

CEFALEA ED EPILESSIA

Headache and epilepsy

I. Toldo
B. Bolzonella
M. Nosadini
S. Sartori
P.A. Battistella

*Centro Cefalee dell'Età Evolutiva,
Dipartimento della Salute della Donna e del Bambino,
Università di Padova*

RIASSUNTO

Le possibili relazioni tra cefalea, in particolare emicrania, ed epilessia includono:

- 1) diagnosi differenziale: la cefalea e l'epilessia possono avere delle manifestazioni cliniche comuni ma è possibile distinguerle tenendo conto delle peculiarità delle due patologie e anche mediante l'EEG;
- 2) la cefalea può essere un sintomo temporalmente associato a una crisi epilettica, come in queste tre possibili condizioni: la cefalea peri-critica, l'emicrania epilettica, la migralepsy;
- 3) la cefalea e l'epilessia possono coesistere nello stesso soggetto, si parla in questo caso di comorbidità;
- 4) cefalea e crisi epilettiche secondarie a patologie neurologiche.

Nonostante le somiglianze, l'emicrania e l'epilessia sono dei disordini distinti con importanti differenze e peculiarità. La conoscenza delle possibili relazioni tra cefalea ed epilessia è la premessa indispensabile per un corretto inquadramento diagnostico delle due condizioni sia quando vadano in diagnosi differenziale, sia quando si trovano contemporaneamente presenti nello stesso soggetto. È auspicabile che le classificazioni internazionali delle cefalee e delle epilessie includano entità diagnostiche e criteri classificativi comuni, al fine di poter confrontare i vari studi, di individuare gruppi fenotipicamente più omogenei di pazienti per poter condurre studi genetici atti a chiarire i meccanismi fisiopatologici alla base delle due patologie, in particolare quando sono associate nello stesso soggetto. Questo potrà, inoltre, migliorare le strategie terapeutiche di entrambe le patologie, in particolare nei casi di comorbidità.

SUMMARY

The possible relationships between headache, particularly migraine, and epilepsy include:

- 1) *differential diagnosis: headache and epilepsy may have some common clinical manifestations but can be distinguished taking into account the peculiarities of both diseases and also by the EEG;*
- 2) *the headache may be a symptom temporally associated with a seizure, as in these three possible conditions: peri-ictal headache, hemicrania epileptica, migralepsy;*
- 3) *headache and epilepsy may coexist in the same subject, this situation is called comorbidity;*
- 4) *headache and seizures secondary to neurological diseases.*

Despite the similarities, migraine and epilepsy are distinct disorders with important differences and peculiarities. The knowledge of the possible relationships between headache and epilepsy is essential for a correct diagnosis of these conditions when they have to be distinguished, as in the differential diagnosis, or when they both are present simultaneously in the same subject. It is necessary that the international classification of headache disorders and epilepsy include common diagnostic criteria for these entities in order to compare the results of the different studies, to identify groups of patients with more homogeneous phenotypes, for genetic studies needed to clarify the pathophysiological mechanisms underlying the two diseases, in particular when they are associated in the same subject. This will also improve therapeutic strategies for both diseases, especially in cases of comorbidity.

PAROLE CHIAVE

Cefalea - Epilessia - Bambini

KEY WORDS

Headache - Epilepsy - Children

INTRODUZIONE

La cefalea, in particolare l'emicrania, e l'epilessia sono entrambe disordini neurologici cronici con attacchi episodici, con una tipica costellazione di sintomi che permette di distinguerli¹. L'emicrania è caratterizzata

da attacchi ricorrenti di dolore e sintomi associati. L'epilessia è caratterizzata da attacchi ricorrenti di sintomi neurologici, solitamente positivi, che spesso progrediscono con un'alterazione dello stato di coscienza e convulsioni. Numerosi sintomi possono presentarsi in entrambe le condizioni: l'aura, le allucinazioni, le modificazioni dell'umore, del comportamento o della coscienza, i sintomi focali sensitivi o motori ed entrambe le patologie possono presentarsi con cefalea. Inoltre un attacco emicranico e una crisi epilettica possono essere simili nell'evoluzione dell'attacco in 4 fasi: fase prodromica, fase dell'aura, cefalea o fase critica, risoluzione¹. Oltre agli elementi clinici comuni, l'emicrania e l'epilessia condividono anche meccanismi fisiopatologici, come l'ipereccitabilità corticale alla base della scarica critica e la *cortical spreading depression* (CSD), meccanismo ritenuto all'origine dell'attacco emicranico². Inoltre alcune epilessie monogeniche e una particolare forma di emicrania, l'emicrania emiplegica, sono dovute a canalopatie, ovvero a mutazioni di geni codificanti per canali ionici^{2,6}. Infine va tenuto presente che diversi farmaci antiepilettici (acido valproico, topiramato, levetiracetam, lamotrigina, zonisamide, gabapentin) vengono utilizzati anche nella profilassi dell'emicrania^{2,6}.

LE RELAZIONI TRA CEFALEA ED EPILESSIA

Le possibili relazioni tra cefalea, in particolare emicrania, ed epilessia sono state oggetto di numerosi studi e ricerche^{1,3,4,7,8}. Esse possono essere schematicamente così suddivise:

- 1) la cefalea e l'epilessia possono avere delle manifestazioni cliniche comuni ma è possibile distinguerle tenendo conto delle peculiarità delle due patologie e anche mediante l'EEG;
- 2) la cefalea può essere un sintomo temporalmente associato a una crisi epilettica, come in una di queste tre condizioni: la cefalea peri-critica, l'emicrania epilettica, la migralepsy;
- 3) la cefalea e l'epilessia possono coesistere nello stesso soggetto, si parla in questo caso di comorbidità;
- 4) cefalea e crisi epilettiche secondarie a patologie neurologiche o sistemiche, di cui entrambe le condizioni sono sintomi della patologia sottostante.

Diagnosi differenziale tra cefalea ed epilessia

Diversi sono gli elementi clinici distintivi utili nella diagnosi differenziale tra questi due disturbi.

L'aura emicranica si presenta con sintomi neurologici focali, con esordio graduale di durata compresa tra 5 e 20 minuti, ma inferiore a 60 minuti, che precedono l'inizio della cefalea. Generalmente, nell'emicrania, l'aura è di maggior durata rispetto all'epilessia; tuttavia sono possibili allucinazioni visive di durata inferiore a 5 minuti nell'emicrania e aure visive prolungate nell'epilessia (ad esempio epilessia post-traumatica, epilessia parziale complessa). L'aura epilettica è di solito breve (secondi), si sviluppa rapidamente e può associarsi a sintomi insoliti, come una sensazione di paura, *déjà vu* o *jamais vu*. Illusioni o allucinazioni visive possono presentarsi in entrambi i disturbi^{1,9}.

Durante una crisi epilettica, i segni neurologici focali possono variare a seconda dell'area cerebrale coinvolta dalla scarica critica.

Nell'emicrania, l'aura può essere visiva, o, meno frequentemente, sensitiva (ipoestesia o parestesia), afasica o motoria (quest'ultima è presente solo nell'emicrania emiplegica) e i sintomi neurologici possono succedersi in progressione. Di solito essi precedono la cefalea, tuttavia possono essere contemporanei alla cefalea o non essere seguiti da cefalea².

I sintomi visivi dell'emicrania variano da disturbi visivi minori, come fosfeni o scotomi, fino ad aure visive complesse, caratterizzate da teicopsia (aura scintillante a tipo di spettro di fortificazione), micropsia, macropsia o palinopsia (visione continua di un'immagine anche quando questa è lontana)². Nell'epilessia, invece, le aure visive normalmente consistono in punti o figure geometriche circolari luminose, variamente colorate^{1,9}. Gli automatismi sono frequenti nelle crisi parziali complesse e insolite nell'emicrania, come pure i sintomi olfattivi. Tuttavia non è sempre facile distinguere le due condizioni. Infatti, la sindrome "Alice nel paese delle meraviglie", caratterizzata da un'alterazione della forma (metamorfopsia) con micropsia e macropsia e da un'alterata percezione temporale, è stata descritta sia nell'epilessia (temporo-occipitale e parieto-occipito-temporale) che nell'emicrania^{1,7}.

Tra i sintomi visivi positivi, le allucinazioni visive elementari semplici sono frequenti sia nell'emicrania con

aura che nelle epilessie occipitali (10-47%), mentre le teicopsie sono tipici dell'emicrania. Le allucinazioni visive complesse, relative alla percezione corporea o alla forma, distanza e posizione degli oggetti nel campo visivo, sono più frequenti nell'epilessia. I sintomi visivi negativi (cecità, scotomi, deficit campimetrici, emianopsia e offuscamento visivo) sono, invece, più frequenti nell'emicrania².

L'aura sensitiva emicranica consiste in parestesie a distribuzione cheiro-orale con migrazione dell'intorpidimento dalla mano fino all'avambraccio e alla faccia; solitamente questo avviene contemporaneamente o in successione all'aura visiva². Come per l'aura visiva, la progressione dei sintomi richiede da 5 fino a 60 minuti, contrariamente all'epilessia in cui le parestesie possono durare da secondi fino a pochi minuti⁷.

Disturbi motori focali (paresi transitoria) possono essere una manifestazione epilettica sia critica che post-critica (paralisi di Todd) oppure caratterizzano l'aura motoria dell'emicrania emiplegica^{2 10}.

Cefalea come sintomo temporalmente associato alla crisi epilettica

La cefalea peri-ictale è frequente e si verifica nel 40-60% dei pazienti con epilessia⁶. Essa è distinta in pre-critica, critica, e post-critica; tuttavia gli stessi pazienti possono presentare più di un sottotipo di cefalea peri-ictale. Nel caso dell'epilessia del lobo temporale, la localizzazione della cefalea è fortemente correlata con il lato della zona epilettogena, ed è quindi un segno di lateralizzazione^{6 11}.

La cefalea è molto più frequente nella fase post-critica, rispetto alla fase pre-critica o critica^{1 4 6}.

La cefalea post-critica

Nella Classificazione internazionale delle Cefalee (ICHD-II) del 2004 sono riportati (paragrafo 7.6.2) i criteri diagnostici della cefalea post-convulsiva (CPC)¹⁰. La CPC è una conseguenza della scarica critica e si osserva frequentemente nelle epilessie occipitali ma può presentarsi anche nelle altre epilessie parziali o in quelle generalizzate; essa può presentare le caratteristiche della cefalea di tipo tensivo ma anche dell'emicrania, specie nei soggetti emicranici¹⁰. I criteri diagnostici per la CPC richiedono anche che l'esordio del dolore avvenga entro 3 ore dopo la crisi, con risoluzione entro 72 ore¹⁰. Circa il 50% dei

pazienti epilettici lamentano cefalea post-critica^{8 11-13}, benché la prevalenza possa variare in funzione del tipo di epilessia, con una maggiore prevalenza nelle epilessie parziali occipitali. In una casistica di soggetti affetti da epilessia, una cefalea di tipo emicranico veniva riferita dal 26% dei soggetti con cefalea post-critica con una maggiore prevalenza nei soggetti affetti da epilessia delle regioni posteriori (occipitale e temporale) rispetto all'epilessia frontale³. In una recente casistica pediatrica la cefalea post-critica era presente nel 34% dei soggetti con epilessia ed era prevalente nei soggetti con epilessie criptogenetiche focali, in particolare temporali o occipitali (61% vs. frontali 33%), rispetto alle epilessie idiopatiche, focali (27%) o generalizzate (20%)¹⁴.

È possibile che la scarica epilettica nei lobi occipitali possa innescare una cefalea simil emicranica attraverso la diffusione della CSD e l'attivazione del sistema trigemino-vascolare^{4 6}. A questo proposito, l'insorgenza di attacchi epilettici può facilitare l'insorgenza della CSD in misura maggiore rispetto a quanto la CSD facilita la comparsa di attacchi epilettici. Questo potrebbe spiegare perché, nel contesto clinico, è più probabile osservare soggetti epilettici con cefalea post-convulsiva, piuttosto che soggetti emicranici con crisi epilettiche⁴.

La cefalea può comparire, più di rado, in fase pre-critica o durante la crisi epilettica, e di solito non è un sintomo isolato ma vi sono associate altre manifestazioni critiche. La cefalea critica è riportata in meno del 5% dei soggetti con epilessia⁶. Nei soggetti con epilessia occipitale fotosensibile, potrebbe essere difficile distinguere un attacco di emicrania dalla crisi epilettica solo sulla base dei dati clinici; è, pertanto, utile la registrazione elettroencefalografica⁶.

La migralepsy

In alcuni casi l'emicrania con aura può scatenare una crisi epilettica; tale condizione è denominata migralepsy^{1 10 15}. La migralepsy è inclusa nell'attuale classificazione ICDH-II del 2004 (paragrafo 1.5.5)¹⁰, ma la sua collocazione nosografica è ancora molto dibattuta⁴. Nonostante le alterazioni corticali indotte dall'aura emicranica possano favorire una crisi epilettica in soggetti predisposti, la migralepsy è osservata meno frequentemente rispetto a quanto

atteso considerando l'elevata frequenza di comorbidità tra emicrania ed epilessia. In una serie di 412 pazienti con epilessia, le crisi favorite dall'emicrania rappresentavano, infatti, solo l'1,7% dei casi⁹. Una prevalenza maggiore riportata in altre casistiche può essere attribuita a diagnosi errate, poiché spesso le epilessie occipitali idiopatiche che si manifestano con cefalea post-critica vengono confuse con l'emicrania con aura o con la migralepsy quando siano associate anche manifestazioni extra-occipitali o convulsioni^{3 4 15}.

L'emicrania epileptica

L'emicrania epileptica è riconosciuta come una cefalea emicranica omolaterale che rappresenta una manifestazione critica della crisi epilettica⁴. Questa condizione, anche se rara, è stata inclusa nell'ICHD-II del 2004 (paragrafo 7.6.1)¹⁰, con i seguenti criteri diagnostici: A) cefalea che dura da secondi a minuti, con caratteristiche emicraniche e che soddisfa i criteri C e D; B) il paziente sta manifestando una crisi epilettica parziale; C) la cefalea si sviluppa in sincronia con la crisi convulsiva ed è omolaterale alla scarica ictale; D) la cefalea si risolve immediatamente dopo la convulsione¹⁰. La diagnosi richiede la simultanea comparsa di cefalea con registrazione all'EEG di una scarica critica.

Tuttavia in una revisione critica dei casi descritti in letteratura è emerso che talora non vengono rispettati tutti i criteri dell'ICHD-II, in quanto la cefalea può durare più di alcuni minuti se è l'unica manifestazione critica di uno stato di male non convulsivo; la cefalea può essere l'unico sintomo critico non solo di una crisi parziale ma anche generalizzata; la cefalea può essere sia omo che contro-laterale alla scarica epilettica⁴.

La comorbidità tra cefalea ed epilessia

Quando l'emicrania e l'epilessia si trovano associate in uno stesso soggetto, tale condizione viene denominata "comorbidità". Per comorbidità si intende la presenza di una condizione coesistente aggiuntiva in un paziente con una particolare malattia, oppure l'associazione non casuale di due disordini.

La relazione di comorbidità tra emicrania ed epilessia e i meccanismi fisiopatologici che ne sono alla base non sono completamente chiariti.

Diversi studi epidemiologici indicano un'associazione di emicrania ed epilessia con un'aumentata prevalenza di emicrania nei pazienti con epilessia e viceversa. Infatti la prevalenza di epilessia in pazienti con emicrania varia dall'1 al 17%, con una media di 5,9%; questa percentuale supera largamente quella della popolazione generale che è approssimativamente 0,5-1%^{1 16}.

La prevalenza complessiva di emicrania nei bambini con epilessia varia dall'8 al 15%, con valori anche maggiori nei bambini con punte centro-temporali all'EEG (63%) e nell'epilessia con assenze (33%)^{1 16}. Il rischio di emicrania è più che doppio nei soggetti con epilessia sia nei probandi che nei parenti, rispetto ai soggetti senza epilessia^{5 17}.

Considerando la comorbidità come risultato di un'alterazione dell'eccitabilità cerebrale, è stato valutato se le caratteristiche cliniche legate alla CSD erano più gravi nei pazienti con comorbidità¹⁸. Nonostante la frequenza delle sindromi e delle crisi epilettiche non differisse tra i pazienti affetti solo da epilessia rispetto ai soggetti con comorbidità, l'emicrania con aura, il peggioramento del dolore con l'attività fisica, la fonofobia e la fotofobia erano significativamente più frequenti nei soggetti con comorbidità rispetto ai pazienti con sola epilessia o emicrania. Tali differenze sono a favore dell'ipotesi che il legame tra emicrania ed epilessia sia basato sulla CSD come espressione di un'ipereccitabilità neuronale^{4 18}. L'alterata eccitabilità neuronale può determinare un'aumentata sensibilità alla CSD, risultando in un'aumentata attivazione delle fibre trigeminali nocicettive e conseguentemente in attacchi emicranici più severi¹⁸. Pertanto è probabile che l'alterata soglia di eccitabilità neuronale, riscontrabile nell'emicrania e nell'epilessia, dovuta ad alterazioni dei neurotrasmettitori, sia riconducibile a fattori genetici, in particolare ai disturbi dei canali ionici di membrana, le cosiddette canalopatie^{2 6 18}. L'esempio paradigmatico è costituito dall'emicrania emiplegica familiare, di cui sono noti tre sottotipi a seconda del gene implicato (CACNA1A, ATP1A2, SCN1A). Sono state descritte delle famiglie con soggetti che presentavano attacchi di emicrania emiplegica e crisi epilettiche indipendenti^{2 6}. Altre evidenze genetiche suggeriscono un legame tra l'emicrania e l'epilessia; esse includono, ad esempio, mutazioni dei geni SLC1A3, POLG o C10orf2 riscontrate in soggetti con comorbidità⁶. Questi dati sug-

geriscono che mutazioni che producono canalopatie, che compromettono l'omeostasi neuronale o gliale (per esempio, sodio, potassio e calcio), o che riguardano i sistemi GABAergici o glutamatergici o le funzioni mitocondriali possono determinare uno spettro di malattie del sistema nervoso con frequente comorbidità di emicrania ed epilessia ⁶.

In un recente studio condotto in un'ampia casistica di bambini e adolescenti cefalalgici (1795 soggetti), la prevalenza di epilessia idiopatica o criptogenetica era del 3,1% nei cefalalgici e saliva al 4,8% negli emicranici ¹⁴. Nei soggetti con comorbidità, il rischio di epilessia risultava almeno 3 volte superiore negli emicranici rispetto ai soggetti con cefalea di tipo tensivo, senza differenze significative tra emicrania con e senza aura; i soggetti con epilessia presentavano un rischio almeno 4 volte maggiore di presentare emicrania rispetto alla cefalea di tipo tensivo ¹⁴.

In 49 tra i 56 soggetti con comorbidità è stata condotta l'analisi molecolare di cinque polimorfismi esonici non sinonimi (c.1748A > T dell'esone 11; c.2656T > C dell'esone 15; c.3199A > G dell'esone 16; c.5771G > A dell'esone 26; c.5864T > C dell'esone 26) del gene SCN1A; per il confronto del genotipo sono stati utilizzati 100 controlli sani non emicranici ¹⁹. Non sono state riscontrate differenze significative tra casi e controlli ed è stato escluso un ruolo del gene SCN1A nella patogenesi della comorbidità tra cefalea primaria (in particolare l'emicrania) ed epilessia ¹⁹.

Cefalea ed epilessia secondarie

Le condizioni o sindromi che presentarsi sia con crisi

epilettiche sia con attacchi di cefalea includono: le malformazioni artero-venose (in particolare a livello del lobo occipitale), i traumi cranici severi, la sindrome MELAS (encefalomiopatia mitocondriale con acidosi lattica e episodi simil-stroke), la sindrome di Sturge-Weber, la malattia o sindrome di moyamoya, la meningoencefalite, la leucoencefalite acuta disseminata, la trombosi dei seni venosi, i tumori cerebrali, l'idrocefalo, le malattie neurocutanee (neurofibromatosi di tipo 1, sclerosi tuberosa), l'emorragia intracranica, la celiachia ².

CONCLUSIONI

Nonostante le somiglianze, l'emicrania e l'epilessia sono dei disordini distinti con importanti differenze e peculiarità. La conoscenza delle possibili relazioni tra cefalea ed epilessia è la premessa indispensabile per un corretto inquadramento diagnostico delle due condizioni sia quando vadano in diagnosi differenziale, sia quando si trovano contemporaneamente presenti nello stesso soggetto. È auspicabile che le classificazioni internazionali delle cefalee e delle epilessie includano entità diagnostiche e criteri classificativi comuni, al fine di poter confrontare i vari studi, di individuare gruppi fenotipicamente più omogenei di pazienti per poter condurre studi genetici atti a chiarire i meccanismi fisiopatologici alla base delle due patologie, in particolare quando sono associate nello stesso soggetto. Questo potrà, inoltre, migliorare le strategie terapeutiche di entrambe le patologie, in particolare nei casi di comorbidità.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Andermann E, Andermann FA. *Migraine-epilepsy relationships: epidemiological and genetic aspects*. In: Andermann F, Lugaresi E, eds. *Migraine and epilepsy*. Boston: Butterworth Publishers 1987, pp. 281-91.
- 2 Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, et al. *The headaches*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Williams 2006.
- 3 De Simone R, Ranieri A, Marano E, et al. *Migraine and epilepsy: clinical and pathophysiological relations*. *Neurol Sci* 2007;28:150-5.
- 4 Belcastro V, Striano P, Kasteleijn-Nolst Trenité DG, et al. *Migraine, hemiplegic migraine, post-ictal headache and "ictal epileptic headache": a proposal for terminology and classification revision*. *J Headache Pain* 2011;12:289-94.
- 5 Lipton RB, Silberstein SD. *Why study the comorbidity of migraine?* *Neurology* 1994;44(Suppl 1):S4-5.
- 6 Bianchin MM, Londero RG, Lima JE, et al. *Migraine and epilepsy: a focus on overlapping clinical, pathophysiological, molecular, and therapeutic aspects*. *Curr Pain Headache Rep* 2010;14:276-83.
- 7 Winner P, Powers SW, Kabbouche MA, et al. *Diagnosing and Managing Headache in Children*. Hamilton, Ontario: Bc Decker Inc. 2007.
- 8 Silberstein SD, Young WB. *Migraine aura and prodrome*. *Semin Neurol* 1995;15:175-82.
- 9 Panayiotopoulos CP. *Elementary visual*

- hallucinations, blindness, and headache in idiopathic occipital epilepsy: differentiation from migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:536-40.
- ¹⁰Headache Classification Committee of the International Headache Society: *The International Classification of Headache Disorders*: 2nd edition. *Cephalalgia* 2004;24(Suppl 1):9-160.
- ¹¹Bernasconi A, Andermann F, Bernasconi N, et al. Lateralizing value of peri-ictal headache: A study of 100 patients with partial epilepsy. *Neurology* 2001;56:130-2.
- ¹²D'Alessandro R, Sacquegna T, Pazzaglia P et al. Headache after partial complex seizures. In: Andermann FA, Lugaresi E, eds. *Migraine and epilepsy*. Boston: Butterworths 1987, pp. 273-8.
- ¹³Shon F, Blau JN. Postepileptic headache and migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:1148-52.
- ¹⁴Toldo I, Perissinotto E, Menegazzo F, et al. Comorbidity between headache and epilepsy in a pediatric headache center. *J Headache Pain* 2010;11:235-40.
- ¹⁵Panayiotopoulos CP. "Migralepsy" and the significance of differentiating occipital seizures from migraine. *Epilepsia* 2006;47:806-8.
- ¹⁶Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota. *Epilepsia* 1991;32:429-45.
- ¹⁷Ottman R, Lipton RB. Comorbidity of migraine and epilepsy. *Neurology* 1994;44:2105-10.
- ¹⁸Leninger T, von den Driesch S, Isbruch K, et al. Clinical characteristics of patients with comorbidity of migraine and epilepsy. *Headache* 2003;43:672-7.
- ¹⁹Toldo I, Bruson A, Casarin A, et al. Polymorphisms of the SCN1A gene in children and adolescents with primary headache and idiopathic or cryptogenic epilepsy: is there a linkage? *J Headache Pain* 2011;12:435-41.

Corrispondenza: Irene Toldo, Dipartimento della Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova, via Giustiniani 3, 35128 Padova - Tel. +39 049 8218094 - E-mail: irene.toldo@unipd.it