



## EMICRANIA E DINTORNI

Cercheremo, in questo Digest (che rappresenta un po' la continuazione del Digest sul vomito ciclico, del numero di maggio: *Medico e Bambino* 2011;30:323-4), di fare una passeggiata non strettamente regolamentare nella complessa letteratura sull'emicrania, partendo dagli aspetti costituzionali e dai meccanismi fisiopatologici dell'evento e cercando poi le correlazioni "concettuali" tra gli equivalenti emicranici del bambino e l'emicrania dell'adulto. La passeggiata sarà necessariamente un po' superficiale, e lascerà delle zone oscure: per il buon motivo che il cervello dell'uomo è la macchina più complessa che ci sia sulla terra e quello che accade al suo interno male si presta a ogni facile schematismo (mentre la mente umana lo richiederebbe).

## NEUROBIOLOGY OF MIGRAINE

PIETROBON D, STRIESSNIG J

*Nat Rev Neurosci* 2003;4:386-98

L'emicrania è probabilmente il disturbo neurologico più diffuso (6-8% nei maschi, 15-29% nelle femmine) con una componente genetica molto alta, <50%, quasi certamente poligenica, o meglio certamente, vista anche l'esistenza di emicranie clinicamente, biologicamente e geneticamente diverse.

### La cefalea (il dolore) dell'emicrania

L'accesso emicranico, il **dolore**, è certamente la parte più percepibile dell'episodio emicranico, ma anche la parte terminale. La cefalea non può avere origine che nelle meningi e nei vasi meningei, dove si trovano le terminazioni sensoriali algogene del ramo oftalmico del trigemino. Lo stimolo nocicettivo che consegue alla stimolazione di tali terminazioni algogene attiva i neuroni di secondo ordine della *pars caudalis* del nucleo trigeminale (TNPC). Da questi origina un messaggio neuronale in direzione craniale, al talamo e alla sostanza grigia peri-acqueduttale (PAG), ove lo stimolo viene elaborato, in parte arricchito dai meccanismi mentalizzanti del dolore, in parte controllato dalle molecole anti-nocicettive che vi si liberano (endorfine).

Ma, a questo punto, tutto il sistema neurovascolare del trigemino (TNVS) si è attivato, con la liberazione di neuropeptidi vasoattivi, in particolare del *Peptide Calcitonin-Gene-Related* (CGRP) che produce la vasodilatazione meningea, e la liberazione secondaria di altre sostanze pro-infiammatorie nella dura (in effetti, all'esordio della crisi si può misurare una franca elevazione del CGRP nel sangue giugulare, che si spegne con la somministrazione di sumatriptan).

La sensibilizzazione di questi due sistemi, PAG, centrale, e TNVS, periferico, sta alla base della storia naturale dell'emicrania, della sua comparsa progressiva e tardiva, dell'aggravamento, dell'estinzione della farmacologia.

### Ma se questo è l'evento terminale, sensibile, come si attiva la catena degli eventi che lo precedono e lo determinano?

L'evento primario, inizialmente collocato nei vasi, si è spostato dal vaso al neurone, e si è ritenuto di poterlo identifi-

care nel fenomeno della *Cortical Spreading Depression* (CSD), che consiste in un'ondata di depolarizzazione neuronale, sostenuta da una fuoriuscita di cationi K<sup>+</sup> dai neuroni, accompagnata da una iperemia e seguita da una ischemia locale, ondata che inizia al polo caudale dell'encefalo e "si srotola" fino al polo craniale. Questa ondata, ipotizzata dal biologo Karl Lashley nel 1941 in base all'analisi della sua propria aura (scotoma scintillante) e alla velocità della sua progressione (circa 3 mm/m'), è stata riprodotta con facilità nel roditore; la sua esistenza è confermata nell'uomo mediante la MRI e la magnetoencefalografia, che confermano l'esistenza dell'ondata, la sua velocità (3,5 mm/m'), la sua direzione, e la sua doppia natura, primariamente cellulare (con una profonda, conseguente, modificazione del liquido extracellulare meningeo, che si arricchisce di K<sup>+</sup>, protoni, ossido nitrico, acido arachidonico, prostaglandine) e secondariamente, ma quasi contemporaneamente, vascolare.

**Il grilletto della crisi verrebbe collocato, in ipotesi (in analogia con quanto accade nell'attacco epilettico), nei neuroni della corteccia occipitale, a carico dei quali una eccitazione sincronica si rivela essere all'origine della Spreading Depression (SD).**

### Ipereccitabilità corticale (ciclica?) negli emicranici

In effetti, alcuni, non tutti i ricercatori hanno dimostrato una **ipersensibilità allo stimolo visivo**, con una bassa soglia alla produzione di fosfeni, con una qualità particolare nella risposta ad alcuni stimoli per potenziali evocati, e con una periodicità ciclica della eccitabilità corticale collegata a una ciclicità funzionale colinergica, noradrenergica, serotoninergica (è da molto tempo conosciuta la caduta della 5-HT piastrinica durante l'attacco).

La letteratura, su tutti questi aspetti, è ricchissima, anche se non conclusiva; ma, in base al detto che non c'è fumo senza arrosto, **si può considerare quasi certo che ci debba essere qualcosa di abbastanza specifico, ancorché certamente multifattoriale, nella corteccia degli emicranici**, che la rende sensibile ai diversi fattori scatenanti l'attacco.

Il fatto che una forma, sia pure alquanto particolare, di emicrania, l'*emicrania familiare oftalmoplegica*, sia in effetti dovuta a una anomalia dei canali del calcio (anzi, a tre differenti anomalie, in funzione del sotto-tipo clinico di emicrania) rappresenta un fortissimo, ancorché non definitivo, argomento in favore dell'esistenza di una, anzi di diverse particolarità neuronali primarie, che facilitano quei fenomeni sincronici di attivazione/depolarizzazione che mettono in azione la catena di eventi, prevalentemente ma non esclusivamente dolorosi, dell'accesso.

### Meccanismi del dolore emicranico: la flogosi meningea, l'attivazione dei neuroni trigeminali di secondo ordine, e la sensibilizzazione centrale e periferica al dolore

La flogosi meningea vasodilatativa si presenta come il naturale candidato a spiegare il meccanismo del dolore nell'emicrania. Solo una sostanza, **un agonista selettivo dei recettori 5-HT<sub>1F</sub>** (che producono la vasoconstrizione), inibisce selettivamente la trasmissione ai neuroni trigeminali di secondo ordine e blocca la sintomatologia dolorosa emicranica: qui dunque va ricercato il meccanismo chiave dell'e-



vento doloroso, e l'effetto anti-emicranico dei triptani deve essere attribuito specificamente al suo effetto su questo snodo della catena patogenetica.

Per altro verso i neuroni di secondo ordine del complesso trigeminale vanno considerati i protagonisti del processo di sensibilizzazione centrale e periferica, che spiega il peggioramento dell'emicrania nel tempo, e la caratteristica allodinia cutanea peri-orbitaria e frontale dei soggetti emicranici. Questa sensibilizzazione ha probabilmente, tra i suoi mediatori principali, l'ossido nitrico.

### **I canali del calcio, del sodio e del potassio, nell'emicrania emiplegica familiare**

Come è noto, una rara forma di emicrania, l'*emicrania emiplegica familiare* (FHM), ha una sua base genetica ben definita, anzi più d'una. La forma più classica, FHM1, è associata a più di una mutazione missenso del gene CACNA1A, in 19p13, che controlla la funzione dei canali del calcio Ca<sub>v</sub>2.1, presenti in molti tipi di neuroni del tronco encefalico (PAG, *locus coeruleus*, *substantia nigra*, rafe mediano); la forma FHM2 è associata a una mutazione del gene ATP1A2, in 1q23, che codifica per la subunità alfa della ATPasi Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>. E si presume che uno o più geni, diversi da CACNA1A, siano coinvolti anche nella genesi di forme più comuni di emicrania.

### **La terapia dell'emicrania**

Si basa su tre pilastri: a) l'uso degli antinfiammatori non steroidei, FANS, a cominciare dall'acido acetilsalicilico, che agiscono a valle, sul fenomeno flogistico-doloroso innescato e mantenuto dal CGRP; b) l'uso degli agonisti della serotonina, 5HT, i triptani, in particolare il sumatriptan, agonista semi-selettivo sui recettori 5HT<sub>1D</sub>, dunque attivo sull'interfaccia tra il nucleo del rafe, serotoninergico, e il nucleo caudale del trigemino, al centro del meccanismo del dolore; c) l'uso della metisergide, della ergotamina e della di-idro-ergotamina intranasale, anch'essi agonisti sui recettori 5HT<sub>1B</sub> e 5HT<sub>1F</sub>.

#### **Commento**

Non è che, alla fine delle fini, questa descrizione chiarisca tutto, ma in sostanza, alcuni punti sembrano abbastanza stabili: a) il carattere costituzionale dell'emicrania; b) il ruolo (molto probabile) di una iper-eccitabilità neuronale di fondo; c) una disfunzione (tendenzialmente in difetto) del sistema serotoninergico, di cui risulta ovvia (anche dalla terapia con gli agonisti dei recettori 5HT<sub>1B</sub> e 5HT<sub>1D</sub>, triptani ed ergotamina) la funzione cruciale sui neuroni di secondo ordine del trigemino, e forse ipotizzabile un effetto generale sulla iper-eccitabilità neuronale e sulla tendenza all'ansia, elemento quest'ultimo abbastanza caratterizzante non solo dell'emicrania cefalalgica ma anche degli equivalenti emicranici; d) il ruolo centrale del sistema neurovascolare trigeminale, a partire dalle terminazioni sensitive algogene meningee e vascolari, continuando con la liberazione di CGRP e finendo con la trasmissione del se-

gnale doloroso al talamo e al grigio peri-acqueduttale. Restano interessanti, per il pediatra, questi aspetti di fisiopatologia, che sembrano indicare, **nella membrana neuronale e nello scambio ionico attraverso di questa, il principale tallone d'Achille dei soggetti emicranici**, mentre il secondo tallone d'Achille potrebbe essere la **"debolezza" del sistema serotoninergico** (che potrebbe spiegare il mal d'auto, il vomito ciclico, l'associazione con l'ansietà, la possibile correlazione coi DAR). Cominciamo con quest'ultimo, oscuro e mal definibile aspetto.

### **ADULT OUTCOME PEDIATRIC RECURRENT ABDOMINAL PAIN: DO THEY JUST GROW OUT OF IT?**

CAMPO JV, DI LORENZO C, CHIAPPETTA L, ET AL.

*Pediatrics* 2001;108:E1

28 bambini, con una diagnosi di RAP (DAR) posta tra i 6 e i 17 anni di età, sono stati ri-studiati in età adulta, contro un simile gruppo di controllo individuato attraverso l'intervento di adeno-tonsillectomia. È stato possibile riconoscere una forte **associazione, statisticamente alquanto significativa, tra la storia di RAP da bambini-ragazzi e il disturbo d'ansia in età giovanile**, e una associazione molto probabile con l'emicrania e la depressione.

### **HEADACHE AND RECURRENT ABDOMINAL PAIN: A CONTROLLED STUDY BY THE MEANS OF THE CHILD BEHAVIOUR CHECKLIST (CBCL)**

GALLI F, D'ANTUONO G, TARANTINO S, ET AL.

*Cephalalgia* 2007;27:211-9

Sono stati messi a confronto tre gruppi, ciascuno di 70 bambini (complessivamente 99 maschi, 111 femmine, età 4-18 anni): rispettivamente 70 bambini con cefalea emicranica (*headache*), 70 bambini con RAP (DAR) e 70 controlli. I due gruppi, RAP e headache, presentavano un profilo psicologico assai simile, con significativa associazione con disturbi internalizzanti (disturbo d'ansia, somatizzazione); in conclusione, **RAP ed emicrania cefalalgica sarebbero da considerare disturbi gemelli, non solo dal punto di vista diagnostico e terapeutico, ma anche dal punto di vista dell'eziopatogenesi.**

#### **Commento**

I due lavori non sembrano offrire spunti originalissimi: da sempre i pediatri hanno messo assieme i due disturbi così frequenti, come disturbi funzionali, legati all'ansia. Bene, questi numeri rinforzano questo orientamento "bonaccione"; ma la raccolta del materiale di studio, apparentemente non rigoroso, non permette di correlare se non con molta incertezza questi "Digestive Functional Pain", DFP, abbastanza generici, aspecifici, con quella che sembrerebbe essere invece una malattia, sia pure polimorfa, abbastanza rigidamente definibile, l'emicrania.

La domanda che ci vorremmo porre è se i classici **Dolori Addominali Ricorrenti (RAP, ovvero DAR) di Apley non possano essere formalmente identificati con l'emicrania addominale**. Essi, se rigorosamente diagnosticati (episodi di durata non brevissima, di disturbo generale non irrilevante, con pallore, interruzione dell'attività, riposo coricato, con ricorrenza diradata di settimane, almeno 3 negli ultimi 3 mesi), hanno, in effetti, notevoli affinità con l'emicrania cefalalgica, oltre che una quasi identica prevalenza e una identica distribuzione nei due generi (8-10% nei maschi, 14-15% nelle femmine) e un'identica associazione col disturbo d'ansia. Il lavoro che segue dà a questa domanda una risposta solo parzialmente positiva.

#### ABDOMINAL MIGRAINE, AN UNDER-DIAGNOSED CAUSA OF RECURRENT ABDOMINAL PAIN IN CHILDREN

CARSON L, LEWIS D, TSOU M, ET AL.  
*Headache* 2011;51:707-12

Sono stati studiati 458 pazienti con dolori addominali ricorrenti, tra 1 e 21 anni, 41% maschi, 59% femmine: di questi 4,4% presentavano i due criteri necessari alla diagnosi di emicrania addominale e 11% presentavano solo un criterio, quindi potevano essere considerati come probabili.

#### ABDOMINAL PAIN PREDOMINANT FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISEASES IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: PREVALENCE, SYMPTOMATOLOGY AND ASSOCIATION WITH EMOTIONAL STRESS

DEVANARAYANA NM, METTANANDA S, LIYANARACHCHI C, ET AL.  
*J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011 Jun 20 [Epub ahead of print]

Si tratta di uno studio per questionario, su 2163 bambini di età media 13,4 anni; di questi, 270 bambini (12,5%) avevano presentato almeno un episodio di disturbo addominale prevalentemente doloroso; 107 potevano venir diagnosticati come intestino irritabile; 54 come dispepsia funzionale; 96 come dolori addominali funzionali; e 21 (1% del totale) rispondevano ai criteri richiesti per la diagnosi di emicrania addominale. Il sesso femminile prevaleva ( $p < 0,005$ ), e così pure l'associazione con situazioni o eventi stressanti e con ansia ( $p < 0,005$ ).

**In sostanza, la diagnosi di emicrania addominale riguarderebbe più o meno la decima parte dei dolori addominali che si presentano per visita. Non pochissimi, ma nemmeno moltissimi.**

#### Commento

*In realtà, l'emicrania resta un capitolo affascinante, anche per il pediatra. Affascinante anche perché oscuro, e anche perché le sue radici pescano in tante diverse falde idriche:*

- nelle esperienze materne stressanti, nell'abitudine al co-sleeping (e come potrà essere? ma l'epidemiologia lo proverebbe: Carotenuto M, et al. *Cosleeping in childhood migraine*. *Minerva Pediatr* 2011;63:105-9: OR 2,32;  $p < 0,003$ );

- oppure nel fumo materno (Bandiera FC, et al. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011;165:332-8; anche qui, come sopra, meraviglia, nessuna spiegazione, sarà l'epigenetica);

- infine, una base genetica comune sembra poter essere individuabile in diversi polimorfismi di singoli nucleotidi SNP, su geni correlati al trasporto e alla idrossilazione della dopamina, con speciale evidenza per le ragazze (Ghosh J, et al. *Pain Med* 2011;12(7): 1109-11; Todt U, et al. *Hum Genetic* 2009;125:265-79). Queste ultime osservazioni sposterebbero l'attenzione (ma le cose cambiano poco) dal sistema serotoninergico (che sembra essere l'imputato principale, quanto meno per i suoi rapporti con la nocicezione, la funzionalità gastrointestinale e l'ansia) al sistema dopaminergico. Salomone concluderebbe per uno squilibrio tra i due sistemi: sarebbe una tra le tante ipersemplicazioni a cui ci troviamo continuamente quasi costretti, nella nostra passeggiata. Ma non finisce qui.

Più ancora, restano interessanti i rapporti tra l'emicrania e i suoi "equivalenti" pediatrici: il vomito ciclico, la cinetosi e l'emicrania addominale, per i quali sembra facile prospettare un eguale o analogo punto di partenza a livello di neuroni corticali iper-sensibili, e una successiva ripercussione sui neuroni del rafe mediano, come si è accennato poco sopra, per un blocco della liberazione di 5-HT oppure per una inibizione dei recettori 5-HT1B, 5-HT1F; mentre per la vertigine parossistica si potrebbe pensare a un coinvolgimento del nucleo rosso collocato all'interno del sistema vestibolo-cerebellare. Così come il vomito ciclico (vedi il Digest di maggio), anche la vertigine parossistica ci era stata insegnata come un equivalente pediatrico dell'emicrania. In realtà, **esiste il vomito ciclico dell'adulto, a esordio in qualunque età; allo stesso modo esistono le crisi vertiginose dell'adulto, fino ad arrivare a una sindrome vestibolare, e a una emicrania vestibolare.**

Ecco in brevissima sintesi due lavori recenti sul tema.

#### MIGRAINE AND VESTIBULAR SYMPTOMS IDENTIFYING CLINICAL FEATURES THAT PREDICT "VESTIBULAR MIGRAINE"

COHEN JM, BIGAL ME, NEWMAN LC

*Headache* 2011 Jun 7. doi: 10.1111/j.1526-4610.2011.01934.x. [Epub ahead of print]

Studio retrospettivo su 147 casi di sindrome vestibolare (SV) (costituita da: instabilità, 91%; disturbo dell'equilibrio, 82%; "testa vuota", 77%; vertigini, 84%), raccolti in un centro di cura dell'emicrania. Per il 68% si tratta di donne; in linea di massima l'emicrania aveva preceduto la SV, il



tempo intercorso tra l'insorgenza dell'emicrania e quello della SV era stato in media di 8 anni; nel 42% dei casi l'esordio della SV era stato graduale, negli altri è stato improvviso; la sintomatologia vestibolare era prevalentemente cronica (42% dei casi); meno spesso episodica (21% dei casi), oppure episodica con tendenza alla cronicizzazione (32% dei casi).

#### NEUROLOGIC BASES FOR COMORBIDITY OF BALANCE DISORDERS, ANXIETY DISORDERS AND MIGRAINE: NEUROTHERAPEUTIC IMPLICATIONS

BALABAN CD, JACOB RG, FURMAN JM

*Exper Rev Neurother 2011;11:379-94*

Con qualche fatica l'insieme dei network coinvolti, in parallelo, nell'omeostasi del sistema vestibolare e della tensione emotivo-affettiva può essere così sintetizzato:

- il **nucleo parabranchiale (PBN)**, facente parte della regione ventrale del tegmento (VTI), dopaminergica, coinvolta nei meccanismi di cognizione-motivazione-dipendenza, sembra essere al centro tra afferenze ed efferenze coinvolte nei meccanismi di ansia da una parte e di disturbo vestibolare dall'altra. Riceve e processa (dalla amigdala, dalla corteccia orbito-frontale, dalla corteccia limbica, dall'insula, dal giro cingolato, dall'ipotalamo) stimoli glutammatergici, convergenti, vestibolari, somatici, viscerali, dando luogo a risposte di ansietà e timore controllato;
- una seconda **rete ceruleo-vestibolo** origina dalla parte caudale del *locus coeruleus* e invia stimoli noradrenergici ai nuclei vestibolari, rinforzandovi la sensibilità e la vigilanza;
- una **rete rafe-vestibolo** proietta stimoli serotonergici e non-serotonergici sul vestibolo, ma anche sui recettori della 5HT2A dell'amigdala;
- un **loop rafe-ceruleo** mantiene in equilibrio i rapporti tra percezione, emozione, stati affettivi.

#### Commento: cercando una sintesi

**Il vomito ciclico e la vertigine parossistica** non sono propriamente degli "equivalenti pediatrici" dell'emicrania: in realtà si ritrovano anche nell'età adulta, con le stesse caratteristiche che nel bambino. Questo vale anche per **una parte dei DAR** (quella parte almeno inizialmente confondibile con un disturbo funzionale più banale, ma che risponde ai criteri di Apley, che non sono diversi da quelli riconosciuti validi per la diagnosi di emicrania addominale). Anche il mal d'auto è considerato un equivalente pediatrico dell'emicrania; ma anche **il mal d'auto** si mantiene nell'età adulta.

**Tutte queste forme sono associate all'emicrania cefalalgica**, ma l'associazione è solo statistica, non obbligatoria; e sono tutte associate (tranne il mal d'auto) al **disturbo d'ansia**; e tutte, come l'emicrania, riconoscono nello stress il trigger principale.

Tutte queste forme sono molto più comuni nelle ragazze e nelle donne; è difficile non collegare questo fatto al

ruolo di potenziamento sul dolore esercitato dagli estrogeni. Una forma che non abbiamo preso in considerazione, ma che ha, anche questa, a che fare con l'emicrania, è il **dolore catameniale**, o peri-mestruale, prevalentemente localizzato ai primi tre giorni della mestruazione: la sua estrinsecazione è a volte francamente di tipo emicranico oppure tensivo, ma spesso, invece, è a localizzazione francamente addominale.

Se si pretendesse di ipotizzare un elemento costituzionale comune alle forme che abbiamo preso in considerazione, **si potrebbe esser tentati di collocarlo in un sistema serotoninico disfunzionale** (potenzialmente responsabile del substrato ansioso, della mancata inibizione dello stimolo nocicettivo e altresì dei disturbi a carico della sfera gastrointestinale, dal mal d'auto al vomito ciclico, all'emicrania addominale); ma se solo consideriamo che la serotonina è sempre la stessa, ma che i recettori della serotonina sono almeno di 13 tipi (5HT1A, 5HT1B, 5HT1C, 5HT1D, 5HT1E, 5HT1F, 5HT2A, 5HT2B,, 5HT3, 5HT4, 5HT5A, 5HT6, 5HT7) e che a ogni tipo di recettore corrisponde un effetto diverso, ci rendiamo conto che si tratta comunque di una iper-semplificazione.

Non possiamo poi trascurare l'aspetto a cui ci riconducono le evidenze di una **ipersensibilità neuronale** di fondo, sia pure di una ipersensibilità mal definita e sfaccettata (troppe sfaccettature? troppe: ma è così, l'argomento non si presta, come il povero pediatra generalista vorrebbe, a una semplificazione, a una irregimentazione).

Su queste basi neurobiologiche "centrali", probabilmente comuni, si dovrebbe poi ammettere che le **diverse forme (vomito ciclico, emicrania addominale, vertigine parossistica, emicrania cefalalgica) abbiano delle vie preferenziali diverse**, rispettivamente il vago per il vomito e per il dolore addominale, il sistema vestibolare per la vertigine, e il trigemino per l'emicrania cefalalgica.

Infine, non possiamo trascurare i suggerimenti che ci vengono dalla storia naturale delle emicranie: disturbi non stabili nel tempo, che compaiono a un certo momento della vita, che peggiorano o che guariscono, che cambiano faccia, che dipendono non soltanto dalla genetica ma anche da eventi esistenziali.

Ovviamente, ai fattori genetici, certi (l'ereditarietà dell'emicrania non è in discussione), si aggiungono fattori epigenetici, incerti.

Da tutte queste incertezze viene qualcosa al pediatra? Non, come sempre giustamente si vorrebbe, delle indicazioni pratiche, o forse sì: una maggiore accuratezza diagnostica nei riguardi dei dolori addominali funzionali, una migliore conoscenza della (possibile) storia naturale, una miglior comprensione (generale) dei rapporti tra ansia e somatizzazione dolorosa. E tutto sommato, una visione un po' più ampia del problema.