

## Abstract di interesse cefalalgico

*Marta Allena, Michele Viana (popolazione adulta)*

*Eliana Antonaci, Noemi Faedda, Giulia Natalucci (popolazione infantile e adolescente)*  
(a cura di)

### **Chronobiology differs between men and women with cluster headache, clinical phenotype does not**

*Lund N., Barloese M., Petersen A., Haddock B., Jensen R.*  
Neurology 2017 Mar 14;88(11):1069-76

La cefalea a grappolo (Cluster Headache- CH) è una rara, disabilitante, forma di cefalea primaria con un chiaro tratto cronobiologico e con una netta prevalenza nel sesso maschile.

La malattia è caratterizzata da attacchi dolorosi di elevata intensità, strettamente unilaterali, associati ad agitazione psicomotoria e sintomi oculo-nasali omolaterali, della durata compresa tra 15 e 180 minuti che possono verificarsi più volte nelle 24 ore, spesso con orari fissi. Nella forma episodica, gli attacchi occorrono esclusivamente in alcuni periodi dell'anno di durata variabile da settimane a mesi, chiamati appunto "grappoli", che sono separati da periodi di remissione della durata di mesi o anni. La CH episodica presenta tipicamente un andamento circadiano e circannuale caratteristico ed una stretta relazione con i ritmi cronobiologici. La periodicità dei grappoli durante l'anno (prevalenti in primavera ed autunno), così come la tendenza degli attacchi a presentarsi ad orari tipici durante le 24 ore, suggeriscono il possibile coinvolgimento dell'ipotalamo, ed in particolare del nucleo soprachiasmatico che è sede dell'orologio biologico endogeno. In generale, uomini e donne affette da cefalea a grappolo sembrano avere una simile presentazione clinica.

Tuttavia, pochi studi hanno valutato le effettive differenze tra i due sessi sia nella clinica che nella ciclicità cronobiologica.

In questo recente studio, mediante la somministrazione di un ampio e completo questionario associato ad una intervista strutturata effettuata da un medico cefalologo, sono state valutate le caratteristiche cliniche di 351 pazienti affetti da cefalea a grappolo afferenti al Centro Cefalee Danese di Copenhagen.

Gli Autori hanno riscontrato come l'età di esordio della cefalea a grappolo diminuisce con l'aumento dell'età in entrambi i sessi, senza significative differenze. Un ritardo diagnostico è risultato maggiore in termini di tempo negli uomini rispetto alle donne (6.56 vs 5.50 anni,  $p = 0.21$ ), anche se un numero più elevato di donne ha avuto problemi di misdiagnosi e ricevuto solo tardivamente una diagnosi corretta presso un Centro specialistico di terzo livello. Da un punto di vista fenotipico, sono state riscontrate solo minime differenze di genere nella presentazione clinica e maggiormente nelle donne affette da cefalea a grappolo cronica che potrebbero aver contribuito al ritardo nel formulare la diagnosi.

Invece, la maggior parte dei pazienti ha riportato una ritmicità diurna degli attacchi che si è dimostrata essere anticipata di circa un'ora negli uomini rispetto alle donne, nonostante non siano state riscontrate differenze soggettive nell'orario per andare a dormire e nel cronotipo. Secondo gli Autori questa differenza suggerisce un'influenza differente nei due sessi sull'occorrenza degli attacchi da parte dell'ipotalamo che deve essere indagata con studi futuri.

Infine, le donne affette dalla forma cronica della malattia sembrano avere alcune differenze rispetto agli uomini. Per tale motivo è necessario "implementare"

la conoscenza della cefalea a grappolo soprattutto nel sesso femminile per permettere una diagnosi e, quindi l'impostazione di un trattamento corretto, il più precocemente possibile.

### **When cervical pain is actually migraine: an observational in 207 patients**

*Viana M., Sances G., Terrazzino S., Sprenger T., Nappi G., Tassorelli C.*

Cephalalgia 2016 Dec 7.pii: 0333102416683917 [Epub ahead of print]

La gran parte dei pazienti con emicrania in Italia rimane non diagnosticata o riceve diagnosi errate. Nella nostra esperienza abbiamo notato che molti pazienti emicranici pensano di soffrire di una condizione che definiscono "cervicale" o "attacchi di cervicale", supponendo che il mal di testa derivi da un problema della colonna cervicale.

Gli Autori hanno svolto questo studio con l'obiettivo di definire e classificare gli attacchi che i pazienti definiscono di "cervicale" e definire quale sia la reale patologia. Gli Autori hanno quindi reclutato tutti i pazienti di età compresa tra 18 a 75 anni che si recavano al Centro Cefalee dell'Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino di Pavia per una prima visita per il mal di testa. I pazienti hanno dovuto compilare un questionario relativo agli attacchi di "cervicale" (se ne avevano mai sofferto, quali caratteristiche avessero e quali accertamenti e terapie avevano eseguito per tali attacchi) e sono stati successivamente valutati da un neurologo esperto in materia di cefalee. Lo studio è stato completato da 207 pazienti; di questi 132 (64%) riteneva di soffrire di "cervicale". In tutti i pazienti era presente un dolore alla testa durante gli attacchi. Sono quindi state formulate le diagnosi in accordo con i criteri della classificazione internazionale delle cefalee (ICHD-III). Dei 132 pazienti che si dichiaravano affetti da "cervicale" il 91% soffriva in realtà di emicrania. La restante quota di pazienti soffriva di cefalea tensiva o altre forme di cefalee più rare ma nessuno presentava una cefalea cervicogenica, ovvero un mal di testa causato da problemi alla colonna cervicale.

La maggioranza dei pazienti che pensava di soffrire di "cervicale" era stata sottoposta in passato a esami (tra cui nel 40% dei casi esami come radiografie

o TAC che implicano l'esposizione a radiazioni) o a trattamenti non indicati per la patologia di cui era realmente affetta.

In conclusione gli Autori rilevano che la misdiagnosi di "cervicale" è estremamente frequente ed evidentemente rappresenta una delle ragioni di mancata o errata diagnosi di emicrania in Italia. Questa situazione anomala porta i pazienti ad eseguire esami diagnostici e a terapie inappropriate. Campagne di educazione e sensibilizzazione rispetto a questa problematica sarebbero sicuramente utili per migliorare la diagnosi di emicrania e la sua gestione, migliorando da un lato la vita dei pazienti che ne soffrono e dall'altro riducendo i costi diretti ed indiretti di questa malattia disabilitante.

### **Trial of amitriptyline, topiramate, and placebo for pediatric migraine**

*Powers S.W., Coffey C.S., Chamberlin L.A., Ecklund D.J., Klingner E.A., Yankey J.W., Korbee L.L., Porter L.L., Hershey A.D.; CHAMP Investigators*  
NEJM 2017;12:376(2):115-124

Lo studio CHAMP (Childhood and Adolescent Migrain Prevention) ha perseguito l'obiettivo di confrontare l'efficacia di due farmaci, Amitriptilina e Topiramato, i più comunemente utilizzati nella prevenzione dell'emicrania nella popolazione pediatrica americana. Si è voluto verificare l'utilità dei trattamenti attivi e la superiorità o meno di uno o dell'altro farmaco rispetto al placebo.

In questo studio sono stati arruolati minori di età compresa tra gli 8 e i 17 anni con cefalea presente almeno 4 giorni su 28 e correlata ad un grado di disabilità almeno moderato. Sono stati raccolti dati completi riguardo a 328 pazienti con età media di 14,2 anni e per il 68% femmine che sono stati divisi in tre gruppi secondo il rapporto 2:2:1, a cui sono stati rispettivamente somministrati trattamenti con Amitriptilina, Topiramato e placebo. L'obiettivo primario, ovvero di una riduzione almeno del 50% del numero dei giorni con cefalea (dimostrata dalla compilazione di un diario della cefalea) è stato raggiunto dal 52% dei pazienti in trattamento con Amitriptilina e dal 55% dei pazienti con Topiramato, entrambi somministrati alla massima dose tollerata per sedici settimane, e nel 61% del gruppo che ha assunto placebo. Effetti collaterali si sono

manifestati nel 5% dei pazienti del gruppo che ha utilizzato Amitriptilina, nel 6% di quelli del gruppo che ha utilizzato Topiramato ma anche nel 2% del gruppo che ha assunto placebo.

Non è emersa alcuna differenza statisticamente significativa nei vari gruppi né dalla compilazione del questionario sulla disabilità né nel numero di giorni in cui non si era presentata la cefalea e in generale i giorni in cui il sintomo era presente si sono ridotti da 11.14 a 4.6-5.2.

Gli autori hanno concluso, in questo studio della durata di 24 settimane di trattamento attivo, che non ci sono state differenze significative nella risposta alla terapia nei due gruppi trattati con farmaco rispetto al placebo. Questo dato fa riflettere in merito al fatto che questi due farmaci, suggeriti dagli esperti e che sono considerati come il miglior trattamento per prevenire l'emicrania, abbiano in realtà una modica efficacia terapeutica. D'altra parte, la presenza di un importante effetto placebo è in linea con altri studi riguardanti la cefalea.

Sicuramente emerge come sia fondamentale non fermarsi all'approccio del "non funziona nulla"; potrebbe risultare utile concentrarsi sugli approcci non farmacologici e considerare l'uso di farmaci potenzialmente meno problematici, come Paracetamolo o Ibuprofene, nella profilassi degli attacchi pur con i correlati problemi dell'utilizzo a lungo termine. Appare come sempre indispensabile sostenere la speranza di miglioramento, che è un aspetto importante del trattamento e rimane un dato positivo che può infondere fiducia sia ai pazienti che agli operatori.

### **Emotional abuse history and migraine among young adults: a retrospective cross-sectional Analysis of the Add Health Dataset**

*Tietjen G.E., Karmakar M., Amialchuk AA.*  
Headache 2017;doi:10.1111/head.12994

Il National Longitudinal Study of Adolescent Health (Add Health) è uno studio prospettico condotto su un campione americano rappresentativo da cui sono stati ricavati numerosi dati, parte dei quali sono stati utilizzati per testare l'ipotesi riguardante la possibile associazione tra abuso emotivo, fisico e sessuale ed emicrania. Questa associazione era già stata indagata

in numerosi studi seppure senza una completa caratterizzazione sia della cefalea che degli abusi.

E' stato preso in considerazione un campione di 14365 giovani adulti con età compresa tra i 24 e i 32 anni che sono stati sottoposti a vari questionari auto-somministrati per indagare: la tipologia di cefalea e l'età di diagnosi di tale disturbo; l'età di inizio, la tipologia, la frequenza dell'abuso; la presenza o meno di depressione al momento del questionario; la presenza o meno nel corso di tutta la vita di ansia e depressione.

I risultati hanno dimostrato la presenza nel 51% del campione almeno di una forma di abuso infantile (nel 47% dei casi di abuso emotivo, nel 19% fisico e nel 5% sessuale) e nel 14% del campione la diagnosi di emicrania.

E' presente una correlazione tra abuso e emicrania, che risulta maggiore nel caso di abuso emotivo (OR 1.47%) rispetto ad abuso fisico e sessuale (OR 1.06%); in generale c'è una forte correlazione tra emicrania e presenza di più di una forma di abuso. La stretta associazione tra emicrania ed abuso emotivo rimane tale nonostante la presenza di fattori di confondimento (variabili in grado di generare un'associazione apparente) come ansia e depressione presenti sia al momento della risposta ai questionari sia in generale durante l'arco della vita. L'ansia era presente nel 12% del campione totale, la depressione nel 15% mentre la doppia diagnosi di ansia e depressione nel 35% degli intervistati.

Nell'analisi dei sottogruppi è emersa una maggiore correlazione tra abusi emotivi e cefalea nel sesso maschile (dato già emerso in un ulteriore studio riguardante l'associazione tra emicrania e disturbo post traumatico da stress); non è invece emersa nessuna specifica correlazione con le diverse etnie. Si è inoltre evidenziata una correlazione tra l'emicrania e la frequenza degli abusi, con una frequenza maggiore di emicrania a posteriori di un singolo episodio o dopo più di sei episodi di abuso definendo una peculiare distribuzione a U del campione.

Il meccanismo della correlazione "emicrania - abuso emotivo" è ancora in studio seppur esistano già evidenze riguardanti collegamenti tra la disregolazione del sistema neuromorale, autonomico, immune e metabolico come conseguenza dello stress generato dall'abuso.

Pur non essendo possibile dimostrare una relazione causale tra abuso e emicrania emerge, secondo gli Autori, un aumento dell'associazione tra questi due fattori rinforzata dalla presenza di una correlazione temporale tra l'abuso e il successivo sviluppo di emicrania. Inoltre il contributo dell'abuso emotivo risulta maggiore rispetto agli altri tipi di abuso così come si evince una maggiore correlazione dell'emicrania con la presenza di più tipologie di abuso.

### **Recalled maltreatment, migraine, and tension-type headache: results of the AMPP study**

*Tietjen G.E., Buse D.C., Fanning K.M., Serrano D., Reed M.L., Lipton R.B.*

*Neurology* 2015;84(2):132-40. doi:10.1212/WNL.0000000000001120

Il maltrattamento infantile rappresenta un problema mondiale di elevata entità, spesso non denunciato, di conseguenza, non riconosciuto e non trattato nel modo adeguato. Numerosi studi hanno evidenziato come un abuso subito durante l'infanzia sia in grado di provocare numerosi danni all'individuo, sia a livello neurobiologico che psicologico, che possono persistere per tutta la vita, influenzando le diverse aree di funzionamento.

Alcuni studi precedenti hanno osservato una relazione tra cefalee ricorrenti e abuso fisico, sessuale ed emozionale, subito durante l'infanzia, ma si sono limitati a riportare tale associazione senza tenere conto di numerose informazioni fondamentali per comprendere a pieno tale correlazione, come ad esempio il tipo di cefalea, la frequenza etc... L'obiettivo degli Autori del presente articolo è quindi quello di testare l'ipotesi per cui esperienze di vita avverse, vissute durante l'infanzia (nello specifico neglect emotivo, abuso emotivo e abuso sessuale), siano associate maggiormente ad una diagnosi di emicrania piuttosto che ad una diagnosi di cefalea tensiva. Gli autori hanno quindi reclutato un ampio campione di individui adulti con cefalea primaria (emicrania=8,305; cefalea tensiva=1,429), a cui hanno somministrato sia un questionario self-report per la valutazione delle caratteristiche del disturbo cefalalgico come frequenza, intensità, sintomatologia, secondo le linee guida della Classificazione Internazionale delle Cefalee (ICHD-2), sia il Childhood Trauma

Questionnaire (CTQ), per identificare la presenza di un abuso subito durante l'infanzia. Gli autori hanno inoltre raccolto le informazioni sociodemografiche e la presenza di un disturbo d'ansia e di depressione in comorbidità, rispettivamente valutato attraverso il Patient Health Questionnaire (PHQ) e il Patient Health Questionnaire–depression module (PHQ-9).

I risultati dello studio hanno confermato l'ipotesi di partenza, evidenziando una maggiore presenza di situazioni di vita avverse nei pazienti con diagnosi di emicrania rispetto ai pazienti con diagnosi di cefalea tensiva per tutti e tre le forme di abuso valutate: neglect emotivo (24.5% vs 21.5%), abuso emotivo (22.5% vs 16.7%), e abuso fisico (17.7% vs 13.3). La differenza tra le due forme di cefalea primaria riscontrata nell'abuso emotivo è l'unica a mantenere la sua significatività anche quando il modello ottenuto viene corretto tenendo in considerazione l'influenza delle variabili ansia e depressione. Tutte le forme di maltrattamento risultano inoltre associate ad una più elevata ricorrenza di attacchi emicranici, anche se anche in questo caso tali risultati sembrano influenzati e attenuati dall'ansia e dalla depressione. Pur presentando alcuni limiti, tra cui la mancanza nella ricerca di un gruppo di controllo, e sebbene siano necessari ulteriori studi sull'argomento, i dati sembrano confermare, almeno in parte, l'ipotesi di partenza sottolineando l'importanza di una valutazione globale nei pazienti con emicrania che comprenda anche un'indagine volta ad esplorare l'eventuale presenza di un'esperienza di vita avversa che potrebbe influenzare la sintomatologia cefalalgica.

### ***The potential impact of internet and mobile use on headache and other somatic symptoms in adolescence. A population-based cross-sectional study***

*Cerutti R., Presaghi F., Spensieri V., Valastro C., Guidetti V.*  
*Headache* 2016 Jul;56(7):1161-70. doi: 10.1111/head.12840

L'utilizzo di internet e dei cellulari, o smartphone, ha rivoluzionato la comunicazione a livello mondiale. Infatti, l'utilizzo del web e di internet è diventato parte integrante e indispensabile della vita quotidiana di ogni individuo. Molto spesso, però, si fa un uso eccessivo di questi strumenti che possono influenzare negativamente la salute del soggetto provocando so-

prattutto sintomi somatici come cefalea, dolore muscoloscheletrico, affaticamento e disturbi del sonno. Studi precedenti hanno evidenziato come l'incremento dell'utilizzo dei telefoni cellulari sia correlato con l'insorgenza di sintomi come cefalea, disturbi del sonno, perdita della memoria, vertigini, acufeni, problemi di attenzione e concentrazione e affaticamento. Pertanto, gli Autori hanno voluto indagare in primo luogo se gli adolescenti con cefalea abusassero maggiormente di internet o dei cellulari rispetto a coloro che non riportavano mal di testa e, in secondo luogo, evidenziare eventuali differenze tra emicrania (M) e cefalea tensiva (TTH). Inoltre, hanno voluto comprendere se ragazzi con cefalea (M vs TTH) che abusavano sia di internet che del cellulare presentavano maggiori sintomi somatici associati. Per fare ciò è stato condotto uno studio trasversale utilizzando un campione composto da 841 ragazzi di età compresa tra i 10 e i 16 anni, reclutati in diverse scuole del centro Italia. I dati sono stati raccolti utilizzando strumenti self-report che esploravano la presenza di mal di testa o di sintomi somatici e che indagavano la qualità e la quantità dell'uso delle tecnologie prese in esame (internet e cellulare). Dai risultati è emerso che circa il 39,6% della popolazione non era dipendente né da internet né dal cellulare, il 26% abusava del cellulare, il 14,9% di internet, mentre coloro che abusavano di entrambi era circa il 19,5%. Per quanto riguarda il mal di testa, solo il 28% dei ragazzi considerati ne soffriva, con una prevalenza nel sesso femminile. Non sono state trovate però differenze tra

studenti con o senza mal di testa per quanto riguarda l'abuso delle tecnologie, né tra maschi e femmine indipendentemente dalla presenza di cefalea. Non si è evidenziata alcuna differenza nemmeno all'interno del gruppo cefalea riguardo l'abuso tecnologico (M vs TTH). Inoltre, chi utilizza quotidianamente internet presenterebbe una percentuale maggiore di sintomi somatici, rispetto a chi ne fa un uso sporadico sia nel gruppo con cefalea che senza. Chi soffriva di M o di TTH aveva una maggiore percentuale di sintomi fisici come rischio di somatizzazione rispetto a coloro che non presentavano mal di testa. In linea con ricerche precedenti, si è visto che coloro che erano dipendenti da cellulare e che presentavano mal di testa mostravano maggiori livelli di sintomi somatici. Infine, in accordo con studi che collegano l'eccessivo uso di tecnologie con una peggiore qualità del sonno, è stato riscontrato che i ragazzi con M che facevano un uso sproporzionato di internet riportavano maggiori disturbi del sonno rispetto a chi aveva TTH.

Sebbene lo studio riportato presenti alcuni limiti, tra cui l'errore o l'incapacità da parte dei ragazzi nel riconoscimento e nell'espressione dei loro sintomi o il fatto che le risposte possano essere influenzate da fattori di desiderabilità sociale, i risultati ottenuti dagli Autori sottolineano la potenziale influenza negativa che può avere l'uso eccessivo di internet e del cellulare sul corpo, manifestandosi attraverso differenti tipi di mal di testa, sintomi somatici in generale e disturbi del sonno in particolare.

