

G. Bussone · M. Leone

Le trigeminal autonomic cephalalgias (TACs)

Riassunto Nell'ambito delle sindromi cosiddette "short lasting unilateral primary headache" vengono considerate le forme con marcata attivazione autonoma separate da quelle senza attivazione autonoma. Nel primo gruppo sono comprese la cefalea a grappolo, l'emicrania parossistica, la SUNCT e l'emicrania continua. Queste entità nosografiche vengono definite con il termine di "trigeminal autonomic cephalalgias" (TACs).

Parole chiave Cefalea a grappolo · SUNCT · Emicrania continua · Emicrania parossistica

Se da una parte emicrania e cefalea tensiva sono di comune riscontro nella pratica clinica, alcune cefalee di breve durata idiopatiche sono relativamente rare e poco conosciute. Queste forme di breve durata vanno correttamente riconosciute anche per la loro selettività di trattamento. Possono essere classificate in due gruppi: quelle con interessamento del sistema autonomo raggruppabili tra le cosiddette "trigeminal autonomic cephalalgias" (TACs), come la cefalea a grappolo (CH), l'emicrania cronica parossistica (CPH) e la short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing (SUNCT). Le forme di breve durata che non hanno coinvolgimento del sistema autonomo sono invece la nevralgia trigeminale, la cefalea idiopatica trafittiva (idiopathic stabbing headache), la cefalea da tosse, la cefalea da esercizio fisico, la cefalea da coito e la cefalea ipnica. Un discorso a parte merita l'emicrania continua (HC) che, pur non essendo una forma di breve durata, presenta attacchi sovrapposti al dolore di fondo con durata limitata e coinvolgimento del sistema autonomo.

Cefalea a grappolo

La CH colpisce circa lo 0.05–0.1% della popolazione. Predomina nettamente nel sesso maschile che, nelle diverse casistiche, rappresenta il 70–90% dei soggetti colpiti. Questa prevalenza è ancora più evidente nel caso della CH cronica. Una peculiarità distintiva della CH è rappresentata dal fatto che i pazienti affetti sono spesso portatori di tratti fisici particolari caratterizzati da: colorito rubicondo, rughe profonde, pelle "a buccia d'arancia", teleangectasie, rime palpebrali ristrette, cranio e mento ampi, e altezza significativamente maggiore rispetto alla popolazione sana.

L'età media d'insorgenza della CH è di 27–30 anni secondo le varie casistiche. La distribuzione in fasce d'età rivela un picco nella seconda decade nei pazienti con CH episodica, mentre l'insorgenza della CH cronica riconosce

un andamento bimodale con due picchi di incidenza: nelle fasce di età di 10–29 anni e di 50–59 anni.

La storia naturale della CH non è tuttora del tutto conosciuta. La CH episodica è caratterizzata dalla presenza di periodi attivi con elevata frequenza di attacchi, separati da mesi o anni di remissione. Può essere ulteriormente suddivisa in base alla periodicità o meno degli attacchi. La CH cronica è caratterizzata dalla presenza di attacchi senza remissioni ed è distinta in forme precedute o meno da CH episodica. La maggior parte dei pazienti (circa l'80%) mantiene la forma di malattia episodica durante tutto il decorso, circa il 13% muta nella forma cronica, e nei restanti 7% si osserva un andamento peculiare con le caratteristiche di forme combinate. Tuttavia remissioni prolungate (di oltre 3 anni) senza utilizzo di farmaci si osservano solo in una piccola percentuale di pazienti. Nella maggior parte dei casi i periodi attivi ricorrono con una frequenza variabile tra 1 ogni 2 anni e 2 all'anno. In alcuni casi si osservano una periodicità o una ritmicità regolari e le osservazioni sul legame tra la frequenza degli attacchi e le stagioni dell'anno (probabilmente dovuto alle fluttuazioni del numero di ore luce) non sono state univoche. L'esistenza di fattori in grado di scatenare un periodo attivo non è stata finora provata con certezza, anche se diverse osservazioni indicano la correlazione tra l'inizio del grappolo ed eventi di vita importanti o periodi di particolare impegno.

Caratteristiche cliniche dell'attacco

La frequenza degli attacchi è, in oltre il 75% dei casi, di 1-2 al giorno nel corso del periodo attivo (e leggermente più bassa al suo inizio e termine). Nelle donne è più facile il riscontro di frequenze inferiori. Per i criteri diagnostici dell'International Headache Society (IHS) la frequenza degli attacchi deve essere compresa tra 1 ogni 2 giorni e 8 attacchi al giorno (Tab. 1). Alcuni pazienti tendono ad avere le crisi ad orari fissi. Sono stati inoltre segnalati orari considerati a maggiore rischio per l'insorgenza di un attacco e in particolare tra l'una e le tre del pomeriggio, intorno alle nove di sera e tra l'una e le due di notte. Alcuni Autori hanno messo in relazione questi orari a rischio con le abitudini di vita, quali gli orari di rilassamento o il periodo post-prandiale anche in relazione al consumo di bevande alcoliche. Per quanto riguarda gli attacchi notturni (che si verificano tendenzialmente più raramente di quelli diurni) è stata notata anche una correlazione con le fasi del sonno REM.

La durata dell'attacco è più frequentemente compresa tra 30 e 120 minuti. Secondo i criteri diagnostici gli attacchi devono durare da un minimo di 15 a un massimo di 180 minuti. L'intensità del dolore, sempre unilaterale, è molto elevata, tanto da diventare insopportabile e sono stati riportati persino casi di suicidio dovuti alla reazione al dolore

Tabella 1 Criteri diagnostici della cefalea a grappolo proposti dall'IHS (International Headache Society)

Criterio	Descrizione
A)	Almeno 5 attacchi che soddisfino i criteri B-D
B)	Dolore di intensità severa, unilaterale, in sede orbitaria, sovraorbitaria e/o temporale, della durata da 15 a 180 minuti (senza trattamento)
C)	La cefalea è associata ad almeno uno dei seguenti segni <ol style="list-style-type: none"> 1. Iniezione congiuntivale 2. Lacrimazione 3. Ostruzione nasale 4. Rinorrea 5. Sudorazione facciale 6. Miosi 7. Ptosi palpebrale 8. Edema palpebrale
D)	La frequenza degli attacchi è compresa tra 1 attacco ogni 2 giorni e 8 attacchi al giorno
E)	Si deve verificare una delle seguenti condizioni: <ol style="list-style-type: none"> 1. La storia clinica, l'esame obiettivo e neurologico escludono i disturbi elencati nei gruppi 5–11 della classificazione dell'IHS 2. La storia clinica e/o l'esame obiettivo e/o l'esame neurologico suggeriscono uno di questi disturbi, che è però escluso da appropriate indagini strumentali 3. Il disturbo è presente, ma la cefalea a grappolo non si presenta per la prima volta in stretta relazione temporale al disturbo stesso

intenso. All'inizio delle crisi il dolore può essere di lieve intensità: nel giro di pochi minuti però diventa violentissimo e solo verso la fine delle crisi può passare attraverso una relativa attenuazione della durata di pochi minuti. Quando gli attacchi sono particolarmente severi e/o frequenti può residuare, tra una crisi e l'altra, una sensazione di fastidio nella zona interessata. Il dolore è descritto spesso come "penetrante" o "bruciante" o a "pugnata"; raramente è pulsante.

Dallo stesso lato del dolore si associano sempre importanti segni di tipo vegetativo quali lacrimazione, arrossamento dell'occhio, una sindrome di Horner parziale (ptosi palpebrale e miosi), congestione nasale e/o rinorrea. Nel corso dell'attacco di CH possono poi manifestarsi anche altri sintomi sia locali che generali, come sudorazione, nausea, vomito e bradicardia. In generale i fenomeni che si associano al dolore non sono obbligatoriamente presenti durante tutto l'arco delle crisi, ma tendono a manifestarsi in diversi, talvolta in successione. Il comportamento del paziente durante l'attacco è caratterizzato dalla preferenza per il movimento e da un grado significativo di agitazione e nervosismo.

I criteri proposti dall'IHS [1] per porre diagnosi di CH sono riassunti nella Tabella 1.

Le altre "trigeminal autonomic cephalalgias" (TACs)

SUNCT

La cefalea di breve durata con segni di accompagnamento vegetativi scoperta più recentemente è la SUNCT descritta nel 1989 da Sjaastad. È una forma rara che colpisce gli uomini con rapporto di 7 a 1 rispetto alle donne. Il dolore parossistico dura da 5 a 250 secondi e gli episodi dolorosi possono essere anche 30 e più in un'ora.

L'iniezione congiuntivale è il segno autonomico più importante e si associa a lacrimazione. Il dolore è sempre unilaterale anche se eccezionalmente può cambiare di lato; spesso riconosce come fattori scatenanti molti di quelli riportati nella nevralgia del trigemino. Alcuni casi di SUNCT descritti in letteratura sono associati a lesioni strutturali cerebrali, quali malformazioni artero-venose dell'angolo ponto-cerebellare. È importante, quando ci si trova ad esaminare un caso di SUNCT, escludere una causa organica attraverso un iter diagnostico che preveda esami strumentali specifici. Dal punto di vista patogenetico sembra confermato un coinvolgimento del circuito trigemino-vascolare. Inoltre è stata documentata con PET l'attivazione dell'ipotalamo omolaterale al dolore durante la crisi, analogamente a quanto già osservato nella CH.

Hemicrania parossistica

In questa forma gli attacchi sono più brevi e più frequenti rispetto alla CH, e rispondono elettivamente all'indometacina. Sono più colpite le donne (3:1) rispetto all'uomo.

Il dolore è unilaterale, di intensità severa, in sede orbitaria, sovraorbitaria e/o temporale, sempre dallo stesso lato e dura dai 2 ai 45 minuti. La frequenza degli attacchi è superiore ai 5 al giorno e può arrivare fino a 40 al giorno nel periodo doloroso. Almeno uno dei seguenti sintomi omolaterali al dolore è presente: iniezione congiuntivale, lacrimazione, ostruzione nasale, rinorrea, ptosi palpebrale, edema palpebrale. Il paziente trae grande beneficio dall'indometacina (fino alla dose massima di 150 mg/die). La forma episodica è più rara di quella cronica: in questo caso gli attacchi sempre unilaterali, di breve durata e con accompagnamento vegetativo omolaterale sono intervallati da fasi di remissione di settimane o mesi con un pattern temporale che ricorda quello della CH episodica.

Hemicrania continua

L'hemicrania continua è caratterizzata da un dolore persistente, unilaterale, fluttuante ma di moderata intensità, con esacerbazioni di breve durata ma che possono persistere fino a più giorni, accompagnate da fenomeni vegetativi quali ptosi, iniezione congiuntivale, lacrimazione, congestione nasale. Gli aspetti autonomici sono peraltro meno marcati rispetto a quanto si verifica nella CH o nella CPH. Il pattern temporale può variare. Tipica anche per questa forma è la risposta all'indometacina, anche se sono riportati sporadici casi non sensibili al farmaco.

Cluster-tic syndrome

Tra queste forme dolorose unilaterali di breve durata con componente autonoma, va menzionata anche la cluster-tic syndrome: in questa forma le due entità, CH e nevralgia del trigemino, coesistono. Il dolore delle due forme di cefalea può essere presente in tempi diversi oppure, più di rado, contemporaneamente. Anche qui l'origine della malattia potrebbe risiedere in una alterazione del circuito trigemino-vascolare, anche se bisogna ricordare che la cluster-tic syndrome non è un'entità unanimemente accettata, potendosi trattare di una associazione solo casuale.

Patogenesi

Studi recenti hanno permesso di comprendere quali sono i neuropeptidi e le vie anatomiche periferiche responsabili del dolore e dei fenomeni autonomici nella CH e, più in generale, nelle TACs. Durante l'attacco di CH e di CPH è stato osservato un incremento del CGRP (calcitonin gene related peptide) nel sangue venoso refluo della giugulare dal lato del dolore. Questo dato indica l'attivazione delle fibre trigeminali. Vi è contemporaneamente un incremento del VIP (vasoactive intestinal polypeptide) che viene rilasciato dalle terminazioni parasimpatiche del VII nervo cranico. L'attivazione parasimpatica permette di spiegare la presenza di molti fenomeni autonomici oculonasali omolaterali e contemporanei al dolore.

L'ipotalamo e la cefalea a grappolo

La precisione stagionale con cui i periodi di grappolo si ripresentano e, soprattutto, la ritmicità delle crisi dolorose che si manifestano a determinate ore del giorno e delle notte ha condotto all'ipotesi di un coinvolgimento dell'orologio biologico situato nell'ipotalamo. Studi neuroendocrinologici e più recentemente studi con PET e risonanza magnetica funzionale hanno documentato importanti e specifiche anomalie dell'ipotalamo posteriore inferiore in questa patologia dolorosa. In particolare la PET ha evidenziato l'attivazione dell'ipotalamo omolaterale al dolore durante le crisi. Questo dato permette di ipotizzare che il *primum movens* alla base delle crisi di CH sia proprio l'attivazione dell'ipotalamo omolaterale al dolore. Dall'ipotalamo potrebbe originare lo stimolo che conduce all'attivazione del sistema trigemino-vascolare.

Terapia

Cefalea a grappolo

Si distinguono due tipi fondamentali di terapia farmacologica per questa cefalea: la terapia dell'attacco e quella di profilassi. Laddove identificabili, bisogna eliminare i fattori scatenanti tra i quali i principali da ricordare sono l'alcol ed il fumo.

Terapia dell'attacco

Per l'attacco il farmaco di prima scelta è il sumatriptan [2, 3], agonista selettivo dei recettori serotoninergici 5HT

1B/1D. Per via sottocutanea è efficace in pochi minuti. Data l'importanza di intervenire rapidamente la via di somministrazione consigliata è quella sottocutanea. L'ossigeno inalato alla velocità di 7–10 litri al minuto per circa 15 minuti è efficace negli attacchi di lieve-media entità [4].

L'indometacina, sia intramuscolare che in supposte da 50 o da 100 mg, è una valida alternativa. È estremamente efficace nella variante clinica denominata emicrania cronica parossistica. L'applicazione nasale di cocaina o lidocaina (4–6%) per anestetizzare il ganglio sfenopalatino è poco diffusa e di non facile attuazione [4].

Terapia di profilassi

Il farmaco di prima scelta per la profilassi della CH, sia nella forma episodica che nella forma cronica, è il verapamil [5–8]. In uno studio doppio cieco contro placebo, è stato definitivamente validato l'impiego di questo farmaco alla dose di 360 mg/die [7]. Circa due terzi dei pazienti manifestano un miglioramento superiore al 50% già alla dose giornaliera di 240 mg; nei casi più gravi può essere necessario aumentare la dose da 720 mg fino a 1200 mg/die. È buona norma fare eseguire un ECG prima di iniziare questo tipo di terapia poiché è controindicato nei soggetti con importante bradicardia o in presenza di blocco atrio-ventricolare. Va però precisato che la comparsa sia di bradicardia che di ipotensione arteriosa durante il trattamento non costituiscono un limite reale all'impiego di tale medicinale a meno che non siano severi o provochino disturbi al paziente. La stipsi è l'effetto collaterale più frequente e fastidioso. Una volta iniziato tale trattamento le crisi si riducono di frequenza e di intensità, talora fino a scomparire del tutto, nell'arco di 3-7 giorni. Il trattamento deve essere proseguito per tutta la durata del grappolo, prevedibile sulla base dei dati anamnestici e va ridotto gradualmente. Questo tipo di impiego del farmaco è da applicare anche a tutti gli altri farmaci di profilassi.

Il litio carbonato [8–11] sembra più efficace nelle forme croniche che nelle episodiche. La dose usuale è di 900 mg/die. La determinazione dei livelli plasmatici (0.4–1.2 mEq/L) è utile soprattutto per prevenirne gli effetti collaterali, quali diarrea, poliuria, agitazione, tremori, ipotiroidismo. Nell'insieme, in 28 studi clinici che hanno coinvolto 428 pazienti, risultati soddisfacenti sono stati riscontrati nel 78% (n=304) dei pazienti affetti da CH cronica [4]. Dopo la sospensione del trattamento è stato dimostrato in questo gruppo di pazienti un passaggio dalla forma cronica a quella episodica [4]. Anche in un gruppo (n=164) di pazienti affetti da CH episodica il litio si è dimostrato efficace: è stato osservato un miglioramento nel 63% dei pazienti [5].

Uno studio in doppio-cieco ha confrontato, in un gruppo di 30 pazienti, il verapamil (360 mg/die) ed il litio (900 mg/die), dimostrando una eguale efficacia ma minori effet-

ti collaterali e un minor periodo di latenza con il verapamil [6]. Il litio è controindicato nei pazienti ipertesi, nefropatici e con malattie della tiroide.

I corticosteroidi [12, 13] prednisone e desametasone sono efficaci e a rapida azione preventiva nel trattamento della CH episodica come seconda scelta. Nella forma cronica i corticosteroidi sono in grado di indurre una rapida riduzione delle crisi rivelandosi utili nelle fasi iniziali del trattamento, quando ancora i farmaci preventivi non hanno iniziato ad essere efficaci. Il più ampio studio in aperto [12] ha riportato un marcato miglioramento nel 77% di un gruppo di pazienti (n=77) affetti da CH episodica e un parziale beneficio in un altro 12% di pazienti trattati con prednisone.

Nel gruppo di pazienti con CH cronica, il prednisone ha indotto un considerevole beneficio nel 40% dei pazienti. Il prednisone viene impiegato alla dose di 50–60 mg/die per 2 settimane, scalando la dose di 10 mg/die ogni 2–3 giorni. In alcuni casi è necessario effettuare un ciclo di desametasone per via endovenosa, con dosi decrescenti, iniziando con 12 mg in fisiologica, e riducendo di 4 mg ogni 3 giorni. Questo tipo di modalità di somministrazione deve essere riservato nei casi farmaco-resistenti e con elevata frequenza di crisi. Ricordiamo la necessità di una adeguata copertura gastrica con farmaci specifici.

Deep brain stimulation: prospettive future

La scoperta durante l'attacco di CH di una attivazione ipotalamica tramite studi PET e di risonanza magnetica funzionale ha permesso di identificare un possibile target cerebrale per curare la CH. Sulla base di queste osservazioni è stato proposto un nuovo approccio neurochirurgico per i pazienti con CH cronica che non presentano alcun tipo di risposta alle terapie mediche. L'approccio consiste nella stimolazione inibitoria per via stereotassica della regione ipotalamica che durante le crisi si attiva.

Questo nuovo approccio stereotassico sull'ipotalamo è stato praticato per la prima volta su un paziente affetto da CH cronica farmaco resistente con netto vantaggio [14]. Altri pazienti sono stati sottoposti ad intervento con scomparsa delle crisi e senza effetti collaterali. Questi risultati aprono importanti e nuove prospettive sia per il trattamento delle forme farmaco-resistenti sia per l'interpretazione del meccanismo alla base della CH.

Terapia della SUNCT

La SUNCT era ritenuta una forma farmaco-resistente. Studi recenti hanno dimostrato l'efficacia della lamotrigina in alcuni pazienti affetti da questa forma [15].

Hemicrania cronica parossistica ed hemicrania continua

La terapia d'elezione di queste due forme è l'indometacina, alla dose usuale di 150 mg/die; talora sono sufficienti dosi inferiori, raramente dosi superiori.

Bibliografia

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (1988) Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 8 [Suppl 7]:1–96
2. Ekbom K, Waldenlind E, Levi R et al (1991) Treatment of acute cluster headache with sumatriptan. *N Engl J Med* 325(5):322–326
3. Gobel H, Lindner V, Heinze A, Ribbat M, Deuschl G (1998) Acute therapy of cluster headache with sumatriptan: findings of one year long-term study. *Neurology* 51:908–911
4. Ekbom K (1999) Cluster Headache: treatments other than sumatriptan in acute attacks. In: Olesen J, Goadsby PJ (eds) *Cluster headache and related conditions. Frontiers in headache research*. Oxford University Press, New York, pp 233–241
5. abai JJ, Spierings ELH (1989) Prophylactic treatment of cluster headache with verapamil. *Headache* 29:167–168
6. Gobel H, Holzgreve H, Heinze A, Deusch IG, Engel C, Kuhn K (1999) Retarded verapamil for cluster headache prophylaxis. *Cephalalgia* 19:458–459
7. Leone M, D'Amico D, Frediani F, Moschiano F, Grazi L, Attanasio A, Bussone G (2000) Verapamil in the prophylaxis of episodic cluster headache: a double-blind study versus placebo. *Neurology* 54:1382–1385
8. Bussone G, Leone M, Peccarisi C, Micieli G, Granella F, Magri M, Manzoni GC, Nappi G (1990) Double blind comparison of lithium and verapamil in cluster headache prophylaxis. *Headache* 30:411–417
9. Ekbom K (1981) Lithium for cluster headache: review of literature and preliminary results of long-term treatment. *Headache* 21:132–139
10. Steiner TJ, Hering R, Couturier EGM, Davies PTG, Whitmarsh TE (1997) Double-blind placebo-controlled trial of lithium in episodic cluster headache. *Cephalalgia* 17:673–675
11. Boiardi A, Bussone G, Merati B, Tansini E, Boeri R (1983) Course of chronic cluster headache. *Ital J Neurol Sci* 1:75–78
12. Prusinsky A, Kozubsky W, Szulc-Kuberska J (1987) Steroid treatment in the interruption of clusters in cluster headache patients. *Cephalalgia* 7[Suppl 6]:332–333
13. Cianchetti C, Zuddas A, Marchei F (1998) High dose intravenous methylprednisolone in cluster headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 64:418
14. Leone M, Franzini A, Bussone G (2001) Stereotactic stimulation of posterior hypothalamic gray matter for intractable cluster headache. *N Engl J Med* 345(19): 1428–1429
15. D'Andrea G, Granella F, Cadaldini M (1999) Possible usefulness of lamotrigine in the treatment of SUNCT syndrome. *Neurology* 53(7):1609