

# Cefalee Today

for the research on headache and clinical neuroscience

## CEFALEA E DISTURBI D'ANSIA E DELL'UMORE

La comorbidità tra le cefalee primarie nelle loro diverse forme e disturbi psichiatrici è un aspetto ampiamente noto da decenni agli specialisti interessati e continua a essere oggetto di numerosi studi per le importanti implicazioni di ricerca, di gestione clinica e di ricaduta sui sistemi sanitari.

### **Dott. Piccolo, può dirci quali sono le più recenti evidenze della letteratura con specifico riferimento ai disturbi d'ansia?**

Le più recenti revisioni della letteratura sull'argomento confermano che i disturbi d'ansia sono altamente rappresentati nei pazienti con emicrania: più della metà dei pazienti emicranici riceve una diagnosi di disturbo d'ansia nel corso della vita e la prevalenza dei disturbi d'ansia nei soggetti emicranici arriva sino a cinque volte quella della popolazione generale; inoltre essa è maggiore nei pazienti con emicrania cronica rispetto a quelli con emicrania episodica. Tutti i sottotipi di disturbo d'ansia sono coinvolti: i pazienti con disturbo d'ansia generalizzato hanno più alta probabilità di soffrire di emicrania e i pazienti emicranici hanno circa la stessa probabilità di sviluppare questo disturbo d'ansia; il disturbo da attacchi di panico ha un'elevata prevalenza negli emicranici, ancora maggiore nelle forme con aura, e si associa a una maggior frequenza di crisi, di cronicizzazione dell'emicrania, di

abuso di sintomatici e a maggior disabilita. Anche i pazienti con disturbo ossessivo-compulsivo (ora categoria diagnostica a parte, ma in precedenza incluso nei disturbi d'ansia) presentano maggior probabilità di avere emicrania rispetto alla popolazione generale e anche con maggior frequenza di crisi.

### **E per quanto riguarda i disturbi dell'umore?**

In questo caso si parla soprattutto di disturbi depressivi. Diversi studi dimostrano che la probabilità di soffrire di depressione è più che doppia nei pazienti emicranici rispetto alle persone che non ne soffrono e che la depressione maggiore è più fortemente associata a pazienti con emicrania cronica e con emicrania con aura. Anche nel disturbo bipolare vi è un'associazione bidirezionale con l'emicrania in quanto i pazienti emicranici hanno maggior probabilità della popolazione generale di soffrire di disturbo bipolare e circa un terzo dei pazienti con disturbo bipolare soffre di emicrania.

### **Di recente c'è stato proprio uno studio a riguardo che ha coinvolto il Centro Cefalee del Mondino di Pavia, quali risultati sono emersi?**

Si è trattato di studio multicentrico europeo di tipo osservazionale trasversale (J Headache Pain 2016;17:59) condotto su un campione di oltre 6.000 soggetti di età compresa tra 18

e 65 anni, con il quale si è stimata la prevalenza di disturbi d'ansia e dell'umore in tre gruppi di individui cefalalgici affetti da emicrania o cefalea tensiva o mal di testa da abuso di farmaci. Avvalendosi di adeguati strumenti di classificazione, lo studio ha confermato una significativa associazione dell'emicrania sia con l'ansia sia con la depressione e un'associazione ancora più forte della cefalea da uso eccessivo di farmaci con ciascuno dei due disturbi psichiatrici, mentre la cefalea da tensione è risultata correlata solo al disturbo d'ansia.

### **Quali possono essere i meccanismi neurobiologici che sottendono la comorbidità fra cefalee primarie e disturbi dell'umore?**

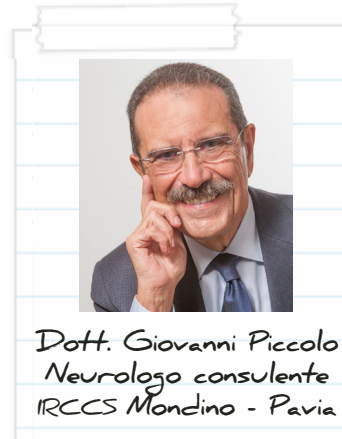
Si tratta di meccanismi complessi, ancora non del tutto chiariti circa il rispettivo ruolo e le reciproche interrelazioni, non sintetizzabili qui in modo esaustivo. Sono state implicate disfunzioni del sistema serotoninergico e di canali ionici possibilmente mediate da fattori genetici, fenomeni di sensibilizzazione di circuiti neurali implicati nel controllo dell'affettività e del dolore, disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e della produzione di citochine pro-infiammatorie, influenza degli ormoni sessuali specie nel sesso femminile, alterata percezione algica, fattori psicodinamici. In questo ambito

potranno certamente fornire un importante contributo gli studi di risonanza magnetica soprattutto di tipo funzionale da cui sono già emerse in soggetti emicranici evidenze a favore di una maggior attivazione di aree cerebrali coinvolte in processi affettivo-emozionali da parte di stimoli dolorosi e di una connettività funzionale maggiore tra queste aree cerebrali e altre responsabili della elaborazione sensoriale-discriminativa.

### **Quali sono le ricadute cliniche derivanti da queste evidenze?**

In primo luogo emerge un forte richiamo a prestare attenzione diagnostica su ambedue i versanti operando uno screening perlomeno colloquiale, ma ancor più accuratamente somministrando scale diagnostiche dedicate, facilmente fruibili in letteratura. Per quanto concerne i trattamenti, è opportuno premettere che non vi sono linee guida specifiche riguardo alla gestione delle comorbidità psichiatriche con le cefalee primarie, anche se alcune indicazioni di massima possono essere derivate dalla letteratura e dall'esperienza, graduando l'intervento secondo il livello di gravità e il grado di predominanza di una manifestazione clinica rispetto all'altra. In caso di disturbi d'ansia e depressivi non

continua a pagina 4 >>



Dott. Giovanni Piccolo  
Neurologo consulente  
IRCCS Mondino - Pavia

## Cosa si intende per fenotipo comportamentale?

Si è recentemente svolto a Siena il **congresso annuale della SSBP** (Society for the Study of Behavioral Phenotypes), società internazionale che raggruppa neuropsichiatri, psicologi e genetisti che si occupano di Sindromi genetiche ([www.ssbp.org.uk](http://www.ssbp.org.uk)). Il “**fenotipo comportamentale**” si riferisce alla descrizione di comportamenti osservabili più frequentemente in soggetti portatori di una specifica condizione genetica che in soggetti non portatori. La ricerca si è focalizzata dapprima sulla descrizione di singoli aspetti patognomici, quali il comportamento automutilante tipico della Malattia di Lesch-Nyhan, l'iperfagia nella sindrome di Prader-Willi, l'iperacusia nella sindrome di Williams. In seguito, l'obiettivo della ricerca si è ampliato fino a estendersi allo studio delle relazioni tra le determinanti genetiche, la dimensione cognitiva, gli aspetti comportamentali e la struttura del cervello. Si è creato via via un interesse specifico per lo studio della variabilità espressiva e delle componenti multifattoriali nelle sindromi genetiche. **La ricerca del fenotipo comportamentale esplora il percorso dalla malattia genetica al comportamento osservabile.** I ricercatori iniziano dal presupposto che un cambiamento a livello genetico può avere un impatto sullo sviluppo fisiologico e neuronale. Questi cambiamenti possono successivamente influenzare l'elaborazione cognitiva, emotiva e motivazionale, influenzando di conseguenza il comportamento. L'interesse si sta attualmente estendendo verso il percorso evolutivo nell'arco di vita delle diverse sindromi e verso lo studio della variabilità del comportamento all'interno della stessa sindrome. Un esempio a tutti noto è quello della **sindrome di Down (SD)**, di cui ricorre quest'anno il 150° anniversario della prima descrizione. La SD è dovuta ad una triplicazione del cromosoma 21. I soggetti con SD sono comunemente descritti come miti e socievoli, tuttavia lo studio del fenotipo comportamentale nell'arco di vita ha consentito di rilevare come **il passaggio all'età adulta sia spesso segnato da un peggioramento** caratterizzato dall'aumento dei comportamenti oppositivi e di episodi depressivi. Il deterioramento cognitivo è più precoce nei soggetti con SD, che nella popolazione generale ed è spesso mascherato dal basso livello intellettivo di base, che rende difficile la diagnosi clinica. Tra i geni collocati sul cromosoma 21, l'incremento di dose del gene per il precursore della Beta amiloide (APP), che porta ad eccessiva produzione di  $\beta$ -amiloide ( $\beta$ -), sembra essere l'elemento essenziale per la comparsa di sintomi di demenza nella SD. La  $\beta$ -amiloide forma le placche presenti nel cervello dei soggetti con **malattia di Alzheimer (AD)** e la sua comparsa nei soggetti Down inizia precocemente in età evolutiva. L'età di insorgenza della demenza in famiglie con AD è simile a quella dei soggetti con SD. Pertanto, l'incremento della dose del gene APP è necessario per la comparsa di alterazioni neuropatologiche AD-simile nella SD e sufficiente nei soggetti senza SD. Condizioni caratterizzate da ridotta formazione di amiloide, quali cariotipi atipici associati a SD, si combinano a ridotta mortalità e ridotto rischio di demenza. **La componente genetica e quella ambientale interagiscono in modo sinergico nella costruzione e nel mantenimento del fenotipo caratteristico.** Le variazioni nei meccanismi di regolazione genica (oggetto di studio dell'epigenetica) possono rendere conto della diversità fenotipica, pur non alterando il patrimonio genetico.



Dott.ssa Annapia Verri  
Neurologa e  
Neuropsichiatra Infantile  
consulente IRCCS  
Mondino - Pavia

### E' possibile parlare di fenotipo comportamentale anche per l'emicrania?

Al contrario delle rare condizioni genetiche associate a fenotipo comportamentale, **l'emicrania è una condizione diffusa nella popolazione generale**, caratterizzata da marcata ereditarietà (nel 50% dei casi), complessa, multifattoriale, alla cui patogenesi contribuiscono fattori genetici e fattori ambientali. Soltanto alcune rare condizioni emicraniche sono considerate malattie da gene singolo, quali ad esempio **l'emicrania emiplegica familiare (FHM)**, in cui le crisi algiche sono associate ad aura motoria in forma di emiparesi transitoria, alternante di lato, di intensità variabile e durata protratta oltre la fase dolorosa, ma reversibile. Dal punto di vista genetico, la FHM appartiene al gruppo delle canalopatie (malattia ereditaria causata da una mutazione nei geni che codificano per subunità dei canali ionici o le proteine che li regolano); sono state identificate varianti genetiche in geni diversi che codificano per i canali ionici neuronali. In particolare la forma di FHM sporadica a esordio precoce associata a mutazioni de novo in ATP1A2 and CACNA1A, si caratterizza per **alterazioni comportamentali che si manifestano con disabilità intellettiva di diversa gravità e possibile disturbo psicotico**, oltre che a segni neurologici (Riant Neurology September 14, 2010 vol. 75 no. 11 967-972). Un'altra condizione genetica associata a emicrania almeno all'esordio è la CADASIL, acronimo derivante dal termine inglese che tradotto significa “arteriopatia cerebrale autosomica dominante con infarti sottocorticali e leucoencefalopatia”, nota anche come “demenza-infarto cerebrale multiplo ereditario”. **Essa può iniziare con crisi di emicrania con aura, attacchi ischemici o disturbi dell'umore.** Progredisce verso una demenza sottocorticale associata a paralisi pseudobulbare. E' dovuta a mutazioni del gene Notch 3 sul cromosoma 18.

## NETWORK ITALIANO CEFALEE



**NETWORK CLINICA  
DEL MAL DI TESTA  
ROMA/LATINA**

**Responsabile:**

**Dott. Riccardo Rosa –  
Fisioterapista, specializzato  
in terapia manipolativa e  
dry needling per i dolori  
miofasciali e le disfunzioni  
di mobilità cervicali o  
cranio-mandibolari  
associate a cefalea tensiva  
e emicrania.**

**Contatti:**

info@clinicadelmalditesta.it

**Sede di Roma:**

Via Campania 37a, Roma  
(Via Veneto)

**Per informazioni e  
prenotazioni:**

06-899286 Prenotazioni per  
visita neurologica, visita  
muscolo-scheletrica e tratta-  
menti terapia manuale

**Collaboratori:**

**Dott. Gianluca Coppola –  
Neurologo PhD, Dott.ssa  
Eleonora Drago – Psicologa  
– Psicoterapeuta esperta in  
training autogeno.**

**Sede di Latina:**

Viale Le Corbusier, 1 piano  
– Latina (Torre Baccari)

**Per informazioni e  
prenotazioni:**

077-3623669 Prenotazioni  
per visita muscolo-schele-  
trica e trattamenti terapia  
manuale, o consulenza  
neurologica

**Collaboratori:**

**Dott. Cherubino Di Lorenzo  
– Neurologo, PhD esperto in  
Dieta Chetogenica per emi-  
crazia e epilessia; Dott.ssa  
Roberta Gualtieri – Fisio-  
terapista e Pilates Trainer**

## PAROLE TRA NOI CEFALEE E DOLORI DELL'ANIMA 2.0

Dalla "piccola posta" di Alleanza Cefalalgici, storie di mal di testa vissute tra sconfitte e vittorie. Scriveteci la vostra esperienza di sfida al dolore!

Al servizio dei pazienti e delle loro famiglie, la redazione di Cefalee Today risponderà a tutti e, se autorizzata, condividerà le vostre storie sui prossimi numeri.

*Oggi sono un po' più giù di morale del solito, ho detto a mia sorella che si cercasse qualcuno per farsi fare il sito web, gli avevo detto che glielo facevo io, ma non ci riesco con questo MDT.*

*Una passione che avevo, la grafica e ho dovuto accantonarla.*

*Ma non posso prendermi impegni se non riesco a mantenerli.*

*Questo MDT mi rende impossibile anche farne solo una delle 100 cose che vorrei fare.*

*Cristiana Volpi, Pisa*

Questo breve pensiero ci riporta all'argomento cefalea e disabilità. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stabilito che l'emicrania da sola è al 19° posto tra le cause di disabilità. L'emicrania colpisce in media il 12% della popolazione mondiale con punte che sfiorano il 25% nelle donne in età fertile con pesanti ripercussioni economiche e sociali. Compare sotto forma di attacchi periodici di dolore d'intensità moderata/severa, generalmente pulsante ed unilaterale, peggiora con la normale attività fisica ed è associato a nausea/vomito e/o fotofobia e fonofobia. In caso di attacchi protratti e accompagnati dal corredo sintomatologico neurovegetativo il soggetto non riesce a svolgere le attività abituali e nemmeno a programmarle con anticipo. Per questo è indispensabile farsi seguire da neurologi specializzati nella cura delle cefalee sia per il trattamento di prevenzione, per la terapia che argini dolore/sintomi ad esso associati.

Dott.ssa Natascia Ghiotto, Pavia

## II DIZIONARIO DELLA CEFALEA\* a cura di Paolo Rossi

### F come FANS

Acronimo italiano per farmaci antinfiammatori non steroidei (in inglese NSAIDs). L'attività anti-infiammatoria conferisce a questi farmaci attività anti-dolorifica in tutte quelle patologie in cui il dolore ha una genesi infiammatoria. L'effetto analgesico dei FANS sembra comunque mediata anche dal potenziamento del sistema antidolorifico endogeno dell'organismo.

(N.d.r. I FANS costituiscono i prodotti più utilizzati nel trattamento sintomatico delle cefalee ed alcuni di essi possono essere acquistati senza ricetta nei cosiddetti prodotti da banco. Come tutti i farmaci hanno effetti collaterali e controindicazioni. Consigliamo pertanto di avvertire sempre il proprio medico dell'utilizzo di questi farmaci. Negli emicranici l'uso frequente di FANS, superiore a 3-4 a settimana, può cronicizzare il mal di testa con la comparsa di una cefalea secondaria da uso eccessivo di antidolorifici)

\* Scopri tutto il Dizionario nel blog di [www.cefalea.it](http://www.cefalea.it)

**Continua da pagina 1 “intervista al Dott. Giovanni Piccolo”**

gravi, possono risultare utili per ambedue le patologie metodiche di biofeedback, rilassamento muscolare, psicoterapie di tipo cognitivo-comportamentale, perseguibili in associazione a una eventuale farmacoterapia.

**A proposito di farmaci, quali sono adatti e quali no?**

Riguardo ai farmaci antiemcranici, i problemi più rilevanti si pongono nell'uso dei farmaci di profilassi. In prima istanza, nei pazienti emicranici con disturbi depressivi vanno possibilmente evitati farmaci potenzialmente depressogeni come i calcio-antagonisti e i beta-bloccanti, anche il topiramato può peggiorare la depressione. In qualche caso può essere possibile il trattamento di ambedue le condizioni con un solo farmaco: ad esempio l'amitriptilina è efficace sia nella depressione sia nella prevenzione dell'emicrania e della cefalea da tensione, ma il dosaggio usualmente impiegato per il trattamento della cefalea è ritenuto sotto il livello medio di efficacia antidepressiva; inoltre, l'impiego dell'amitriptilina a dosaggi antidepressivi è da anni nettamente declinato a favore degli inibitori del reuptake della serotonina (SSRI) e della serotonina e noradrenalina (SNRI). Vi è da rilevare che fra questi solo la venlafaxina ha un'evidenza di efficienza di grado B nella prevenzione dell'emicrania. Un altro esempio di possibile monoterapia di duplice efficacia è rappresentato dalla prevenzione dell'emicrania con beta-bloccanti in pazienti con disturbi d'ansia. La riconosciuta efficacia del valproato di sodio nella prevenzione dell'emicrania può risultare utile nei pazienti emicranici con disturbo bipolare; va ricordato però che il valproato è nel nostro paese “off-label” per la prevenzione dell'emicrania e che la sua indicazione psichiatrica è ristretta alla fasi maniacali del disturbo bipolare quando i sali di litio sono controindicati o non tollerati; inoltre, le agenzie regolatorie hanno recentemente introdotto severe restrizioni prescrittive nelle donne in età fertile, ovvero nella popolazione dove l'emicrania è più rappresentata.

**In conclusione, come è corretto procedere?**

Considerato che gli esempi riportati non sono frequentemente riproducibili nella pratica clinica, ma che nella maggior parte dei casi si devono trattare separatamente le due condizioni attenendosi alle linee guida disponibili per ciascuna forma, è fondamentale che le scelte terapeutiche siano oggetto di discussione tra gli specialisti delle due branche nei casi più complessi, considerando insieme con il paziente il più desiderabile bilancio tra rischi e benefici e mantenendo una attenta sorveglianza degli effetti collaterali e delle possibili interazioni farmacologiche. A tale riguardo, sia per quanto concerne le terapie abortive della crisi che di tipo preventivo, una disamina analitica non è qui possibile e per questa rimando gli interessati a una recente esaustiva pubblicazione (Ansari H, Ziad S. - Drug-Drug Interactions in Headache Medicine. Headache 2016;56:1241-8.).

Intervista a cura di Roberto Nappi

## Calendario 2017

Il calendario della cefalea 2017 “Malditesta con i giorni contati” torna nel formato da tavolo mantenendo la novità introdotta nel precedente, cioè il diario mensile della cefalea sul retro di ogni mese, un valido strumento utile al paziente ed al medico curante.

Il calendario è disponibile in due formati:

- **scaricabile** direttamente da [www.cefalea.it](http://www.cefalea.it), previa una piccola donazione versata online (vedi “**Calendari**” in “**Sostienici**”);
- **da tavolo su carta patinata** (riservato a tutti gli aderenti Al.Ce. 2016 e ai nuovi aderenti Al.Ce. 2017, ai quali sarà inviato per posta senza costi aggiuntivi, previo il versamento di una donazione minima consigliata di 15 euro, vedi “**Aderisci ad Al.Ce.**” in “**Sostienici**”).

**DIRETTORE SCIENTIFICO**

Marzia Segù (Pavia)

**DIRETTORE RESPONSABILE**

Silvia Molinari (Pavia)

**DIRETTORE EDITORIALE**

Roberto Nappi (Pavia)

**COMITATO EDITORIALE**

Marta Allena (Pavia); Filippo Brighina (Palermo); Biagio Ciccone (Saviano); Alfredo Costa (Pavia); Vittorio di Piero (Roma); Maurizio Evangelista (Roma); Enrico Ferrante (Milano); Federica Galli (Milano); Natascia Ghiotto (Pavia); Guido Giardini (Aosta); Rosario Ian-

nacchero (Catanzaro); Armando Perrotta (Pozzilli); Ennio Puoci (Pavia); Paolo Rossi (Grottaferrata); Grazia Sances (Pavia); Elisa Sancisi (Ferrara); Cristina Tassorelli (Pavia); Cristiano Termine (Varese); Michele Viana (Novara)

**SEGRETERIA**

Gabriele Zecca (Pavia)

**Per informazioni:**

Allianza Cefalalgici (Al.Ce.)  
c/o Biblioteca  
IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino  
Via Mondino 2 - 27100 Pavia  
E-mail: [alcegroup@cefalea.it](mailto:alcegroup@cefalea.it)

## Cefalee Today

EDIZIONE N. 105  
Novembre 2016

inserito nel registro stampa e periodici del Tribunale di Pavia al numero 680 in data 03/09/2007  
Bollettino di informazione bimestrale