

Abstract di interesse cefalalgico

Marta Allena, Daniele Martinelli (popolazione adulta)

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

Early management of patients with medication-overuse headache: results from a multicentre clinical study

Corbelli I, Sarchielli P, Eusebi P, Cupini LM, Caproni S, Calabresi P; SAMOHA Study Group

Eur J Neurol. 2018 Mar [Epub ahead of print]

La cefalea da uso eccessivo di farmaci sintomatici è una malattia cronica e disabilitante che si sviluppa in seguito all'uso elevato e ripetuto di farmaci assunti per il dolore cefalalgico (analgesici, triptani, oppioidi, ergotaminici, da soli o in combinazione fra loro) senza beneficio. La prevalenza nella popolazione generale di tale cefalea, denominata MOH (acronimo inglese per Medication Overuse Headache), è del 1-2% con un picco sino al 5% nelle donne tra i 40-50 anni. La gestione di questa patologia rappresenta ancora un punto debole ed una sfida per il medico cefalologo in quanto non vi sono protocolli omogenei di trattamento e la risposta del paziente è estremamente variabile a seconda che si tratti di forme più o meno complicate.

Nelle forme non complicate di MOH, ovvero quelle dove non sono presenti altre comorbidità importanti, specialmente psicopatologiche, o una lunga durata di malattia (anni) o ancora precedenti falliti tentativi di disintossicazione da farmaci sintomatici, alcuni interventi educazionali per il paziente si sono dimostrati efficaci nel ridurre il consumo elevato di analgesici. Questo approccio, definito "simple advice" (semplice avvertimento) è attualmente raccomandato come primo step nella gestione dei pazienti con MOH.

In questo progetto ancillare dello studio multicentrico SAMOHA (the placebo-controlled Sodium valproate in the treatment of Medication Overuse

HeAdache) sono state analizzate le differenze nelle caratteristiche fenotipiche, del tipo e della quantità di farmaco di abuso, tra pazienti con MOH che avevano avuto beneficio dal simple advice rispetto a quelli che invece ne erano resistenti dopo un periodo di osservazione di 4 settimane e che quindi necessitavano di un trattamento farmacologico dopo la disintossicazione.

Mediante un diario della cefalea sono stati analizzati i dati di 130 MOH pazienti screenati al baseline tra i 9 centri partecipanti; di questi solo il 67.7% ha continuato lo studio alla visita 2 (dopo 4 settimane) dove è stato poi randomizzato, dopo una fase di disintossicazione da farmaci, al trattamento con placebo o con sodio valproato. Tutti i pazienti avevano ricevuto alla V1 un approccio educativo da un medico esperto nel campo delle cefalee, con informazioni relative alle caratteristiche cliniche e fisiopatologiche della MOH, ai suoi fattori di rischio e alla prognosi. Un'analisi dettagliata dei 42 pazienti che sono "dropped out" dallo studio, ha rilevato che la maggior parte di questi non soddisfaceva i criteri diagnostici per MOH dopo un mese di osservazione e che questo gruppo di pazienti non più "abusatori" era più giovane e con una storia di pochi anni di malattia.

Gli Autori hanno così dimostrato che un breve periodo di osservazione dopo un "approccio educativo" diventa essenziale nella gestione di pazienti con MOH, soprattutto più giovani e con minore durata di malattia e di cronicità, al fine di migliorarne la prognosi.

Inoltre, studi clinici e di ricerca futuri dovrebbero focalizzare l'attenzione proprio su quei pazienti affetti da MOH che non rispondono al "simple advice" e con trattamento di disintossicazione fallito.

Long term outcome of childhood onset headache: a prospective community study

Matti Sillnappa and Maiju M Saarinen

Cephalalgia 2018, Vol 38 (6) 1159-1166

doi: 10.1177/0333102417727536

La prevalenza della cefalea in età evolutiva è molto simile a quella in età adulta, sebbene sia particolarmente rara nella prima infanzia. La maggior parte degli studi di *outcome* sulla cefalea ad esordio in età infantile sono retrospettivi e a breve termine, limitati a gruppi di età specifici e includono solo alcune categorie diagnostiche. Data la scarsità di studi prospettici trasversali che analizzino il decorso della sintomatologia cefalalgica in età adolescenziale e adulta, il presente studio si è proposto di indagare l'*outcome* della cefalea ad esordio in età infantile su una coorte di 1185 bambini con diagnosi di cefalea ricorrente all'età di sette anni, residenti nella città di Tampere, Finlandia. Con lo scopo di valutare la prevalenza, il decorso e l'*outcome* a lungo termine della sintomatologia cefalalgica presentata, i partecipanti sono stati rivalutati all'età di 14 e 32 anni, con un periodo di *follow up* complessivo di 25 anni. Sono stati inclusi nello studio bambini con diagnosi di cefalea non emicranica e bambini che soddisfacevano i criteri Vahlquist per emicrania (cefalea di tipo parossistico che includa almeno due delle seguenti quattro caratteristiche: dolore presente in un solo lato del capo, presenza di nausea, presenza di scotomi scintillanti, storia familiare positiva per emicrania). I partecipanti sono stati ulteriormente suddivisi in base alla ricorrenza o meno della sintomatologia. I dati riguardanti la cefalea sono stati raccolti a scuola utilizzando uno specifico questionario sia all'età di sette anni che all'età di 14 anni, mentre in età adulta il medesimo questionario è stato inviato via mail al partecipante. Il presente studio, in linea con la letteratura, ha evidenziato una prevalenza di cefalea ricorrente pari al 28% nei bambini di età di 7 anni, pari al 69% negli adolescenti e al 75% negli adulti; la prevalenza era maggiore nelle femmine sia in adolescenza che in età adulta. Si nota che l'incremento di prevalenza risulta marcato transitando dall'età scolare all'età adulta nei soggetti di sesso femminile, sia per quanto concerne l'emicrania, sia per quanto concerne la cefalea non emicranica, mentre tale prevalenza rimane invariata dopo l'adolescenza nei

maschi. Lo studio in esame ha dunque evidenziato che lo status cefalalgico all'inizio dell'età scolare è soggetto a franchi cambiamenti durante l'età adolescenziale e adulta, coinvolgendo il 56% dei maschi contro il 70% delle femmine: circa due terzi dei bambini di sette anni di età può prevedere un cambiamento nello status della cefalea durante i successivi 25 anni di vita. Alla luce di ciò, gli autori sottolineano la necessità di prestare maggiore attenzione ai soggetti di sesso femminile, soprattutto a coloro che presentano cefalea all'esordio dell'età scolare, in quanto sesso femminile e cefalea ad esordio infantile sono potenziali predittori di cefalea in età adulta, soprattutto per quanto riguarda l'emicrania.

Perceived triggers of primary headache disorders: A meta-analysis

A Brooke Walters Pellegrino, Rachel E Davis-Martin, Timothy T Houle, Dana P Turner, Todd A Smitherman

Cephalalgia, 2017, 1-11

doi: 10.1177/0333102417727535

Attraverso una minuziosa metanalisi della letteratura dal 1958 al 2015 gli autori sono riusciti per la prima volta ad ottenere una sintesi quantitativa dei possibili fattori percepiti come "grilletto" nei disturbi cefalalgici primari: l'emicrania e la cefalea di tipo tensivo. Sono stati selezionati, da un pool iniziale di 1065 articoli candidati, 85 articoli che sono stati analizzati e si sono identificate 15 macro categorie relative a possibili fattori scatenanti: attività/sforzi, alcolici, allergie, stimoli acustici, emozioni, abitudini alimentari/cibo, ormoni, farmaci, sonno, stimoli olfattivi, stress, viaggi, stimoli visivi, altri fattori. Tali fattori sono stati indicati dai soggetti partecipanti esclusivamente utilizzando questionari auto-somministrati. È emerso che la maggior parte delle persone con diagnosi di cefalea primaria riconduce l'esordio del proprio disturbo ad un unico fattore scatenante. Il fattore che più comunemente è ritenuto responsabile dell'esordio dei disturbi cefalalgici primari è lo stress, immediatamente seguito dal sonno e da diversi fattori ambientali, quali le condizioni atmosferiche e gli stimoli visivi. Di contro invece, le categorie di stimoli meno indicate dai pazienti come fattori scatenanti sono risultati essere i viaggi, le allergie e i farmaci.

Tuttavia questi dati non dovrebbero stupire poiché le interazioni tra lo stress e i disturbi cefalalgici primari sono ben note, tanto da arrivare, in situazioni di cronicità, persino a compromettere l'omeostasi cerebrale.

Inoltre, un'ulteriore evidenza portata alla luce dagli autori consiste nel fatto che le procedure diagnostiche e i metodi di valutazione influenzino notevolmente la percezione dei fattori d'esordio da parte dei pazienti. Si segnala, in aggiunta, che i soggetti con diagnosi di emicrania riferiscono la presenza di fattori attivanti con frequenza maggiore rispetto ai soggetti affetti da cefalea di tipo tensivo seppure non vi siano evidenze statistiche significative in merito.

Per concludere, nonostante si siano raggiunte conoscenze di grande rilevanza, gli autori evidenziano il bisogno di maggior rigore metodologico, utilizzando protocolli sperimentali standardizzati con il fine di analizzare tutte le variabili in gioco e dimostrare le causalità e i meccanismi d'azione coinvolti nei disturbi cefalalgici primari.

Non-Verbal Cognitive Abilities in Children and Adolescents Affected by Migraine and Tension-Type Headache: An Observational Study Using the Leiter-3.

Margari L, Palumbi R, Lecce PA, Craig F, Simone M, Margari M, Seccia SMC, Buttiglione M.

Front Neurol. 2018 Mar 5;9:78.

doi: 10.3389/fneur.2018.00078.

Sebbene alcuni studi abbiano trovato una compromissione delle abilità mnestiche e attentive in pazienti adulti con emicrania, un numero esiguo di ricerche si è focalizzato sugli effetti di tale patologia sulle funzioni cognitive e sul funzionamento neuropsicologico di bambini e adolescenti con cefalea primaria.

Da questi primi studi sembrerebbe che i bambini con emicrania presentino deficit nell'attenzione selettiva ed alternata, nella memoria a breve e lungo termine, nella velocità di elaborazione visuo-motoria e sembrerebbero possedere un quoziente di intelligenza verbale minore rispetto ai bambini senza cefalea primaria.

L'obiettivo del presente studio è stato quindi quello di valutare la presenza di un'alterazione delle abilità

cognitive non verbali, in particolare le abilità di memoria e l'attenzione non verbale, in bambini e adolescenti con cefalea primaria e di analizzare come le caratteristiche cliniche di tale disturbo influenzino il funzionamento cognitivo di tali pazienti.

Gli autori hanno quindi reclutato un campione di 35 bambini e adolescenti con diagnosi di cefalea primaria secondo i criteri dell'ICDH-3B (IHS, 2013), che rientrassero nella fascia di età 11-18 anni e che non riportassero nessuna anomalia nei test neurologici, nessun disturbo psichiatrico né l'utilizzo nel momento presente o passato di farmaci che potessero avere effetti collaterali sul sistema nervoso centrale. Il gruppo di controllo era invece formato da 23 soggetti sani, reclutati nelle scuole locali, appaiati per età e sesso ai soggetti appartenenti al gruppo sperimentale.

Il gruppo sperimentale è stato sottoposto ad una valutazione medica generale che includeva: un'anamnesi completa, un esame neurologico, le analisi del sangue ed una risonanza magnetica. A tali pazienti è inoltre somministrato il Pediatric Migraine Disability Assessment Score Questionnaire (PedMIDAS) per la valutazione del grado di disabilità della patologia ed un questionario creato appositamente per determinare il tipo di diagnosi, la durata e la frequenza degli attacchi cefalalgici.

Tutti i partecipanti di entrambi i gruppi sono stati sottoposti ad una valutazione cognitiva che comprendeva la somministrazione della Leiter International Performance Scale – Third Edition (Leiter-3), che valuta abilità cognitive diverse tra cui l'attenzione e la memoria non verbale e permette di calcolare il valore del QI globale non-verbale del soggetto.

I risultati del presente studio hanno evidenziato che la frequenza degli attacchi e il grado di disabilità causato dalla cefalea primaria correlava in modo statisticamente significativo con la memoria non verbale e l'attenzione sostenuta. Secondo gli autori la relazione tra il mal di testa e l'alterazione delle abilità mnestiche e attentive riportata, potrebbe essere spiegata da un possibile comune meccanismo fisiopatologico.

Tali funzioni cognitive coinvolgono infatti molte regioni cerebrali, sia corticali che sottocorticali, ed il loro funzionamento è mediato da alcuni importanti neurotrasmettitori come la dopamina e la noradrenalina. Questi stessi circuiti neurotrasmettitoriali sono

coinvolti nella patogenesi dell'emicrania, è infatti ampiamente confermato in letteratura che la noradrenalina e la dopamina siano in grado di modulare l'iperexcitabilità del sistema trigemino-vascolare.

Nonostante l'esigua numerosità del campione, i risultati di questo studio confermano l'importanza di effettuare una valutazione cognitiva nei pazienti con cefalea primaria, in quanto le compromissioni evidenziate in specifiche aree della memoria e dell'attenzione potrebbero avere delle conseguenze sulla prestazione scolastica dei bambini e adolescenti con tale patologia.

Migraine and associated comorbidities are three times more frequent in children with ADHD and their mothers.

Kutuk MO, Tufan AE, Guler G, Yalin OO, Altintas E, Bag HG, Uluduz D, Toros F, Aytan N, Kutuk O, Ozge A. Brain Dev. 2018 Jun 16. pii: S0387-7604(18)30253-5. doi: 10.1016/j.braindev.2018.06.001.

Il disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD) è piuttosto comune in infanzia e in adolescenza, con una prevalenza mondiale di circa il 5,3%, ed è considerato un disturbo che può incidere significativamente sia a livello scolastico che sulla qualità della vita del soggetto. È anche un fattore di rischio ampiamente riconosciuto per lo sviluppo di altri disturbi esternalizzanti e internalizzanti, nonché di disturbi cronici.

Poiché vi sono pochi dati in letteratura che attestano e descrivono in modo accurato la frequenza e le caratteristiche del mal di testa in associazione con l'ADHD, questo studio è stato condotto proprio per valutare la prevalenza di emicrania e di cefalea tensiva (TTH) e di esaminare i tassi di comorbidità con epilessia, disturbi atipici, chinetosi e dolore addominale ricorrente tra i bambini e gli adolescenti con ADHD e i loro genitori.

Il presente è uno studio multicentrico, trasversale e caso-controllo in cui sono stati inclusi bambini e adolescenti con un'età compresa tra i 6 e i 18 anni con diagnosi di ADHD (117 soggetti), comparati con un gruppo di controllo senza alcuna patologia (111 soggetti). I due gruppi sono stati bilanciati per sesso ed età

e sono stati presi in considerazione e valutati anche i genitori.

Dai risultati ottenuti tramite le valutazioni neurologiche, mediche e psicologiche, si è visto che il 59% dei bambini con ADHD manifestava una forma di cefalea primaria. Di questi il 26,5% ha soddisfatto i criteri per l'emicrania, mentre il 32,5% ha soddisfatto i criteri per TTH. Inoltre, è emerso che i bambini con frequenti mal di testa possono essere 2,6 volte più predisposti a sperimentare sintomi di disattenzione e iperattività, mentre i bambini con ADHD possono avere una probabilità 2,4 maggiore di sviluppare una forma di cefalea primaria. È stato dimostrato anche che le cefalee primarie sono significativamente più comuni nelle madri di bambini con ADHD, rispetto alle madri dei bambini del gruppo di controllo (90,5% vs 36,6%, $p < 0,001$), e il tipo più diffuso è l'emicrania (68,9%). Tuttavia, nessuna differenza significativa è stata trovata tra i padri di entrambi i gruppi. Gli autori hanno ipotizzato che questa somiglianza di prevalenza tra i bambini con ADHD e le loro madri, può essere dovuta in parte alla predisposizione e all'influenza genetica e in parte potrebbe riflettere alcuni effetti ambientali come l'apprendimento di tipo osservazionale. Invece, per quanto riguarda la differenza osservata nei padri, gli autori hanno ipotizzato l'importanza e il peso che può avere l'imprinting genomico.

Relativamente al dolore addominale ricorrente, gli autori hanno notato come questo disturbo fosse significativamente più comune tra i bambini con ADHD, le loro madri e i loro padri, mentre non lo era nel gruppo di controllo. Non sono state riscontrate differenze significative nei disturbi atipici tra i due gruppi e un dato interessante ha riguardato la maggiore presenza di chinetosi nei bambini senza ADHD e nei loro genitori, facendo presupporre che l'ADHD sia un fattore protettivo per questo tipo di problema.

Lo studio descritto sottolinea l'importanza che ricopre la conoscenza e l'approfondimento dei modelli di comorbidità medica e psicologica nei pazienti con ADHD e nelle loro famiglie. Questo è essenziale soprattutto per la creazione di trattamenti sempre più efficaci e per una maggiore comprensione dell'eziologia della malattia.