

G. Allais • C. Benedetto

## L'emicrania mestruale

**Riassunto** La ciclica fluttuazione degli ormoni sessuali nella vita fertile femminile è probabilmente il principale determinante del fatto che almeno il 60% delle donne emicraniche lamenti attacchi in qualche modo correlati con le mestruazioni. Le crisi di emicrania mestruale risultano essere, rispetto a quelle extramestruali, di maggiore durata ed intensità, con più probabilità di recidiva e con minore risposta ai farmaci antiemicranici, il che comporta anche un maggior grado di disabilità conseguente agli attacchi. In realtà, sotto il termine di emicrania mestruale si celano vari quadri clinici di emicrania senz'aura ancora non perfettamente definiti: due di questi, l'emicrania mestruale pura e l'emicrania correlata alle mestruazioni, sono stati ora codificati in appendice alla recentissima classificazione delle cefalee stilata dalla *International Headache Society*. I triptani sono i farmaci di eccellenza per il trattamento dell'attacco acuto di ogni forma di emicrania mestruale. In particolare il sumatriptan è quello che ha accumulato la maggiore mole di evidenze di efficacia nel trattamento di questa algia particolarmente severa.

**Parole chiave** Ciclo mestruale • Emicrania • Terapia farmacologica • Triptani

G. Allais (✉) • C. Benedetto  
Centro Cefalee della Donna  
Dipartimento di Discipline Ginecologiche e Ostetriche  
Università di Torino  
Via Ventimiglia 3, I-10126 Torino, Italia  
e-mail: gb.allais@tiscali.it

Il ritmico fluttuare di estrogeni e progesterone sotto il controllo dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio caratterizza la vita fertile femminile. È ormai definitivamente accertato che la sintomatologia emicranica è profondamente legata alle fluttuazioni ormonali del ciclo riproduttivo femminile. È probabilmente soprattutto la brusca caduta dei tassi estrogenici, che avviene in fase premenstruale, a scatenare gli attacchi di emicrania [1]. Almeno il 60% delle donne affette da emicrania riferisce di soffrire di attacchi in qualche modo correlati al ciclo mestruale, la cosiddetta emicrania mestruale, che si presenta in particolare immediatamente prima, durante e/o subito dopo i giorni del flusso mestruale [2]. Per meglio definire questo intervallo di tempo perimenstruale troppo generico, si è recentemente introdotto il concetto di una finestra mestruale (*menstrual window*) in cui debbono cadere gli attacchi per essere realmente definiti "mestruali"; questo intervallo si estende, secondo i criteri più restrittivi, dai giorni compresi fra -2 e +2 rispetto al primo giorno di mestruazione (inteso come giorno +1) oppure, utilizzando criteri più permissivi, dal giorno -3 al giorno +7.

Volendo introdurre un criterio di mera definizione temporale, alcuni autori hanno inoltre differenziato in passato l'emicrania premenstruale, legata in qualche modo alla sintomatologia più ampia della sindrome premenstruale ed inserita per questo nell'ambito del *late luteal phase dysphoric disorder (LLPDD)*, dalla emicrania mestruale, più legata alla fase algica del mestruo. A queste due entità parrebbe forse opportuno aggiungere anche un'emicrania che potremmo definire tardo-mestruale, per inquadrare quel consistente gruppo di attacchi che si manifesta al terminare del flusso mestruale [3]. Vedremo in seguito che i differenti gradi di disabilità per la paziente potrebbero dipendere in qualche modo dalla presentazione temporale dell'attacco durante il ciclo mestruale.

Nella nuova versione della classificazione delle cefalee, appena introdotta dalla *International Headache Society (IHS)* [4], l'emicrania mestruale, estremamente

mal definita nella precedente classificazione del 1988 [5], riceve finalmente una certa attenzione e compare nell'Appendice, dove sono raccolte entità ancora da validare definitivamente ed oggetto di ricerca. Vengono individuati tre quadri clinici:

- l'emicrania mestruale pura senz'aura (*pure menstrual migraine without aura*, PMM), caratterizzata da attacchi rispondenti ai criteri dell'emicrania senz'aura che si presentano sempre e solo nella finestra mestruale, estesa da -2 a +3;
- l'emicrania senz'aura correlata alle mestruazioni (*menstrually related migraine without aura*, MRM), in cui gli attacchi di emicrania senz'aura si presentano sempre con la cadenza catameniale nella finestra temporale sopraindicata, in almeno due cicli su tre, ma possono comparire anche in altri momenti, per effetto di diversi fattori *trigger* o anche in apparenza senza alcun motivo scatenante;
- l'emicrania non mestruale senz'aura (*non menstrual migraine without aura*, NMM), che identifica attacchi di emicrania senz'aura che non presentino alcuna evidente correlazione col ciclo mestruale, in una donna regolarmente mestruata.

Genericamente, una percentuale molto variabile di donne emicraniche (in media il 60%, ma a seconda dei criteri più o meno rigorosi di selezione dell'estensione della finestra mestruale si può andare dal 15 all'80%) lamenta attacchi in qualche modo correlati alle mestruazioni, mentre solo l'8-10% presenta una PMM.

Gli attacchi mestruali, qualunque sia il criterio utilizzato per definirli, si presentano sotto forma di emicrania senz'aura (l'aura è riscontrabile solo in casi eccezionali); in genere ad ogni ciclo si associa un attacco molto severo, di lunga durata (anche superiore alle canoniche 72 ore della classificazione IHS), accompagnato da imponenti fenomeni vegetativi, particolarmente refrattario al trattamento farmacologico e con un'alta probabilità di recidivare [3].

Negli anni passati, diversi autori, sulla base della loro esperienza clinica, hanno segnalato che gli attacchi di emicrania mestruale hanno maggiore durata, creano maggiore disabilità e presentano minore risposta ai farmaci rispetto a quelli extramestruali [2, 6, 7]; solo ultimamente però queste affermazioni hanno trovato conferma in *trials* controllati.

Un nostro recentissimo studio [3] svolto su donne sofferenti di MRM in cui venivano valutate le caratteristiche dell'emicrania, la disabilità lavorativa e la risposta ai farmaci sintomatici raffrontando gli attacchi perimestruali con quelli non mestruali, ha dimostrato che i primi erano significativamente più lunghi, associati ad una disabilità lavorativa maggiore e ad una minore risposta ai farmaci dei secondi. Suddividendo inoltre gli attacchi perimestruali in tre gruppi (*premenstruali*, incidenti nei giorni -2 e -1; *mestruali*, incidenti nei primi due giorni di flusso; *tardomenstruali*, incidenti dal terzo al settimo giorno del ciclo)

si sono dimostrate rispetto agli attacchi non mestruali varie differenze, tra cui le più eclatanti dal punto di vista della disabilità sono state un numero significativamente maggiore di ore lavorative perse per gli attacchi premenstruali ed un numero di ricorrenze degli attacchi significativamente più elevato negli attacchi premenstruali e mestruali.

Per quanto riguarda l'approccio terapeutico all'emicrania mestruale, essa necessita ovviamente, data la relativamente bassa frequenza degli attacchi, innanzitutto della corretta prescrizione di un sintomatico specifico. L'uso di eventuali strategie di profilassi va riservato solo a casi particolarmente resistenti ed invalidanti.

Come è noto, nel trattamento sintomatico dell'emicrania mestruale vengono impiegate le stesse classi di farmaci utilizzate nell'emicrania *tout-court*, e dunque triptani, derivati ergotaminici, antinfiammatori non steroidei, analgesici vari ed antiemetici, da soli o in formulazioni di combinazione [2, 6]. La preferenza iniziale deve sempre essere accordata ai triptani, per la nota capacità di controllare sia i sintomi dolorosi che quelli di accompagnamento, ed anche perché per alcuni di essi, in particolare il sumatriptan, esistono studi specifici che dimostrano una notevole efficacia nella gestione dell'attacco di emicrania mestruale [8]. Il sumatriptan, capostipite di questa classe molecolare, ha infatti storicamente accumulato evidenze di efficacia derivanti da un maggior numero di *trials*, rispetto agli altri triptani entrati successivamente in commercio; inoltre, più di tutti gli altri è stato studiato specificamente nell'emicrania mestruale. Negli studi in cui veniva valutata la capacità di ottenere un sollievo dal dolore (cioè una riduzione dell'intensità del dolore da grave a lieve o da moderato ad assente) a due ore dall'assunzione del farmaco antiemicranico, sia la formulazione sottocutanea sia la formulazione orale si sono dimostrate significativamente più efficaci del placebo.

Il dato ottenuto da Nett et al. [9], assai recentemente, è ancora più confortante, in quanto dimostra la possibilità del sumatriptan in formulazione orale (sia 100 mg che 50 mg) di ottenere la condizione di totale benessere dal dolore a due ore dall'assunzione in una percentuale elevata di pazienti sofferenti di emicrania mestruale (51% e 47% rispettivamente per le due dosi), quando la compressa venga assunta nella fase iniziale del dolore, cioè quando si eviti che l'insorgenza di un eventuale fenomeno di allodinia [10] comprometta il buon risultato analgesico del triptano.

## Bibliografia

1. Somerville BW (1972) The role of estradiol withdrawal in the etiology of menstrual migraine. *Neurology* 22:355-359
2. MacGregor A (1999) *Migraine in Women*. Martin Dunitz Ltd, London

3. Granella F, Sances G, Allais G et al (2004) Characteristics of menstrual and non-menstrual attacks in women with menstrually related migraine referred to headache centers. *Cephalalgia*, in press
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society (2004) The International Classification of Headache Disorders. 2nd Edition. *Cephalalgia* 24[Suppl 1]:139–140
5. 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]:19–28
6. Allais G, De Lorenzo C, Zonca M et al (1993) The challenge of menstrual migraine therapy. In: Genazzani AR, Volpe A and Facchinetti F (eds) *Management of menstrual migraine*. The Parthenon Publishing Group, Casterton Hall, Carnforth, pp 27–38
7. Benedetto C, Allais G, Ciochetto D, De Lorenzo C (1997) Pathophysiological aspects of menstrual migraine. *Cephalalgia* 17[Suppl 20]:32–34
8. Salonen R, Sakers J (1999) Sumatriptan is effective in the treatment of menstrual migraine: a review of prospective studies and retrospective analyses. *Cephalalgia* 19:16–19
9. Nett R, Landy S, Shackelford S et al (2003) Pain-free efficacy after treatment with sumatriptan in the mild pain phase of menstrually associated migraine. *Obstet Gynecol* 102:835–842
10. Landy S, Rice K, Lobo B (2004) Central sensitisation and cutaneous allodynia in migraine: implications for treatment. *CNS Drugs* 18:337–342