

CEFALALGIE AUTONOMICOTRIGEMINALI IN ETÀ EVOLUTIVA

Trigeminal autonomic cephalalgias in childhood

E. Del Bene

Centro Cefalee, Dipartimento di Medicina Interna,
AOU Careggi, Università di Firenze

RIASSUNTO

Le cefalalgie autonomico-trigeminali sono inserite nel capitolo 3 della Classificazione Internazionale delle Cefalee e includono la cefalea a grappolo (CG), l'emicrania parossistica (EP) e la cefalea nevralgiforme unilaterale di breve durata con iniezione congiuntivale e lacrimazione (SUNCT). La CG è una rara forma di cefalea primaria: ha una prevalenza dello 0,1% sulla popolazione generale e insorge in genere nella seconda-terza decade di vita e in età evolutiva è una patologia eccezionale. La CG giovanile segue gli stessi criteri diagnostici e clinici della CG dell'adulto. La diagnosi non sempre viene fatta con sufficiente tempestività anche per alcune caratteristiche cliniche che la differenziano dalla CG dell'adulto: più breve durata delle crisi e del grappolo e il sospetto di problemi psicologici per il bizzarro e agitato comportamento del bambino. L'EP è una patologia ancora più rara della CG e, al contrario della CG, interessa maggiormente il sesso femminile. Gli attacchi hanno caratteristiche simili alla CG, ma le crisi presentano una minore durata, una maggiore frequenza e una totale risposta alla indometacina. La SUNCT è una patologia rarissima in età evolutiva e solo pochi casi sono riportati in letteratura: è una sindrome caratterizzata da dolore di brevissima durata (5-240 sec), trafittivo o pulsante, unilaterale in sede orbitaria, sovra orbitaria e/o temporale, quasi sempre accompagnato da iniezione congiuntivale e lacrimazione. La terapia sintomatica delle TACs anche in età evolutiva prevede l'impiego di inalazioni di ossigeno e la somministrazione di diidroergotamina, sumatriptan (per via nasale 10 mg), indometacina e cortisone. Verapamile, pizotifene e flunarizina sono alcuni dei farmaci impiegati nella terapia profilattica. Studi di imaging funzionale negli adulti hanno evidenziato nella CG, ma anche nella EP e SUNCT, un possibile ruolo patogenetico a livello ipotalamico. Questo potrebbe essere il substrato per future strategie terapeutiche.

SUMMARY

According to the International Classification of Headache Disorders the trigeminal autonomic cephalalgias (TACs) are recognized in the chapter 3 and they include cluster headache (CH), paroxysmal hemicrania (PH), and short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing (SUNCT). Cluster headache is a rare form of primary headache with a prevalence of 0.1% in general population. It is predominantly a male disease and it usually starts in the second to third decades of life. It is uncommon in childhood. Juvenile CH meets the same diagnostic criteria as reported in adults. The diagnosis of CH in childhood is more difficult because some clinical features are different from the adult: short duration of attacks, possibility of miniclusters, suspect of psychological problems because of agitation and restlessness. Paroxysmal hemicrania is less common than CH and it predominates in females. The attack profile of PH is similar to CH but the crises occur at a higher frequency and smaller duration than in cluster headache. A good response to indomethacin is a peculiar aspect of paroxysmal hemicrania. SUNCT is a very rare syndrome in childhood: only few cases have been reported in the literature. It manifests as a short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with associated autonomic features as conjunctival injection and lacrimation. The acute treatment of juvenile TACs consists of oxygen inhalation and administration of dihydroergotamine, sumatriptan (nasal spray 10 mg), indomethacin and corticosteroids. Preventive therapy involves verapamil, pizotifen and flunarizine. The pathogenesis of TACs is largely unknown. Functional neuroimaging studies performed in adults suggested a possible role of a hypothalamic dysfunction and it could be target for the development of future therapeutic strategies.

PAROLE CHIAVE

Cefalalgia autonoma trigeminale -
Cefalea a grappolo - Eemicrania parossistica -
SUNCT - Età evolutiva

KEY WORDS

Trigeminal autonomic cephalalgias -
Cluster headache - Paroxysmal hemicrania -
SUNCT childhood

INTRODUZIONE

Le cefalee autonome trigeminali (*Trigeminal Autonomic Cephalalgias*, TACs) sono state inserite nel capitolo 3 della Classificazione Internazionale delle Cefalee (*Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society*, 2nd ed. 2004) ¹. Le TACs sono cefalee caratterizzate da dolore di forte intensità, a localizzazione unilaterale in regione orbitaria, sovra orbitaria e/o temporale. Gli attacchi, quasi sempre, si associano a uno o più dei seguenti segni omolaterali al dolore: iniezione congiuntivale, lacrimazione, congestione nasale, rinorrea, sudorazione facciale e/o frontale, miosi, ptosi, edema palpebrale. Le TACs includono la cefalea a grappolo (CG), l'emicrania parossistica (EP) e la cefalea nevralgiforme unilaterale di breve durata con iniezione congiuntivale e lacrimazione (*Short-lasting Unilateral Neuralgiform Headache Attacks with Conjunctival injection and Tearing*, SUNCT). Tali cefalee possono essere in forma episodica e cronica e differiscono per la maggiore o minore durata del dolore e per la maggiore o minore frequenza delle crisi. Le TACs costituiscono una rara e /o eccezionale patologia in età evolutiva.

CEFALEA A GRAPPOLO

Epidemiologia

La CG è una fra le più rare e dolorose forme di cefalee primarie. Anche se, nella maggioranza dei casi, in forma episodica la CG dimostra sempre un significativo impatto sul comportamento sociale e sulla qualità della vita. I pazienti riferiscono notevoli restrizioni nello svolgimento delle normali attività quotidiane durante il periodo di crisi (grappolo) ². Gli studi epidemiologici sono pochi, soprattutto in età giovanile. In uno studio svedese su 9803 soggetti di 18 anni la CG aveva una prevalenza dello 0,09% ³ e su 21792 abitanti (di tutte le età) della Repubblica di San Marino la prevalenza era dello 0,07% ⁴. Una recente review ha riportato che sono stati segnalati soltanto 80 casi di CG in età evolutiva, e molti di questi soggetti non seguono totalmente i criteri diagnostici della classificazione IHS ⁵. La CG è una patologia che è stata stimata riguardare lo 0,1-0,2% della popolazione generale ⁶.

Età di insorgenza

L'età di insorgenza della CG si aggira fra i 20 e i 40 anni con un picco intorno ai 30-31 anni, ma può insorgere in tutte le età e durare per tutta la vita, fino a dopo i 70-75 anni ⁷. L'esordio della malattia nell'adolescenza è abbastanza raro. Ekblom et al. riportavano che, su un totale di 494 pazienti con CG, 108 (82 M, 26 F) affetti da CG episodica e 11 (9 M, 2 F) sofferenti di CG cronica riferivano l'insorgenza del primo attacco fra i 10 e i 19 anni ⁸. L'insorgenza della CG prima dei 10 anni è molto rara: in letteratura sono riportati pochi casi di bambini affetti da CG al di sotto dei 5 anni ^{9 10}. In una nostra casistica di 11 soggetti fra i 7 e i 15 anni (8 M e 3 F), 5 casi riferivano che il primo attacco di CG si era verificato fra i 7 e i 9 anni ¹¹: la più giovane sofferente era una bambina di 7 anni. In letteratura è riportato il caso di una bambina polacca di 2 anni che già dall'età di un anno manifestava crisi di dolore di forte intensità e della durata di 120-240 minuti, prima ogni 2-3 giorni e poi più volte al giorno, con periodi di remissione di 1-2 settimane. Le crisi dolorose erano localizzate in sede sovraorbitaria sinistra e associate a sintomi autonomici omolaterali come iperemia congiuntivale, lacrimazione, edema palpebrale e rinorrea. Subito prima e durante gli attacchi la bambina era molto irritable e agitata. Tutti gli esami clinici e di laboratorio compreso EEG, RM encefalo con angioRM e il doppler transcranico risultarono normali, per cui gli autori fecero diagnosi di CG ¹². La CG nella donna sembra iniziare più precocemente che nei maschi ¹³.

Diagnosi e classificazione

La CG in età giovanile, pur con qualche peculiarità, segue i criteri classificativi e diagnostici della forma dell'adulto. La CG ha il codice 3.1 della Classificazione Internazionale delle Cefalee (3.1.1 CG episodica, 3.1.2 CG cronica) (Tab. I). La CG, nonostante la sua spiccata peculiarità clinica, spesso viene diagnosticata con alcuni anni di ritardo, soprattutto in età giovanile. La diagnosi di CG viene fatta in media 8.5 anni dopo l'inizio della patologia ¹⁴: alcune evidenze hanno segnalato un miglioramento nei tempi della diagnosi negli ultimi anni ¹⁵. La fenomenologia clinica della CG giovanile, pur avendo alcune peculiarità, è simile a quella degli adulti. Le crisi sono caratteriz-

TAB. I. Criteri diagnostici IHS 2004 per la cefalea a grappolo (3.1).

A. Almeno 5 attacchi che soddisfino i criteri B-D
B. Dolore di intensità forte o molto forte, unilaterale, in sede orbitaria, sovraorbitaria e/o temporale, della durata di 15-180 minuti (senza trattamento)
C. La cefalea è associata ad almeno uno dei seguenti sintomi o segni: <ul style="list-style-type: none"> • iniezione congiuntivale e/o lacrimazione omolaterali • ostruzione nasale e/o rinorrea omolaterali • edema palpebrale omolaterale • sudorazione facciale e frontale omolaterale • miosi e/o ptosi omolaterali • irrequietezza o agitazione
D. La frequenza degli attacchi è compresa tra uno ogni due giorni e otto al giorno
E. Non attribuita ad altra condizione o patologia

zate da dolore severo, unilaterale e di relativa breve durata (15-180 minuti). Le sedi maggiormente colpite dal dolore sono la orbitaria, sopraorbitaria, temporale e zigomatica. Il dolore è accompagnato da sintomi autonomi ipsilaterali (iperemia congiuntivale, lacrimazione, ostruzione nasale, rinorrea, sudorazione, miosi, ptosi palpebrale) e a volte nausea e vomito. Gli attacchi di CG si presentano in genere alla stessa ora (di giorno e/o di notte) e possono ripetersi più volte (2-8) nella giornata. In età giovanile i primi "cluster" possono essere caratterizzati da crisi di breve durata (10-15 minuti) che si ripetono dopo 2-4 giorni e per periodi brevi (10-20 giorni, "minigrappoli"), tanto da simulare una cefalea emicranica. Anche il comportamento del bambino può far ritardare la diagnosi di CG: durante l'attacco è agitato, non riesce a stare fermo e può sembrare un po' bizzarro, tanto da indurre il medico a inviarlo a consulenza psicologica per turbe del comportamento¹⁶. La CG è una forma di cefalea primaria che prevale nel sesso maschile, ma il rapporto maschi/femmine è andato gradualmente diminuendo negli anni: da 6:1 nel 1960 a 2:1 nel 1990. Questo può essere correlato a una variazione nello stile di vita delle donne, sia per quanto riguarda l'aspetto lavorativo che per un aumentato uso di tabacco e alcool¹⁷. I soggetti affetti da CG sono spesso forti fumatori: alcuni dati evidenziano che anche la esposizione al fumo (fumo passivo) durante l'infanzia può essere un fattore predisponente all'insorgenza della CG¹⁸.

Evoluzione della CG del bambino e dell'adulto

Con il passare degli anni le crisi di CG si fanno più frequenti, la sintomatologia autonoma di accompagnamento diventa più evidente e i periodi attivi (grappoli) si allungano sensibilmente (da 10-20 giorni a 1-3 mesi). Gli attacchi, nell'adulto, spesso diventano quotidiani (due o più volte al giorno). Le caratteristiche cliniche della CG giovanile permangono anche in età adulta soprattutto per quanto concerne la sede e il tipo di dolore^{14 16}.

Nomenclatura

Il termine "CG" (*cluster headache*) è stato introdotto nel 1952 da Kunkle et al.¹⁹. In precedenza i termini usati erano stati diversi: emicrania angioparalitica di Eulenberg, nevralgia del ganglio sfenopalatino di Sluder, eritroposalgia di Bing, nevralgia ciliare di Harris, eritromelalgia di Horton, nevralgia del grande petroso superficiale di Gardner, cefalea istaminica di Horton e altri come riportato nella tabella (Tab. II). Le prime segnalazioni di casi di CG risalgono al 1641 quando, come riportato da Koehler PJ (1993), il famoso medico tedesco Nicolas Tulp pubblicò la sua "*Observationes Medicae*" dove descriveva il caso di un certo Isaak Van Halnaal, che nel periodo estivo era afflitto da gravi crisi cefalalgiche che si ripetevano ogni giorno a ora fissa e duravano più di due ore²⁰.

TAB. II. Cefalea a grappolo: alcune definizioni.

Definizione	Autore	Anno
Emicrania rossa	Moellendorf	1867
Emicrania angioparalitica	Eulenburg	1883
Nevralgia del ganglio sfenopalatino	Sluder	1910
Eritroposalgia	Bing	1913
Nevralgia ciliare	Harris	1926
Nevralgia nasale	Charlin	1931
Nevralgia emicranica periodica	Harris	1936
Eritromelalgia	Horton	1939
Nevralgia del grande petroso superficiale	Gardner	1947
Cefalea istaminica	Horton	1952
Cefalea a grappolo-Cluster Headache	Kunkle	1952

Diagnosi differenziale e prognosi della CG e altre TACs

La diagnosi della CG e delle altre TACs è basata soprattutto su criteri clinici caratteristici e in genere non ci sono indicazioni per ulteriori indagini. Esistono però alcune situazioni in cui è necessario fare esami più approfonditi e in particolare eseguire una tomografia assiale computerizzata (TAC) e/o una risonanza magnetica delle strutture cranio-encefaliche e vascolari (RM e angioRM). In letteratura troviamo alcune segnalazioni di soggetti che possono riferire una sintomatologia tipo CG, EP o SUNCT e che può essere causata da patologie infettive, malformative o tumorali come tumori ipofisari, meningiomi parasellari, neurinomi trigeminali, aneurisma dell'arteria comunicante anteriore o posteriore, malformazioni arterovenose, carcinoma nasofaringeoale. Una sintomatologia simil-grappolo si può avere anche in casi di glaucoma e nevralgia trigeminale, patologie rare in età giovanile, o in rapporto a patologie di denti, naso e orecchi. Particolari accertamenti, soprattutto esami di neuroimaging, sono necessari nelle seguenti condizioni: a) insorgenza del primo attacco in età infantile/adolescenziale o in età avanzata (65-70 anni), b) un quadro atipico della malattia (periodicità non determinata, crisi di lunga durata, progressivo peggioramento della cefalea), c) cefalea che oltre alla sintomatologia tipica è accompagnata da stato confusionale, perdita di coscienza o convulsioni, alterazioni significative dell'esame obiettivo generale e/o neurologico e/o di laboratorio ²¹. Per quanto riguarda la CG giovanile è opportuno considerare, nella diagnosi differenziale, alcune forme di cefalea ricorrente o periodica caratterizzate da episodi dolorosi di breve durata e accompagnati da fenomeni autonomici. Tra le cefalee primarie va ricordata l'emicrania e, soprattutto, le cefalalgie autonomico-trigeminali che sono inserite nello stesso gruppo della CG nella Classificazione IHS, come l'EP e la SUNCT.

Emicrania e CG nel bambino: aspetti epidemiologici e clinici

L'emicrania è una patologia di frequente riscontro in età giovanile. Il 5-10% dei giovani soffre di cefalea emicranica, mentre la CG è una patologia rara (0,05-0,1%). L'emicrania, nel bambino, interessa in egual misura maschi e femmine, negli adolescenti c'è un

prevalenza del sesso femminile, mentre la CG riguarda prevalentemente il sesso maschile (con un rapporto M:F di 2-3:1). La familiarità cefalalgica è presente nel 60-70% dei soggetti emicranici, mentre nella CG si aggira intorno al 20%: le famiglie in cui diversi componenti sono affetti da CG sono relativamente poche, mentre la presenza di più soggetti affetti da emicrania nello stesso nucleo familiare rappresenta quasi la regola. Le caratteristiche cliniche degli attacchi (durata, localizzazione del dolore, insorgenza, fenomenologia associata) sono tipiche sia per l'emicrania che per la CG (Tab. III).

EMICRANIA PAROSSITICA

L'EP è una cefalea ancora più rara della CG e ha una prevalenza dello 0,021%. L'insorgenza della EP avviene prevalentemente nella terza decade di vita ma in letteratura sono riportati alcuni casi di bambini e adolescenti ²²⁻²⁷. L'IHS ha inserito l'EP nel gruppo 3 della Classificazione delle Cefalee con il codice 3.2 (Tab. IV): la forma episodica ha il codice 3.2.1 e quella cronica ha il codice 3.2.2. L'EP è stata descritta per la prima volta da Sjastad e Dale nel 1974 ²⁸ ed è caratterizzata da attacchi cefalalgici più brevi e più frequenti rispetto a quelli della CG. Gli attacchi sono unilaterali, hanno una durata di 2-30 minuti, possono ripetersi 15-20 volte al dì e sono accompagnati da

TAB. III. Aspetti clinici dell'emicrania e della cefalea a grappolo nel bambino.

	Emicrania	Cefalea a grappolo
Prevalenza (%)	5-10	0.05-0.1
Familiarità cefalalgia (%)	60-80	20
Rapporto M/F	1 : 1	2-3 : 1
Durata dell'attacco	1-72 ore	10(15)-180 minuti
Localizzazione	Variabile	Unilaterale
Momento di insorgenza	Variabile	A ore fisse
Sintomi associati	Nausea, vomito, pallore, brivido, fono-fotofobia, sonnolenza	Lacrimazione, rinorrea, ostruzione nasale, sudorazione
Comportamento durante l'attacco	Si isola, sta fermo, si addormenta	È agitato, non sta fermo, un po' bizzarro

TAB. IV. Criteri diagnostici IHS 2004 per l'emicrania parossistica (3.2).

A. Almeno 20 attacchi che soddisfino i criteri B-D
B. Attacchi con dolore unilaterale, di forte intensità, in sede orbitaria, sovraorbitaria e/o temporale, della durata di 2-30 minuti
C. Il dolore è accompagnato da almeno uno dei seguenti sintomi o segni: <ul style="list-style-type: none"> • iniezione congiuntivale e/o lacrimazione omolaterali • congestione nasale e/o rinorrea omolaterali • edema palpebrale omolaterale • sudorazione facciale omolaterale • miosi e/o ptosi omolaterali
D. La frequenza degli attacchi è superiore a 5 al giorno per più della metà del tempo, anche se possono presentarsi periodi con una frequenza inferiore
E. Gli attacchi sono prevenuti in maniera completa da dosi terapeutiche di indometacina
F. Non attribuita ad altra condizione o patologia

sintomi autonomici ipsilaterali come lacrimazione, iperemia congiuntivale, ostruzione nasale e rinorrea. È una patologia più frequente nella donna. Il dolore in genere è molto sensibile al trattamento con indometacina: questa caratteristica rappresenta anche un importante criterio diagnostico (indotest)²⁹. Durante il dolore, che è sempre di forte intensità, i pazienti si disperano e manifestano spiccata agitazione e irrequietezza. A volte, soprattutto in età giovanile, vi sono casi atipici che non soddisfano completamente i criteri diagnostici e classificativi della IHS e che possono con il tempo evolvere in forme tipiche di EP o CG o emicrania. In letteratura sono riportati anche casi di EP secondaria a lesioni vascolari e tumorali del seno cavernoso o della regione sopra sellare^{30 31}. In questi casi e soprattutto nelle forme che hanno alcune caratteristiche atipiche e sempre in età evolutiva è opportuno eseguire esami neuroradiologici (TC o RM) per meglio precisare la possibile presenza di cefalea secondaria.

SUNCT (SHORT LASTING UNILATERAL NEURALGIFORM HEADACHE ATTACKS WITH CONJUNCTIVAL INJECTION AND TEARING)

La SUNCT è considerata una tipica entità clinica, anche se è rara nell'adulto e rarissima in età giovanile: solo pochi casi sono riportati in letteratura. Essa è clas-

sificata dall'IHS al codice 3.3 (Tab. V). Gli attacchi dolorosi sono più brevi e più frequenti rispetto a quelli dell'EP e della CG. Il dolore è moderato-severo, strettamente unilaterale e in genere segue la distribuzione della prima branca del nervo trigemino. La diagnosi richiede almeno 20 attacchi con dolore della durata da 5 a 240 secondi, accompagnato da segni autonomici ipsilaterali, come iniezione congiuntivale e lacrimazione. La frequenza degli attacchi è molto alta (fino a 200 attacchi/die). Gli attacchi possono essere spontanei o scatenati da alcune manovre come masticare, pulire i denti, parlare come nei casi di nevralgia trigeminale, che talvolta può coesistere con la SUNCT. In questo caso è opportuno formulare entrambe le diagnosi, anche se la diagnosi differenziale fra le due non è facile. L'età di insorgenza della SUNCT è fra i 40 e i 60 anni (media 50 anni), ma è stata descritta anche in alcuni bambini. Il primo caso è quello di una bambina di 10 anni che lamentava attacchi dolorosi ad alta frequenza in sede frontale, soprattutto a destra, della durata da 2 a 180 secondi, di intensità moderata-severa. Il dolore era accompagnato da iniezione congiuntivale e lacrimazione omolaterali e a volte da ostruzione nasale. La bambina fu sottoposta a trattamento con indometacina (100 mg/die) che risultò inefficace così come con altri FANS. Dopo questi tentativi, nessun altro trattamento venne eseguito. Dopo 2 mesi la frequenza degli attacchi diminuì spontaneamente e nei successivi sei mesi gli attacchi si fecero più rari. Tutti gli esami strumentali e di laboratorio risultarono normali³². Il secondo caso riportato in letteratura è quello di una bambina di 11 anni con una SUNCT secondaria ad astrocitoma localizzato nell'angolo pontocerebellare³³. Un altro caso di SUNCT primaria è quello di un bambino di 5 anni, che lamentava crisi

TAB. V. Criteri diagnostici IHS 2004 per la SUNCT (3.3).

A. Almeno 20 attacchi che soddisfino i criteri B-D
B. Attacchi di dolore unilaterale, di forte intensità, in sede orbitaria, sovraorbitaria e/o temporale, trafittivo o pulsante, della durata di 5-240 secondi
C. Il dolore si associa a iniezione congiuntivale e lacrimazione omolaterali
D. La frequenza degli attacchi è compresa tra 3 e 200 al giorno
E. Non attribuita ad altra condizione o patologia

cefalalgiche in sede frontale-oculare sinistra con dolore urente e trafittivo della durata di 2-50 secondi con una frequenza di 4-6 crisi/ora ogni 2-3 giorni e accompagnato da iniezione congiuntivale, lacrimazione e ostruzione nasale. Gli esami strumentali e di laboratorio risultarono normali. Non venne eseguito alcun trattamento farmacologico. Dopo 5 mesi dall'esordio gli attacchi cessarono spontaneamente³⁴. Recentemente sono stati segnalati due casi di probabile SUNCT a insorgenza precoce^{35 36}.

PATOGENESI DELLE TACS

I meccanismi fisiopatologici che sono alla base delle cefalalgie trigeminali autonome (CG, EP, SUNCT) non sono ancora definiti. La localizzazione del dolore fa ipotizzare che siano implicate le vie nocicettive trigeminali omolaterali al dolore. Un processo infiammatorio nel seno cavernoso e vene tributarie è stato ipotizzato come probabile meccanismo patogenetico della CG^{37 38}, anche se studi di RM non dimostrano processi e importanti cambiamenti in queste aree. Il processo infiammatorio, di origine sconosciuta, a livello del seno cavernoso potrebbe causare un ostacolo al deflusso venoso tale da causare una lesione del plesso pericarotideo, dove fibre simpatiche e parasimpatiche decorrono a stretto contatto con le fibre trigeminali nocicettive. Questo potrebbe causare un'attivazione delle fibre trigeminali (dolore) e parasimpatiche e un deficit delle vie simpatiche (disturbi autonomici). La periodicità della CG, anche in età giovanile, il caratteristico pattern (attacchi quasi sempre alla stessa ora), alcune alterazioni di secrezione della melatonina, del cortisolo, del testosterone e della betaendorfina fanno supporre che tale sindrome sia associata ad alterazioni dei sistemi neuronali ipotalamici che controllano i ritmi biologici³⁹. Studi di neuroimaging funzionale con la PET hanno mostrato che la sostanza grigia ipotalamica posteriore può rappresentare il *primum movens* della CG. Uno studio PET in attacchi di CG indotti da nitroglicerina ha evidenziato un'aumentata attività del nucleo ipotalamico posteriore; l'iperattività non era presente fuori attacco e in soggetti di controllo⁴⁰. È stato riportato che l'attivazione ipotalamica era presente in un paziente durante un attacco spontaneo⁴¹. L'attivazione di questa particolare area ipotalamica

sembra essere presente anche in attacchi spontanei di SUNCT, come rilevato con esami di RM funzionale⁴². Questi studi di neuroimaging funzionale e con tecnica spettroscopica suggeriscono che l'ipotalamo svolge un ruolo importante nel meccanismo fisiopatologico delle TACS⁴³. In conclusione vi sono evidenze per un meccanismo centrale e periferico nella patogenesi della CG e delle altre cefalalgie autonome trigeminali. La presenza di casi di CG nella stessa famiglia e in due-tre generazioni ha fatto ipotizzare che anche fattori genetici possano partecipare allo sviluppo della CG^{44 45}. Tali interpretazioni patogenetiche vengono anche riferite ai pazienti in età giovanile dove non esistono studi anche per la rarità di tali sindromi.

TERAPIA DELLA CG E TACS

La terapia farmacologica, sintomatica e profilattica, della CG e delle altre TACS in età evolutiva non è suffragata da esperienze clinico-farmacologiche controllate. La rarità di queste forme di cefalee primarie in età giovanile, la possibilità che i "cluster" abbiano una durata di pochi giorni (10-20 "minigrappoli"), la breve durata delle crisi di CG (brevissima durata in caso di EP e SUNCT), la tendenza a lunghi periodi di benessere e l'elevato effetto placebo nei giovani rendono difficile l'esecuzione di trial clinici appropriati. In letteratura sono riportati casi di CG e TACS nell'adolescenza resistenti alla terapia⁴⁶.

Terapia sintomatica

La terapia sintomatica della CG e delle altre TACS deve avere i seguenti obiettivi: I) attuare un trattamento immediato (all'inizio dell'attacco); II) determinare nel paziente la risoluzione e/o la significativa riduzione del dolore e dei fenomeni disautonomici nel più breve tempo possibile (10-20 minuti); III) limitare gli effetti collaterali.

La inalazione di ossigeno al 100% per 10-15 minuti a 7-8 l/minuto è impiegata con vantaggio, anche in età evolutiva, nel trattamento sintomatico dell'attacco di CG⁴⁷.

L'uso del sumatriptan 6 mg sottocute, farmaco di elezione nella terapia d'attacco della CG dell'adulto, deve essere evitato al di sotto dei 14 anni e non può comunque prescindere da un protocollo dettagliato e

dal consenso informato del genitore. Il sumatriptan può essere impiegato negli adolescenti (sopra i 12 anni) soltanto per via inalatoria (spray nasale al dosaggio di 10 mg).

L'ergotamina non deve essere impiegata in età infantile. Fra i 12 e i 16 anni può essere impiegata alla dose di 0,25-0,50 mg i.m. o in associazione alla caffeina sotto forma di compresse o supposte.

L'indometacina (25-100 mg/die per via orale, rettale, i.m. o e.v. in ambiente ospedaliero) può essere impiegata nella terapia sintomatica in soggetti al di sopra dei 14 anni soprattutto nelle forme di EP⁴⁸. L'uso dei cortisonici per brevi periodi (10-15 giorni) nella fase acuta della CG può essere efficace sia per interrompere l'attacco sia per prevenire le crisi successive⁴⁹.

Per la SUNCT non esistono segnalazioni, in età evolutiva, di possibili trattamenti sintomatici, anche in considerazione della brevissima durata delle crisi.

Terapia profilattica

La terapia profilattica della CG e delle altre TACs anche in età evolutiva va iniziata all'esordio del periodo di crisi nella forma episodica o precocemente nella forma cronica (rarissima in età giovanile). Il trattamento deve essere proseguito per 10-15 giorni dopo la scomparsa delle crisi e la sospensione del trattamento va fatta in modo graduale.

Nella profilassi della CG in età evolutiva il farmaco consigliato di prima scelta è il verapamile per os (20-80 mg 2-3 volte/die). Esso è ben tollerato e può essere usato in combinazione con corticosteroidi, sumatriptan, ergotamina, indometacina. Prima di iniziare la terapia con verapamile è opportuno eseguire un ECG per escludere un blocco A/V.

L'uso di antistaminici (astemizolo e loratidina) si è

dimostrato utile in una bambina di 12 anni affetta da CG⁵⁰. Il pizotifene (1-2 mg/die) e la metisergide (non in commercio in Italia), la flunarizina (2,5-5 mg/die) sono stati impiegati nella profilassi di adolescenti affetti da CG. Il litio, farmaco impiegato nella profilassi della CG nell'adulto, non deve essere impiegato in età evolutiva a causa dei suoi effetti collaterali soprattutto per la sua interferenza con la funzionalità tiroidea. L'uso dei cortisonici (prednisone, desametasone, metilprednisolone) nella fase acuta può interrompere l'attacco di CG e può essere utile per prevenire successivi attacchi, anche in età giovanile.

Nella terapia di profilassi dell'EP l'indometacina (25-100 mg/die), sempre con gastroprotezione, può risultare efficace anche in età evolutiva: non esistono segnalazioni di efficacia nei casi di SUNCT.

Altri farmaci che sono risultati utili nella terapia profilattica delle TACs negli adulti, come il topiramato, valproato, gabapentin e lamotrigina possono essere utilizzati anche in età evolutiva.

CONCLUSIONI

Sembra utile ricordare che la CG così come l'EP e la SUNCT, pur essendo forme rare di cefalee primarie in età giovanile, devono essere tenute presenti sia dal medico di medicina generale che dallo specialista perché esse costituiscono un rilevante problema diagnostico, clinico e terapeutico. Di fronte a cefalalgie autonomico-trigeminali nei bambini e negli adolescenti, è sempre opportuno eseguire indagini di neuroimaging cerebrale (TAC e/o RM con angio) perché tali sintomatologie dolorose possono talvolta essere dovute a importanti patologie secondarie.

BIBLIOGRAFIA

¹ Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. *The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition*. Cephalalgia 2004;24(Suppl 1):9-160.

² Jensen RM, Lyngberg A, Jensen RH.

Burden of cluster headache. Cephalalgia 2007;27:535-41.

³ Ekblom K, Ahlberg B, Schele A. *Prevalence of migraine and cluster headache in Swedish men of 18*. Headache 1978;18:9-19.

⁴ D'Alessandro R, Gamberoni G, Benassi G, et al. *Cluster headache in the*

Republic of San Marino. Cephalalgia 1986;6:159-162.

⁵ Arruda MA, Bonamico L, Stella C, et al. *Cluster Headache in children and adolescents: ten years of follow-up in three pediatric cases*. Cephalalgia 2011;31:1409-14.

⁶ Manzoni GC, Prusinski A. *Cluster*

- headache: introduction. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The headaches*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins 2000, pp. 675-8.
- ⁷ Manzoni GC, Terzano MG, Bono G, et al. *Cluster headache: clinical findings in 180 patients*. *Cephalalgia* 1983;3:21-30.
- ⁸ Ekbom K, Svensson DA, Traff H, et al. *Age at onset and sex ratio in cluster headache: observations over three decades*. *Cephalalgia* 2002;22:94-100.
- ⁹ Terzano MG, Manzoni GC, Maione R. *Cluster headache in one year old infant*. *Headache* 1981;21:255-6.
- ¹⁰ Garrido C, Tuna A, Ramos S, et al. *Cluster headache in a 3 year old child*. *Rev Neurol* 2001;33:732-5.
- ¹¹ Del Bene E, Poggioni M. *Typical and atypical cluster headache in childhood*. *Cephalalgia* 1987;7:128-30.
- ¹² Kacinski M, Nowak A, Krocza S, et al. *Cluster headache in 2-year old Polish girl*. *Cephalgia* 2009;29:1091-4.
- ¹³ Manzoni GC, Miceli G, Granella F, et al. *Cluster headache in women: clinical findings and relationships with reproductive life*. *Cephalalgia* 1988;8:37-44.
- ¹⁴ Maytal J, Lipton RB, Solomon S, et al. *Childhood onset cluster headache*. *Headache* 1992;32:275-9.
- ¹⁵ Bahra A, Goadsby PJ. *Diagnostic delays and mismanagement in cluster headache*. *Acta Neurol Scand* 2004;109:175-9.
- ¹⁶ Del Bene E, De Cesaris F, Del Bene A. *Cefalea a grappolo e emicrania parossistica in età evolutiva: aspetti clinici e terapeutici*. In: Lanzi G et al., eds. *Emicrania e cefalea tensiva in età evolutiva*. Milano: Franco Angeli 2004, pp. 82-90.
- ¹⁷ Manzoni GC. *Gender ratio of cluster headache over the years: a possible role of changes in lifestyle*. *Cephalalgia* 1988;18:138-42.
- ¹⁸ Rozen TD. *Cluster headache as the result of secondhand cigarette smoke exposure during monotherapy*. *Headache* 1994;34:209-10.
- ¹⁹ Kunkle EC, Pfeffer JB Jr, Wilhoit WM, et al. *Recurrent brief headaches in cluster patterns*. *Trans Am Neurol Assoc* 1952;56:240-3.
- ²⁰ Koehler PJ. *Prevalence of headache in Tulp's Observaciones Medicae (1641) with a description of cluster headache*. *Cephalalgia* 1993;13:315-20.
- ²¹ Favier I, van Vliet JA, Roon KI, et al. *Trigeminal autonomic cephalgias due to structural lesions: a review of 31 cases*. *Arch Neurol* 2007;64:25-31.
- ²² Kudrow DB, Kudrow L. *Successful aspirin prophylaxis in a child with chronic paroxysmal hemicrania*. *Headache* 1989;29:280-1.
- ²³ Gladstein J, Holden EV, Peralta L. *Chronic paroxysmal hemicrania in a child*. *Headache* 1994;34:519-20.
- ²⁴ Klassen BD, Doodley JM. *Chronic paroxysmal hemicrania-like headaches in a child: response to a headache diary*. *Headache* 2000;40:853-5.
- ²⁵ De Almeida DB, Cunali PA, Santos HL, et al. *Chronic paroxysmal hemicrania in early childhood. Case report*. *Cephalalgia* 2004;24:608-9.
- ²⁶ Talvik I, Koch K, Kolch A, et al. *Chronic paroxysmal hemicrania in a 3-year, 10-month-old female*. *Pediatric Neurology* 2006;34:225-7.
- ²⁷ Tarantino S, Vollono C, Capuano A, et al. *Chronic paroxysmal emicrania in paediatric age: report two cases*. *J Headache Pain*, 2011;12:263-7.
- ²⁸ Sjastaad O, Dale I. *Evidence for a new (?), treatable headache entity*. *Headache* 1974;14:105-8.
- ²⁹ Antonaci F, Costa A, Ghirmai S, et al. *Parenteral indomethacin (the IN-DOTEST) in cluster headache*. *Headache* 2003;23:103-5.
- ³⁰ Boes CJ, Dodick DW. *Refining the clinical spectrum of chronic paroxysmal emicrania: a review of 74 patients*. *Headache* 2002;42:699-708.
- ³¹ Trucco M, Mainardi F, Maggioni F, et al. *Chronic paroxysmal emicrania, hemicrania continua and SUNCT syndrome in association with other pathologies: a review*. *Cephalalgia* 2004;24:173-84.
- ³² D'Andrea G, Granella F. *SUNCT syndrome: the first case in childhood. Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing*. *Cephalalgia* 2001;21:701-2.
- ³³ Blattler T, Capone Mori A, Boltshauser E, et al. *Symptomatic SUNCT in an eleven-year-old girl*. *Neurology* 2003;60:2012-3.
- ³⁴ Sekhara T, Pelc K, Mewasingh LD, et al. *Pediatric SUNCT Syndrome*. *Pediatric Neurology* 2005;33:206-7.
- ³⁵ Unalp A, Ozturk AA. *SUNCT syndrome in a child: a rare case of paroxysmal headache*. *Ann Saudi Med* 2008;28:386-7.
- ³⁶ Scirucchio V, Sardaro M, Gagliardi D, et al. *A case of early-onset and monophasic trigeminal autonomic cephalalgia: could be a SUNCT?* *J Headache Pain* 2010;11:363-5.
- ³⁷ Sjastaad O, Rinck P. *Cluster headache: MRI studies of cavernous sinus and the fare of the brain*. *Headache* 1990;50:350-1.
- ³⁸ Hardebo JE. *How cluster headache is explained as an intracavernous inflammatory process lesioning sympathetic fibers*. *Headache* 1994;34:125-31.
- ³⁹ Waldenlind E, Bussone G. *Biochemistry, circaneural and circadian rhythms, endocrinology and immunology of cluster headache*. In: Olesen J, Goadsby PJ, et al., eds. *The Headaches*. 32nd edition. Lippincott: Williams & Wilkins 2006, pp. 755-66.
- ⁴⁰ May A. *Cluster Headache: pathogenesis, diagnosis, and management*. *Lancet* 2005;366:843-55.
- ⁴¹ Sprenger T, Boecker H, Tolle TR. *Specific activation during a spontaneous cluster headache attack*. *Neurology* 2004;62:517.

- ⁴²May A, Bahra A, Buckel C. *Functional magnetic resonance imaging in spontaneous attacks of SUNCT: short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing*. *Ann Neurol* 1999;46:791-4.
- ⁴³Matharu MS, May A. *Functional and structural neuroimaging in trigeminal autonomic cephalalgias*. *Current Pain Headache Rep* 2008;12:132-7.
- ⁴⁴Spierings EL, Vincent AJ. *Familial cluster headache: occurrence in three generations*. *Neurology* 1992;42:1399-400.
- ⁴⁵Leone M, Russell MB, Rigamonti A, et al. *Increased familial risk of cluster headache*. *Neurology* 2001;56:1233-36.
- ⁴⁶Antonaci F, Alfei E, Piazza F, et al. *Therapy-resistant cluster headache in childhood: case report and literature review*. *Cephalalgia* 2010;30:233-8.
- ⁴⁷Kudrow L. *Response of cluster attacks to oxygen inhalation*. *Headache* 1981;21:1-4.
- ⁴⁸Moorjani BI, Rothnar AD. *Indomethacin-responsive headaches in children and adolescents*. *Semin Pediatr Neurol* 2001;8:40-5.
- ⁴⁹Lampl C. *Childhood-onset cluster headache*. *Pediatr Neurol* 2002;27:138-40.
- ⁵⁰Neubauer D, Kuhar M, Ravnik IM. *Antihistamine responsive cluster headache in a teenage girl*. *Headache* 1997;37:296-8.

Corrispondenza: Enrico Del Bene, Via Sandro Botticelli 21, 59100 Prato - Tel./Fax +39 0574 593375 - E-mail: enricodelbene@gmail.com