



GIORNALE delle CEFALEE

ANNO X - N. 2 - SETTEMBRE 2014

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

IN QUESTO NUMERO

- 2** Editoriale
- 6** Aggiornamenti
- 8** Novità dai Congressi
- 9** Caso Clinico
- 11** Novità dalla Letteratura
- 15** Calendario Congressi
- 16** Siti Internet dedicati a cefalee e dolore

EDITORIALE

La terapia sintomatica dell'emicrania del futuro

Carlo Lisotto

Centro Cefalee, Azienda Ospedaliera Santa Maria degli Angeli, Pordenone

Il 2013 è stato un anno di limitati progressi nel campo della terapia dell'emicrania. Il numero, infatti, di cessazione di studi clinici ha superato quello dello sviluppo di nuovi *trials*. Per il quarto anno consecutivo nessun nuovo farmaco è stato approvato dall'FDA per il trattamento sintomatico e/o preventivo dell'emicrania, se si esclude una nuova formulazione transdermica di sumatriptan. Solamente in uno studio che ha utilizzato nuove molecole (specificamente il composto BMS-927711), è stata riportata un'efficacia clinica statisticamente significativa verso placebo. Tuttavia il 2013 è stato un anno in cui sono stati avviati nuovi studi, attualmente ancora in fase del tutto iniziale, che hanno testato un gruppo di anticorpi monoclonali anti-CGRP e anti-complesso recettoriale del CGRP, nel trattamento preventivo dell'emicrania. Per quanto concerne il trattamento sintomatico, sono in studio diversi nuovi antagonisti recettoriali del CGRP e la valutazione della loro efficacia resta al momento attuale il settore più rilevante e vivace in tale settore terapeutico [1]. Nel mese di gennaio 2013 l'FDA ha approvato l'uso del sumatriptan in sistema transdermico iontoforetico per il trattamento in acuto dell'emicrania negli adulti. Il preparato, concepito per il trattamento di una singola crisi di emicrania, è provvisto di una batteria per il rilascio graduale del farmaco. È stata dimostrata una proporzionalità diretta tra il voltaggio della corrente applicata e la quantità di farmaco assorbita [2]. L'emivita plasmatica del sumatriptan in tale formulazione è il doppio rispetto alle compresse orali. Anche la tollerabilità sembra migliore rispetto alle altre formulazioni, anche se sono state descritte reazioni cutanee topiche in sede di applicazione del cerotto. L'efficacia nel tempo è stata confermata in uno studio condotto per 12 mesi [3]. Tale formulazione potrebbe rivelarsi particolarmente utile in caso di intensa sintomatologia vegetativa associata alle crisi di emicrania, in particolare di nausea [4]. Una valutazione degli studi clinici con tale formulazione è stata effettuata da Tfelt-Hansen, secondo cui l'efficacia del sumatriptan in sistema transdermico appare troppo bassa e di rile-

vanza clinica trascurabile. Sebbene negli studi siano stati arruolati pazienti *non-responders* al sumatriptan orale, la percentuale di *pain-free* a 2 ore del 18% appare modesta [5]. La possibile immissione nel mercato europeo di tale formulazione sembra esclusa, anche per i costi più elevati rispetto alle terapie tradizionali (compresse, supposte e fiale per uso sottocutaneo). In realtà in dicembre 2013 è stata approvata dall'FDA anche una nuova formulazione di sumatriptan per via sottocutanea con dispositivo privo di ago, alla dose di 4 mg. Il farmaco viene infatti iniettato impiegando un propellente a base di azoto gassoso, che spinge la soluzione del farmaco nel sottocute senza l'ago convenzionale. Il medesimo sistema di iniezione alla dose di 6 mg era già stato approvato nel 2009 [6]. Il dispositivo sembra particolarmente gradito dai pazienti e preferito rispetto all'iniezione con ago per le crisi emicraniche di intensità grave [7, 8]. Le uniche possibili nuove approvazioni FDA nel 2014 riguardano un nuovo dispositivo per l'inalazione nasale di sumatriptan e la diidroergotamina (DHE) per via inalatoria orale. Quest'ultimo vecchio farmaco anti-emicranico è stato testato infatti con una nuova formulazione. L'inalazione nelle vie aeree tramite un dispositivo per via orale sembra essere promettente, come dimostrato da alcuni studi che hanno evidenziato un'efficacia del farmaco simile a quella ottenuta tramite iniezione per via endovenosa [9]. Tuttavia l'assunzione per inalazione orale sembra essere significativamente meglio tollerata rispetto a quella per via endovenosa [10]. In uno studio randomizzato e controllato, il *pain-relief* a 2 ore è risultato significativamente superiore ($p < 0,0001$) con la DHE rispetto al placebo (58,7% verso 34,5%) [11]. Il farmaco inalato sembra poter determinare un miglioramento clinico, anche se assunto in fase tardiva, fino a 8 ore dall'inizio dell'attacco, in pazienti senza e con allodinia [12]. Tfelt-Hansen nota tuttavia che la DHE inalata per via orale è meglio tollerata rispetto alla formulazione endovenosa, ma mancano basi scientifiche per affermare che l'efficacia delle due formulazioni sia la stessa [13]. La formula-

zione in spray nasale di sumatriptan (20 mg per gli adulti e 10 mg in età evolutiva), lanciata negli anni '90, è risultata sostanzialmente deludente nella pratica clinica, malgrado i dati favorevoli degli studi pubblicati all'epoca. Anche in virtù di tale relativamente modesta efficacia, è stato studiato un nuovo dispositivo per permettere un più elevato assorbimento del farmaco da parte della mucosa nasale. Lo strumento implica che il paziente stesso soffi energicamente in un boccaglio, permettendo la fuoriuscita del farmaco in polvere in una narice. La manovra di insufflazione determina la chiusura del palato molle, cosicché la polvere, attraverso la coana posteriore, può refluire anche nell'altra narice, garantendo un migliore e più elevato assorbimento per via nasale. Lo strumento è stato denominato "dispositivo bidirezionale per l'inalazione per via nasale di sumatriptan in polvere indotto dall'insufflazione" [14]. In uno studio randomizzato e controllato, le percentuali di *pain-free* a 2 ore sono risultate significativamente ($p < 0,05$) superiori sia con la dose di 20 mg (57%) che di 10 mg (54%), rispetto al placebo (25%). Analogamente, anche la risposta *sustained pain-free* (2-24 ore) è risultata più elevata con entrambe le dosi (49% per la posologia di 20 mg e 47% per quella di 10 mg) rispetto al placebo (22%, $p < 0,05$). Il nuovo dispositivo di inalazione per via nasale di sumatriptan appare innovativo e più efficace rispetto al tradizionale spray nasale [14, 15], per cui si attende l'approvazione FDA nell'anno in corso. I triptani, come noto, agiscono selettivamente sui recettori serotoninergici 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D}, tuttavia è stata dimostrata un'azione anche sui recettori 5-HT_{1F}. Sono state pertanto riposte particolari speranze su nuovi farmaci specificamente selettivi verso questi recettori, potenzialmente privi di effetti vascolari [17]. In base a 2 studi in fase II pubblicati nel corso del 2012, un nuovo agonista serotoninergico con affinità specifica verso i recettori 5-HT_{1F} e privo di azione di vasocostrizione, il lasmitidan, si è dimostrato significativamente più efficace rispetto al placebo nel trattamento sintomatico delle crisi di emicrania [18, 19]. Tale molecola, alla dose di 400 mg per os, ha determinato una risposta in termini di *headache-relief* a 2 ore sovrapponibile al sumatriptan orale 100 mg. Tuttavia tale sostanza è gravata da una elevata incidenza di eventi avversi di tipo centrale (sedazione, vertigini, astenia, parestesie, nausea), in misura nettamente superiore al placebo [20]. Gli studi clinici con tale composto sono stati pertanto sospesi nel 2013. Le nuove molecole in sperimentazione sono i nuovi antagonisti recettoriali del CGRP (terapia sintomatica) e gli anticorpi monoclonali anti-CGRP e anti-complesso recettoriale del CGRP (terapia preventiva). Il potenziale vantaggio

degli antagonisti recettoriali del CGRP rispetto ai triptani è l'assenza di qualsiasi effetto di vasocostrizione. Gli studi clinici con gli antagonisti CGRP, come noto, sono iniziati nel 2004, con una molecola per esclusivo uso endovenoso, l'olcegepant [21]. La ricerca è stata abbandonata proprio per tale modalità di somministrazione, inattuabile nella pratica clinica, pur con dati di efficacia molto promettenti. I *trials* clinici con un nuovo antagonista CGRP per uso orale, il telcagepant (MK-0974), sono iniziati nel 2008. La dose più efficace è risultata quella di 300 mg [22]. A tale dose, la molecola è risultata parimenti efficace ma meglio tollerata rispetto a zolmitriptan 5 mg [23]. La sostanza ha successivamente dimostrato di mantenere la sua efficacia in attacchi trattati consecutivamente [24] e la sua buona tollerabilità è stata confermata in uno studio a lungo termine [25]. Il suo lancio appariva pronto in occasione del 15° *International Headache Congress* tenutosi a Berlino nel 2011. Tuttavia, proprio nei mesi precedenti la sua possibile immissione in commercio, è stata segnalata una significativa epato-tossicità (con incremento degli enzimi epatici ALT, AST e GGT) in pazienti che avevano assunto il farmaco in attacchi ripetuti e ravvicinati. Il composto è stato pertanto ritirato quando sembrava ormai pronto per l'utilizzo nella pratica clinica. Uno studio "postumo" ha confermato l'ottima tollerabilità cardio-vascolare del telcagepant, che non ha causato alcun evento avverso in pazienti con storia clinica di cardiopatia ischemica [26]. La ricerca con gli antagonisti CGRP è comunque proseguita e condotta con nuovi composti. In dettaglio, sono stati pubblicati nel 2011 2 studi clinici con 2 nuovi antagonisti recettoriali del CGRP. Nel primo studio in fase II, condotto con il farmaco BI 44370 TA, è stata riportata con la dose di 400 mg una percentuale di *pain-free* a 2 ore statisticamente superiore al placebo, ma inferiore ad eletriptan 40 mg. La dose di 50 mg è risultata inefficace, mentre la posologia di 200 mg ha comportato una risposta non significativamente superiore rispetto al placebo [27]. Di questo farmaco non è più stata fornita alcuna comunicazione, ma sembra che la ricerca sia stata sospesa. Nel secondo studio, che ha utilizzato l'antagonista CGRP MK-3207, è stata dimostrata una superiorità in termini di *pain-free* a 2 ore rispetto al placebo [28], ma sono emersi precocemente gli stessi effetti epato-tossici del telcagepant, per cui lo sviluppo di ricerca di tale molecola è stato abbandonato. Nel 2012 è iniziato un trial in fase II condotto su 834 pazienti con il farmaco MK-1602. Lo studio ha confrontato vari dosaggi del composto, da 1 a 100 mg, verso placebo [29]. Lo studio si è concluso nel 2012, ma a tutto il 2013 non stati resi noti i risultati, anzi è stato comunicato che la ricerca è

stata definitivamente abbandonata. È probabile sia stata notata una certa epato-tossicità, come già avvenuto con il telcagepant (MK-0974) e l'MK-3207. Un altro trial in fase II-b è stato condotto su 885 pazienti emicranici con un diverso antagonista CGRP, a basso peso molecolare, il BMS-927711, i cui risultati sono stati pubblicati nel 2014 [30]. Si è trattato di uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso sumatriptan 100 mg e placebo. È stato trattato un singolo attacco con dosi variabili, da 10 mg a 600 mg. La percentuale di *pain-free* a 2 ore è stata significativamente superiore al placebo per i dosaggi di 75 mg, 150 mg e 300 mg e sovrapponibile a quella ottenuta con sumatriptan 100 mg. Anche la percentuale di *sustained pain-free* (2-24 ore) è risultata superiore in modo significativo al placebo per tutte le dosi comprese tra 25 mg e 600 mg. La tollerabilità è stata ottima, senza alcun *drop-out* dal trial. Gli autori hanno concluso che il farmaco in studio è stato superiore al placebo alle dosi di 75 mg, 150 mg e 300 mg. Tuttavia non è ancora stato annunciato alcun programma di sviluppo per tale molecola in futuro. In definitiva, la ricerca sugli antagonisti CGRP è ancora attiva e vivace, ma finora non è stato ancora identificato un composto sicuramente efficace e privo di eventi avversi, in particolare a livello epatico. Infine, è stata studiata un'altra sostanza potenzialmente promettente, un antagonista del recettore glutammatergico AMPA/kainato, il BGG492. Il glutammato viene ritenuto un mediatore eccitatorio importante per lo scatenamento delle crisi emicraniche. La sostanza sembra dotata anche di un effetto antiepilettico. I risultati di uno studio in fase II per il trattamento sintomatico dell'emicrania, trattando un singolo attacco, completato a fine 2010, non sono mai stati pubblicati. È stato peraltro condotto un ulteriore studio con la stessa molecola in fase II, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso sumatriptan 100 mg e placebo, utilizzando la dose di 250 mg. Il trial è iniziato nel 2012, arruolando 75 pazienti ed è stato pubblicato in gennaio 2014 [31]. La sostanza è stata discretamente tollerata (sono stati segnalati diversi eventi avversi di tipo centrale), ma la sua efficacia è risultata sovrapponibile a quella del sumatriptan solo in un ridotto sottogruppo di pazienti. Restano in corso studi con il BGG492 per l'epilessia e gli acufeni, mentre non sono previsti ulteriori studi per l'emicrania. In conclusione, il futuro della terapia sintomatica dell'emicrania non appare al momento attuale particolarmente promettente. A tutt'oggi non sono ancora state identificate molecole superiori in efficacia ai triptani, che restano a pieno diritto i farmaci di prima scelta per le crisi emicraniche di intensità moderata-grave. La ricerca potrebbe essere rivoluzio-

nata dall'impiego degli anticorpi monoclonali anti-CGRP e anti-recettore CGRP, la cui sicurezza di impiego è già stata dimostrata, ma mancano ancora dati sull'efficacia [32]. L'uso di tali anticorpi monoclonali resta comunque di pertinenza della terapia di profilassi. I primissimi risultati, presentati in occasione del 66° Congresso dell'*American Academy of Neurology*, tenutosi a Philadelphia dal 26 aprile al 3 maggio 2014, sembrano promettenti, ma si presume che dovremo attendere ancora diversi anni, prima del loro possibile lancio sul mercato.

Bibliografia

1. Peroutka SJ. Clinical trials update. 2013: year in review. *Headache* 2014;54:189-94.
2. Goldstein J et al. A sumatriptan iontophoretic transdermal system for the acute treatment of migraine. *Headache* 2012;52:1402-10.
3. Smith TR et al. Twelve-month tolerability and efficacy study of NP101, the sumatriptan iontophoretic transdermal system. *Headache* 2012;52:612-24.
4. Schulman EA. Transdermal sumatriptan for acute treatment of migraineurs with baseline nausea. *Headache* 2012;52:204-12.
5. Tfelt-Hansen PC. The efficacy of transdermal sumatriptan is too low for general use in migraine. *Headache* 2013;53:842-3.
6. Brandes JL et al. Needle-free subcutaneous sumatriptan (Sumavel™ DosePro™): bioequivalence and ease of use. *Headache* 2009;49:1435-44.
7. Rothrock JF et al. Needle-free subcutaneous sumatriptan for triptan users requiring a change in migraine therapy: efficacy and impact on patient-related functionality, satisfaction, and confidence. *Curr Med Res Opin* 2011;27:2185-91.
8. Cady RK et al. Satisfaction with and confidence in needle-free subcutaneous sumatriptan in patients currently treated with triptans. *Headache* 2011;51:1202-11.
9. Aurora SK et al. A randomized, double blind, placebo-controlled study of MAP0004 in adult patients with migraine. *Headache* 2009;49:826-37.
10. Cook RO et al. Reduced adverse event profile of orally inhaled DHE (MAP0004) in adult patients with migraine. *Headache* 2009;49:1423-34.
11. Aurora SK et al. MAP0004, orally inhaled DHE: a randomized, controlled study in the acute treatment of migraine. *Headache* 2011;51:507-17.
12. Tepper SJ et al. Efficacy and safety of MAP0004, orally inhaled DHE in treating migraine with and without allodynia. *Headache* 2012;52:37-47.
13. Tfelt-Hansen PO. Is orally inhaled dihydroergotamine (DHE) equivalent in efficacy in migraine to intravenous DHE? *Headache* 2014;54:383.

14. Djupesland PG et al. Intranasal sumatriptan powder delivered by a novel breath-actuated bi-directional device for the acute treatment of migraine: a randomised, placebo-controlled study. *Cephalgia* 2010;30:933-42.
15. Tepper SJ. Clinical implications for breath-powered powder sumatriptan intranasal treatment. *Headache* 2013;53:1341-49.
16. Djupesland PG et al. Breath powered nasal delivery: a new route to rapid headache relief. *Headache* 2013;53(Suppl 2):72-84.
17. Nelson DL et al. Preclinical pharmacological profile of the selective 5-HT_{1F} receptor agonist lasmitidan. *Cephalgia* 2010;30:1159-69.
18. Ferrari MD et al. Acute treatment of migraine with the selective 5-HT_{1F} receptor agonist lasmitidan – a randomised proof-of-concept trial. *Cephalgia* 2010;30:1170-8.
19. Färkkilä M et al. Efficacy and tolerability of lasmitidan, an oral 5-HT_{1F} receptor agonist, for the acute treatment of migraine: a phase 2 randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study. *Lancet Neurol* 2012;11:405-13.
20. Tfelt-Hansen PC, Olesen J. The 5-HT_{1F} receptor agonist lasmitidan as a potential treatment of migraine attacks: a review of two placebo-controlled phase II trials. *J Headache Pain* 2012;13:271-5
21. Olesen J et al. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med* 2004;350:1104-10.
22. Ho TW et al. Randomized controlled trial of an oral CGRP receptor antagonist, MK-0974, in acute treatment of migraine. *Neurology* 2008;70:1304-12.
23. Ho TW et al. Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomized, placebo-controlled, parallel-treatment trial. *Lancet* 2008;372:2115-23.
24. Ho AP et al. Randomized, controlled trial of telcagepant over four migraine attacks. *Cephalgia* 2010;30:1443-57.
25. Connor KM et al. Long-term tolerability of telcagepant for acute treatment of migraine in a randomized trial. *Headache* 2011;51:73-84.
26. Ho TW et al. Randomized, controlled study of telcagepant in patients with migraine and coronary artery disease. *Headache* 2012;52:224-35.
27. Diener HC et al. BI 44370 TA, an oral CGRP antagonist for the treatment of acute migraine: results from a phase II study. *Cephalgia* 2011;31:573-84.
28. Hewitt DJ et al. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist MK-3207 in the acute treatment of migraine. *Cephalgia* 2011;31:712-22.
29. A dose-finding study of MK-1602 in the treatment of acute migraine (MK-1602-006 AM1). NCT01613248. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01613248>. Accessed 31 Jul 2014.
30. Marcus R et al. BMS-927711 for the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, placebo controlled, dose-ranging trial. *Cephalgia* 2014;34:114-25.
31. Gomez-Mancilla B et al. Randomized, multicenter trial to assess the efficacy, safety and tolerability of a single dose of a novel AMPA receptor antagonist BGG492 for the treatment of migraine attacks. *Cephalgia* 2014;34:103-13.
32. Bigal ME, Walter S. Monoclonal antibodies for migraine: preventing calcitonin gene-related peptide activity. *CNS Drugs* 2014;28:389-99.

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 Giacobazzo

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:

Paola Sarchielli

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 Prudenzeno, Innocenzo Rainero, Grazia Sances, Marco Trucco, Michele Viana.

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

AGGIORNAMENTI

ICHD-3 beta: l'inspiegata scomparsa dell'osmofobia

Matteo Fuccaro, Ferdinando Maggioni, Pier Antonio Battistella, Giorgio Zanchin

Centro Interdipartimentale di Ricerca sulle Cefalee e l'Abuso di Farmaci, Università di Padova

Le caratteristiche del dolore e la presenza dei sintomi associati al mal di testa rappresentano i cardini per la classificazione e della diagnosi differenziale delle cefalee primarie [1-3]. Per quanto riguarda l'emigrania (E), accanto ai più noti sintomi, nausea, vomito, fono e fotofobia, utilizzati come criteri diagnostici già nella classificazione del 1988, numerose altre manifestazioni di ipersensibilità agli stimoli ambientali sono riportate dai pazienti durante l'attacco, con frequenza variabile. Tra queste l'osmofobia, definibile come la percezione insopportabile di odori che al di fuori dell'attacco non risultano fastidiosi [4], è stata identificata quale possibile sintomo di accompagnamento dell'emigrania sin dal secondo secolo dopo Cristo.

In tempi più recenti, la relazione tra olfatto e cefalea è stata oggetto di numerosi studi [5-8] ed è stata indagata l'utilità dell'osmofobia nella classificazione e nella diagnosi differenziale delle cefalee primarie. In particolare, si è dimostrato che l'osmofobia, sebbene possa essere presente in altre forme di cefalea primaria, risulta molto più frequentemente riportata da pazienti emigranici, sia con (EcA) che senza (EsA) aura, e alcuni autori, in particolare il nostro gruppo, hanno sottolineato l'alta specificità di tale sintomo nella diagnosi differenziale tra E, sia EsA che EcA, e cefalea di tipo tensivo episodica (ETTH).

Nel 2004, dopo 16 anni dalla prima International Classification of Headache Disorders (ICHD), veniva pubblicata la seconda edizione (ICHD-2). In questa [2], alla luce dei risultati della letteratura internazionale [7, 8], veniva riconosciuta l'utilità dell'osmofobia nella diagnosi differenziale tra E e le diverse cefalee primarie; tanto che questo sintomo veniva inserito in Appendice dell'ICHD-2 tra i criteri diagnostici per EsA allo scopo di stimolare ulteriormente la ricerca sul campo.

Quasi un decennio più tardi, nel 2013, viene proposta alla comunità scientifica la versione provvisoria della terza edizione: la ICHD-3 beta [3]. In essa non si fa più menzione dell'osmofobia tra i criteri diagnostici dell'emigrania, nemmeno nell'Appendice. L'osmofobia viene soltanto citata nella definizione di "sintomo di accompagnamento", nel glossario in calce al testo

(*"Accompanying symptoms: Symptoms that typically accompany rather than precede or follow headache. In migraine, for example, the most frequent are nausea, vomiting, photophobia and phonophobia; osmophobia, diarrhoea and other symptoms occur more rarely"*).

Sorpresi da questa modifica, al fine di comprendere le motivazioni alla base di tale scelta e di indagare i dati scientifici riguardanti l'osmofobia e la sua utilità nella diagnosi di emigrania, abbiamo deciso di rivalutare l'intera letteratura indicizzata sull'argomento, focalizzando la nostra attenzione sugli articoli pubblicati dopo il 2004, data di pubblicazione dell'ICHD-2.

Una ricerca eseguita sul database MedLine del termine «osmophobia» ha individuato 112 articoli, pubblicati tra il 1985 e il marzo 2014. Di questi, 97 erano successivi alla pubblicazione della ICHD-2. Venivano selezionate 33 pubblicazioni: 23 trattano l'osmofobia solo come sintomo di accompagnamento della cefalea, mentre 10 indagano anche la sua utilità come elemento diagnostico differenziale tra E e le diverse cefalee primarie.

Cosa risulta, dunque dalla letteratura internazionale? Tutti gli studi considerati dimostrano una prevalenza maggiore dell'osmofobia nell'E rispetto alle altre cefalee primarie, in particolare rispetto alla CTTE ($p < 0,0001$), sia nella popolazione adulta che in quella pediatrica. Mentre negli adulti la prevalenza varia nei diversi studi tra il 37% e l'86% negli emigranici, ed è tra lo 0 ed il 14% nei pazienti affetti da CTTE [4, 9-14], gli studi in ambito pediatrico [14-16] dimostrano valori di prevalenza che si attestano, nei due gruppi, rispettivamente tra il 25-35% e tra l'8-14%. Nella popolazione infantile, inoltre, l'osmofobia rappresenta un fattore prognostico importante in grado di predire, in pazienti con cefalea di tipo tensivo, il successivo sviluppo di emigrania [16]. A nostro avviso tali dati dimostrano piuttosto che l'osmofobia rappresenta il "sintomo araldo dell'emigrania" in giovani pazienti, già emigranici ma nei quali l'iniziale, incompleta espressione sintomatologica legata alla età evolutiva presenta ancora caratteristiche fenotipiche di cefalea di tipo tensivo. Si aggiunge così un altro aspetto di

grande rilevanza in favore dell'importanza di questo sintomo.

Alcuni articoli, sottolineano non solo la sovrapposibilità dei criteri diagnostici attuali per EcA rispetto a quelli proposti in Appendice, con valori compresi tra il 96% ed il 98% [10, 15, 18], ma anche la maggior efficacia di questi ultimi criteri nel classificare correttamente pazienti in cui la diagnosi risulti dubbia [15]. Nonostante tra i diversi studi si evidenzino una certa variabilità nei valori di sensibilità (27-86%), specificità (69-100%), valore predittivo positivo (80-94%) e valore predittivo negativo (45-87%) dell'osmofobia considerata da sola quale criterio diagnostico per l'emigrania [4, 9, 10, 12, 16], un'analisi post-hoc da noi eseguita utilizzando i dati disponibili degli articoli pubblicati, conferma l'alta specificità di tale sintomo nella diagnosi differenziale tra emigrania e cefalea di tipo tensivo, in particolare CTTE (specificità 98%, $p > 0,0001$).

Infine, tutti gli autori sottolineano l'utilità clinica dell'osmofobia nella valutazione del paziente cefalalgico e, sebbene con qualche differenza nelle modalità, ne suggeriscono l'inserimento all'interno dei criteri diagnostici IHS dell'EsA.

Sulla scorta dei dati sin qui presentati, appare evidente come la scelta di rimuovere l'osmofobia dalla nuova versione della classificazione IHS non risulti fondata su basi scientifiche e, anzi, risulti in contrasto con quanto affermato dalla letteratura internazionale. Qualora la qualità e/o la quantità dei lavori pubblicati sul tema siano considerate inadeguate, tali motivazioni andrebbero esplicitate, vanificando altrimenti una delle principali motivazioni per cui l'Appendice è stata creata, e cioè di stimolare la ricerca al fine di validare o meno criteri diagnostici o quesiti clinici in essa proposti.

Al di là della scelta di non includere l'osmofobia tra i criteri diagnostici nella ICHD-3 beta, il fatto che tale decisione non sia discussa apre un rilevante problema metodologico, che va oltre il "caso osmofobia": in ambito scientifico una decisione deve essere sempre motivata, rendendo altrimenti le scelte arbitrarie e pertanto prive di fondamento e di credibilità.

Alla luce di quanto sinora argomentato, il problema va radicalmente rivisto, a nostro avviso con l'inserimento dell'osmofobia tra i criteri diagnostici dell'E nella ICHD-3 di prossima pubblicazione.

Bibliografia

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pains. *Cephalalgia* 1988;8:1-96.
2. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition. *Cephalalgia* 2004;24:8-160.
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013;33:629-808.
4. Zanchin G, Dainese F, Trucco M et al. Osmophobia in migraine and tension-type headache and its clinical features in patients with migraine. *Cephalalgia* 2007;27:1061-8.
5. Blau JN, Solomon F. Smell and other sensory disturbances in migraine. *J Neurol* 1985;232: 275-6.
6. Silberstein SD. Migraine symptoms: results of a survey of self-reported migraineurs. *Headache* 1995;35:387-96.
7. Kelman L. Osmophobia and taste abnormality in migraineurs: a tertiary care study. *Headache* 2004;44:1019-23.
8. Kelman L. The place of osmophobia and taste abnormalities in migraine classification: a tertiary care study of 1237 patients. *Cephalalgia* 2004;24:940-6.
9. Silva-Néto RP, Peres MF, Valença MM. Accuracy of osmophobia in the differential diagnosis between migraine and tension-type headache. *J Neurol Sci* 2014;339:118-22.
10. Wang YF, Fuh JL, Chen SP et al. Clinical correlates and diagnostic utility of osmophobia in migraine. *Cephalalgia* 2012;32:1180-8.
11. Ghandehari K, Ashrafzadeh F, Mood ZI et al. Development and validation of the Asian Migraine Criteria (AMC). *J Clin Neurosci* 2012;19:224-8.
12. Porta-Etessam J, Casanova I, García-Cobos R et al. Osmophobia analysis in primary headache. *Neurologia* 2009;24:315-7.
13. Zanchin G, Dainese F, Mainardi F et al. Osmophobia in primary headaches. *J Headache Pain* 2005;6:213-5.
14. De Carlo D, Toldo I, Dal Zotto L et al. Osmophobia as an early marker of migraine: a follow-up study in juvenile patients. *Cephalalgia* 2012;32:401-6.
15. De Carlo D, Dal Zotto L, Perissinotto E et al. Osmophobia in migraine classification: a multicentre study in juvenile patients. *Cephalalgia* 2010;30:1486-94.
16. Corletto E, Dal Zotto L, Resos A et al. Osmophobia in juvenile primary headaches. *Cephalalgia* 2008;28:825-31.
17. Kelman L. Validation of the classification of migraine without aura (IHS A1.1) proposed in ICHD-2. *Headache* 2005;45:1339-44.

NOVITÀ DAI CONGRESSI

XXVIII Congresso Nazionale della Società Italiana per lo Studio delle Cefalee Milano, 26-28 giugno 2014

Michele Viana

Headache Science Center, Istituto Neurologico Nazionale "C. Mondino", Pavia

Il XXVIII Congresso Nazionale della Società Italiana per lo Studio delle Cefalee si è tenuto dal 26 al 28 giugno, presso l'antica struttura quattrocentesca del Palazzo delle Stelline nel cuore di Milano, a due passi dalla Chiesa di Santa Maria delle Grazie.

Durante il Congresso sono stati affrontati svariati argomenti appartenenti all'universo dello Studio delle Cefalee tra cui alcuni aspetti di fisiopatologia con richiami alla scienza di base (modulazione talamica del dolore, circuiti e meccanismi dell'abuso/dipendenza da farmaci, imaging avanzato e modelli sperimentali di dolore, studio dei fenomeni di abituação e allodinia), aspetti diagnostici e relativi a criteri di appropriatezza nei percorsi diagnostico-terapeutici.

Prima dell'inaugurazione ufficiale del congresso si è tenuto il Simposio "La Tossina Botulinica di tipo A nel trattamento dell'emigrania cronica e della cefalea da abuso da farmaci: dalla teoria alla pratica clinica", che ha visto come moderatore il Presidente-Eletto Prof. Martelletti e relatori A. Negro e L. D'Alonzo (Roma). Lo stesso Simposio si è svolto per una seconda parte anche nella giornata di venerdì.

Il Congresso è stato inaugurato con il saluto del Presidente cui è seguita una lettura tenuta dalla Prof.ssa Cristina Tassorelli (Pavia) ove sono state discusse le criticità e le questioni aperte relative alla versione 3 Beta della Classificazione Internazionale delle Cefalee. Nella stessa lettura è stato ufficialmente presentata la tradizione Italiana della ICHD-3 beta, frutto del cospicuo lavoro profuso del sottocomitato linguistico Italofono dell'International Headache Society.

Nella prima sessione scientifica della giornata "Cefalee e Dolore: Hot topics", sono stati affrontati i temi dell'esplorazione neurofisiologica nell'emigrania (F. Pierelli - Roma), il CGRP come target della modulazione farmacologica (P. Geppetti - Firenze), la cortical spreading depression ed emigrania (C. Costa - Perugia), e gli aspetti genetici ed epigenetici nella modulazione del dolore (A.M. Persico - Roma).

La seconda parte del pomeriggio è iniziata con la Let-

tura Magistrale "Alessandro Agnoli", presentata dal Presidente Onorario Prof. Nappi e tenuta dal Prof. Porro (Modena), quest'anno dedicata al contributo del neuroimaging funzionale allo studio della percezione del dolore.

La seconda sessione scientifica, dedicata alla Medication-Overuse Headache, ha visto l'intervento del Prof. Calabresi e della Prof.ssa Sarchielli (Perugia) in relazione rispettivamente ai meccanismi e i circuiti dell'abuso-dipendenza da farmaci e sostanze e al possibile ruolo di fattori genetici nella MOH. Alle presentazioni dei relatori è seguito in interessante discussione che ha visto coinvolti diversi colleghi dell'auditorio, indice di come la MOH rappresenta un tema assai complesso e che necessita di dibattito all'interno della nostra società scientifica.

La prima giornata di Congresso è stata chiusa dalla Lettura Magistrale "Giovanni Lanzi" dedicata all'attualità nella terapia farmacologica dell'emigrania in età evolutiva (P.A. Battistella - Padova).

Venerdì 27 giugno i lavori sono iniziati con la Sessione congiunta SISC - SIRN "Cefalee e Dolore Cronico" in cui sono state proposti gli interventi: "Emigrania cronica e dolore neuropatico: similarità e differenze" (M. Viana - Pavia), "Antidepressivi, FANS e dolore cronico: il modello fibromialgia" (M.A. Giamberardino - Chieti), "Il dolore in neuroriabilitazione: scopo e utilità della Consensus Conference" (C. Tassorelli - Pavia) e "Percorsi riabilitativi integrati: evidenze ed esperienze" (M.G. Buzzi - Roma).

Successivamente si è tenuto il Simposio "La terapia sintomatica dell'emigrania dal passato al futuro", moderato dal Prof. G. Zanchin che ha visto alternarsi i relatori F. Mainardi (Venezia), M. Guidotti (Como) e C. Lisotto (Pordenone). Nell'intervallo è stato possibile visionare i poster esposti che sono stati discussi dagli stessi autori con tre moderatori (M. Carotenuto - Napoli, G. Coppola - Roma, G. Sances - Pavia).

Seguivano in seduta plenaria alcune presentazioni orali selezionate. Visto l'importante numero di con-

tributi scientifici arrivati al congresso, durante tutta la giornata del venerdì, altre comunicazioni orali sono state presentate in parallelo in una seconda sala del Palazzo delle Stelline. Mentre una prima sessione ha visto presentare dati da diversi ambiti nella ricerca nel campo delle cefalee, una seconda sessione è stata incentrata su Neuroscienze e Dolore e una terza sulle Cefalee in età evolutiva.

Il pomeriggio si è aperto con la sessione congiunta SISC-SINC dal titolo “Meccanismi di sensitizzazione ed allodinia” in cui sono state presentate le relazioni “La neuromodulazione delle risposte corticali nocicettive” (M. de Tommaso - Bari), “Il ruolo della disritmia talamo-corticale” (G. Coppola - Roma) e “Meccanismi eccitatori/inibitori cerebrali nell’emicrania” (F. Brighina - Palermo). A seguire il Prof. Fanciullacci ha presentato la Lettura Magistrale “Federigo Sicuteri” in cui il Prof. Martelletti ha affrontato il tema della Medicina delle Cefalee e Sanità Pubblica, riportando gli innumerevoli progressi compiuti negli ultimi anni in quello che è stato il processo di riconoscimento della disabilità causata dalle cefalee e dell’emicrania in particolare, a livello nazionale e soprattutto internazionale, grazie anche e soprattutto agli sforzi profusi da alcuni nostri colleghi, tra cui spicca appunto il Prof. Martelletti.

Il pomeriggio è proseguito con una sessione dedicata a “Percorsi diagnostici e comorbidità” (relatori: E. Berra - Pavia, S. Sacco - L’Aquila, M. Versino - Pavia, M.P. Prudeniano - Bari) e la sessione congiunta SISC – Gruppo di Studio Neuroscienze e Dolore (SIN) (relatori: A. Truini - Roma, M. Valeriani - Roma, A. Ambrosini - Pozzilli). La giornata si è quindi conclusa con

l’assemblea generale dei soci SISC e la cena sociale. Il sabato si è aperto con la sessione congiunta SISC – INS (International Neuromodulation Society) - Capitolo Italiano (relatori A. Dario - Varese, R. Arcioni - Roma, M. Merceri - Roma), e parallelamente con una sessione di presentazioni orali selezionate e l’incontro con le Associazioni Laiche, cui è seguita la tavola rotonda dal titolo “La profilassi della cefalea a grappolo: abbiamo bisogno di nuove strategie terapeutiche?” (F. Antonaci - Pavia, I. Rainero -Torino, G. Zanchin - Padova). Per tutta la giornata del sabato inoltre si è tenuto il Teaching Course dal titolo “Le cefalee nell’età evolutiva” per Pediatri, Neuropsichiatri Infantili e Psicologi, coordinato dal Prof. Balottin e dal Prof. Guidetti.

Dopo la seconda sessione di discussione dei poster (moderata da G. Dalla Volta - Brescia, I. Toldo - Padova, M. Trucco - Pietra Ligure), il Congresso si è quindi chiuso con la sessione congiunta SISC - ANIRCEF “Headache Care e modelli assistenziali” che ha visto tra i relatori il Presidente dell’ANIRCEF M. Aguggia (Asti), G. Gregori (FederFarma Lombardia), G. Sances (Pavia), R. Iannacchero (Catanzaro), F. Mainardi (Venezia) e il Prof. L.A. Pini (Modena).

Il XXVIII Congresso SISC ha rappresentato un’essenziale occasione di riunione e discussione per i soci, ma anche per professionisti interessati alla materia, studenti e laici appartenenti alle associazioni dei pazienti. Un ringraziamento particolare va al Presidente della nostra Società Prof. G. Bono con tutti gli organizzatori che sono riusciti nell’ottima realizzazione di questo importante evento.

CASO CLINICO

Cefalea a grappolo a localizzazione bilaterale: descrizione di un caso clinico

Cinzia Costa¹, Alessia Autuori¹, Stefano Caproni¹, Paolo Calabresi^{1,2},
Paola Sarchielli¹

¹Clinica Neurologica, Ospedale S. Maria della Misericordia, Università degli Studi di Perugia, Perugia;

²IRCCS Fondazione S Lucia, Roma

Abstract

Premessa: La cefalea a grappolo (CG) è una cefalea di tipo primario, caratterizzata da dolore unilaterale di forte intensità, parossistico, con frequenza anche pluriquotidiana. Gli attacchi si possono presentare per

settimane, mesi o anni e possono affliggere il paziente per buona parte della vita. **Caso clinico:** Descriviamo il caso di un paziente di 58 anni con episodi prevalentemente notturni, caratterizzati da iniziale pesantezza e bruciore retro-orbitario bilaterale, della

durata di pochi secondi, seguiti da dolore di intensità moderato-grave, associato ad iperemia congiuntivale, lacrimazione, edema palpebrale con visione offuscata di durata variabile (da 15 a 60 minuti). Le indagini clinico-diagnostico-strumentali effettuate hanno escluso cause secondarie di cefalea. Il paziente ha presentato un'ottima risposta alla terapia sintomatica con ossigeno e parziale beneficio alla terapia di profilassi con verapamil. È stato quindi consigliato il trattamento con topiramato con una significativa riduzione sia della frequenza che dell'intensità degli episodi di cefalea.

Conclusioni: Questo case report rappresenta il terzo caso descritto in letteratura di CG bilaterale. La segnalazione delle CG atipiche ha l'obiettivo di identificare nuove forme di questa sindrome ben definita di cefalea primaria, nello sforzo di chiarire la fisiopatologia e di contestualizzare le diverse strategie terapeutiche volte non solo a trattarle ma anche a prevenirle.

Introduzione

La cefalea a grappolo (CG) è caratterizzata da attacchi ricorrenti e brevi (dai 15 ai 180 minuti), di dolore rigorosamente monolaterale periorbitale acuto in associazione con sintomi del sistema autonomo ipsilaterale (lacrimazione, congestione nasale, ptosi, miosi, edema palpebrale e rossore oculare). Tuttavia in letteratura sono descritti solo rari casi di pazienti con CG bilaterale, qui riportiamo il caso clinico di un paziente con presentazione atipica di CG.

Descrizione del caso

Paziente, di 58 anni, presenta in anamnesi familiarità per patologia cardiovascolare, trombosi venosa periferica, ipotiroidismo in trattamento ormonale sostitutivo, sindrome delle apnee ostruttive per cui utilizza C-PAP durante il riposo notturno. È giunto alla nostra osservazione per una sintomatologia gradualmente ingravescente caratterizzata da bruciore e dolore retro-orbitario bilaterale, di intensità moderato-grave, associato a iniezione congiuntivale, lacrimazione, edema palpebrale e visione offuscata, della durata variabile da 15 a 60 minuti. Il paziente non riferiva rinorrea, sudorazione o ptosi palpebrale. L'esame obiettivo risultava nei limiti della norma alla comune semeiologia neurologica. È stata quindi effettuata RM encefalo con sequenze angiografiche e studio delle orbite, senza e con mezzo di contrasto paramagnetico che ha permesso di escludere cause secondarie della sintomatologia cefalalgica. Il paziente è stato, inoltre, sottoposto a valutazione oculistica e ORL, risultate nei limiti della norma, come anche l'EEG, l'ECG e l'ECG secondo Holter. L'ecocolor-Doppler dei tronchi sopra-aortici

ha evidenziato stenosi carotidee bilaterale di circa il 45%. Sono stati, inoltre, effettuati esami ematochimici completi di screening autoimmunitario (ANA, ANCA, LAC, ACA), infiammatorio (VES, PCR) e trombofilico, che non hanno mostrato reperti degni di nota.

Durante il ricovero il paziente ha presentato quotidianamente un episodio di cefalea, con ottima risposta all'ossigeno-terapia al flusso di 7 l/min per 15 minuti o al sumatriptan 20 mg spray nasale. Alla dimissione è stata impostata terapia di profilassi con verapamil, titolato fino al dosaggio di 120 mg/die.

Al primo controllo ambulatoriale, ad un mese di distanza, il paziente ha riferito un miglioramento della cefalea in termini di intensità ma non di frequenza. Riferiva, inoltre, marcata stanchezza, con il riscontro di valori di pressione arteriosa sistemica di 110/60 mmHg. Per questo motivo è stata gradualmente sospesa la terapia con verapamil ed è stata introdotta terapia con topiramato fino al dosaggio di 100 mg/die, con una significativa riduzione sia della intensità che della frequenza della cefalea.

Ai successivi controlli clinici mensili il paziente ha riferito parestesie ed irritabilità con insonnia, secondarie all'introduzione del topiramato, per cui si è provveduto alla supplementazione elettrolitica e all'introduzione di melatonina. Nel follow-up ambulatoriale, tutt'ora in corso, il paziente presenta circa 6-9 episodi di cefalea al mese con buona risposta alla ossigeno-terapia.

Discussione

La CG è una cefalea primaria descritta al punto 3.1 nella terza edizione della Classificazione Internazionale delle Cefalee (ICHD-3) [1]. Secondo gli attuali criteri, gli episodi di cefalea devono essere strettamente unilaterali e solitamente il dolore ricorre nello stesso lato durante un singolo periodo attivo di cefalea. In alcuni pazienti, il dolore può interessare anche il controlato tra un periodo attivo e un altro (11% delle volte) e più raramente (5% dei casi) all'interno dello stesso periodo attivo di cefalea [2]. Risulta davvero infrequente il passaggio da un lato all'altro del capo durante un episodio di cefalea. Il motivo della manifestazione unilaterale del dolore e dei segni autonomici associati al dolore è ancora da chiarire. Tuttavia, circa il 3% di tutti i pazienti non presenta sintomi autonomici [3]; in rari casi, inoltre, i pazienti con cefalea a grappolo bilaterale, presentano disturbi ortosimpatici nel lato del volto precedentemente colpito [4]. In letteratura sono stati descritti solo due casi di CG bilaterale. Il primo riguardava un paziente che presentava cefalea

bilaterale durante un intero periodo attivo di cefalea, mentre nei successivi periodi il dolore era confinato ad un solo lato del capo [5]. Nel secondo caso la cefalea, inizialmente unilaterale nella prima settimana di periodo attivo di cefalea, diveniva bilaterale e simmetrico [6]. Quello da noi descritto rappresenta il primo caso di CG primariamente bilaterale. Sarebbe di notevole interesse la descrizione di più casi per meglio definirne i meccanismi fisiopatologici, utilizzando le moderne tecniche di neuroimmagini, e individuare il trattamento più efficace.

Bibliografia

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Cephalalgia* 2013;33:629-808.
2. Manzoni EC, Terzano MG, Bono G et al. Cluster Headache-clinical findings in 180 patients. *Cephalalgia* 1983;3:21-30.
3. Ekblom K. Evaluation of clinical criteria for cluster headache with special reference to the classification of the International Headache Society. *Cephalalgia* 1990;10:195-7.
4. Sjaastad O (ed.). *Cluster Headache Syndrome*. London: W B Saunders Company Ltd., 1992.
5. Young WB, Rozen TD. Bilateral cluster headache: case report and a theory of (failed) contralateral suppression. *Cephalalgia* 1999;19:188-90.
6. Split W, Durko A. A peculiar case of bilateral cluster headaches. *Headache* 1983;23:197.

NOVITÀ DALLA LETTERATURA

Ricerca Bibliografica Gennaio-Giugno 2014

Marco Trucco

Centro Cefalee, UOC di Neurologia, Azienda Ospedaliera Santa Corona, Pietra Ligure (SV)

TERAPIA

Cernuda-Morollón E, Martínez-Cambor P, Ramón C, Larrosa D, Serrano-Pertierra E, Pascual J. CGRP and VIP levels as predictors of efficacy of Onabotulinumtoxin Type A in chronic migraine. *Headache* 2014;54:987-995

La tossina botulinica tipo A è da tempo in uso nella profilassi dell'emigrania cronica, per quanto il suo preciso meccanismo d'azione non sia noto. Gli Autori hanno analizzato una possibile relazione tra i livelli plasmatici di CGRP e VIP e la risposta clinica al trattamento standard con tossina botulinica in 81 pazienti (95% F) affetti da emigrania cronica (58% ESA, 42% ECA) senza o con uso eccessivo di farmaci (43%; in quest'ultimo caso il paziente veniva sottoposto a disassuefazione prima dell'inizio dello studio). Le concentrazioni ematiche di CGRP e VIP sono state rilevate a digiuno in fase intercritica nei pazienti prima del trattamento (almeno due cicli a cadenza trimestrale) e in 33 controlli sani (tutte F). I pazienti venivano considerati moderate-responders o excellent-responders in base al miglioramento del 33-66% o >66% della frequenza ed intensità delle crisi; se non raggiungevano il 33% di risposta in entrambi gli items risultavano non-responders (rispettivamente 50.6%, 24.7%, 24.7%).

Nessuna tra le variabili demografiche, clinica, comorbidità, durata della storia di cefalea, caratteristiche del trattamento acuto o preventivo correlavano significa-

tivamente con i livelli di CGRP e VIP e la risposta al trattamento.

I risultati dello studio hanno evidenziato livelli di CGRP e VIP significativamente più alti nei pazienti rispetto ai controlli. La risposta clinica alla tossina correlava fortemente con alti livelli soprattutto di CGRP, e, in misura minore, di VIP, con un trend positivo ma senza significatività statistica tra moderate- ed excellent-responders.

Gli Autori concludono innanzi tutto confermando che il dosaggio dei due neuropeptidi rappresenta un utile biomarker per la diagnosi di emigrania cronica, come segnalato in un precedente studio. Anche l'efficacia del trattamento con BONT-A viene riconfermato (per quanto il limite inferiore di moderata efficacia usato nello studio, 33% di miglioramento, sia da considerarsi basso rispetto agli standard più comunemente utilizzati, che richiedono un'efficacia di almeno il 50%). Un altro problema è la presenza di concomitante profilassi farmacologica per l'emigrania cronica. Con questi limiti, il risultato più interessante dello studio è sicuramente la presenza di alti livelli di CGRP e in misura minore di VIP nei pazienti responders, che potrebbe essere considerata predittiva di efficacia.

Stovner LJ, Linde M, Gravidahl GB, Tronvik E, Aamodt AH, Sand T, Hagen K. A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine

prophylaxis: A randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study. Cephalgia 2014;34(7):523-532

Scopo dello studio è stato testare l'efficacia del candesartan 16 mg (bloccante il recettore 1A dell'angiotensina II, usato come anti-ipertensivo) nella profilassi dell'emigrania (con e senz'aura, episodica e cronica, con ≥ 2 attacchi/mese), versus placebo (analisi di efficacia) e versus propranololo (analisi di non-inferiorità), nonché il profilo di sicurezza e tollerabilità dei due composti. Lo studio intendeva ampliare l'osservazione di una precedente indagine in cross-over dello stesso gruppo (2003), includendo un braccio di confronto con uno dei più efficaci agenti profilattici dell'emigrania, il propranololo, al dosaggio sicuramente attivo di 160 mg (a rilascio graduale). Dopo la valutazione dei criteri di inclusione e di esclusione per ciascun paziente, essi, in numero di 72 (59 F, 13 M, età media 37 aa.), sono stati inseriti in un complesso schema di trattamento che prevedeva in modo randomizzato cross-over l'assunzione in sequenza dei due principi attivi e del placebo per tre periodi di 12 settimane. L'osservazione è stata condotta secondo le linee guida della IHS per i trials clinici sulle terapie profilattiche.

I risultati hanno confermato l'efficacia del candesartan 16 mg nei confronti del placebo nella profilassi dell'emigrania e hanno evidenziato una non-inferiorità nei confronti del propranololo 160 mg, unitamente a simile grado di tollerabilità, ma con un profilo di eventi avversi in qualche modo differente (vertigini, astenia e parestesie da candesartan, bradicardia, astenia e depressione da propranololo).

Il candesartan è stato citato dalle linee guida della nostra società come efficace nella profilassi dell'emigrania (livello di raccomandazione III) in base al precedente studio su citato. Il presente lavoro, condotto con rigorosa metodologia, suggerisce l'inserimento del farmaco tra le profilassi di prima scelta, e sarà sicuramente da tenere presente in caso di aggiornamento delle linee guida stesse.

Marcus R, Goadsby PJ, Dodick D, Stock D, Manos G, Fischer TZ. BMS-927711 for the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, placebo controlled, dose-ranging trial. Cephalgia 2014;34(2):114-125

DIAGNOSTICA

Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T, Schankin C, Goadsby PJ. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. Brain 2014;137:232-241

Lo studio ha impiegato tecniche di neuroimaging funzionale, in particolare PET con H₂ 15°, allo scopo di

identificare le aree cerebrali coinvolte nella fase premonitrice di crisi emicraniche senz'aura.

Le aree cerebrali funzionalmente attivate in corso di fase premonitrice non sono finora state approfonditamente studiate, a differenza della fase dolorosa (spontanea o indotta da nitroglicerina (NTG)), che hanno evidenziato attivazione del settore dorsale del ponte.

La fase premonitrice può presentarsi fino a 72 ore dall'inizio di una crisi emicranica ed è altamente predittiva del suo scatenamento (nell'82% dei pazienti, secondo uno studio precedente). I sintomi più frequenti sono rappresentati da faticabilità, contrattura a livello del collo, difficoltà alla concentrazione, lettura e scrittura, poliuria e sete, sbadigli, craving alimentare e variazioni dello stato emozionale. In fase premonitrice sono anche state rilevate alterazioni di alcuni esami neurofisiologici. La NTG, oltre a scatenare attacchi emicranici acuti, può riprodurre anche i sintomi premonitori.

Sono stati selezionati 8 pazienti (5 F, 3 M; età media 30, range 19-47 aa.), affetti da emigrania senz'aura episodica con presenza abituale di sintomi premonitori, non sottoposti a profilassi antiemicranica o altre terapie. Sono state eseguite scansioni PET in fase intercritica e durante le fasi premonitrice ed algica ritardata di una crisi indotta da NTG i. v. (dopo la cessazione della cefalea aspecifica immediatamente scatenata dalla NTG), in due occasioni.

Nel corso della fase premonitrice precoce della crisi sono state riscontrate, sulla base dell'incremento del flusso ematico regionale, aree di attivazione nell'ipotalamo postero-laterale, nell'area tegmentale centro-encefalica, nel grigio periacqueduttale, nell'area dorsale del ponte (locus coeruleus) e in aree corticali occipitali, temporali e prefrontali. In fase premonitrice tardiva persisteva l'attivazione pontina dorsale ma non quella in sede ipotalamica, centro-encefalica e del grigio periacqueduttale, oltre a nuova attivazione di alcune aree talamiche. In fase algica è stata notata persistenza dell'attivazione pontina dorsale e di varie aree corticali, ma non dell'ipotalamo e del grigio periacqueduttale.

Gli Autori interpretano vari sintomi della fase premonitrice mediante l'attivazione delle suddette strutture encefaliche: sbadiglio dall'attivazione dopaminergica ipotalamica e tegmentale ventrale, poliuria e sete da calo della vasopressina, alterazioni dell'umore da connessioni ipotalamiche col sistema limbico, craving alimentare dall'attivazione del sistema orexinergico ipotalamico e dell'area tegmentale ventrale (dopaminergica). Questo potrebbe spiegare l'efficacia del domperidone nelle fasi precoci dell'attacco. La rigidità cervicale e infine la fase algica dell'attacco potrebbero derivare dall'attivazione del grigio periacqueduttale e del locus coeruleus, implicati nella modulazione della sensazione dolorosa.

La novità e originalità dello studio, per quanto non condotto su un gruppo di controllo, consistono soprattutto nell'indagine di una fase precoce, non ancora indagata, dell'attacco emicranico, portata avanti con scansioni PET ripetute, in modo da studiare la progressiva attivazione delle diverse aree encefaliche nel corso della fase premonitrice e dolorosa della crisi. Vari sintomi sono pertanto stati interpretati e questo potrebbe portare a future ricerche sull'impiego precoce di varie terapie.

Srikiatkachorn A, Maneesri le Grand S, Supornsilpchai W, Storer RJ. Pathophysiology of Medication Overuse Headache – an update. Headache Currents 2014;54:204-210

COMORBIDITÀ

Chai NC, Scher AI, Moghekar A, Bond DS, Peterlin BL. Obesity and Headache: Part I – A systematic review of the epidemiology of obesity and headache. Headache 2014;54:219-234

Chai NC, Scher AI, Moghekar A, Bond DS, Peterlin BL. Obesity and Headache: Part II – Potential mechanism and treatment considerations. Headache 2014;54:459-471

Trattasi di due articoli di review che affrontano il problema della comorbidità obesità-cefalee, in particolare con l'emicrania. Tale problema è noto da tempo e affrontato in letteratura, specie in vista di un possibile trattamento comune delle due affezioni.

Il primo articolo prende sistematicamente in considerazione l'epidemiologia dell'obesità e delle cefalee primarie e secondarie, e dell'associazione tra queste patologie, in particolare emicrania e cefalea di tipo tensivo (TTH). Vengono infine rivisti i dati di associazione tra obesità e ipertensione intracranica idiopatica (IIH).

L'obesità è definita dalla World Health Organization come una percentuale di grasso corporeo superiore al 35% nelle donne e al 25% negli uomini, ma nella maggior parte degli studi si impiegano il Body Mass Index (BMI) o la Waist Circumference (WC), considerando obesi i soggetti con BMI ≥ 30 kg/m² od "obesi addominali" quelli con WC > 88 cm nelle donne o > 102 cm negli uomini. La prevalenza dell'obesità negli Stati Uniti va crescendo, fino al 35% nelle donne e al 32% negli uomini, con percentuali superiori per l'obesità addominale (62% nelle donne e 43% negli uomini). Si prendono in considerazione le numerose comorbidità dell'obesità (dislipidemia, malattie cardiovascolari, depressione e patologie dolorose tra cui emicrania). Dopo una disanima sulla prevalenza generale delle cefalee e in particolare dell'emicrania e della TTH, si prendono in considerazione vari lavori

indaganti la comorbidità obesità-cefalee, tutti riportanti una positiva associazione tra obesità e cefalee, ed emicrania e TTH in particolare (rischio di emicrania negli obesi aumentato tra il 35 e l'80% rispetto ai non obesi). Il rischio è superiore in donne in età riproduttiva (ma anche in adolescenti) e in soggetti gravemente obesi, e riguarda l'emicrania cronica in misura superiore all'episodica. Viene inoltre confermata la maggiore prevalenza della IIH in donne obese, in base alla gravità dell'obesità. Tuttavia la precisa eziologia dell'affezione non è ancora accertata.

Il secondo articolo tratta i potenziali meccanismi patogenetici della comorbidità emicrania-obesità, considerando quest'ultima come un fattore di rischio potenzialmente trattabile per l'emicrania.

Viene preso in considerazione il ruolo del nucleo arcuato dell'ipotalamo nel controllo dell'alimentazione e del peso corporeo, attraverso proiezioni al nucleo laterale dell'ipotalamo stesso, contenente neuroni orexigenici (che stimolano l'alimentazione) e neuroni contenenti ormone concentrante la melanina (che inibisce l'assunzione di cibo), e al nucleo paraventricolare, in cui sono presenti recettori dell'adiponectina e della leptina. Tali nuclei proiettano poi a nuclei troncali (nucleo del tratto solitario e nucleo dorsale del vago), che integrano tali stimoli con altri provenienti dal sistema gastrointestinale. Il ruolo dell'ipotalamo nella genesi dell'emicrania fa ipotizzare che la patologica attivazione di tali nuclei possa provocare iperfagia e aumento ponderale, oltre che il craving per il cibo nell'ambito dei sintomi premonitori della crisi. Anche l'alterato metabolismo della serotonina, ben noto negli emicranici, può risultare in anomalie nell'alimentazione e nel mantenimento del peso corporeo. Viene inoltre analizzato il ruolo dei peptidi adiponectina e leptina nell'obesità (la prima essendo bassa e la seconda elevata in soggetti obesi) e nella modulazione dell'infiammazione e del dolore, a cui contribuiscono citochine pro-infiammatorie (IL-1, IL-6 e TNF- α), presenti anche nel tessuto adiposo.

In base a tali considerazioni, il controllo del peso per via chirurgica o comportamentale (dieta e attività fisica) in soggetti sovrappeso od obesi viene analizzato attraverso vari lavori come potenziale trattamento preventivo per l'emicrania e la IIH, con dati ancora limitati ma sicuramente incoraggianti. Anche la ben nota azione sul peso corporeo di molti farmaci profilattici dell'emicrania, tra cui amitriptilina, flunarizina e acido valproico, conferma gli stretti legami tra i meccanismi patogenetici dell'obesità e dell'emicrania.

Gozubatik-Celik G, Benbir G, Tan F, Karadeniz D, Goksan B. The prevalence of migraine in Restless Legs syndrome. Headache 2014;54:872-877

Si tratta di uno studio volto ad indagare la prevalenza e le caratteristiche dell'emicrania in una popolazione di soggetti affetti da sindrome delle gambe senza riposo (restless legs syndrome – RLS). La frequente comorbidità delle due patologie è nota e accertata da tempo, e sono presenti vari studi che valutano la prevalenza della RLS in pazienti emicranici. Gli Autori hanno valutato 265 adulti (137 M, 51.7% - 128 F, 48.3%; età media 50.4 ± 12.8 aa., range 15-83), affetti da RLS di tipo primario (escludendo pazienti diabetici, uremici, affetti da artrite reumatoide, polineuropatie o da altre patologie di interesse neurologico). In questi pazienti è stata indagata la presenza di emicrania con o senza aura secondo la ICHD-II, escludendo pazienti con *medication overuse*. È stata altresì valutata la presenza di depressione del tono dell'umore secondo il DSM-IV TR (riscontrata nel 31.3% dei pz.).

I pazienti affetti da cefalea risultarono 163 (61.5%), dei quali 40 (15.1%) da cefalea emicranica. La percentuale era più elevata nei soggetti di sesso femminile (21.1%). Solo 5 pz. (4 F) risultavano affetti da emicrania con aura. La gravità della RLS era significativamente maggiore nei pz. affetti da emicrania, così come la presenza di depressione.

Gli Autori segnalano un ruolo del nucleo dopaminergico dell'ipotalamo A11 nella patogenesi della RLS in modelli animali, e che la lesione dello stesso nucleo sempre nell'animale facilita la nocicezione trigemino-vascolare. Tali osservazioni potrebbero essere alla base di un substrato neuroanatomico condiviso tra emicrania e RLS, in accordo con la riportata comorbidità bidirezionale tra le due affezioni.

ALTRE CEFALIE

Heyer GL, Idris SA. Does analgesic overuse contribute to chronic post-traumatic headaches in adolescent concussion patients? *Pediatric Neurology* 2014;50:464-468

Il lavoro tratta dell'uso eccessivo di analgesici come fattore di rischio di cronicizzazione di una cefalea post-concussione in adolescenti. La "Cefalea persistente attribuita a trauma cranico lieve" è classificata al punto 5.2.2 della Classificazione ICHD-3 beta (il lavoro fa riferimento ancora alla ICHD-II, in cui l'entità clinica era classificata sotto la denominazione "Cefalea cronica post-traumatica attribuita a trauma cranico lieve"). Sotto il termine "concussione", che gli Autori identificano con il "trauma cranico lieve" si intende un trauma senza perdita di coscienza o con $pd_c < 30$ minuti; $GCS \geq 13$; amnesia post-traumatica e stato confusionale di durata < 24 h; neuroimaging negativo per raccolte ematiche intracraniche. Possono essere presenti confusione, disorientamento o alterazione dello stato di coscienza transitori, amnesia

per eventi immediatamente correlati al trauma e sintomi quali nausea, vomito, disturbi visivi, vertigini soggettive e/o oggettive, disturbi della memoria e/o della concentrazione. La cefalea tende ad essere prevalente immediatamente dopo il trauma e a risolversi spontaneamente nel giro di giorni o settimane, ma in una minoranza di pazienti può svilupparsi una cefalea cronica della durata di mesi od anni. Possono inserirsi anche problemi di natura psichica o relativi a risarcimenti finanziari. L'uso eccessivo di sintomatici per la cefalea può causare cronicizzazione della stessa e *medication-overuse headache (MOH)*.

È stato condotto uno studio retrospettivo su un gruppo di 104 soggetti (63% F, 37% M) di età 13-17 anni (media 15.2), affetti da cefalea e altri sintomi post-traumatici (tra cui prevalenti vertigini soggettive od oggettive, instabilità, difficoltà alla memoria e concentrazione, disturbi del sonno, irritabilità), per un periodo di 16 mesi. Dopo un primo screening atto a valutare i criteri di inclusione nella casistica, dei 77 rimanenti pazienti 54 (70.1%) risultavano affetti da > 15 gg. di cefalea/mese e probabile MOH, in nessun caso presente prima del trauma, esclusivamente da analgesici. Due terzi di questi presentavano cefalea anche prima del trauma, marcatamente peggiorata dopo l'evento, e il 68% risultava migliorato dopo la sospensione degli analgesici.

I dati riportati, in accordo ad altre osservazioni, indicano che l'*overuse* di analgesici negli adolescenti, sia per cefalee primarie sia in casi post-traumatici, è relativamente comune (gli Autori rilevano che il Medico di fiducia non aveva provveduto a limitare l'uso degli analgesici e ad ammonire il paziente sulla possibile comparsa di MOH), e che anche in questa fascia d'età l'uso eccessivo di farmaci può essere associato a peggioramento della frequenza delle crisi fino alla cronicizzazione. Anche in questi pazienti la sospensione degli analgesici e l'instaurazione di una profilassi (prevalentemente topiramato) ha portato nella maggior parte dei casi ad arresto della cronicità e miglioramento della cefalea.

Kosmorsky GS. Idiopathic Intracranial Hypertension: Pseudotumor Cerebri. *Headache Currents* 2014;54: 389-393

Graff-Radford SB, Schievink WI. High-Pressure Headaches, Low-Pressure Syndromes, and CSF Leaks: diagnosis and management. *Headache Currents* 2014;54:394-401

Cheng YC, Kuo KH, Lai TH. A common cause of sudden and thunderclap headaches: reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Journal of Headache and Pain* 2014;15:13

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

**33rd ANNUAL ESRA CONGRESS
(EUROPEAN SOCIETY OF REGIONAL
ANAESTHESIA AND PAIN THERAPY)**
Siviglia (Spagna), 3-6 settembre 2014
Per informazioni: www.esraeurope.org

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

**CONVEGNO SEZIONE REGIONALE
EMILIA ROMAGNA - LA CEFALÉE
POST-TRAUMATICA**
Medolla (MO), 27 settembre 2014
Per informazioni: www.nicocongressi.it

EMICRANIA E MALATTIE VASCOLARI
Barolo (CN), 27 settembre 2014
Per informazioni: centrocefalee@aslcn2.it

**SONNO: PERCORSI CLINICI,
FARMACOLOGICI, PSICOLOGICI E
RIABILITATIVI**
Roma, 3-4 ottobre 2014
Per informazioni: www.myeventsrl.it

**15TH WORLD CONGRESS
ON PAIN - IASP 2014**
Buenos Aires (Argentina), 6-11 ottobre 2014
Per informazioni:
[http://www.iasp-pain.org/Content/
NavigationMenu/WorldCongressonPain2/
15thWorldCongressonPain/default.htm](http://www.iasp-pain.org/Content/NavigationMenu/WorldCongressonPain2/15thWorldCongressonPain/default.htm)

**SEZIONE REGIONALE LOMBARDIA:
LA CEFALÉE IN ETÀ EVOLUTIVA:
NOVITÀ CLINICO-TERAPEUTICHE**
Brescia, 11 ottobre 2014
Per informazioni: info@studiomedicimgm.it

**XLV CONGRESSO DELLA SOCIETÀ'
ITALIANA DI NEUROLOGIA**
Cagliari, 11-14 ottobre 2014
Per informazioni: www.neuro.it

**3° CONGRESSO NAZIONALE
FEDERDOLORE SICD**
Milano, 16-18 ottobre 2014
Per informazioni:
[www.fedracongressi.com/fedra/congresso-
nazionale-federdolore-sicd-2014](http://www.fedracongressi.com/fedra/congresso-nazionale-federdolore-sicd-2014)

**X CONVEGNO DELLA SEZIONE
TRIVENETA DELLA SISC**
Legnaro (PD), 18 ottobre 2014
Per informazioni: [carlo.lisotto@aopn.
sanita.fvg.it](mailto:carlo.lisotto@aopn.sanita.fvg.it)

68° CONGRESSO NAZIONALE SIAARTI
Venezia-Lido, 22-25 ottobre 2014
Per informazioni: www.siaarti2014.com

**115° CONGRESSO NAZIONALE
DELLA SOCIETÀ' ITALIANA
DI MEDICINA INTERNA**
Roma, 25-27 ottobre 2015
Per informazioni: [www.simi.it/
congressiEventi/Congresso_Nazionale.html](http://www.simi.it/congressiEventi/Congresso_Nazionale.html)

**4th WORLD CONGRESS OF REGIONAL
ANAESTHESIA & PAIN THERAPY**
Cape Town (Sudafrica), 24-28 novembre 2014
Per informazioni: www.WCRAPT2014.com

X CONGRESSO NAZIONALE AINAT
Torino, 28-29 novembre 2014
Per informazioni: <http://www.ainat.it>

**17TH INTERNATIONAL HEADACHE
CONGRESS**
Valencia (Spagna), 14-17 giugno 2015
Per informazioni: <http://ihc2015.com/>

**1st CONGRESS OF THE EUROPEAN
ACADEMY OF NEUROLOGY (EAN)**
Berlino (Germania), 20-23 giugno 2015
Per informazioni: www.neuropenews.org

**XXII WORLD CONGRESS OF
NEUROLOGY (WCN)**
Santiago (Cile), 31 ottobre-5 novembre 2015
Per informazioni: www.wcn-neurology.com

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'Adolescenza (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.ihs-headache.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 Cefalgici (Al.Ce.)

www.legaitalianacefalalgici.it Lega Italiana Cefalgici (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



CHE HANNO PER INTERESSE CEFALEE E DOLORE