologico idiopatico e disabilitante che normalmente occupa tutto il campo visivo in modo persistente, caratterizzato da piccoli puntini in movimento, che ricordano un canale TV mal sintonizzato. Si associa ad altri sintomi quali ad esempio la palinopsia (persistenza della visione dopo rimozione dell'immagine che l'ha stimolata), nictalopia (difficoltà nella visione notturna) e acufeni.

La neve visiva idiopatica è stata riportata nel 3,7% della popolazione generale [2] e non risponde alla maggior parte dei tentativi con farmaci antiemcranici o antiepilettici e all'integrazione con magnesio, mentre sembrano essere promettenti espedienti quali indossare lenti colorate o fissare uno schermo "depixelato" in bianco e nero [3].

Al tempo della prima visita non erano stati ancora descritti casi di VS sintomatici e il caso sollevava una serie di quesiti: se la neve visiva è un fenomeno distinto dall'aura emicranica, come è possibile che si manifesti come sintomo di stroke proprio come accade nell'emicrania con aura? Cosa succede nel cervello dei pazienti con neve visiva secondaria? Come può un fenomeno associato a iper-afflusso cerebellare alla PET [4] generare uno stroke? Potrebbe il fenomeno essere assimilato alla sindrome di Charles Bonnet in cui le allucinazioni visive si presentano per deficit dei circuiti inibitori?

L'osservazione successiva del paziente e il confronto con altri colleghi portava ad una spiegazione di tipo "release" post-ischemico contrariamente a quanto riportato negli studi PET dove veniva riscontrata una iperperfusione. Pertanto era possibile che la lesione occipitale avesse colpito circuiti sia eccitatori che inibitori con il risultato di un fenomeno VS persistente e quadrantopsia omonima superiore controlaterali. Inoltre, lo stesso meccanismo potrebbe essere ipotizzato per lo stroke emicranico in cui la Spreading Depression (SD) e il suo correlato clinico dell'aura risulterebbe come causa dello stroke. Pertanto era stato programmato un tentativo con farmaci anti-comiziali per capire ex juvantibus se il supposto sbilanciamento dei circuiti inibitori eccitatori sarebbe potuto essere reversibile. Tale tentativo però non fu mai effettuato: il paziente tornò a controllo verso la fine del 2017 e il fenomeno della VS era svanito, residuava solo il deficit visivo quadrantopico superiore sinistro. In effetti il paziente aveva avuto, poche settimane prima, una diplopia transitoria diagnosticata al PS come attacco ischemico transitorio (TIA) ed era stato dimesso con il consiglio di aggiungere folati in terapia.

Due anni dopo, nel febbraio 2020, venivano descritti su "Neurology" 1100 casi di VS con varie comorbidità e un editoriale sottolineava che era tempo per i neurologi di "vedere" la neve visiva [5]. Inoltre, era stato evidenziato un aumentato metabolismo nel giro linguale destro all'esame PET nei pazienti con VS idiopatica, area irrorata per l'appunto dal ramo occipitale mediale dell'arteria cerebrale posteriore [6].

Il caso clinico è stato quindi pubblicato su Cephalgia [7] con le seguenti considerazioni fisiopatologiche:

1. La continua percezione della VS nel campo visivo superiore sinistro del paziente, in seguito all'occlusione del ramo occipitale mediale della arteria cerebrale posteriore di destra, poteva essere causata da una attivazione anomala del giro linguale controlaterale. Tale iperattività sarebbe poi regredita dopo due anni dall'evento, probabilmente per un riarrangiamento dei circuiti visivi.
2. Si può supporre che l'evenienza di un evento ischemico occipitale in pazienti predisposti, possa comportare una disfunzione permanente di ciò che si era in precedenza manifestato come un temporaneo sbilanciamento dei circuiti visivi inibitori.
3. Nonostante l'aura emicranica, al contrario del

fenomeno VS, sia associata a ipoperfusione e ipometabolismo agli esami SPECT e PET, e sia considerata un fenomeno distinto dalla VS, tuttavia in ugual misura i pazienti con emicrania con aura potrebbero essere più suscettibili a sviluppare sintomi visivi nel corso di un evento ischemico occipitale. Pertanto, la maggior parte delle auro emicraniche in corso di stroke potrebbero rappresentarne il sintomo e non la causa.

Nel febbraio 2022 appariva un secondo caso di VS sintomatica su *Frontiers of Neurology* dove veniva evidenziato come, anche in questo caso, la disfunzione cerebellare evidenziata nei soggetti sani con VS, costituisce una maggior vulnerabilità se gli stessi sono poi colpiti da ischemia [8]

CONSIDERAZIONI FINALI

Il caso clinico di VS sintomatica, descritto da noi in letteratura per la prima volta, possiede due implicazioni cliniche importanti: 1) benché il fenomeno della VS sia da considerarsi un'entità distinta dall'aura emicranica, occasionalmente può anch'esso essere associato ad uno stroke nel territorio occipitale; 2) il cosiddetto infarto emicranico, che riconosce l'aura emicranica come evento scatenante, potrebbe essere un evento ancora più raro di quanto ritenuto sinora.

Il caso clinico descritto è apparso alla nostra prima osservazione nel febbraio 2017, la sua pubblicazione è avvenuta nel gennaio 2021. Il tempo trascorso - 4 anni - rende sicuramente ragione della complessità di un argomento che solo negli ultimi tempi è stato maggiormente chiarito.

Bibliografia

1. Schankin CJ, Maniyar FH, Digre KB, Goadsby PJ. 'Visual snow' – a disorder distinct from persistent migraine aura. *Brain*. (2014) 137:1419–28. doi: 10.1093/brain/awu050
2. Kondziella D, Olsen MH, Dreier JP. Prevalence of visual snow syndrome in the UK. *Eur J Neurol*. (2020) 27:764–72. doi: 10.1111/ene.14150
3. <https://www.youtube.com/watch?v=VicFqahFR9I>
4. Puledda F, Bruchhage M, O'Daly O, Ffytche D, Williams SCR, Goadsby PJ. Occipital cortex and cerebellum gray matter changes in visual snow syndrome. *Neurology*. (2020) 95:e1792–9. doi: 10.1212/WNL.000000000001053017
5. Puledda F, Schankin C, Goadsby PJ. Visual snow syndrome. A clinical and phenotypical description of 1,100 cases. *Neurology*. (2020) 94:e564–74. doi: 10.1212/WNL.0000000000008909
6. Puledda F, Ffytche D, Lythgoe DJ, O'Daly O, Schankin C, Williams SCR, et al. Insular and occipital changes in visual snow syndrome: a BOLD fMRI and MRS study. *Ann Clin Trans Neurol*. (2020) 7:296–306. doi: 10.1002/acn3.50986
7. Catarci T. Occipital ischaemic stroke after visual snow phenomenon - a case report. *Cephalgia*. (2021) 41:871–4. doi: 10.1177/0333102420985444
8. Puledda F, Villar-Martínez MD and Goadsby PJ. Case Report: Transformation of Visual Snow Syndrome From Episodic to Chronic Associated With Acute Cerebellar Infarct. *Front. Neurol*. 13:811490. doi: 10.3389/fneur.2022.811490

SYMPOSIUM "HEADACHE & CGRP" – FIRENZE, 13-14 MAGGIO 2022

UN DETTAGLIATO REPORT SULLA SECONDA EDIZIONE

Marco Trucco

Libero professionista - Già Responsabile Centro Cefalee, S. C. Neurologia – Ospedale S. Corona, Pietra Ligure (SV) – Segretario della Sezione Interregionale Nord-Ovest SISC

La seconda Edizione dell'apprezzato Congresso "Headache & CGRP" si è tenuta a Firenze, sotto l'egida della Società Italiana per lo Studio delle Cefalee, nei giorni 13-14 maggio 2022. Dopo più di due anni, è stato possibile partecipare nuovamente ad un Convegno nazionale in presenza. L'incontro, organizzato dal Centro Cefalee di Firenze, è stato presieduto dal Presidente SISC Paolo Calabresi (Roma), dal Past-President SISC Pierangelo Geppetti (Firenze) e dal Past-President SIN Gioacchino Tedeschi (Napoli). Il Razionale del Congresso verteva sull'accertato ruolo primario del neuropeptide CGRP, prodotto e liberato dai terminali centrali e periferici dei nocicettori trigeminali, nella genesi del dolore emicranico e della cefalea a grappolo, e sull'impiego terapeutico di molecole bloccanti l'azione del CGRP (gepanti e anticorpi monoclonali - mAbs), con particolare attenzione alle esperienze nella real-life e agli aspetti normativi nazionali e internazionali anche dal punto di vista farmaco-economico.

Il Convegno è stato introdotto dai Presidenti che hanno sottolineato le attività e le iniziative della SISC in ambito nazionale e regionale, di sostegno ai giovani ricercatori (che hanno trovato ampio spazio nell'ambito del presente Congresso), di promozione della didattica in particolare tramite la Scuola Superiore delle Cefalee, la collaborazione tra SISC e SIN, la creazione del Gruppo di Studio Donne e Dolore, l'attenzione all'emicrania e Cefalea da uso eccessivo di farmaci (MOH) come malattie sociali.

La prima Sessione è stata dedicata ai meccanismi cellulari e molecolari alla base del ruolo del CGRP nel dolore emicranico.

Il primo intervento è stato tenuto da Raffaele Ornello (AQ), che ha trattato le differenze di genere nella risposta agli mAbs anti-CGRP. Partendo dall'osservazione che l'iperestrogenismo in animali da esperimento porterebbe ad iperespressione del CGRP e che nella donna il noto incremento delle crisi in fase perimenzstruale sarebbe dovuto ad incremento del CGRP in tale fase, il relatore ha presentato un recente studio condotto con impiego di erenumab per tre mesi, che evidenzia pari efficacia del farmaco su pazienti di entrambi i sessi. Da rilevare che i pazienti trattati con erenumab presentano un'ancora più marcata prevalenza femminile rispetto alla popolazione emicranica di base, osservazione che conduce ad ipotizzare che nei pazienti maschi gravi l'inibizione del CGRP da parte degli ormoni maschili sia meno efficace, ma senza alcuna conferma. Valentina Favoni (BO) ha poi esposto vari lavori sul trattamento con mAbs della MOH. Tutti i composti (compreso eptinezumab) sono efficaci nel trattamento di questa difficile forma di cefalea, fino dal primo mese di terapia, con risultati ad andamento migliorativo nel tempo. La Collega riferisce che dalle osservazioni su erenumab e galcanezumab non emergerebbero differenze tra pazienti sottoposti o meno a preliminar disassuefazione dai farmaci d'abuso. I predittori di scarsa efficacia o ricadute sarebbero la gravità iniziale e la presenza di stato ansioso e allodinia cutanea. Anche in questi casi si ipotizza una iperespressione del CGRP, che renderebbe ragione dell'efficacia del trattamento mirato sul polipeptide (o sul suo recettore).

Nel successivo intervento, Francesco De Logu (FI) ha presentato un lavoro, recentemente comparso su Nature Communications, in cui, partendo dall'osservazione che gli mAbs non possono at-

traversare la barriera emato-encefalica per le loro cospicue dimensioni ed avrebbero pertanto un effetto soprattutto periferico, si ricercava a tale livello una cellula che potesse rappresentare un target per il CGRP, individuata nella cellula di Schwann.

Questa cellula ha un ruolo accertato nella genesi del dolore neuropatico (es. negli esperimenti sulla legatura del n. sciatico). I ricercatori fiorentini, in collaborazione con Colleghi australiani e new-yorkesi, hanno approfondito nell'animale da esperimento (topo) gli effetti della capsicina, che libera CGRP dai terminali sensitivi trigeminali. Il neuropeptide stimola i recettori CLR/RAMP1 presenti sulle cellule di Schwann delle fibre mielinizzate adiacenti, in cui si verifica una serie di attivazioni intracellulari che portano infine alla liberazione di derivati dell'ossido nitrico (NO) che scatenano allodinia periorbitale, considerata un analogo del dolore emicranico. Un aspetto importante di tali osservazioni è che i recettori del CGRP possono internalizzarsi in organuli intracitoplasmatici, gli endosomi; i segnali provenienti dai recettori endosomiali risultano molto più efficaci e duraturi rispetto a quelli provenienti dai recettori di membrana per la produzione di NO e quindi per la genesi dell'allodinia periorbitale. Il relatore ha ipotizzato un possibile utilizzo di antagonisti del NO nel dolore neuropatico e, rispondendo ad una domanda, ha precisato che da recenti esperimenti il CGRP non risulterebbe espresso negli oligodendrociti.

Francesco De Cesaris (FI) ha poi presentato una Lecture sponsorizzata riguardante gli effetti della sospensione degli mAbs dopo 1 anno di terapia, prevista dall'attuale normativa sul Piano Terapeutico. Dalle osservazioni presentate, incluso uno studio tedesco focalizzato sulla qualità di vita (QoL), risulta che la frequenza delle crisi rimane stazionaria nella maggior parte dei casi nel corso del primo mese di sospensione, mentre tende a risalire al secondo e terzo mese (parallelamente al peggioramento della QoL) e che i predittori di rapido peggioramento sono un elevato Body Mass Index, l'emicrania con aura (MA) e l'emicrania cronica (CM), specie se con MOH, in cui si verificherebbe una ripresa dell'assunzione di farmaci sintomatici. Alla ripresa del trattamento si verifica un nuovo miglioramento delle crisi, fino al livello dell'ultimo mese di terapia. Tali farmaci non dovrebbero essere pertanto considerati come Disease-Modifying.

Nella Seconda Sessione, dedicata ai predittori della risposta agli inibitori del CGRP, Carlo Baraldi (BO) ha trattato dei predittori di trattamento prolungato con mAbs, individuandoli nella presenza di MOH, elevata frequenza delle crisi, elevato punteggio alla scala MIDAS e incremento della Pain Catastrophizing Scale (scala che misura l'atteggiamento del paziente tendente ad affrontare il dolore con particolare ansia e negatività). Anche altri recenti lavori individuano tra i pazienti non-responders quelli affetti da forme severe di emicrania con o senza MOH, gravi disturbi d'ansia quali il Disturbo Ossessivo-Compulsivo (DOC), il Disturbo Post-Traumatico da Stress (PTS) e i Disturbi di Personalità del Cluster C (Disturbo di Personalità Evitante, Dipendente e Ossessivo-Compulsivo); sostanzialmente la gravità dell'emicrania e la presenza di comorbilità psichiatrica. Non vengono escluse varianti genetiche condizionanti la prognosi in tali casi.

Luigi Iannone (FI) ha ripreso l'argomento concen-

trando l'attenzione sulla discontinuazione o meno del trattamento con mAbs. Come sappiamo attualmente è obbligatorio un mese di sospensione della terapia per le prescrizioni mediante Piano Terapeutico. Abbiamo visto che la frequenza delle crisi tende ad incrementare durante il secondo mese di sospensione in confronto al primo mese (andamento presente in parte anche con le terapie tradizionali, come il topiramato). Peraltro da studi di lungo termine (5 anni di terapia) emergono progressivo miglioramento dell'efficacia e ottima tollerabilità degli mAbs. Sarebbe opportuno quindi protrarre la terapia a lungo, ma in considerazione dei costi, dell'assenza di dati su somministrazioni molto protratte (dieci anni e oltre) e dell'osservata ripresa di valida efficacia dei farmaci dopo sospensione in una consistente maggioranza di casi (72.8%), la sospensione può essere opportunamente valutata. Sono stati proposti anche la possibilità di sospensione a 18 mesi di terapia e l'eventuale ripristino di terapia tradizionale.

Roberto De Icco (PV) ha poi trattato dei markers neurofisiologici in grado di evidenziare sensibilizzazione centrale, il processo cellulare associato ad allodinia cutanea che porta all'auto-intrattenimento delle crisi e in ultima analisi alla cronicizzazione dell'emicrania. Tali fenomeni sarebbero caratterizzati da iperespressione del CGRP. Il relatore ha trattato del riflesso di evitamento dell'a. inferiore, la cui soglia risulta ridotta in pazienti con maggiore sensibilizzazione centrale, a loro volta responders all'erenumab per almeno il 50%. Ha presentato inoltre il riflesso RIII da stimolo sul n. surale, che provoca una risposta EMG da sommazione temporale di stimoli. La soglia di questi riflessi aumenta in pz. con MOH dopo trattamento con erenumab a tre mesi, indipendentemente dalla risposta clinica; è stato osservato incremento della soglia anche dopo trattamento di disassuefazione da farmaci.

Successivamente Andrea Marcinnò (TO) ha trattato di biomarcatori neurochimici nell'emicrania, in particolare CGRP, PACAP e orexina A. Il CGRP e il PACAP risultano incrementati in pazienti responders alla tossina botulinica. Il CGRP è in grado di provocare una crisi emicranica. Mancano dati significativi e coerenti su tali markers, al basale come predittori di risposta clinica e dopo terapia (studi in corso).

Alla ripresa dei lavori dopo il lunch Paola Sarchielli (PG) ha tenuto una Lecture su Emicrania e Depressione. Dopo alcuni dati epidemiologici la relatrice ha ricordato la frequente comorbilità bidirezionale tra emicrania e disturbo depressivo (maggiore e minore), spesso su base familiare, nonché con ansia, insonnia e disturbi di personalità di tipo depressivo, introversione, nevroticismo, allodinia cutanea e alessitimia (difficoltà ad esprimere i propri sentimenti ed emozioni). Aspetti depressivo-ansiosi rappresentano fattori di rischio per cronicizzazione dell'emicrania, comportano incremento della frequenza e intensità delle crisi, peggioramento della QoL, minore efficacia delle terapie, impatto sociale e lavorativo. Sia nell'emicrania che nella depressione sono presenti alterazioni dei sistemi monoaminergici, degli ormoni dello stress, del microbiota, nonché della connettività funzionale cerebrale. Solo pochi farmaci hanno un'azione comune accertata su emicrania e depressione, tra cui amitriptilina e venlafaxina, e più recentemente vortioxetina; nell'emicrania cronica in comorbilità con depres-

sione è stata inoltre testata la tossina botulinica con risultati soddisfacenti. Gli mAbs non risultano avere un'efficacia diretta sui sintomi depressivi.

La Terza Sessione, dedicata alle nuove terapie, è stata aperta da Ilenia Corbelli (PG) che ha trattato delle analogie e differenze tra ditani e triptani. La classe farmacologica dei ditani, rappresentata fondamentalmente dal lasmiditan, è caratterizzata dal passaggio della Barriera Emato-Encefalica (BEE) dovuta a lipofilia e dall'azione agonista sul recettore serotoninergico 5HT_{1F}, presente a livello cerebellare, del nucleo trigeminale, del tronco encefalico e della corteccia cerebrale, ma non dei vasi sanguigni. Gli studi finora condotti, dai suggestivi nomi SAMURAI, SPARTAN e GLADIATOR, hanno evidenziato una valida efficacia del lasmiditan ai dosaggi 50-100-200 mg per os su singoli attacchi emicranici, ma solo sul dolore (non sui fenomeni autonomici associati). Il farmaco ha però provocato effetti collaterali quali marcata bradicardia se associato al propranololo e in alcuni casi nausea, vertigini soggettive, sonnolenza, faticabilità, che hanno escluso la guida di veicoli per 8 ore dalla somministrazione. Non sono ancora disponibili studi comparativi tra triptani e ditani.

Cherubino Di Lorenzo (LT) ha poi esposto l'azione dei gepanti, classe di farmaci caratterizzata dall'azione antagonista sui recettori del CGRP. Sono molecole di piccole dimensioni che possono superare la BEE ed agire a livello delle arterie intracraniche, sul nucleo trigeminale e sul ganglio trigeminale. La ricerca si è inizialmente interessata della prima generazione di gepanti (olcegepant e telcagepant), efficaci sul singolo attacco ma abbandonati per tossicità epatica. I gepanti della seconda generazione (rimegepant, ubrogepant e atogepant) hanno confermato una valida e rapida efficacia sul singolo attacco a fronte di un'elevata tollerabilità (unica controindicazione: fasi successive ad ictus cerebri o infarto miocardico) e scarsa tendenza a provocare *overuse*. Il rimegepant e l'atogepant possono essere altresì utilizzati per la profilassi. Un grave problema è peraltro rappresentato dal costo elevato (si parla di 100 \$ a cp.), che ne rende assai problematico l'impiego.

Il successivo intervento, di Marianna Larocca (BA) ha trattato dell'azione degli inibitori del CGRP sui potenziali evocati visivi pattern reversal e su ossiemoglobina e deossiemoglobina in pazienti emicranici episodici e cronici. In sintesi, tali studi hanno evidenziato normalizzazione dell'iperattività corticale, evidenziata nelle due modalità, dopo 3 mesi di trattamento con galcanezumab, senza correlazione con l'efficacia clinica e senza significative differenze tra forme episodiche e croniche.

L'ultima relazione della III^a Sessione (Paolo Alonge, PA) ha trattato dell'effetto degli mAbs sull'eccitabilità corticale in pazienti emicranici, misurata mediante la somministrazione di flash luminosi associati a stimoli acustici. Se la frequenza di questi ultimi viene incrementata, si ha l'illusoria percezione di un maggior numero di flash luminosi, con effetto opposto in pazienti emicranici, caratterizzati da ipereccitabilità corticale (incrementata soprattutto nei cronici e nei pazienti con MOH). Tale fenomeno veniva riportato quasi a livello del gruppo di controllo dopo trattamento con mAbs.

La seconda Lecture sponsorizzata, tenuta da Simona Guerzoni (MO) ha trattato delle due possibili modalità di somministrazione del fremanezumab, 225 mg mensili o 675 mg (tre fiale in somministrazione contemporanea) a frequenza trimestrale. Sono stati presentati i più recenti studi sul farmaco (HALO, su 12 mesi di trattamento; FOCUS, su pazienti con 2-4 fallimenti di profilassi tradizionali; FRIEND, italiano, in real-life). In tutti questi studi l'efficacia della somministrazione mensile e trimestrale si è rivelata assolutamente sovrapponibile. Da notare che gli

studi in real-life in molti casi hanno evidenziato risultati anche migliori degli studi registrativi. Non è stato evidenziato il fenomeno del wearing-off (calo di efficacia nei giorni immediatamente precedenti ad una somministrazione), neanche in caso di somministrazione trimestrale.

Nell'ultima Lecture sponsorizzata Antonio Russo (NA) ha relazionato sull'efficacia dell'erenumab sia in studi registrativi che in real-life, rivelatasi eccellente su tutti gli aspetti della sintomatologia emicranica (frequenza, intensità e durata degli attacchi, uso di farmaci sintomatici), anche in pazienti complessi (MOH, MA, multipli fallimenti terapeutici, emicrania catameniale, pazienti con allodinia cutanea). L'efficacia risulta in genere rapida (ma in alcuni casi dal II°-III° mese di somministrazione) e tende a stabilizzarsi o a migliorare col tempo. La sicurezza e la tollerabilità appaiono dimostrate (anche per somministrazioni prolungate, fino a cinque anni). Descritta in alcuni casi stipsi, che tende a ridursi nel corso della terapia. In casi di MOH non sembra indispensabile per l'efficacia clinica un preventivo trattamento di disassuefazione da farmaci. Anche da queste osservazioni risultano tra i fattori predittivi di ridotta efficacia una comorbilità psichiatrica significativa o tratti Alessitimici, l'elevata frequenza delle crisi, un'importante *overuse* di farmaci sintomatici e ripetuti fallimenti di profilassi tradizionali. È stato osservato in alcuni casi il fenomeno del wearing-off. L'erenumab può stimolare la sintesi di anticorpi leganti ma non neutralizzanti il farmaco. Possibile l'associazione con tossina botulinica. La contemporanea somministrazione di gepanti (entrambi attivi sul recettore del CGRP), apparentemente inadeguata, non pare abbia dato luogo ad effetti collaterali.

La seconda giornata del Congresso è stata introdotta da una Sessione di Comunicazioni orali tra cui segnalò quella di Matilde Marini (FI), che ha presentato studi su modelli murini di emicrania e di endometriosi, in cui il recettore TRPA1 (sensibile a sostanze causanti stress ossidativo) è responsabile della sensazione dolorosa simil-emicranica valutata come allodinia periorbitaria e addominale. Tali fenomeni sono inibiti da acido α -lipoico (ad azione antiossidante) e olcegepant (antagonista recettoriale del CGRP).

La Quarta Sessione, dedicata ai dati sull'impiego degli mAbs nelle esperienze di Real Life, è stata aperta da Marcello Silvestro (NA) che ha esposto le correlazioni tra CGRP ed emicrania mestruale pura e correlata alle mestruazioni (con attacchi sia in fase perimestruale che al di fuori del periodo mestruale). Come è noto, gli attacchi emicranici in fase perimestruale sono maggiormente disabilitanti (di lunga durata, meno sensibili alle terapie sintomatiche, tendenti a recidivare) e sono facilitati dal brusco calo degli ormoni estrogeni in tarda fase luteale/premestruale. Risulta che le alte concentrazioni degli estrogeni rappresentino un fattore di inibizione del CGRP mentre il loro calo incrementa la funzione prostaglandinica, a sua volta attivante i neuropeptidi pro-algogeni. La terapia può avvalersi, oltre che della somministrazione continuativa di preparati estrogenici, anche di mAbs; a tal proposito è stato presentato uno studio in cui 40 pazienti affette da emicrania correlata alle mestruazioni venivano trattate per sei mesi con i tre mAbs di uso corrente, ottenendo significativi risultati sia sulla frequenza che sulla durata e intensità delle crisi perimestruali, nonché migliore risposta ai farmaci sintomatici. In fase di sospensione della profilassi, gli attacchi perimestruali erano i primi a recidivare.

Massimiliano Valeriani (Roma) ha presentato alcuni dati preliminari sull'uso dei farmaci anti-CGRP nella popolazione pediatrica. Dopo aver ricordato le difficoltà alle sperimentazioni dei farmaci di profilassi antiemicranica nei pazienti in età evolutiva, dovute

all'elevato effetto placebo, il relatore ha citato uno studio sulla tossina botulinica risultata inefficace, ma basato unicamente su un'osservazione a 12 settimane, quando il Botox notoriamente può non aver ancora sviluppato pienamente la sua azione. Ha poi presentato uno studio in corso su erenumab nell'emicrania cronica, con risultati promettenti ma con un numero di pazienti arruolati (di età 15-17 anni) ancora troppo limitato per trarre conclusioni. La relazione di Giulia Hyeraci (FI) non è stata presentata. Silvia Benemei (FI) ha poi discusso dell'uso degli mAbs nella cefalea a grappolo (CG). Dopo aver ribadito il ruolo decisivo del CGRP anche nella patogenesi della CG, ha presentato alcuni studi che evidenziano l'efficacia soprattutto del galcanezumab nella CG episodica (meno sulla cronica), mentre sono in corso due studi sull'eptinezumab, caratterizzato dalla via di somministrazione e. v., sempre sulla CG episodica. Da osservazioni aneddotiche emerge inoltre l'efficacia dell'erenumab e del galcanezumab sui pazienti con comorbilità emicrania cronica/CG.

La Quinta Sessione è stata iniziata da Gianluca Coppola (LT), che ha esposto le norme europee e internazionali per la prescrizione degli mAbs. Il relatore ha ricordato il prezzo al pubblico in genere elevato di tali farmaci, con alcune differenze (ad es., nel Regno Unito relativamente inferiore) ed ha presentato un'ampia carrellata delle regole prescrittive in vari Stati europei (Danimarca, Belgio, Portogallo, Germania, Spagna, Regno Unito) ed extraeuropei (Corea del Sud, Stati Uniti). Questi due ultimi Stati prevedono il rimborso unicamente tramite assicurazione privata. Un'altra particolarità della prescrizione nel Regno Unito è che la stessa può essere effettuata anche da infermieri "esperti in cefalee". Anche il periodo di sospensione dopo un anno di trattamento varia notevolmente (da non obbligatorio a 3 mesi).

Successivamente Luca Degli Esposti (BO) ha presentato alcuni criteri generali che regolano la spesa sanitaria (possibilità di accesso ai farmaci ridotta dalla limitazione delle risorse; priorità e scelte necessarie a seconda dell'efficacia e delle indicazioni; appropriatezza delle prescrizioni). Ha poi trattato della prescrizione degli anti-CGRP nelle varie regioni italiane (massima in Friuli V. G. e nella provincia autonoma di Trento; minore in Umbria e Molise; ancora incerta l'appropriatezza delle prescrizioni in base alle norme sui piani terapeutici).

Edoardo Mampreso (PD) ha parlato degli ostacoli alla prescrizione degli mAbs. Come sappiamo solo una minoranza di pazienti affetti da emicrania, patologia assai diffusa nella popolazione, ha accesso ad una terapia appropriata. Questo in parte è dovuto ad una sorta di "rassegnazione" da parte dei pazienti, soprattutto di sesso femminile, che ritengono il problema non risolvibile e si adattano a convivere con il disturbo. La SISC ha indetto varie iniziative di divulgazione (Giornata del Mal di Testa; contatti con associazioni di pazienti) per ovviare a questo problema. Esiste anche un grave ritardo nella diagnosi (anche in realtà internazionali) dovuto a ripetuti passaggi del paziente presso varie figure professionali (MMG, Specialista Neurologo, Centro Cefalee); viene inoltre segnalata un'elevata percentuale di abbandoni dopo la presa in carico e una mediamente breve durata della profilassi. Ciò può portare allo sviluppo di emicrania resistente, refrattaria o MOH. Il relatore ha auspicato la compilazione e l'estesa applicazione dei PDTA e l'inserimento di lezioni sulle cefalee nel percorso formativo universitario del medico.

L'ultimo intervento, di Claudio Marinai (FI) ha esposto alcune criticità relative alla prescrizione degli mAbs nella Regione Toscana, trattando in particolare della connessione tra medicina territoriale e Centri Cefalee specialistici.

Il Congresso, di impronta specialistica, ha visto un'ampia partecipazione e discussione degli argomenti trattati. Ha rappresentato un'utile occasione di confronto tra ricercatori e clinici, in un momento in cui stiamo tutti vivendo il passaggio tra l'acquisizione degli studi registrativi e la loro applicazione pratica nella real-life. La sensazione è che questi

farmaci, nella loro somministrazione su larga scala, stiano ampiamente soddisfacendo le attese sia in termini di efficacia che di sicurezza e tollerabilità, mentre vengono effettuate nuove ricerche che confermano in modo sempre più convincente il ruolo del CGRP nella patogenesi dell'emicrania e della cefalea a grappolo, chiariscono ulteriormente

il meccanismo d'azione degli mAbs a livello cellulare/recettoriale e viene sempre più confermato il razionale della loro applicazione clinica, sia nei tempi di prescrizione e sospensione, sia su forme particolari e di difficile gestione come la MOH, l'emicrania perimenzstruale e l'emicrania in età evolutiva.

METTIAMOCI LA FACCIA

UN RESOCONTO SULLA XIV GIORNATA DELLA CEFALIA, 9-15 MAGGIO 2022

Edoardo Mampreso
Gruppo social media SISC

Non è dato sapere se il 2022 sarà l'anno della svolta dell'epoca COVID, ma una cosa è certa: l'impegno dei nostri Centri Cefalee per la cura dei pazienti cefalogici si è sempre progressivamente accresciuto e l'impegno della nostra Società SISC per divulgare la cultura delle cefalee e l'importanza del prendersene cura continua a rinnovarsi.

Ecco allora che per l'edizione 2022 della XIV della Giornata Nazionale del Mal di Testa, la SISC, sempre con la meticolosa regia del Prof. Antonio Russo e in collaborazione con SIN, ha dato un contributo attivo con i suoi esperti "mettendoci la faccia"!

Dal 9 al 15 maggio è stata offerta la possibilità di inviare a SISC e Sin, da parte degli utenti, una domanda riguardante vari argomenti in tema di cefalee, in modalità testo o video. Durante la settimana alcuni esperti SISC hanno risposto a tutte le domande ricevute dagli utenti con un video di breve durata.

Tutti i video sono stati pubblicati sulle pagine Facebook di SIN e SISC. Gli hashtag di riferimento

erano: #giornatadelmalditesta #malditesta #cefalea #emicrania #mettiamocilafaccia

L'entusiasmo dell'iniziativa, fortemente sostenuta dai Presidenti SISC, prof. Paolo Calabresi e SIN, prof. Alfredo Berardelli, ha coinvolto circa 30 specialisti, che hanno risposto in maniera sintetica ma esaustiva ad altrettante domande dei pazienti.

Si è parlato di emicrania, di terapia con tossina botulinica, di alcol e cefalee, di anticorpi monoclonali, di dolore neuropatico, di cefalea di tipo tensivo, di ictus e cefalee, di malattie autoimmuni e cefalea, di ansia e disturbi del sonno, oltre che di altri importanti argomenti. Ma la domanda degli utenti più ricorrente ha riguardato il problema della disabilità indotta dall'emicrania e della ancora attuale mancanza del suo riconoscimento normativo, nonostante l'approvazione della legge 81 del 2020 ("Disposizioni per il riconoscimento della cefalea primaria cronica come malattia sociale"), a testimoniare quanto il riconoscimento della patologia sia ampiamente auspicato e opportuno.

I dati di copertura della pagina Facebook SISC (seguita da circa 2000 persone), con numeri in linea con l'edizione 2021, rilevano circa 5400 contatti, con incrementi vertiginosi: + 162% rispetto ai dati pre "Giornata"; così come le visite alla pagina, che hanno rilevato uno strepitoso + 942%. La proficua conseguenza è stata che un sempre maggior numero di utenti ha cominciato a seguire la pagina (+ 1118% !!!) e pertanto maggiore sarà l'opportunità in futuro di conoscere le nostre iniziative.

Numeri di successo che, assieme a quelli della pagina Facebook SIN, partner dell'iniziativa -2700 visite alla pagina, 19500 interazioni con i post, circa 790000 visualizzazioni - portano a stimare che con tale modalità, sempre disponibile nei contenuti sulla rete, si sia arrivati a circa 1 milione di visualizzazioni! Consapevoli che ogni risposta data ad ogni singolo utente con tale modalità di divulgazione ha potuto moltiplicare contatti, visualizzazioni e quindi informazioni, siamo pronti alla XV edizione nel 2023, sempre al servizio con nuove idee e proposte.

A LECCE UN CONVEGNO SUL DOLORE DI GENERE PER UN SAPERE CONDIVISO

Marina de Tommaso
Responsabile UO Neurofisiologia applicata e Dolore, Università di Bari Aldo Moro

Il 9 aprile nel suggestivo scenario dell'Aula magna del Rettorato dell'Università del Salento a Lecce si è tenuto il primo incontro del gruppo di studio intersocietario "Donne contro il Dolore", promosso dalla nostra Società.

L'incontro si è svolto in modalità mista, in presenza e in remoto, consentendo un'ampia partecipazione e una divulgazione delle tematiche di studio.

Gli interventi dei relatori e delle relatrici hanno aperto la prospettiva, spesso negletta nella pratica clinica quotidiana, delle influenze ormonali e delle relative implicazioni psicologiche e sociali sul dolore cronico e sulla malattia emicranica. Come agisce l'equilibrio degli ormoni sessuali sulla elaborazione del dolore? È possibile modificare il fenotipo clinico doloroso agendo sulle varianti ormonali? Quanto incidono le fluttuazioni cicliche ormonali del sesso femminile sulla malattia emicranica?

E ancora: l'uomo con emicrania cronica presenta

un profilo psicopatologico assimilabile a quello della donna emicranica? Quale è l'influenza genetica sul fenotipo correlato al genere, e quando nell'età evolutiva tali differenze cominciano ad emergere? Quanto l'equilibrio degli ormoni sessuali e i condizionamenti psicosociali collegati al genere incidono sul successo delle terapie preventive, persino su quelle più innovative quali gli anticorpi monoclonali?

Più domande che risposte nei contenuti delle relazioni, tenute peraltro da studiose della fisiologia della nocicezione, come la prof.ssa Aloisi, da neurologi e neurologhe esperti nella diagnosi e terapia dell'emicrania, come le prof.ssa Sacco e Sarchielli, la dr.ssa Grazzi e il prof. Valeriani, solo per citare alcuni degli oratori che hanno animato l'evento scientifico.

La prof.ssa Invitto, psicologa con esperienza specifica in Neuroscienze Cognitive, ha mostrato i risultati

preliminari dello studio multicentrico SISC sulle influenze dello stress correlato al genere nella patologia emicranica, ancora provvisori ma promettenti, in merito a un fenotipo emicranico sostanzialmente omogeneo nei 2 sessi, quasi le influenze ormonali sessuali e psicosociali cooperassero in modo univoco disegnando il profilo di malattia.

La prevalente presenza di relatrici di sesso femminile ha ulteriormente sottolineato il contributo delle donne nella promozione della conoscenza delle tematiche di genere, facilitato dall'empatia e dalla condivisione delle esperienze e in generale il ruolo chiave delle ricercatrici e delle studiose SISC nel panorama scientifico nazionale e internazionale. L'evento si è concluso con la consapevolezza della necessità di proseguire con l'approfondimento condiviso di una tematica promettente, quale quella della influenza di genere, per la gestione ottimale del dolore cronico e della malattia emicranica.

IL DOCTOR SHOPPING

I COSTI DELLA CEFALEA INFANTILE, UN PROBLEMA SOTTOSTIMATO

Marco Carotenuto

Centro Cefalee per l'Età Evolutiva, Cattedra di Neuropsichiatria Infantile, Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli

I saldi sono oramai agli sgoccioli e la sete di shopping sembra essere temporaneamente placata, in attesa dei prossimi arrivi autunno-inverno. Esiste però un tipo di acquirente la cui fame non conosce cambi di stagione, e spesso non conosce tregua: il *doctor shopper*.

Esistono diverse tipologie di *doctor shopper* divise per lo più in base al tipo di branca medica "preferita", ma di sicuro uno di quelli più assidui è il "genitore preoccupato", con riferimento specifico a quel tipo di genitore che non sempre riesce ad essere appagato dalle risposte rassicuranti dei diversi specialisti consultati, che non si ferma di fronte ad un "non è una situazione grave, basterà una semplice terapia". Il *doctor shopper*, infatti, ha bisogno di indagini strumentali, di lunghi processi diagnostici e soprattutto ha la necessità di mettere in dubbio la diagnosi. Per tutte le caratteristiche sopradescritte, è facile pensare come gli shopper più assidui siano i "clienti" delle branche neuropsichiatriche e quale sintomo migliore da proporre se non la cefalea primaria, per la cui diagnosi unico ausilio dei medici sono l'anamnesi, l'esame obiettivo e, soprattutto, il riferito del paziente? La cefalea è un problema molto comune, sebbene ancora sottostimato, soprattutto in età evolutiva. In Italia circa il 12% della popolazione adulta soffre di cefalea con stime intorno al 7% per l'emigrania, 3% per la cefalea tensiva e 1% per le forme secondarie ad altre patologie (emorragie cerebrali, patologie

dentali disordini cranio-mandibolari, patologie ORL, etc.); la probabilità di sviluppare un disturbo cefalalgico si aggira intorno al 39% nel bambino di 6 anni valore che sale al 70% nell'adolescenza; questi dati suggeriscono come i costi diretti della cefalea siano già di per sé considerevoli in età pediatrica, senza tener conto dei costi aggiuntivi legati agli shopper.

Il bambino affetto da cefalea, infatti, non viene portato in prima battuta al centro specializzato, ma spessissimo viene visitato prima dal PdF e, quando i genitori non sono soddisfatti della sua valutazione o del suo atteggiamento di attesa vigile, preferiscono rivolgersi a specialisti a pagamento, convinti di ricevere un parere migliore e prescrizione di indagini per approfondire il sintomo. Successivamente, il bambino giunge a consulto dall'oculista e dall'otorinolaringoiatra che spesso suggerisce un'indagine radiologica (quando non prescritta già dal PdF) come radiografia del cranio o TC del massiccio facciale. Già a questo punto dell'iter diagnostico il bambino ha visitato almeno 4 specialisti ed è stato sottoposto a indagini diagnostiche, perdendo pomeriggi dedicati magari ad attività sportive e/o ludiche e iniziando ad avvertire una differenza tra se e i suoi fratelli o amici. Solo alla fine di un lungo "giro per spese" il bambino giunge al centro specializzato ove in genere avviene la presa in carico completa del nucleo familiare e vengono, laddove necessario, eseguite e/o consigliate tutte le indagini e le valutazioni diagnostiche del caso.

La situazione appare leggermente diversa se si fa riferimento ai costi indiretti della cefalea in età pediatrica, che a differenza della patologia dell'adulto, troppo spesso non vengono presi in considerazione sicuramente a causa delle scarse conoscenze che la comunità medica ha raggiunto in questo ambito. È importante sottolineare che il bambino affetto da cefalea primaria, per quanto ad un'impressione grossolana non sembri avere difficoltà specifiche che prescindano dal singolo episodio cefalalgico, in realtà presenta spesso un profilo cognitivo e comportamentale caratteristico che ne determina una definita condizione di "diversa modalità di apprendimento" rispetto ai compagni di classe. Tale differenza può essere apparentemente in meglio (per es. nei bambini emicranici che sono in genere i primi della classe ma possono avere qualche difficoltà nelle abilità motorie fini) o in peggio (per es. i bambini con cefalea tensiva che in genere appaiono svogliati e distratti a scuola). Senza dubbio la più precisa definizione dei costi indiretti della cefalea in età evolutiva meriterebbe un maggiore sforzo dei medici che si occupano di tali disturbi, ma per ora di certo c'è che, a prescindere dallo shopping dei genitori, i bambini cefalalgici hanno delle difficoltà oggettive anche al di fuori degli attacchi di cefalea che meritano la completa presa in carico da parte del medico che li segue e li deve accompagnare all'età adulta nella maniera più serena possibile.



Giornale delle Cefalee

ANNO XVIII • N. 2 GIUGNO • GIORNALE TRIMESTRALE.

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

Direttore Responsabile: Francesco De Cesaris

Direttore Scientifico: Domenico Cassano

Vice Direttore per gli aspetti della medicina di genere:

Marina de Tommaso

Vice Direttore per i rapporti con i social media: Edoardo Mampreso

Membri: • Gianluca Coppola • Antonello D'Attoma
• Cherubino Di Lorenzo • Grazia Sances
• Paola Sarchielli • Marco Trucco

Progetto Grafico: MediaEnter

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