Spedizione in Abbonamento Postale - 70% - DCB di Perugia

# GIORNALE delle CEFALEE

ANNO IX - N. 1 - MAGGIO 2013

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

## IN QUESTO NUMERO


2 Editoriale

6 Eventi Sezioni Regionali

9 Aggiornamenti

14 Caso Clinico

16 Novità dalla letteratura

19 Calendario Congressi

20 Siti Internet dedicati a cefalee e dolore

EDITORIALE

# L'onabotulinumtoxinA nella profilassi dell'emicrania cronica

**I. Corbelli, A. Rossi, P. Calabresi, P. Sarchielli**

*Clinica Neurologica, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Università degli Studi di Perugia, Sant'Andrea delle Fratte, Perugia*

Il primo rilievo di un possibile effetto antiemicranico della tossina botulinica di tipo A (BoNT-A), uno dei sette sierotipi delle neurotossine prodotte dal batterio anaerobio Gram + Clostridium Botulinum risale al 1992, quando Binder, un chirurgo plastico e i suoi collaboratori [1] osservarono, casualmente, un miglioramento della sintomatologia emicranica in pazienti che avevano ricevuto iniezioni di BoNT-A nei muscoli pericranici per il trattamento estetico delle rughe del viso. Da allora, è stato rivolto un grande interesse a questa potenzialità della BoNT-A con il fiorire di numerosi studi riguardanti sia la sua efficacia, sicurezza e tollerabilità nel trattamento preventivo dell'emicrania, sia il suo effetto come analgesico.

Il meccanismo d'azione più noto è quello a livello della giunzione neuromuscolare, dove la tossina impedisce il rilascio di Acetilcolina (Ach) da parte del terminale presinaptico [2] portando ad una denervazione chimica del muscolo e ad un conseguente rilassamento muscolare. Il recupero dalla denervazione indotta da tossina comporta un resprouting di nuovi terminali del motoneurone, seguito dalla lenta ripresa della capacità di rilascio di Ach [3]. Nell'uomo l'effetto clinicamente rilevabile della BoNT-A ha una durata di 2-6 mesi [4].

L'azione antinocicettiva della BoNT-A e quindi l'effetto nel trattamento dell'emicrania rimane ancora in grande parte sconosciuta: diversi dati ne suggeriscono una genesi multifattoriale con effetti sulle fibre muscolari per il blocco della giunzione neuromuscolare, ma anche sulle fibre autonomiche e del dolore.

Studi sugli animali e sull'uomo indicano che l'onabotulinumtoxinA (onaBoNT-A, uno dei sottotipi di BoNT-A) inibisce il rilascio di neuropeptidi e neurotrasmettitori correlati al dolore come la sostanza P, il CGRP e il glutammato a livello del terminale periferico delle afferenze trigeminali. Il blocco del rilascio di questi mediatori inibisce l'infiammazione neurogenica inibendo, a sua volta, la sensitizzazione delle fibre nervose nocicettive. Come risultato di tale processo, la riduzione di questi segnali periferici andrebbe, in maniera indiretta, ad inibire a sua volta il meccanismo di sensitizzazione centrale [5-8]. Tale ipotesi può aiutare a spiegare come l'onaBonT-A inibisca il dolore emicranico andando ad agire sulle vie di sensitizzazione centrale e periferica.

I dati finora ottenuti dagli studi clinici randomizzati, in doppio-cieco controllati con placebo, non hanno mostrato in maniera convincente un'efficacia della BoNT-A nella profilassi dell'emicrania episodica e della cefalea di tipo tensivo [9]. Studi esplorativi, antecedenti quelli che hanno portato l'approvazione nell'emicrania cronica, hanno, infatti, valutato la sicurezza e l'efficacia dell'onaBoNT-A nella profilassi delle varie forme di cefalea emicranica portando a risultati non univoci. Due ampi studi esplorativi randomizzati controllati con placebo nel trattamento delle forme di emicrania episodica non hanno mostrato differenze statisticamente significative tra onaBoNT-A e placebo [10,11]; ciò probabilmente è dovuto al non ottimale disegno di tali studi in termini di selezione dei pazienti, dosaggio e siti d'iniezione del farmaco, piuttosto che a differenze legate a meccanismi fisiopatologici. Al contrario, poiché gli studi esplorativi condotti su pazienti con cefalea cronica (emicrania e cefalea di tipo tensivo) avevano suggerito un'efficacia dell'onaBoNT-A nel trattamento di profilassi [12-14], sono stati disegnati studi di fase III (randomizzati, doppio cieco, controllati con placebo, in particolare i due studi "Phase III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy" PREEMPT 1 and 2) [15,16] per il trattamento di queste forme con onaBoNT-A.

Studi randomizzati, controllati con placebo, e di comparazione con topiramato ed acido valproico hanno concluso che la BoNT-A ha un'efficacia

simile a tali terapie di profilassi nel trattamento dell'emicrania cronica [17,18]. Tuttavia, i pazienti trattati con onaBoNT-A hanno presentato una minore incidenza di eventi avversi rispetto a quelli trattati con topiramato (44.1% vs 65.4% rispettivamente), con un numero inferiore di pazienti che ha, pertanto, interrotto la terapia (7.7% vs 24.1% rispettivamente) [17]. Osservazione analoga è emersa dal confronto con acido valproico con un'incidenza di eventi avversi dovuti al trattamento pari al 50% nei pazienti trattati con onaBoNT-A contro il 75.8% di quelli trattati con acido valproico e conseguente interruzione della terapia corrispondente a 3.3% vs 27.6%, rispettivamente [18].
Nel 2010 la Food and Drug Administration (FDA) statunitense ha approvato, subito dopo l'autorità britannica MHPRA (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency) l'onaBoNT-A (in commercio come BOTOX®, Allergan Pharmaceuticals Ireland, Castlebar Road; Westport; County Mayo; Irlanda), come terapia di profilassi dell'emicrania cronica, trattamento volto, dunque, a ridurre la frequenza, la durata e la severità degli attacchi di emicrania in quei pazienti che presentano cefalea per più di 15 giorni al mese, 8 dei quali almeno con caratteristiche emicraniche secondo la revisione dei criteri proposta da un comitato ad hoc dell'IHS [19,20]. Tale approvazione è stata ottenuta a seguito della valutazione dei risultati di efficacia e tollerabilità degli studi di fase III PREEMPT 1 e 2 [15,16], con valutazione dell'endpoint primario alla 24esima settimana dall'inizio del trattamento, seguita da una fase in aperto con follow-up fino alla 56esima settimana.
Successivamente ne è stato approvato l'uso anche in Europa (European Medicine Agency – EMA, agosto 2011) e quest'anno (febbraio 2013) l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha confermato l'autorizzazione e la rimborsabilità in Italia (Gazzetta Ufficiale num. 35) per l'onaBoNT-A per la nuova indicazione terapeutica: "sollievo sintomatico in pazienti adulti che soddisfano i criteri diagnostici per emicrania cronica (cefalee di durata uguale o superiore ai 15 giorni al mese, di cui almeno 8 giorni con emicrania) ed hanno mostrato una risposta insufficiente o sono intolleranti ai farmaci per la profilassi dell'emicrania", contestualmente all'indicazione per "l'incontinenza urinaria in pazienti adulti affetti da iperattività neurogena del muscolo detrusore della vescica".
L'onaBoNT-A è peculiare e distinta dalle altre formulazioni di BoNT-A presenti in commercio che non sono né sovrapponibili né interscambiabili tra loro [21] poiché costituite da complessi proteici diversi che ne caratterizzano i diversi profili farmacocinetici e farmacodinamici, nonché diversi profili di sicurezza.
Le dosi e le sedi di iniezione della onaBoNT-A per il trattamento dell'emicrania cronica sono quelle per le quali sono emersi i dati più consistenti negli studi di fase III effettuati in Nord America ed Europa su un totale di 1384 pazienti, e che hanno portato all'approvazione di tale trattamento da parte della FDA, dell'EMA, del National Institute for Health and Care Excellence (NICE, giugno 2012) e dell'AIFA. In questi studi, dopo 24 settimane di trattamento, il 47,1% dei pazienti trattati con onaBoNT-A presentava una riduzione di almeno il 50%, rispetto al baseline, della frequenza della cefalea, rispetto al 35,1% dei pazienti trattai con placebo (p <.001)[15,16]. Alla 56esima settimana dall'inizio del trattamento il 70% dei pazienti mostrava una riduzione di almeno il 50% rispetto al baseline. Inoltre, alla 24esima settimana, i pazienti trattati con onaBoNT-A mostravano una riduzione delle ore cumulative di cefalea pari a 120 ore rispetto al baseline ed una riduzione statisticamente significativa della severità della cefalea con conseguente miglioramento della qualità di vita (confermato dal Headache Impact Test-6) rispetto ai pazienti trattati con placebo [15,16].
Sulla base degli studi registrativi che hanno portato all'approvazione da parte della FDA e dell'AIFA dell'onaBoNT-A nel trattamento delle cefalee croniche, ogni seduta di trattamento, della durata di 10-15 minuti, è costituita da 31 iniezioni, secondo uno schema con sedi e dose fisse di iniezione, ognuna da 5 unità di onaBoNT-A per un totale di 155U, distribuite tra sette gruppi muscolari (bilateralmente) quali procero, frontale, corrugatore sopracciglio, temporale, occipitale, cervicale e trapezio, con la possibilità di ulteriori somministrazioni fino a 40U aggiuntive (tra i gruppi muscolari temporale, occipitale e trapezio) a discrezione del medico somministratore e secondo le sedi di maggiore dolore percepito dal paziente [15,16,22].
Il protocollo di trattamento approvato dalla FDA e dall'AIFA prevede una seduta di trattamento ogni 3 mesi per un totale di 5 sedute in 15 mesi. In alcuni pazienti, i benefici possono rendersi manifesti dopo 10-14 giorni dalla prima seduta, mentre altri non riscontrano dei miglioramenti dopo la prima seduta, ma necessitano della seconda o terza applicazione per ottenere dei risultati [23].

Il trattamento di profilassi dell'emicrania è indispensabile, in presenza di almeno 4 giorni di cefalea di moderato-forte intensità al mese, al fine di ridurne la disabilità ed il conseguente utilizzo di farmaci per il trattamento sintomatico. Questo è ancora più una necessità impellente se si parla di forme croniche di cefalea soprattutto di tipo emicranico. I trattamenti di profilassi assunti per via orale mostrano spesso una scarsa efficacia, perché associati a diversi eventi avversi con scarsa compliance da parte del paziente ed un'interruzione del trattamento. Quindi, i trials clinici volti a valutare nuove opzioni terapeutiche sono incoraggiati al fine di produrre dati evidence-based.

L'elevata tollerabilità rende l'onaBoNT-A una risorsa terapeutica di notevole appeal per quei pazienti emicranici che non tollerano e quindi interrompono le terapie di profilassi orali tradizionali.

Inoltre, il rapporto costo/beneficio, in termine di peso economico sia per i pazienti stessi sia per il Sistema Sanitario Nazionale (SSN), sembra essere a favore del trattamento con onaBoNT-A, in virtù del fatto che, sebbene ogni seduta di trattamento abbia un costo relativamente elevato rispetto ad altri trattamenti di profilassi, e debba essere somministrata da un medico esperto per ridurre al minimo gli effetti collaterali, vi è al contempo un risparmio in termini di riconosciuta efficacia, sicurezza e tollerabilità della onaBoNT-A, inserita in un panorama di trattamenti di profilassi orali (ad assunzione spesso pluriquotidiana) a lungo termine per le cefalee (soprattutto parlando di forme croniche) spesso fallimentari.

A tutt'oggi non vi sono studi controllati versus placebo che dimostrino l'efficacia della BoNT-A nella cefalea di tipo tensivo, cefalea a grappolo, ed emicrania episodica. Gli studi PREEMPT 1 e 2 [15,16] sono stati focalizzati su pazienti con emicrania cronica che si sono dimostrati responsivi a tale trattamento. I medici il cui obiettivo primario è la gestione del mal di testa, sanno che per i pazienti con emicrania cronica è difficile trovare un trattamento di profilassi efficace per cui gli stessi siano complianti e non presentino eventi avversi, portandoli ad interrompere il trattamento. Inoltre, prima degli studi PREEMPT, i pazienti con cefalea cronica erano la classe di pazienti cefalalgici più esclusa dalla maggior parte dei trials terapeutici. Avere, quindi, un'opzione terapeutica esclusiva per l'emicrania cronica è di fondamentale importanza per la difficile gestione di tali pazienti.

**Bibliografia**


1. Binder WJ, Blitzer A, Brin MF. Treatment of hyperfunctional lines of the face with botulinum toxin A. *Dermatol Surg.* 1998;24(11): 1198–1205.
2. Dolly JO, Lawrence GW, Meng J, et al. Neuro-exocytosis: botulinum toxins as inhibitory probes and versatile therapeutics. *Curr Opin Pharmacol.* 2009;9(3):326–335.
3. Meunier FA, Schiavo G, Molgo J. Botulinum neurotoxins: from paralysis to recovery of functional neuromuscular transmission. *J Physiol Paris.* 2002;96(1–2):105–113.
4. Brin MF. Botulinum toxin: chemistry, pharmacology, toxicity, and immunology. *Muscle Nerve Suppl.* 1997;6:S146–S168.
5. Aoki KR. Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Neurotoxicology.* 2005;26(5):785–793.
6. Gazerani P, Staahl C, Drewes AM, Arendt-Nielsen L. The effects of Botulinum Toxin type A on capsaicin-evoked pain, flare, and secondary hyperalgesia in an experimental human model of trigeminal sensitization. *Pain.* 2006 Jun;122(3):315-25. *Epub* 2006 May 4.
7. Durham PL, Cady R, Cady R. Regulation of calcitonin gene-related peptide secretion from trigeminal nerve cells by botulinum toxin type A: implications for migraine therapy. *Headache.* 2004 Jan;44(1):35-42; discussion 42-3.
8. Gazerani P, Pedersen NS, Staahl C, Drewes AM, Arendt-Nielsen L. Subcutaneous Botulinum toxin type A reduces capsaicin-induced trigeminal pain and vasomotor reactions in human skin. *Pain.* 2009 Jan;141(1-2):60-9. doi: 10.1016/j.pain.2008.10.005. *Epub* 2008 Nov 11.
9. Naumann M, So Y, Argoff CE, et al. Assessment: botulinum neurotoxin in the treatment of autonomic disorders and pain (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2008;70(19):1707–1714.
10. Aurora SK, Gawel M, Brandes JL, Pokta S,VanDenburgh AM. Botulinum toxin type a prophylactic treatment of episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled exploratory study. *Headache.* 2007;47:486-499.
11. Relja M, Poole AC, Schoenen J, Pascual J, Lei X, Thompson C. A multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of multiple treatments of botulinum toxin type A

(BoNTA) for the prophylaxis of episodic migraine headaches. *Cephalalgia.* 2007;27:492-503.

12. Mathew NT, Frishberg BM, Gawel M, Dimitrova R, Gibson J, Turkel C. Botulinum toxin type A (BOTOX®) for the prophylactic treatment of chronic daily headache: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*. 2005; 45:293-307.

13. Silberstein SD, Stark SR, Lucas SM, Christie SN, Degryse RE, Turkel CC. Botulinum toxin type A for the prophylactic treatment of chronic daily headache: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc.* 2005;80:1126-1137.

14. Dodick DW, Mauskop A, Elkind AH, DeGryse R, Brin MF, Silberstein SD. Botulinum toxin type a for the prophylaxis of chronic daily headache: Subgroup analysis of patients not receiving other prophylactic medications: A randomized double-blind, placebocontrolled study. *Headache*. 2005;45:315-324

15. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia*. 2010;30(7):793–803. 57.

16. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia*. 2010;30(7):804–814.

17. Mathew NT, Jaffri SF. A double-blind comparison of onabotulinumtoxina (BOTOX) and topiramate (TOPAMAX) for the prophylactic treatment of chronic migraine: a pilot study. *Headache*. 2009 Nov-Dec;49(10):1466-78. doi: 10.1111/j.1526-4610.2009.01566.x.

18. Blumenfeld AM, Schim JD, Chippendale TJ. Botulinum toxin type A and divalproex sodium for prophylactic treatment of episodic or chronic migraine. *Headache*. 2008 Feb;48(2):210-20. *Epub* 2007 Nov 28.

19. IHS. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia*. 2004;(24 suppl 1):9–160.

20. Olesen J, Bousser MG, Diener HC, et al. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia*. 2006;26(6):742–746).

21. Albanese A. Terminology for preparations of botulinum neurotoxins: what a difference a name makes. *JAMA*. 2011 Jan 5;305(1):89-90. doi: 10.1001/jama.2010.1937.

22. Blumenfeld A, Silberstein SD, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, Binder WJ. Method of injection of onabotulinumtoxinA for chronic migraine: a safe, well-tolerated, and effective treatment paradigm based on the PREEMPT clinical program. *Headache*. 2010 Oct;50(9):1406-18. doi: 10.1111/j.1526-4610.2010.01766.x.

23. Rothrock JF. Botox-A for suppression of chronic migraine: commonly asked questions. *Headache*. 2012 Apr;52(4):716-7. doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02121.x.

**S.I.S.C. Consiglio Direttivo**

**PRESIDENTE:**
**Giorgio Bono**

**VICE PRESIDENTE:**
**Paolo Martelletti**

**PAST PRESIDENT:**
**Luigi Alberto Pini**

**SEGRETARIO:**
**Fabio Antonaci**

**TESORIERE:**
**Anna Ambrosini**

**CONSIGLIERI:**
**Filippo Brighina**
**Cinzia Costa**
**Pierangelo Geppetti**
**Rosario Iannacchero**
**Federico Mainardi**
**Innocenzo Rainero**

**PRESIDENTI ONORARI:**
**Marcello Fanciullacci**
**Mario Giacovazzo**
**Vincenzo Guidetti**
**Giuseppe Nappi**
**Lorenzo Pinessi**
**Emilio Sternieri**
**Giorgio Zanchin**

**PROBIVIRI:**
**Enrico Del Bene**
**Anna Ferrari**
**Franco Mongini**
**Davide Moscato**
**Rita Lucia Trinchi**

**REVISORI DEI CONTI:**
**Michele Lazzari**
**Elisabetta Tozzi**
**Leonardo Triggiani**

**Comitato di redazione: Redattore Capo:** Carlo Lisotto **Delegato S.I.S.C.:** Rosario Iannacchero **Membri:** Franco Granella, Federico Mainardi, Maria Pia Prudenzano, Innocenzo Rainero, Grazia Sances, Marco Trucco.

**Redazione Giornale delle Cefalee: giornalecefalee@sisc.it**

**Ufficio di Segreteria S.I.S.C.: sisc@sisc.it**
**Casella postale 17 succ. 3 - 06123 Perugia**
**www.sisc.it**

**ANNO IX - N. 1 - 2013 - GIORNALE QUADRIMESTRALE • Direttore responsabile:** G. Giordano • **Spedizione** in A.P. D.L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/2004 n. 46) Art. 1, comma 2, DCB Perugia • **Autorizzazione** n. 10/05 del Tribunale di Perugia del 1/4/2005 • **Stampa:** MAGGIO 2013 - Tip. GIOSTRELLI s.n.c. - Ponte S. Giovanni - Perugia • Tel. e Fax 075 5990492 • info@tipografiagiostrelli.it

EVENTI DELLE SEZIONI REGIONALI

# 9° Congresso della Sezione Interregionale Nord-Ovest

# *"Emicrania e patologie vascolari"*

## Verbania, 25 maggio 2012

**Marco Trucco, Lidia Savi*, Vincenzo Amenta§**

*Centro Cefalee, Centro di Neuroscienze, Ospedale S. Corona, Pietra Ligure (SV),*
*Segretario-Tesoriere Sezione Interregionale SISC Nord-Ovest,*
**Centro Cefalee, S.C.U. Neurologia II - A.O.U. S. Giovanni Battista - Torino,*
*Delegato SISC e Past-Coordinatore Sezione Interregionale SISC Nord-Ovest,*
*§Centro Cefalee, Ospedale SS. Pietro e Paolo, Borgosesia (VC),*
*Coordinatore Sezione Interregionale SISC Nord-Ovest*

In data 25 maggio 2012 a Verbania, Hotel Majestic, sulla sponda piemontese dello splendido Lago Maggiore, si è tenuto il 9° Congresso della Sezione Interregionale Nord-Ovest della Società Italiana per lo Studio delle Cefalee, con argomento "Emicrania e Patologie Vascolari".

Presidenti del Congresso il Coordinatore e il Past Coordinatore della Sezione Interregionale SISC Vincenzo Amenta (Borgosesia - VC) e Lidia Savi (Torino). Presidente Onorario Lorenzo Pinessi (Torino). Ha curato la Segreteria Scientifica Lidia Savi. La Segreteria Organizzativa è stata curata dalla M.A.F. Servizi di Torino - Genova.

Il Congresso è stato dedicato alla comorbidità tra emicrania e patologie vascolari e ha visto l'adesione di numerosi Ospiti esterni, tra cui la prestigiosa partecipazione di Michel Ferrari (Leiden), in qualità di relatore; sempre in qualità di relatore era prevista la partecipazione di Alfonso Ciccone (Milano), Antonio Carolei (L'Aquila), Paolo Cerrato (Torino), Mario Bazzan (Torino), mentre ha introdotto i lavori congressuali Luigi Alberto Pini (Modena), Presidente SISC. Hanno dovuto declinare l'invito per contemporanei impegni congressuali Lorenzo Pinessi e Giorgio Zanchin (Padova), entrambi Presidenti onorari SISC e graditissimi ospiti di numerosi altri Congressi della nostra Sessione.

Il Convegno ha visto la partecipazione di circa 40 Medici. Sono stati attribuiti al Congresso n. 7 crediti formativi ECM per Medici ed Infermieri. Hanno introdotto i lavori Vincenzo Amenta, Lidia Savi e Luigi Alberto Pini. Quest'ultimo ha sottolineato come nell'era di internet le modalità di aggiornamento medico si siano profondamente modificate, e con esse anche l'organizzazione e la partecipazione ai Congressi Medici, che risentono anche delle difficoltà di carattere economico che noi tutti stiamo sperimentando nella nostra vita e attività quotidiane. Ha pertanto fatto rilevare come anche i Congressi della nostra Società risentano di tali problematiche e abbiano visto una progressiva riduzione di partecipanti e di contributi scientifici, e che nel prossimo Congresso Nazionale, in programma a Modena dal 26 al 28 ottobre 2012 sotto la sua Presidenza, verrà proposto di tenere il Congresso Nazionale e i Congressi delle Sezioni Regionali ad anni alterni.

Il Convegno era diviso in quattro Sessioni. Hanno moderato la I^ Sessione Roberto Cantello (Novara) e Innocenzo Rainero (Torino). Ha preso la parola Vincenzo Amenta, con una relazione su "Emicrania e patologie vascolari. La dimensione del problema", intervento introduttivo sul tema della giornata che ha conglobato l'intervento successivo di Alfonso Ciccone, che non ha potuto essere presente per un impegno improvvi-

so, in cui a partenza dall'epidemiologia delle suddette patologie, che le rende un problema sociale di grande rilevanza, sono state affrontati tre problemi particolarmente discussi circa l'associazione tra emicrania e patologie cerebrovascolari e cardiovascolari: l'emicrania con aura come fattore di rischio per malattie cerebrovascolari, l'associazione tra emicrania con aura e pervietà del forame ovale (PFO) e la presenza di microlesioni della sostanza bianca in soggetti emicranici. Da una raccolta della vasta letteratura disponibile, il relatore ha concluso unicamente sull'importanza dell'emicrania come fattore di rischio vascolare, specie in donne giovani, con assunzione di estroprogestinici orali e fumatrici, mentre gli altri parametri presi in considerazione non sono ancora da considerarsi accertati come fattori di rischio vascolare in soggetti emicranici, e non giustificano indagini diagnostiche su ampia scala.

I complessi rapporti tra emicrania e patologie cardiache ("Emicrania e cuore") sono stati esposti con la consueta chiarezza e riportando i più recenti lavori in materia da Antonio Carolei, che ha citato gli studi "NOMAS", "MIST" ed altri, pubblicati sulla rivista "Circulation", riguardanti ancora le ipotizzate correlazioni tra emicrania e PFO, che non hanno portato a risultati conclusivi sulla procedura terapeutica di chiusura percutanea del PFO, probabilmente (in attesa di ulteriori dati di letteratura) da riservarsi a sottogruppi di pazienti con emicrania con aura, attentamente monitorati. L'oratore ha poi affrontato il problema del rischio di eventi cardiovascolari in pazienti con emicrania con e senz'aura, concludendo come l'emicrania con aura debba essere vista come fattore di rischio cardio e cerebrovascolare, in particolare per la fascia d'età 30-59 anni, con rischio marcatamente incrementato in caso di concomitanti fattori di rischio vascolari, e nelle donne in età fertile, dall'uso di contraccettivi orali. Essenziale pertanto il controllo dei fattori di rischio modificabili in tutti i pazienti ed evitare l'uso dei contraccettivi nelle donne emicraniche con aura, ma senza allarmismi in pazienti giovani in quanto il rischio assoluto rimane comunque basso.

L'intervento su "Emicrania e cervello", di Paolo Cerrato, è stato tenuto da Marco Romanelli, che ha affrontato varie patologie cerebrovascolari, alcune assai rare, che si possono manifestare con cefalea di tipo emicranico o con altre caratteristiche. Tra queste, particolarmente interessanti ed essenziali per la diagnosi differenziale, specie in regime d'urgenza, la descrizione della clinica e del neuroimaging delle dissezioni vasali, delle trombosi venose cerebrali, delle sindromi CADASIL (grave encefalopatia vascolare ad andamento progressivo a trasmissione autosomica dominante), Moya-Moya (tipico il quadro angiografico "a nuvola di fumo"), MELAS (miopatia mitocondriale con acidosi lattica ed episodi cerebrovascolari), HERNS (endoteliopatia ereditaria con retinopatia, nefropatia e stroke), delle varie vasculiti del SNC, alcune nell'ambito di vasculiti sistemiche (Malattia di Takayasu, di Behçet, LES).

Dopo il coffee break, è stata aperta la II^ Sessione, in cui il moderatore Marco Trucco (Pietra Ligure - SV) ha lasciato la parola a Lidia Savi, Membro dell'Ad Hoc Committee della SISC per la Diagnosi e la Terapia delle cefalee primarie e Coordinatrice del Sottocomitato Terapie non Farmacologiche, che ha effettuato un'ampia disanima del lungo lavoro di aggiornamento recentemente portato a termine da tale Comitato (inclusione e valutazione articoli scientifici fino al 30 settembre 2010 e Classificazione ICHD-II 2004). A 10 anni dalla precedente edizione sono state inserite per la prima volta le linee guida terapeutiche della cefalea di tipo tensivo, delle unità nosografiche descritte per la prima volta nella II^ edizione della Classificazione IHS, dell'emicrania cronica e con overuse di farmaci, e la gestione delle cefalee in condizioni particolari (urgenza, gravidanza, età avanzata). Lo spirito delle Linee Guida è stato come sempre quello di uniformarsi ai risultati della letteratura scientifica internazionale, secondo il criterio dell'evidenza scientifica. Sono stati quindi scelti unicamente lavori pubblicati su riviste con impact factor, in italiano o inglese e citati da PubMed e/o Medline.

Per ogni approccio terapeutico è stato analizzato il livello di evidenza (in base al numero di pubblicazioni), la forza scientifica dell'evidenza (in base alla significatività statistica dei risultati pubblicati), la valutazione clinica (in base all'efficacia ed effetti collaterali), da cui scaturiva il livello di raccomandazione.

La Collega ha poi presentato vari schemi con i parametri attribuiti alle varie terapie per ogni patologia presa in esame. Ha riservato un particolare riguardo alle terapie non farmacologiche, anch'esse sottoposte ad esame con criteri analoghi.
Dopo la colazione di lavoro è stata tenuta la Lettura Magistrale di Michel Ferrari, a titolo "Migraine and cerebrovascular disorders". Il nostro ospite ha focalizzato il suo intervento principalmente sul rischio di stroke in soggetti emicranici, distinguendo tra due processi corticali cerebrali, la Cortical Spreading Depression (CSD) che è all'origine dell'attacco emicranico, e la Spreading Depolarization che invece è il primum movens delle lesioni ischemiche. Ha confermato l'aumentato rischio vascolare in soggetti affetti da emicrania con aura, specie donne fumatrici che assumono anticoncezionali orali; in questi soggetti il rischio si estende anche a patologie quali la dissezione carotidea, le emorragie cerebrali e l'infarto miocardico. Ha poi trattato dell'azione dei triptani e degli ergot derivati sul circolo coronarico, specificando la sostanziale sicurezza dei triptani a fronte di possibili effetti collaterali pericolosi degli ergot derivati. La sensazione di pressione toracica esercitata dai triptani sembra essere dovuta a spasmo esofageo e dei muscoli intercostali. Il ruolo dello shunt destra-sinistra in portatori di PFO è stato ridimensionato, come causa di una minoranza di eventi ischemici, riconfermando la valutazione negativa dell'intervento di chiusura percutanea del PFO a titolo preventivo di stroke ed emicrania. Nell'ultima parte della Lettura l'oratore si è soffermato in particolare sui meccanismi alla base della suscettibilità del soggetto a sviluppare lesioni ischemiche cerebrali, principalmente dovuta a predisposizione genetica (portatori della mutazione MTHFR; patologie associate a stroke ed emicrania quali la CADASIL, l'angiomatosi leptomeningea di Sturge-Weber, la sindrome Moya-Moya, la teleangiectasia emorragica ereditaria). Infine ha trattato delle forme di emicrania emiplegica familiare (FHM), in cui è altresì presente, su base genetica, un incremento della neurotrasmissione glutammatergica, ipereccitabilità neuronale non bilanciata da interneuroni inibitori e aumentata suscettibilità alla CSD e alla Spreading Depolarization, con presenza di sintomatologia motoria deficitaria e incrementato rischio di lesioni ischemiche cerebrali. Ha citato a questo punto un modello animale di FHM (topo transgenico), che risulta prono a sviluppare vaste aree infartuali cerebrali dopo riduzione controllata del flusso ematico cerebrale.

Nel corso della III Sessione (moderatori Franco Mongini (Torino) e Luigi Alberto Pini), ha inizialmente preso la parola Mario Bazzan (Torino), che ha parlato dei Meccanismi della Trombofilia. L'intervento si è incentrato inizialmente sulla definizione di trombofilia (qualsiasi condizione, congenita o acquisita, che induca un'anomalia dell'emostasi che predisponga alla trombosi). Sono state poi presentate le condizioni ereditarie di trombofilia (deficit inibitori naturali della coagulazione quali ATIII, proteine C ed S, mutazioni fattore V Leiden o fattore 20210 della protrombina, incremento fattore VIII-C) e acquisite (in particolare s. da anticorpi antifosfolipidi e iperomocisteinemia). Tali condizioni non sono sempre correlabili a trombosi. L'oratore ha esaminato inoltre i vari test diagnostici, concludendo che non tutti sono utili per la gestione del paziente, e ha concluso che la scarsezza e la poca attendibilità dei dati sui correlati eziopatogenetici tra tali condizioni e l'emicrania rendono sconsigliabili indagini su larga scala in pazienti emicranici.
L'intervento successivo, di Cinzia Cavestro (Alba - CN), ha ripreso alcuni degli argomenti del relatore precedente, focalizzandosi soprattutto sul rischio cardio e cerebrovascolare in soggetti emicranici, analizzando in dettaglio le condizioni che lo potenziano. Ha esaminato quindi le alterazioni dei fattori della coagulazione in soggetti emicranici, come evidenziate dai più recenti lavori, riportando dati a volte contrastanti tra loro (es. non è attualmente accertata la presenza di iperomocisteinemia in emicranici rispetto alla popolazione generale; tuttavia in soggetti emicranici, il trattamento polivitaminico di questa condizione, ove presente, determinerebbe un miglioramento delle crisi). Ha poi presentato i risultati di un lavoro personale sulla presenza di anticorpi antifosfolipidi in 284 emicranici vs. 225 controlli, riscontrando un'elevata prevalenza di tali anticorpi (21% vs. 3% nella popolazione generale). La Collega ha inoltre sottolineato come alcune di tali condizioni comportino un incremento del rischio vascolare soprattutto in gravidanza, stato in cui viceversa le crisi emicraniche tendono a ridursi (ma in cui è presente un non trascurabile rischio di insorgenza ex novo di emicrania, specie con aura), nonché la possibilità di peggioramento o comparsa della cefalea in corso di terapia anticoncezionale orale.
Rosaura Pagliero (Torino) ha poi trattato del rischio vascolare nel bambino emicranico, partendo dalle differenze cliniche dell'emicrania tra età evolutiva ed adulta (minore durata, bilateralità, non sempre carattere pulsante, risposta agli anal-

gesici e al sonno). Ha parlato delle caratteristiche dell'ictus infantile, finora verosimilmente sottodiagnosticato, in cui l'emicrania non sembra giocare un sicuro ruolo patogenetico. Ha riportato un completo elenco di fattori di rischio, dalle cardiopatie congenite, acquisite e iatrogene, alle malattie ematologiche, alle infezioni, alle malattie vascolari malformative e infiammatorie, ad alcuna malattie metaboliche o neoplastiche. Dopo un riferimento al CADASIL e alla FHM come causa di ipereccitabilità neuronale, ha poi trattato dei fattori di ipercoagulabilità nel giovane con particolare riferimento alla lipoproteina (a). In conclusione, dati i rapporti ancora discussi tra tali fattori di rischio vascolare e l'emicrania, consiglia una ricerca dei fattori di rischio protrombotico nell'emicrania, anche con aura, solo in soggetti con anamnesi familiare positiva per stroke o cardiopatia ischemica giovanile.
La IV Sessione, dedicata alle Comunicazioni Libere e Casi Clinici, moderata da Maria Elena Celle (Genova) e Guido Giardini (Aosta), ha visto la presentazione di tre contributi, da parte di G. Caranci (Pozzilli - IS), su un caso di nevralgia trigeminale sintomatica di malformazione di Arnold-Chiari tipo I; M. Carecchio (Novara) circa un caso di dissecazione carotidea esordita con cefalea e deficit acuto monolaterale del n. ipoglosso; A. Cerino (Novara) trattante una cefalea "non ortostatica" in un paziente con ipotensione liquorale spontanea e trombosi venosa cerebrale.
Al termine del Congresso è stato estratto a sorte tra i presenti dell'ultima sessione un premio consistente in una copia del Trattato Italiano delle Cefalee, 2° Edizione, di L. A. Pini, P. Sarchielli e G. Zanchin, offerto da Almirall S.p.A.
Il prossimo Congresso della Sezione Interregionale Nord-Ovest verrà tenuto a Torino in data 31 maggio 2013 e sarà dedicato ai rapporti tra Emicrania e Sclerosi Multipla. Prevista la partecipazione del Prof. Dimitrios Mitsikostas, di Salonicco (Grecia), vicepresidente EHF, esperto di entrambe tali patologie.

## AGGIORNAMENTI

# *Cefalee secondarie a malattie cerebrovascolari: breve inquadramento clinico e ruolo della neurosonologia*

**Edoardo Mampreso**
*Ambulatorio per la diagnosi e la cura delle Cefalee, Ambulatorio Malattie Cerebrovascolari e Neurosonologia*
*UOC Neurologia, Ospedale di Piove di Sacco, ULSS 16 - Padova*

### Introduzione

Le cefalee secondarie codificate al capitolo 6 della Classificazione Internazionale delle Cefalee, seconda edizione (ICHD-II, 2004), 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-II).
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 (6.1.1, 6.1.2)

Tra le eziologie attribuibili alle forme di cefalea trattate nel capitolo 6 della ICHD-II, 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 del 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 neurosologico transcranico, il circolo di Willis dei pazienti che lamentano cefalea in relazione temporale con l'evento cerebrovascolare.

### 6.2 Cefalea attribuita a 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 (intraparenchimale)*

La frequenza di cefalea riportata dalle varia 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*

### 6.3 Cefalea attribuita a malformazione vascolare che non ha sanguinato *(6.3.1 Cefalea attribuita ad aneurisma sacculare; 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-II 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 sacculari 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'oculomozione 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, cosi come è noto il ruolo del Doppler Transcranico (TCD - *transcranial doppler*) nella diagnosi e monitoraggio del vasospasmo del circolo anteriore (indice di Lindegaard, 1988) e, più recentemente anche posteriore (indice di Lindegaard 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%), biopticamente 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 Dolore a partenza dall'arteria carotide o vertebrale

#### *6.5.1 Cefalea o dolore facciale o del collo attribuiti a dissecazione arteriosa*

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 occipitale 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


Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. Stroke. 1993; 24 (1): 35-41.

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.

Baracchini C, Meneghetti G. Ictus giovanile e ictus da cause rare. In: Neurologia Clinica, 2010; Corrado Angelini, Leontino Battistin (eds); capitolo 5.2.

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.

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.

Baumgartner RW, Mattle HP, Schroth G. Neuroradiology 1996; 38: 734-37.

Baumgartner RW. Transcranial color duplex sonography in cerebrovascular disease: a systematic review. Cerebrovascular Disease 2003; 16: 4-13.

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.

Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Bertoni M, Salvarani C. Diagnosis and treatment of giant cell arteritis. Drugs Aging 2008; 25 (4): 281-97.

Day JW, Raskin NH. Thunderclap headache: symptom of unruptured cerebral aneurysm. Lancet. 1986; 29; 2 (8518): 1247-8.

El-Saden SM, Grant EG, Sayre J, Vinuela F, Duckwiler G. J Ultrasound Med 1997; 16: 327-34.

Ferro JM, Costa I, Melo TP, Canhão P, Oliveira V, Salgano AV, Crespo M, Pinro AN. Headache associated with transient ischemic attacks. Headache 1995; 35: 544-8.

Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Cephalalgia 2004; 24 Suppl 1: 9-160.

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.

Jorgensen HS, Jespersen HF, Nakayama H, Raaschoud HO, Olsen TS. Headache in stroke: the Copenhagen Stroke Study. Neurology 1994; 44 (10): 1793-7.

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.

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.
Ley-Pozo J, Ringelstein EB. Noninvasive detection of occlusive disease of the carotid siphon and middle cerebral artery. Ann Neurol 1990; 28: 640-47.

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.

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.

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.

Melo TP, Pinto AN, Ferro JM. Headache in intracerebral hematomas. Neurology 1996; 47: 494-500.

Mitsitas P and Jensen TS. Ischemic stoke and spontaneous intracerebral ematoma. 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.

Østergaard JR. Warning leak in subarachnoid haemorrhage. BMJ. 1990; 28; 301 (6745): 190-1.

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.

Rorick MB, Nichols FT, Adams RJ. Transcranial Doppler correlation with angiography in detection of intracranial stenosis. Stroke 1994; 25: 1931-34.

Silbert PL, Mokri B, Schievink WI. Headache and neck pain in spontaneous internal carotid and vertebral artery dissections. Neurology 1995; 45(8) :1517-22

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.

Smetana GW, Shmerling RH. Does this patient have temporal arteritis? JAMA 2002; 2; 287 (1): 92-101.

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.

Uggowitzer 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.

Viaro F, Baracchini C, Disco C, Maggiori F, Zanchin G. Headache in acute cerebral ischemia and intracranial artery stenosis. J Headache and Pain 2011; 12 (suppl 1): s 40.

Weir B. Headaches from aneurysms. Cephalalgia 1994; 14 (2): 79-87.

## CASO CLINICO

# *Una diversa cefalea*

**Domenico Cassano**

*Ambulatorio Territoriale delle Cefalee, Distretto N. 60, Nocera Inf. – ASL SA*

*info@domenicocassano.it*

Donna di 26 anni, già in carico presso il nostro Centro. Chiede di essere visitata in anticipo rispetto ai tempi di prenotazione perché sofferente, da poco più di un mese, di una cefalea da lei stessa ritenuta *"diversa"* da quella di cui ha sempre sofferto, e che comincia a crearle serie preoccupazioni.

### La storia clinica

Dolore di tipo costrittivo, diffuso *("sensazione di testa fasciata"),* pulsante in sede retro-oculare, accompagnato da un rumore *"all'interno del capo, che simula il battito cardiaco"* (tinnito pulsante).
La cefalea, insorta gradualmente da circa 6 settimane, presenta intensità moderato-severa e come tale persiste non modificandosi nè in rapporto all'esecuzione di particolari movimenti o attività, nè a seguito dell'assunzione di analgesici, semplici o di combinazione (non trae sollievo nemmeno dall'iniezione i.m. di Ketorolac).
La sera precedente si è molto spaventata per una diplopia comparsa nel mentre cenava, regredita nel giro di qualche ora. La settimana prima aveva presentato una transitoria difficoltà nel linguaggio: *"non riuscivo a trovare le parole giuste"*. Rivoltasi al Pronto Soccorso, aveva praticato una TC cranio senza mdc in regime di urgenza, risultata negativa

### Anamnesi familiare e personale

Familiarità per emicrania ed obesità. In carico presso il nostro Ambulatorio per una forma di emicrania senz' aura esordita in età puberale. Nel corso dell'ultimo un anno gli episodi si sono presentati sporadicamente, ben controllati dalla terapia sintomatica: per tale motivo la paziente ha disertato gli ultimi controlli. Non assume contraccettivi orali né altri farmaci. Obesità di II grado.

### L'iter diagnostico-terapeutico

EO clinico e neurologico negativi (incluse le funzioni cognitive ed il linguaggio).
Esami di laboratorio di routine: normali.
Una nuova TC cranio (senza mdc) ha dato esito negativo, mostrando, come reperto aggiuntivo, una "empty sella".
Una RM encefalica con studio ANGIO dei vasi intracranici ha confermato il dato della "empty sella" con negatività riguardo a patologie interessanti sia il parenchima cerebrale che il sistema artero-venoso.
La visita oculistica ha evidenziato un edema della papilla bilaterale con normale acuità visiva.
Un approfondimento laboratoristico di tipo ormonale ha escluso disordini di tipo endocrinologico

(Addison, Cushing, ipotiroidismo, ipoparatiroidismo). La paziente ha opposto rifiuto all'esecuzione della puntura lombare.
Si è ipotizzata diagnosi di **Ipertensione intracranica idiopatica** (IIH) (7.1.1. ICHD-II,2004).
Il trattamento medico, tramite prescrizione di Acetazolamide (500 mg/die) nonché l'adozione di un programma volto alla riduzione del peso, hanno determinato progressivo miglioramento della cefalea e regressione dei segni e sintomi associati (papilledema, tinnito pulsante).

**Discussione**

L'*Ipertensione intracranica idiopatica* fu descritta per la prima volta nel 1893 da *Quinke* col termine di "meningite sierosa"; indicata nel 1904 da *Nonne* come "pseudotumor cerebri", fu da Foley nel 1955 definita "Ipertensione intracranica benigna"; successivamente, nel 1969, *Bucheit* sostituì al termine *"benigno"* quello di *"idiopatico"*, a seguito dell'evidenza che un 25 % circa dei casi evolvono sfavorevolmente verso la cecità.
Le recenti tecniche di Neuro-Imaging hanno fornito un notevole contributo alla comprensione delle basi pato-fisiologiche dell'IIH: fondamentalmente, un'interferenza cronica nel deflusso venoso cerebrale del liquor con conseguente diffuso incremento nel contenuto idrico del parenchima cerebrale e sincrono incremento pressorio nei tre ventricoli intracranici. Un ruolo "aggiuntivo", nell'incremento della pressione intracranica, verrebbe svolto dall'obesità mentre il reperto di "sella vuota" va considerato un elemento "successivo", che compare col persistere della condizione di ipertensione intracranica.
L' "empty sella" - prodotta dall' erniazione verso il basso di un aracnocele attraverso il diaframma della sella - può in realtà racchiudere uno spettro di condizioni che vanno dalla "sella parzialmente vuota" ad una in cui la ghiandola pituitaria è compressa.
Si consideri, inoltre, che nel nostro caso il rifiuto della paziente a praticare una puntura lombare limita la certezza diagnostica in quanto i Sistemi classificativi attualmente vigenti - sia l'I*CDH-II* che i *Criteri diagnostici modificati da Dandy* - considerano l'esecuzione di una rachicentesi con monitoraggio pressorio ed esame cito-chimico del liquor un criterio diagnostico fondamentale, necessario per escludere cause secondarie. La puntura lombare si pone altresì come trattamento efficace nel lungo termine, quando praticato in maniera ripetuta.

**Bibliografia essenziale**

MA Galgano, EM Deshaies (2013), An update on the management of pseudotumor cerebri. Clin Neurol Neurosurg. 115(3):252-9

AJ Degnan, LM Levy (2011), Pseudotumor cerebri: Brief Review of Clinical Syndrome and Imaging Findings. Review Article, *Am J Neuroradiol* 32:1986-93

V Giuseffi, M Wall, PZ Siegel, PB Rojas (1991), Symptoms and disease associations in idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri): A case-control study. *Neurology,* 41:239

## NOVITÀ DALLA LETTERATURA

### *The typical duration of migraine aura: a systematic review.*

*Michele Viana, Till Sprenger, Michaela Andelova and Peter J Goadsby. Cephalalgia Published online before print March 8, 2013.*

La durata dell'aura rappresenta un parametro clinico di fondamentale importanza per la diagnosi differenziale tra l'emicrania con aura ed altre condizioni patologiche come i disturbi di circolo cerebrale e l'epilessia. Secondo i criteri della classificazione ICHD-II ed in base a quanto proposto per la III edizione della ICHD, nella forma non emiplegica, la durata dei sintomi dell'aura può variare da 5 a 60 minuti; se invece i sintomi durano oltre un'ora ed meno di una settimana deve essere posta la diagnosi di "probabile emicrania con aura".

Nella review viene esaminata la letteratura sull'argomento per testare l'applicabilità di questo criterio. In base ai risultati dei 10 studi inclusi nella revisione in quanto contenenti informazioni sulle caratteristiche cliniche dell'aura emicranica, una durata dell'aura maggiore di un'ora viene descritta nel 12%–37% dei casi.

Tra i singoli sintomi dell'aura con durata maggiore di un'ora, i disturbi visivi si verificano nel 6%–10% dei pazienti, quelli sensitivi nel 14%–27% e i disturbi del linguaggio nel 17%–60%.

Gli Autori concludono che, data la cospicua proporzione di emicranici che presentano sintomi del'aura di durata maggiore di un'ora (specie quelli di tipo non visivo) il termine "probabile" sembra essere inappropriato e propongono che venga introdotta nuovamente la categoria "aura prolungata"

per identificare l'aura i cui sintomi hanno durata maggiore di un'ora ed inferiore ad una settimana.

### *Discovery by a proteomic approach of possible early biomarkers of drug-induced nephrotoxicity in medication-overuse headache.*

*Elisa Bellei, Emanuela Monari, Aurora Cuoghi, Stefania Bergamini, Simona Guerzoni, Michela Ciccarese, Tomris Ozben, Aldo Tomasi and Luigi Alberto Pini. The Journal of Headache and Pain 2013, 14:6.*

La Medication Overuse Headache (MOH) è una cefalea secondaria causata da eccessivo uso di farmaci che trovano indicazione nella la terapia sintomatica delle cefalee (antiinfiammatori non steroidei, triptani e/o analgesici semplici e in associazione). Questa condizione determina disabilità e resistenza ai trattamenti preventivi. Gli Autori si chiedono se l'utilizzazione reiterata di tali farmaci possa determinare nefrotossicità e si propongono di esaminare con una metodica avanzata, l'eventuale compromissione della funzione emuntoria renale in tre gruppi di pazienti affetti da MOH, distinti in base al tipo di farmaco d'abuso: triptani, FANS o farmaci in associazione. Lo studio utilizza anche un gruppo di soggetti sani di controllo. La metodica è basata sulla proteomica urinaria, una moderna branca della ricerca biomedica mirante ad identificare biomarkers di danno renale attraverso lo studio della componente proteica presente nelle urine. Gli Autori analizzano il proteoma urinario mediante l'elettroforesi bidimensionale su gel (2-DE), la spettrometria di massa (MS), e l'innovativa tecnica denominata Surface-Enhanced Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight mass spectrometry (SELDI-TOF-MS). I risultati mostrano che nelle urine dei pazienti con MOH, in particolare nel gruppo che abusa di FANS e non in quello che abusa di triptani, è presente una sovraespressione proteica rispetto ai soggetti di controllo a conferma di quanto già evidenziato in un precedente studio pilota. Questo risultato appare particolarmente rilevante se si considera che si riferisce a pazienti asintomatici dal punto di vista della funzionalità renale e pertanto va considerato come un biomarker precoce di danno renale. Gli Autori concludono affermando che è necessario monitorare l'assetto proteico urinario di pazienti che abusano di FANS per individuare i soggetti a rischio di patologia renale.

### *Functional and effective connectivity in EEG alpha and beta bands during intermittent flash stimulation in migraine with and without aura.*

*Marina de Tommaso, Sebastiano Stramaglia, Daniele Marinazzo, Gabriele Trotta and Mario Pellicoro. Cephalalgia. 2013 Feb 25. [Epub ahead of print].*

Questo studio caso-controllo si propone di identificare i pattern di connettività neuronale in un campione di emicranici con aura (19 casi) e senza aura (19 casi) confrontandoli fra loro e con campione di 11 soggetti di controllo. La metodica è basata sull'analisi computerizzata dell'elettroencefalogramma standard e in corso di stimolazione luminosa intermittente, attraverso tecniche avanzate quali il calcolo della sincronizzazione di fase e della causalità di Granger. I risultati dello studio mostrano che nei controlli, durante la stimolazione luminosa, si verifica una ridotta sincronizzazione di fase del ritmo alfa ed un lieve aumento delle connessioni causali tra gli elettrodi. Gli Autori interpretano tale reperto come espressione di ridotta risonanza dell'attività talamica, con conseguente disorganizzazione del ritmo alfa ed attivazione di network corticali differenti. Nell'emicrania senza aura si notano invece un aumento della sincronizzazione ed un ridotto flusso di informazioni nella banda alfa, che potrebbero essere dovute a deboli interazioni tra le regioni corticali e alla risonanza dell'attività ritmica generata a livello sottocorticale, probabilmente talamico.

L'ipersincronizzazione alfa, inquadrabile come fenomeno compensatorio rispetto al coinvolgimento generalizzato della corteccia durante lo stimolo luminoso, non è stata invece osservata nell'emicrania con aura, la cui reattività corticale appare più simile a quella dei controlli. Elemento caratteristico dell'emicrania con aura è apparso l'aumento di attività nella banda beta che esprime un elevato livello di attivazione corticale. Gli autori concludono ipotizzando che, sebbene i meccanismi che portano a differenti pattern di reattività e di connettività corticale non siano ancora completamente chiari, tali pattern possono riflettere fenotipi clinici differenti e indirizzare differenti approcci terapeutici.

### *Prevalence of migraine in patients with celiac disease and inflammatory bowel disease.*

*Alexandra K. Dimitrova, MD; Ryan C. Ungaro, MD; Benjamin Lebwohl, MD; Suzanne K. Lewis, MD; Christina A. Tennyson, MD; Mark W. Green, MD; Mark W. Babyatsky, MD; Peter H. Green, MD. Headache 2013;53:344-355.*

Negli ultimi 40 anni numerosi studi hanno sostenuto l'esistenza di una associazione fra celiachia e varie condizioni neurologiche come atassia, neuropatia periferica e cefalea. La celiachia è una malattia autoimmune che colpisce l'1% della popolazione mondiale e riguarda individui geneticamente predisposti ed esposti ad alimenti contenenti glutine. Recentemente anche la cosiddetta Sensibilità al Glutine (GS), una patologia simile alla celiachia dal punto di vista clinico, è stata correlata a disordini neurologici, i cui i sintomi migliorano sensibilmente con una dieta povera di glutine. Questo studio, condotto su soggetti ambulatoriali afferenti a Centri terziari per la cura rispettivamente della celiachia e delle malattie infiammatorie intestinali, indaga sulla prevalenza di emicrania in un campione di pazienti con celiachia, confrontando i dati ottenuti con quelli derivanti da un campione di pazienti con malattia infiammatoria intestinale e da un gruppo di soggetti di controllo (afferenti agli stessi Centri come personale di supporto). La metodica è basata sulla somministrazione di questionari contenenti domande su aspetti clinici, demografici, sulle abitudini alimentari e sulla eventuale cefalea. Come test di screening per la cefalea sono stati utilizzati l'ID-Migraine e l'Headache Impact Test.

I risultati mostrano una proporzione di emicranici significativamente più elevata nei pazienti con Sensibilità al Glutine rispetto ai controlli sani (40% vs 6%). La prevalenza di emicrania è apparsa significativamente più elevata rispetto ai controlli anche nei pazienti con celiachia (21%) e in quelli con malattia infiammatoria intestinale (14%). Il gruppo con GS mostra la più alta proporzione di cefalea cronica (56%) seguito dalla malattia celiaca (30%), dalla malattia infiammatoria intestinale (22%) e dai controlli (14%). Nonostante i limiti dello studio, primo fra tutti la non omogeneità dei campioni confrontati, i risultati riguardanti la associazione della cefalea con la celiachia e la Sensibilità al Glutine appaiono interessanti e suggeriscono la necessità di approfondire questo aspetto con ulteriori studi che affrontino il tema delle possibili implicazioni patogenetiche e cliniche.

## *Sleep quality, arousal and pain thresholds in migraineurs: a blinded controlled polysomnographic study.*

*Morten Engstrøm, Knut Hagen, Marte Helene Bjørk, Lars Jacob Stovner, Gøril Bruvik Gravdahl, Marit Stjern, Trond Sand. The Journal of Headache and Pain 2013, 14:12 (14 February 2013).*

Numerosi studi hanno indagato sui rapporti fra sonno e cefalee, in particolare per quanto concerne l'emicrania, ma pochi hanno utilizzato il metodo polisonnografico. Scopo dello studio è confrontare la qualità del sonno degli emicranici attraverso una valutazione soggettiva ed oggettiva ed analizzare la relazione fra qualità del sonno e soglia del dolore.

La valutazione soggettiva del sonno è basata sulla compilazione del diario, della scala della sonnolenza (Epworth sleepiness scale) e dei questionari Karolinska sleep questionnaire and Pittsburgh sleep quality index. La valutazione quantitativa è stata ottenuta mediante registrazione polisonnografica. Gli emicranici il cui sonno è stato registrato più di 48 ore dopo un attacco sono stati considerati in fase intercritica (33 casi), quelli registrati entro 48 ore prima o dopo un attacco sono invece stati considerati rispettivamente in fase precritica (9 casi) o postcritica (8 casi). E' stato utilizzato un campione di 34 soggetti sani di controllo.

La soglia al dolore termico (da stimolo caldo e freddo) e da pressione (con algometro) veniva testata un'ora prima dell'inizio della registrazione polisomnografica.

Analizzando i risultati dei parametri soggettivi, si nota che gli emicranici riportano una maggiore compromissione della qualità del sonno rispetto ai controlli sia per quanto riguarda la latenza di addormentamento che per i risvegli notturni. Inoltre gli emicranici riferiscono maggiore stanchezza diurna, e difficoltà di sonno legate al dolore. L'analisi polisonnografica mostra negli emicranici in fase intercritica un maggior numero di risvegli notturni ($p=0.048$), una maggiore tendenza al sonno ad onde lente ($p=0.050$), una più bassa soglia al dolore da stimolo termico (caldo: $p=0.043$ e freddo $p=0.031$) rispetto ai controlli. Gli emicranici in fase precritica rivelano invece una minore latenza di sonno rispetto ai controlli ($p=0.003$). Il sonno ad onde lente correla negativamente con la soglia al dolore da pressione con la soglia al dolore termico. Gli Autori sottolineano che la bassa soglia al dolore degli emicranici in fase intercritica appare correlata con l'incremento della pressione di sonno ed ipotizzano che gli emicranici mediamente siano caratterizzati da un maggiore debito di sonno rispetto ai controlli. La mancanza di adeguato riposo potrebbe essere un fattore scatenante o inducente lo stato di iperalgesia.

**Maria Pia Prudenzano**

*Centro Cefalee Clinica Neurologica "L. Amaducci"*

*AOU Consorziale Policlinico, Bari*

# XXVII Congresso Nazionale SISC
## Perugia - 26 - 28 settembre 2013

## PRINCIPALI CONTENUTI DEL CONGRESSO

### Topics

- Cefalea, dolore cronico ed abuso di farmaci
- Cefalee nell'Emergenza/Urgenza
- Nuovi aspetti genetici e fisiopatologici
- Neuroimaging nelle cefalee ed in altre sindromi dolorose
- Cefalee e malattie cerebrovascolari
- Cefalee nell'età evolutiva
- Dolore neuropatico e cefalee: meccanismi differenziali e comuni
- Ansia, depressione e disturbi del sonno nel paziente con cefalea
- Cefalee e immunità/disimmunità
- Gestione razionale di farmaci sintomatici e nuove prospettive terapeutiche
- Terapia di profilassi e uso razionale della tossina botulinica
- AEDs nelle cefalee e nel dolore cronico
- Tecniche di neurostimolazione
- Aspetti medico-legali
- Presentazione documenti di consenso

**Corsi professionalizzanti per:**
- Medici di Medicina Generale
- Pediatri, Neuropsichiatri Infantili e Psicologi

**Sessione congiunta con:**
- Società Italiana di Neurofisiologia Clinica
- Gruppo di Neuroscienze e Dolore della Società Italiana di Neurologia

**Simposi:**
- Emicrania e triptani: novità e controversie
- Tossina botulinica: una nuova opzione terapeutica per l'emicrania cronica

**Letture ad invito**

**Altri eventi**
- Incontro con le Associazione laiche

### Sedi del Congresso

**26 settembre 2013**
**Cerimonia di Benvenuto**
Sala dei Notari
Palazzo dei Priori
Corso Vannucci, 19
Perugia

**27-28 settembre 2013**
Aula Magna
Scuola di Medicina
Università degli Studi di Perugia
Edificio B, Piano -2
Piazza Gambuli, 1/8
Sant'Andrea delle Fratte, Perugia
(adiacente Ospedale Regionale S. Maria della Misericordia)

### Sede organizzativa

**Ufficio di riferimento per il**
**XXVII Congresso Nazionale SISC**

NICO Congressi
Organizzazione Congressi ed Eventi
Provider ECM n° 322

PRATO
Via Jacopo Melani - 59016 Poggio a Caiano (PO)
Tel 055 87 97 796 Fax 055 87 97 843
contatto: Roberta Bianchi - roberta.bianchi@nicocongressi.it
info@nicocongressi.it
www.nicocongressi.it

**Per ulteriori informazioni consultare il programma preliminare sul sito www.sisc.it**

# CALENDARIO DEI CONGRESSI NAZIONALI ED INTERNAZIONALI DI INTERESSE PER GLI SPECIALISTI IN CEFALEE

**4TH INTERNATIONAL CONGRESS ON NEUROPATHIC PAIN**
**Toronto (Canada), 23-26 maggio 2013**
**Per informazioni: www.kenes.com/neuropathic**

**36° CONGRESSO DELL'ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL DOLORE**
**Verona, 30 maggio-01 giugno 2013**
**Per informazioni: www.aisd.it**

**23TH MEETING OF THE EUROPEAN NEUROGICAL SOCIETY**
**Barcellona (Spagna), 8-11 giugno 2013**
**Per informazioni: www.congrex.ch/ens2013**

**16TH INTERNATIONAL HEADACHE CONGRESS and 55TH MEETING OF THE AMERICAN HEADACHE SOCIETY**
**Boston (USA), 27-30 giugno 2013**
**Per informazioni: www.ihc2013.com**

**XXI WORLD CONGRESS OF NEUROLOGY and 17TH CONGRESS OF THE EUROPEAN FEDERATION OF NEUROLOGICAL SOCIETIES**
**Vienna (Austria), 21-26 settembre 2013**
**Per informazioni: www.wcn-neurology.com**

**XXVII CONGRESSO NAZIONALE DELLA SOCIETA' ITALIANA PER LO STUDIO DELLE CEFALEE**
**Perugia, 26-28 settembre 2013**
**Per informazioni: www.sisc.i**

**8TH CONGRESS OF THE EUROPEAN FEDERATION OF IASP CHAPTERS - "PAIN IN EUROPE"**
**Firenze, 9-12 ottobre 2013**
**Per informazioni: www1.kenes.com/efic/**

**XLIV CONGRESSO NAZIONALE DELLA SOCIETA' ITALIANA DI NEUROLOGIA**
**Milano, 2-5 novembre 2013**
**Per informazioni: www.neuro.it**

**4TH EUROPEAN HEADACHE AND MIGRAINE TRUST INTERNATIONAL CONGRESS**
**Copenaghen (Danimarca), 18-21 settembre 2014**
**Per informazioni: www.ehmtic2014.com**

# PREMIO FRANCO MICHELE PUCA 2013

La Società Italiana per lo Studio delle Cefalee (SISC) bandisce il Premio Franco Michele Puca 2013. Il Premio viene assegnato a progetti di ricerca di base o clinica inerenti cefalee e algie facciali. L'ammontare del premio è di €2.500,00.

Il bando è rivolto a ricercatori Italiani di età inferiore a 35 anni, residenti in Italia.

Per partecipare al bando è necessario presentare:

- domanda di ammissione
- descrizione dettagliata della proposta di ricerca
- curriculum vitae recente comprensivo di almeno 5 pubblicazioni (citate in Index Medicus) nel campo delle cefalee o delle algie facciali
- descrizione dei progetti attualmente in corso e futuri, disponibilità di attrezzature e altre risorse, composizione del gruppo di ricerca

.

Le domande di partecipazione al Premio, con i relativi allegati, in lingua inglese dovranno pervenire **entro e non oltre il 31/07/2013** per posta elettronica all'indirizzo **sisc@sisc.it.**

**Per ulteriori informazioni e per scaricare la domanda di ammissione e le Istruzioni per il Candidato consultare la sezione Premi/Borse di Studio sul sito www.sisc.it.**

# Siti Internet dedicati a cefalee e dolore

**www.sisc.it** Società Italiana per lo Studio delle Cefalee (SISC)
**www.cefaleecampania.it** Sezione Campania della SISC
**www.cefaleepugliabasilicata.it/default.asp** Sezione Puglia-Basilicata della SISC

**www.neuro.it** Società Italiana di Neurologia (SIN)
**www.snoitalia.it** Società dei Neurologi, Neurochirurghi e Neuroradiologici Ospedalieri (SNO)
**www.sinc-italia.it** Società Italiana di Neurofisiologia Clinica (SINC)
**www.ainat.it** Associazione Italiana Neurologi Ambulatoriali e Territoriali (AINAT)
**www.sirn.net** Società Italiana di Riabilitazione Neurologica (SIRN)
**www.sinpia.eu** Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adoloscenza (SINPIA)
**www.aisd.it** Associazione Italiana per lo Studio del Dolore (AISD)
**www.sifweb.org** Società Italiana di Farmacologia
**www.sinpf.it** Società Italiana di NeuroPsicoFarmacologia (SINPF)
**www.simi.it** Società Italiana di Medicina Interna (SIMI)
**www.sicd.it** Società Italiana dei Clinici del Dolore (SICD)
**www.siaarti.it** Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva (SIAARTI)

**www.i-h-s.org** International Headache Society (IHS)
**www.ehf-org.org** European Headache Federation (EHF)
**www.ensinfo.org** European Neurological Society (ENS)
**www.efns.org** European Federation of Neurological Societies (EFNS)
**www.americanheadachesociety.org** American Headache Society (AHS)
**www.headaches.org** National Headache Foundation
**www.aan.com** American Academy of Neurology (AAN)
**www.iasp-pain.org** International Association for the Study of Pain (IASP)
**www.worldinstituteofpain.org** World Institute of Pain (WIP)

**www.cefalea.it** Alleanza Cefalalgici (Al.Ce.))
**www.legaitalianacefalalgici.it** Lega Italiana Cefalalgici (LIC)
**www.grappolaiuto.it** Organization for Understanding Cluster Headches (OUCH )

**www.w-h-a.org** World Headache Alliance (WHA)
**www.l-t-b.org** Lifting the burden – The Global Campaign against Headache
**www.eurolight-online.eu** Eurolight – A European project to highlight the impact of headache

SITI INTERNET @ CHE HANNO PER INTERESSE CEFALEE E DOLORE