

Le cefalee

Piero Barbanti

Università e IRCCS San Raffaele Pisana, Roma

Premessa

Le cefalee – termine medico che comprende genericamente gli oltre 200 tipi di mal di testa censiti – sono tra le patologie più frequenti del genere umano. Si distinguono genericamente in forme primarie, cioè senza causa organica dimostrabile, e in forme secondarie, relative cioè a patologie anatomiche, metaboliche, infettive, ecc.

Le cefalee primarie sono di gran lunga le più frequenti e includono: l'emicrania, la cefalea di tipo tensivo e la cefalea a grappolo.

Emicrania

L'emicrania è una malattia neurologica e rappresenta la terza patologia più frequente e la seconda più disabilitante del genere umano secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

L'emicrania predilige il sesso femminile con un rapporto donna/uomo pari a 3:1. Nella donna compare soprattutto dopo il menarca (in epoca prepuberale ne sono affetti, invece, maggiormente i maschi), raggiungendo il massimo della sua prevalenza nella quarta e quinta decade di vita, quindi nel periodo di maggiore produttività lavorativa e sociale dell'individuo. Tende a ridursi progressivamente nella 6^a-7^a decade di vita. Nella donna l'emicrania conosce periodi di remissione nel 2° e 3° trimestre di gravidanza e tende a ridursi in 2 pazienti su 3 dopo la menopausa fisiologica.

L'emicrania riguarda il 14% della popolazione mondiale (donne: 20,7%; uomini: 9,7%). Tuttavia, studi di popolazione condotti in Italia tendono a dimostrare che la prevalenza dell'emicrania è molto maggiore, affliggendo circa il 25% della popolazione

della nostra Nazione. L'emicrania esercita un impatto molto severo sulle attività quotidiane domestiche, scolastiche, lavorative e di svago, specialmente nella donna: il 28% delle pazienti (a fronte del 17,7% dei pazienti di sesso maschile) riferisce di aver perso più di 10 giorni di attività negli ultimi 3 mesi (dati UE). L'impatto economico dell'emicrania è enorme. Il suo costo annuale nei 27 Paesi UE è pari a 111 miliardi di euro. Italia, Francia, Germania e Spagna presentano i costi maggiori per emicrania, pari a circa 20 miliardi di euro/anno. Il costo medio annuo per emicrania per ogni singolo paziente corrisponde in Europa a 1.222 euro.

L'emicrania è un processo multifasico sequenziale. Può comparire già 24 ore prima del dolore con sintomi vaghi quali stanchezza, irritabilità, depressione, sbadiglio, particolare appetito per dolci (e tra questi il cioccolato) per poi sfociare nell'attacco vero e proprio che dura dalle 4 alle 72 ore. In questa fase si sommano un dolore severo, uni o bilaterale, e un corteo di sintomi vegetativi comprendenti nausea, spesso molto intensa, e vomito. Concomitano tipicamente fastidio per la luce e per i suoni. Il dolore è spesso pulsante e si accentua con il minimo movimento. Nella fase post-dromica, della durata pari a 24-48 ore, dominano insofferenza, prostrazione, scadimento dell'umore, necessità continua di urinare.

Nel 30% dei soggetti, la fase dolorosa è preceduta dalla cosiddetta aura, cioè da un sintomo neurologico focale (in genere disturbi del campo visivo, alterazioni della sensibilità a un arto superiore e alla corrispondente metà del volto, difficoltà a convertire il pensiero in parole) che dura mediamente 20-30 minuti, dissolvendosi

poi con la comparsa della fase dolorosa.

L'emicrania è distinguibile, sulla base della frequenza, in una forma episodica (fino a 14 giorni al mese) e in una forma cronica (> 15 giorni al mese da almeno 3 mesi). Il 2,5% dei pazienti emicranici episodici evolve ogni anno verso la forma cronica. Tale percentuale sale però al 30% quando si considerino i soggetti con emicrania episodica ad alta frequenza di attacchi (> 8 al mese). L'emicrania cronica ha una prevalenza di circa il 2-3% nella popolazione generale. I fattori di cronicizzazione vengono distinti in modificabili e non: tra i primi figurano una elevata frequenza di attacchi (almeno 8 episodi al mese), il trattamento inadeguato dell'attacco, l'iperuso di analgesici o di caffeina, l'ansia, la depressione, la presenza del sintomo della allodinia cutanea cefalica o extracefalica (percezione di dolore al semplice tatto), concomitanti patologie dolorose, il russamento, l'obesità e lo stile di vita. Fattori non modificabili sono, invece, il genere femminile, un'età > 40 anni, un basso livello socio-economico, separazione/divorzio o vedovanza, eventi stressanti e traumi cranici o cervicali. Quando il soggetto emicranico assume analgesici per almeno 15 giorni al mese (ovvero triptani, ergotamini, oppioidi o associazioni analgesiche per almeno 10 giorni al mese) da almeno 3 mesi, può sviluppare la cefalea da iperuso di analgesici. Questa condizione è spesso severa da gestire da parte del clinico per la presenza di atteggiamenti quasi compulsivi del paziente a trattare le minime avvisaglie del dolore, spinto dalla paura di sviluppare un attacco severo. Questa condizione, molto diffusa, è denominata cefalalgofobia. L'emicrania è una malattia neurovascolare a carattere familiare con base verosimilmente

te genetica. Gli studi condotti sino a oggi testimoniano il coinvolgimento di almeno 38 geni di suscettibilità. Il cervello emicranico è ipereccitabile ma paradossalmente ipometabolico: in sostanza, spende molta più energia di quanta ne produca. La sua caratteristica tipica è di convertire in dolore gli stimoli non dolorosi quali lo stress, le variazioni ormonali femminili, i cambi climatici, le irregolarità del ritmo sonno-veglia, il digiuno, ecc.

La corteccia cerebrale – specie quella prefrontale, deputata al processamento degli eventi stressanti – sembra svolgere un ruolo cruciale nell'inizio dell'attacco. Una funzione determinante sembra svolta anche dall'ipotalamo, organo che regola i ritmi biologici, e che spiegherebbe la cronobiologia degli episodi emicranici. Infine, si ipotizza che nel soggetto emicranico esista un deficit funzionale dei nuclei serotonergici (grigio periacquoduttale, nuclei del rafe) e noradrenergici (locus coeruleus) del tronco cerebrale, fisiologicamente deputati a svolgere una funzione antinocicettiva. Il dolore emicranico in sé, localizzato tipicamente in sede unilaterale nelle regioni anteriori (tempia, fronte, occhio) rimanda, invece, all'attivazione del sistema trigemino-vascolare, costituito dall'interconnessione tra la prima branca trigeminale e i vasi meningei. Nel corso l'attacco, le terminazioni trigeminali si attivano inducendo una sorta di "meningite elettrica" e liberando perifericamente, a livello dei vasi meningei, diversi neuropeptidi tra i quali spiccano il CGRP (peptide correlato al gene della calcitonina), la neurochinina A e la sostanza P. Il risultato, perifericamente, è una dilatazione dei vasi che diventano anche edematosi e più permeabili, dando origine alla tipica pulsilità del dolore. Centralmente, il trigemino libera CGRP e glutammato in direzione del proprio nucleo (nucleo trigeminale caudale) posto nel tronco cerebrale e da qui l'impulso doloroso arriva al talamo e quindi alla corteccia somatosensoriale, diventando sensazione cosciente. Emerge, pertanto, da questa descrizione come il dolore emicranico sia in realtà un "dolore delle meningi" e non del cervello.

La cura dell'emicrania deve prevedere anzitutto l'adozione di un idoneo stile di vita, avendo cura di rispettare un regolare ritmo sonno-veglia ed evitando il digiuno. A

dispetto, invece, di quanto sia comunemente ritenuto, non esistono prove scientifiche della responsabilità dei cibi nello scatenamento dell'attacco, ove si escludano il glutammato monosodico (di cui è ricca la cucina cinese) e gli alcolici.

La terapia farmacologica dell'emicrania si distingue in terapia acuta, volta a spegnere l'attacco, e in terapia di profilassi, volta a prevenirlo. I farmaci antinfiammatori (ibuprofene, ketoprofene, acido acetilsalicilico, naprossene, indometacina) sono i rimedi più diffusi per il trattamento acuto dell'attacco anche in ragione della versatilità di uso e facilità di accesso. Dal 1991, sono disponibili farmaci selettivi e specifici, ad azione agonista sui recettori 5-HT_{1B-1D} e denominati triptani, in grado di agire sia sul dolore che sui sintomi associati.

La terapia di prevenzione dell'emicrania merita di essere instaurata quando il soggetto emicranico presenti almeno 4 giorni al mese di emicrania disabilitante, deve essere eseguita per un periodo continuativo di 4-6 mesi e si considera efficace quando induca una riduzione della frequenza degli attacchi di almeno il 50%. Sulla base dei dati epidemiologici, si stima che ne dovrebbe beneficiare circa il 30% di soggetti. Nella realtà italiana, secondo i dati dello studio Eurolight, viene invece utilizzata solo dall'1,6% dei soggetti. Il motivo è duplice: da un lato la scarsa conoscenza del problema da parte del paziente e del medico non specialista, dall'altra i numerosi eventi avversi (sonnolenza, aumento di peso, disturbi della memoria) correlati alle profilassi attualmente disponibili. Le principali classi farmacologiche utilizzate sono rappresentate da antiepilettici (topiramato, valproato di sodio), antidepressivi (amitriptilina, venlafaxina), beta-bloccanti (propranololo, timololo, metoprololo e atenololo), calcio-antagonisti (flunarizina e cinnarizina). La ridotta tollerabilità di questi trattamenti ne determina l'interruzione dopo 4 mesi in una percentuale di casi variabile dal 25% a oltre il 40%.

Da qualche anno la tossina botulinica di tipo A è approvata in Italia per il "trattamento dell'emicrania cronica in pazienti che hanno mostrato una risposta insufficiente o sono intolleranti ai farmaci per la profilassi".

È da poco disponibile, infine, una nuova categoria di farmaci noti come anticorpi

monoclonali antiCGRP/CGRP-R (erenumab, fremanezumab, galcanezumab, eptinezumab). Si tratta della prima terapia specifica e selettiva per la prevenzione dell'emicrania, somministrata mensilmente per via sottocutanea. Tali farmaci associano una notevole efficacia a un profilo di tollerabilità eccellente e a una ottima tollerabilità. A breve è attesa la loro rimborsabilità in Italia.

Cefalea di tipo tensivo

La cefalea di tipo tensivo è certamente la cefalea più diffusa e viene distinta in forma episodica (< 15 giorni/mese) e cronica (> 15 giorni/mese). La prevalenza media mondiale della cefalea tensiva è pari al 42% circa ma in letteratura c'è una grossa variabilità tra i dati. Anche questa forma colpisce prevalentemente il sesso femminile con una insorgenza solitamente intorno ai 30 anni. La cefalea di tipo tensivo, sia essa episodica o cronica, viene poi distinta sulla base della presenza o meno di dolorabilità dei muscoli pericranici.

Il dolore nella forma tensiva è solitamente compressivo-costrittivo, bilaterale nella maggior parte dei casi. Tipicamente alcuni pazienti descrivono il dolore "come una morsa, come un peso", spesso con distribuzione a "cerchio" o a "casco". L'intensità solitamente è sopportabile e di grado lieve-moderato. Gli episodi di cefalea hanno una durata variabile, da minuti a vari giorni. A differenza dell'emicrania, la nausea e il vomito sono assenti. Al più possono essere presenti, singolarmente, lieve fonofobia o lieve fotofobia. Non è raro che il paziente affetto da cefalea tensiva per definire il tipo di dolore ricorra a perifrasi del tipo "sensazione di testa piena o di testa vuota, occhi pesanti, ecc.". L'attività fisica, diversamente dall'emicrania, non peggiora l'intensità del dolore.

Numerosi fattori possono condizionare la comparsa della cefalea di tipo tensivo, ma a svolgere un ruolo cruciale sono prevalentemente fattori psicogeni, osteoarticolari, muscolari, masticatori, nonché l'abuso di farmaci. Gli individui maggiormente a rischio risultano essere coloro (studenti, insegnanti, addetti al computer, sarti, ecc.) costretti al mantenimento di particolari posizioni corporee e con simultaneo impegno mentale. La mancanza di sonno è, infine, un altro frequente fattore di scate-

TABELLA I.

Sinossi delle caratteristiche cliniche differenziali di emicrania, cefalea a grappolo e cefalea di tipo tensivo.

| | Emicrania | Cefalea a grappolo | Cefalea di tipo tensivo |
|---|--|--|--------------------------------------|
| Familiarità | Frequente | Molto rara | Rara |
| Rapporto donna/uomo | 3:1 | 1:4 | 2:1 |
| Sede del dolore | Spesso unilaterale (metà testa) | Sempre unilaterale (occhio e orbita) | Diffusa |
| Intensità | Moderata o severa | Atroce | Lieve |
| Tipo di dolore | “Qualcosa che batte” | Lacerante | “Qualcosa che stringe” |
| Durata dell’attacco | 4 -72 ore | 15-180 minuti | Minuti -> giorni |
| Sintomi associati | Nausea/vomito Fastidio per luci e suoni | Lacrimazione/arrossamento oculare Abbassamento palpebra Congestione narice (dal lato del dolore) | Solitamente assenti |
| Comportamento durante l’attacco | Necessità di stare fermi (al buio) | Necessità di muoversi | Indifferente |
| Efficacia dei normali analgesici | + (nelle forme lievi o moderate) | No | + |
| Associazione con il ciclo mestruale | Frequente | No | Possibile |
| Stagionalità | No | Sì | No |
| Miglioramento in gravidanza e menopausa | Sì | No | No |
| Fattori scatenanti | Stress Variazione ore di sonno Variazioni ormonali Clima Digiuno Alcool | Alcool Pasti abbondanti Sonno notturno | Stress Ansia Posture sbagliate |

namento della cefalea di tipo tensivo episodica. Infatti, si calcola che il 40% degli individui sani presenti questo tipo di cefalea dopo deprivazione di sonno.

La cefalea di tipo tensivo episodica tende alla remissione nel corso degli anni sebbene, in alcuni casi, si assista alla sua trasformazione in forma cronica.

I meccanismi fisiopatologici alla base della cefalea di tipo tensivo sono solo in parte noti. L'ipotesi fisiopatologica più accreditata prevede l'esistenza di un aumentato input nocicettivo dalla periferia, favorito da situazioni locali anatomiche o para-fisiologiche (ad es. posture viziate, traumi, ecc.), cui farebbero seguito meccanismi di sensibilizzazione centrale a vari livelli. I mediatori coinvolti appaiono essere la sostanza P, la neurokinina A e il glutammato. Ne conseguirebbe un'aumentata afferenza al talamo

e alla corteccia con conseguente riduzione del controllo inibitorio della trasmissione dolorosa anche a livello sovraspinale in seguito al coinvolgimento di strutture centrali con funzione modulatoria come la sostanza grigia periacqueduttale e i nuclei del tronco dell'encefalo. Nell'approccio terapeutico si distinguono trattamenti per l'acuto e trattamenti di profilassi. I farmaci più utilizzati per l'attacco, oltre al paracetamolo, sono i FANS e, in primo luogo, l'ibuprofene, il ketoprofene e il naprossene. Questi farmaci, disponibili come farmaci di automedicazione vale a dire senza l'obbligo della prescrizione medica, possono essere assunti tempestivamente dal paziente riducendo così il dolore e la progressione del disturbo.

La terapia di profilassi, quando necessaria, si avvale dell'utilizzo di antidepressivi (ami-

triptilina *in primis*, venlafaxina e mirtazapina) e miorelassanti ad azione centrale quali la tizanidina. Un cenno meritano anche le terapie non farmacologiche quali le tecniche comportamentali, il *biofeedback* e l'agopuntura.

Cefalea a grappolo

La cefalea a grappolo è una malattia prevalente nel sesso maschile (70-90% dei casi), distinta in forma episodica e cronica. È considerata il dolore più atroce sperimentabile da un essere umano, comparabile al dolore da parto. Colpisce lo 0,1% della popolazione. L'età media di insorgenza è intorno ai 30 anni. La distribuzione per fasce di età mostra un picco ai 20 anni per la forma episodica e picchi nelle fasce di età 10-29 anni e 50-59 anni per la forma cronica. La

cefalea a grappolo è caratterizzata clinicamente da una particolare periodicità, con l'alternarsi di periodi attivi definiti grappoli (durante i quali compaiono gli attacchi) e di fasi di remissione di assoluto benessere. Il 10-15% dei pazienti con cefalea a grappolo presenta una forma cronica. Nella forma episodica i periodi attivi hanno durata variabile, da 2 settimane a 1 anno, con fasi di remissione di almeno 1 mese. Nella forma episodica la cadenza dei grappoli è in genere annuale o biennale. Nella forma cronica, invece, i periodi attivi hanno una durata superiore a un anno senza remissione o comunque con periodi di remissione inferiori ai 14 giorni.

Durante i periodi attivi gli attacchi si presentano da una volta ogni 2 giorni a 8 volte al giorno, con una media di 1-3 attacchi/die, soprattutto durante le ore notturne. Gli attacchi sono caratterizzati da un dolore estremamente severo, trafittivo-lancinante o a pugnalata, rigorosamente unilaterale, prevalentemente nella regione orbitaria, più raramente sopraorbitaria e/o temporale, con una durata variabile da 15 a 180 minuti. L'attacco è tipicamente associato a una ricca sintomatologia neurovegetativa sempre omolaterale al dolore che lo rende inconfondibile: lacrimazione, arrossamento oculare, ostruzione nasale, secrezione nasale, ptosi palpebrale, miosi, sudorazione facciale o edema palpebrale. A differenza dell'emigranico, il paziente con cefalea a grappolo durante l'attacco non riesce a stare fermo, appare irrequieto, a volte in preda a una vera condizione di agitazione psicomotoria.

Durante il periodo di attività della cefalea a grappolo, l'alcool (anche se in minime quantità) esercita un potente effetto scatenante sugli attacchi.

I soggetti sofferenti di cefalea a grappolo presentano spesso caratteristiche morfologiche, fisionomiche e temperamentalmente analoghe. Si tratta di individui con statura più alta della media con corporatura atleti-

ca e *facies leonina*, caratterizzata da zigomi sporgenti, cranio e mento ampi, rime palpebrali ristrette, rughe profonde, aspetto della pelle a buccia d'arancio e colorito rubizzo. Si tratta per lo più di forti fumatori. Lo studio delle caratteristiche psicologiche e di personalità di questi pazienti ha evidenziato aspetti di dipendenza, ambizione, efficientismo, compulsività, insicurezza, e scarsa autostima (cosiddetta sindrome leone-topo).

Sebbene numerosi studi siano stati effettuati per indagare la patogenesi della cefalea a grappolo, non vi è ancora una univoca interpretazione sull'origine di questa cefalea. È stato ipotizzato che il *primum movens* alla base delle crisi di cefalea a grappolo sia l'attivazione ipotalamica (ipotalamo posteriore-inferiore). Dall'ipotalamo poi potrebbe partire lo stimolo che conduce all'attivazione del riflesso trigeminofacciale.

Anche per la cefalea a grappolo esistono tanto una terapia dell'attacco quanto quella di profilassi. Scopo della terapia di profilassi è di ridurre la frequenza delle crisi dolorose, sia nella forma episodica sia in quella cronica. Per l'attacco il farmaco di prima scelta è il sumatriptan per via sottocutanea, efficace nel 90% dei casi. Un'alternativa è rappresentata dall'inalazione di O₂ al 100% alla velocità di 8-10 l/min per 10-15 minuti. Tra i farmaci per la terapia di profilassi è da ricordare il verapamil a dosi variabili (da 240 a 960 mg). Tale farmaco rappresenta la prima scelta per la terapia della forma episodica. Nelle forme croniche può essere invece impiegato il carbonato di litio (600-900 mg) e il prednisone (1 mg/kg). Per le forme più severe e farmacoresistenti è previsto il ricorso a tecniche di neurostimolazione invasiva (stimolazione del nervo grande occipitale). È prevista nel futuro la commercializzazione di anticorpi monoclonali antiCGRP (galcanezumab) per il trattamento anche di questo tipo di cefalea.

Conflitto di interessi

L'Autore dichiara nessun conflitto di interesse.

Bibliografia di riferimento

- Barbanti P, Aurilia C, Fofi L, et al. *The role of anti-CGRP antibodies in the pathophysiology of primary headaches*. *Neurol Sci* 2017;38(Suppl 1):31-5.
- Bendtsen L. *Central sensitization in tension-type-headache possible pathophysiological mechanisms*. *Cephalalgia* 2000;20:486-508.
- Dodick DW. *Migraine*. *Lancet* 2018 Mar 31.
- Ferrante T, Castellini P, Abrignani G, et al. *The PACE study: past-year prevalence of migraine in Parma's adult general population*. *Cephalalgia* 2012;32:358-65.
- GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. *Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016*. *Lancet* 2017;390:1211-59.
- Goadsby PJ. *Pathophysiology of cluster headache: a trigeminal autonomic cephalgia*. *Lancet Neurol* 2002;1:251-7.
- Katsarava Z, Mania M, Lampl C, et al. *Poor medical care for people with migraine in Europe - evidence from the Eurolight study*. *J Headache Pain* 2018;19:10.
- Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, et al. *The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project*. *Eur J Neurol* 2012;19:703-11.
- Lipton RB, Silberstein SD. *Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention*. *Headache* 2015;55(Suppl 2):103-22; quiz 123-6.
- Vetvik KG, MacGregor EA. *Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine*. *Lancet Neurol* 2017;16:76-87.

In collaborazione con Federchimica Assosalute

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza "Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0)", che consente agli utenti di distribuire, rielaborare, adattare, utilizzare i contenuti pubblicati per scopi non commerciali; consente inoltre di realizzare prodotti derivati comunque e sempre solo a fini non commerciali, citando propriamente fonte e crediti di copyright e indicando con chiarezza eventuali modifiche apportate ai testi originali.