



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A. 2016/2017

Campus Universitario di Savona

Emicrania e cefalea muscolo tensiva: due estremi di un continuo? Revisione della letteratura.

Candidato:

Ramponi Niccolò

Relatore:

Dott. Ft. OMPT Luca Falsiroli Maistrello

SOMMARIO

1. INTRODUZIONE.....	1
1.1 Classificazione delle cefalee.....	1
1.1.1 Emicrania	1
1.1.2 Cefalea mio-tensiva.....	3
1.2 Modelli di patogenesi.....	6
1.2.1 Emicrania	6
1.2.2 Cefalea mio-tensiva.....	8
1.3 Caratteristiche di sovrapposizione tra MH e TTH.....	9
1.4 Obiettivo della tesi	11
2. METODI	12
2.1 Criteri di ricerca	12
2.2 Parole Chiave.....	12
2.3 Criteri di inclusione.....	13
2.4 Criteri di Esclusione	13
3. RISULTATI	14
4. DISCUSSIONE	29
5. CONCLUSIONE.....	35
6. BIBLIOGRAFIA.....	36

ABSTRACT

INTRODUZIONE/BACKGROUND: La cefalea mio-tensiva (TTH) e l'emicrania (MH) rappresentano due differenti tipi di cefalee primarie diffuse nella popolazione, che possono avere effetti disabilitanti. Storicamente l'*International Classification of Headache Disorders* (ICHD) classifica il TTH ed il MH come due disordini distinti, caratterizzati da differenti sintomi, con diversa fisiopatologia e trattamento. Da alcuni anni è presente l'idea che la cefalea mio-tensiva e l'emicrania rappresentino invece due punti di un continuo, in particolar modo nell'ambito clinico, dove sembra mostrino più somiglianze che differenze. La cefalea mio-tensiva e l'emicrania potrebbero infatti essere più intimamente legate di quanto suggerito dai loro criteri diagnostici.

OBIETTIVO: Scopo della revisione è quello di raccogliere e sintetizzare i dati presenti in letteratura al fine di definire un quadro aggiornato delle evidenze sul continuum tra TTH e MH.

MATERIALI E METODI: Per questo lavoro è stata effettuata una revisione della letteratura attraverso la banca dati elettronica PUBMED, mediante l'utilizzo degli *entry terms* “*migraine disorders/classification*”, “*migraine disorders/diagnosis*”, “*migraine disorders/physiopathology*” e “*tension-type headache/classification*”, “*tension-type headache/diagnosis*” e “*tension-type headache/physiopathology*”. Sono stati presi in esame articoli pubblicati fino al 12/02/2018 inclusi per pertinenza. Sono state seguite le linee guida PRISMA sulle revisioni.

RISULTATI: Nella revisione sono stati inclusi 10 articoli, che si soffermano nel cercare o spiegare la teoria del continuum tra MH e TTH, esaminando soprattutto alcuni punti quali *l'epidemiologia*, le *espressioni cliniche*, la *patofisiologia* sottostante ai due disturbi, le *componenti genetiche* di base, i *fattori scatenanti* e la *risposta ai farmaci*.

CONCLUSIONE: Si può affermare che non è possibile confermare o confutare con sicurezza l'ipotesi che i due disturbi siano due entità separate e distinte. Emerge però come gli individui con cefalea episodica sono probabilmente di più facile diagnosi e trattamento rispetto ai pazienti cronici. La conferma dell'ipotesi del continuum unidirezionale tra TTH e MH, di conseguenza, ci permetterebbe di riconoscere e trattare efficacemente il TTH episodico, prevenendo lo sviluppo in seguito del MH cronico nei pazienti deputati a sviluppare tale disturbo

1. INTRODUZIONE

Le cefalee rappresentano un disturbo molto diffuso nella popolazione, spesso con cause ed eziologia poco chiare. Il 53% degli europei adulti ha dichiarato infatti di avere sofferto di almeno un episodio di cefalea nell'ultimo anno, percentuale che sale al 61% tra le donne e si ferma al 45% tra gli uomini. La cefalea ha un notevole impatto socioeconomico in termini di assenteismo lavorativo, perdita di produttività, aumento della disabilità e restrizione della partecipazione sociale delle persone (1).

Ad oggi, la diagnosi dei vari tipi di cefalea è essenzialmente basata sulle loro caratteristiche cliniche. Proprio per questo, i criteri utilizzati nelle classificazioni a scopo diagnostico sono sostanzialmente di natura clinica, attraverso l'analisi di segni e sintomi del paziente (3) (2).

1.1 Classificazione delle cefalee

La Classificazione Internazionale delle Cefalee ICHD (*International Classification of Headache Disorders*) è una classificazione gerarchica estremamente dettagliata di tutti i disturbi legati alle cefalee, proposta e pubblicata dalla IHS *International Headache Society* (2). È considerata la classificazione ufficiale delle cefalee da parte dell'Organizzazione Mondiale della Sanità e, nel 1992, è stata inserita nella decima edizione della classificazione internazionale delle malattie (ICD-10) (4). L'ICHD fu pubblicato per la prima volta nel 1988 (3). Una seconda versione, l'ICHD-2, è stata pubblicata nel 2004. La versione più recente, ICHD-3, è stata pubblicata nel 2018 (2); in questa classificazione, emicrania (MH) e cefalea mio-tensiva (TTH), sebbene rientrino tra le cosiddette cefalee primarie, sono considerate due entità distinte. Come per tutte le cefalee contenute nella classificazione, anche per MH e TTH sono stati definiti specifici criteri diagnostici, basati su segni e sintomi riferibili ed osservabili dal paziente (2).

1.1.1 Emicrania

L'emicrania (*Migraine Headache*, MH) si presenta in due forme principali: con o senza aura. L'emicrania senza aura è una sindrome clinica caratterizzata da cefalea con caratteristiche specifiche e sintomi associati. L'emicrania con aura è invece caratterizzata principalmente da sintomi neurologici focali transitori che di solito precedono e talvolta accompagnano il mal di testa. Alcuni

pazienti sperimentano anche una fase prodromica, che si verifica ore o giorni prima del mal di testa, e/o una fase postdromica dopo la risoluzione del mal di testa. I sintomi prodromici e post-dromici includono iperattività, ipoattività, depressione, voglie di cibi particolari, sbadigli ripetuti, affaticamento e rigidità e/o dolore al collo (2). Quando un paziente soddisfa più i criteri sia in termini di tipo che di sottotipo, tutti devono essere diagnosticati e codificati (Figura 1).

1. Migraine

- 1.1 Migraine without aura
- 1.2 Migraine with aura
 - 1.2.1 Migraine with typical aura
 - 1.2.1.1 Typical aura with headache
 - 1.2.1.2 Typical aura without headache
 - 1.2.2 Migraine with brainstem aura
 - 1.2.3 Hemiplegic migraine
 - 1.2.3.1 Familial hemiplegic migraine (FHM)
 - 1.2.3.1.1 Familial hemiplegic migraine type 1 (FHM1)
 - 1.2.3.1.2 Familial hemiplegic migraine type 2 (FHM2)
 - 1.2.3.1.3 Familial hemiplegic migraine type 3 (FHM3)
 - 1.2.3.1.4 Familial hemiplegic migraine, other loci
 - 1.2.3.2 Sporadic hemiplegic migraine (SHM)
 - 1.2.4 Retinal migraine
- 1.3 Chronic migraine
- 1.4 Complications of migraine
 - 1.4.1 Status migrainosus
 - 1.4.2 Persistent aura without infarction
 - 1.4.3 Migrainous infarction
 - 1.4.4 Migraine aura-triggered seizure
- 1.5 Probable migraine
 - 1.5.1 Probable migraine without aura
 - 1.5.2 Probable migraine with aura
- 1.6 Episodic syndromes that may be associated with migraine
 - 1.6.1 Recurrent gastrointestinal disturbance
 - 1.6.1.1 Cyclical vomiting syndrome
 - 1.6.1.2 Abdominal migraine
 - 1.6.2 Benign paroxysmal vertigo
 - 1.6.3 Benign paroxysmal torticollis

Figura 1: Classificazione dei sottogruppi dell'emicrania secondo IHS

Ad esempio, un paziente che ha frequenti attacchi con aura ma anche alcuni attacchi senza aura dovrebbe essere codificato come Emicrania con aura (1.2) e Emicrania senza aura (1.1). Tuttavia, poiché i criteri diagnostici per l'emicrania cronica (1.3) comprendono attacchi di tutti i tipi e sottotipi, la codifica aggiuntiva non è necessaria per i sottotipi episodici di emicrania (2).

1.1.1.1 Caratteristiche tipiche:

- localizzazione unilaterale;
- qualità pulsante del dolore;
- intensità del dolore moderata o grave;
- aggravarsi del dolore con l'attività fisica;
- associazione con nausea e/o fotofobia e fonofobia.

1.1.1.2 Criteri Diagnostici:

- A. Almeno cinque attacchi che soddisfino i criteri B-D;
- B. Attacchi di cefalea della durata di 4-72 ore (quando non trattati o trattati senza successo);
- C. Il mal di testa ha almeno due delle seguenti quattro caratteristiche:
 1. localizzazione unilaterale;
 2. qualità pulsante;
 3. intensità del dolore moderata o severa;
 4. aggravamento dall'attività fisica (ad esempio camminare o salire le scale)
- D. Durante il mal di testa, almeno uno dei seguenti sintomi:
 1. nausea e/o vomito;
 2. fotofobia e fonofobia.
- E. Non meglio rappresentato da un'altra diagnosi della classificazione ICHD-3.

1.1.2 Cefalea mio-tensiva

La cefalea mio-tensiva (*Tension-type headache, TTH*) è il tipo di mal di testa più diffuso al mondo, in tutte le fasce d'età, con una prevalenza che va dal 30% al 78%, che varia considerando sesso, età o continente. In entrambi i sessi, il picco di prevalenza si osserva tra i 30 ei 39 anni (42,3% negli uomini e il 46,9% nelle donne) e diminuisce con l'aumentare dell'età. Sebbene vi sia una relativa scarsità di studi sulla cefalea mio-tensiva (TTH) rispetto all'emicrania, il TTH ha il maggior impatto socioeconomico di qualsiasi tipo di cefalea primaria a causa della sua alta prevalenza (5). La Cefalea mio-tensiva episodica frequente può essere associata a una disabilità considerevole ed a volte richiede un trattamento con farmaci costosi. Al contrario, episodi di mal di testa episodici di tipo

infrequente, che si verificano in quasi tutta la popolazione, di solito hanno un impatto molto limitato nell'individuo e, nella maggior parte dei casi, non richiedono alcuna attenzione da parte della professione medica.

La prima edizione della Classificazione Internazionale delle Cefalee (3) ha introdotto la sua suddivisione nei sottotipi episodica e cronica, permettendone un importante distinguo. Il carico di disabilità dovuto al TTH è infatti maggiore nella sua forma cronica (CTTH) rispetto alla forma episodica (ETTH), sebbene anche l'ETTH possa avere un impatto significativo sulla qualità della vita. Le comorbidità mediche e psichiatriche possono gravare e conferire una prognosi peggiore (5). Mentre precedentemente il TTH era considerato principalmente psicogeno, una serie di studi condotti dalla prima classificazione ICHD del 1988 ad oggi, suggeriscono fortemente che ci possa essere una base neurobiologica, perlomeno nei sottotipi con caratteristiche più severe (2).

La divisione della Cefalea mio-tensiva in due tipi, episodica (ETTH) e cronica (CTTH), introdotta nell'ICHD-I, si è dimostrata estremamente utile. Nell'ICHD-II, il tipo episodico è stato ulteriormente suddiviso in un tipo poco frequente, con episodi di cefalea meno di una volta al mese e un tipo frequente. La distinzione di cefalea mio-tensiva episodica e di tipo frequente separa quindi individui che tipicamente non richiedono una gestione medica, ed evita di classificare quasi l'intera popolazione come se avesse una significativa problematica di mal di testa.

Quando un paziente soddisfa più i criteri sia in termini di tipo che di sottotipo, tutti devono essere diagnosticati e codificati (Figura 2).

2. Tension-type headache (TTH)

2.1 Infrequent episodic tension-type headache

2.1.1 Infrequent episodic tension-type headache associated with pericranial tenderness

2.1.2 Infrequent episodic tension-type headache not associated with pericranial tenderness

2.2 Frequent episodic tension-type headache

2.2.1 Frequent episodic tension-type headache associated with pericranial tenderness

2.2.2 Frequent episodic tension-type headache not associated with pericranial tenderness

2.3 Chronic tension-type headache

2.3.1 Chronic tension-type headache associated with pericranial tenderness

2.3.2 Chronic tension-type headache not associated with pericranial tenderness

2.4 Probable tension-type headache

2.4.1 Probable infrequent episodic tension-type headache

2.4.2 Probable frequent episodic tension-type headache

2.4.3 Probable chronic tension-type headache

Figura 2: Classificazione dei sottogruppi della cefalea di tipo tensivo secondo IHS

1.1.2.1 Caratteristiche tipiche:

- localizzazione bilaterale;
- dolore a morsa;
- intensità del dolore lieve o moderato;
- dolore non aggravato dall'attività fisica;
- Non è associato con nausea ma può esserci fotofobia o fonofobia.

1.1.2.2 Criteri Diagnostici:

A. Almeno cinque attacchi con frequenza:

- < 1 giorno al mese e in media,
- < 12 giorni all'anno che soddisfano i criteri B e D;

B. Attacchi di cefalea della durata da 30 minuti a 7 giorni;

C. Il mal di testa ha almeno due delle seguenti quattro caratteristiche:

1. localizzazione bilaterale;
2. qualità pressante (a morsa);
3. intensità del dolore lieve o moderata;
4. non aggravamento dall'attività fisica;

D. Durante il mal di testa, almeno uno dei seguenti sintomi:

1. Non sono presenti nausea e/o vomito;
2. Non più di una tra fotofobia e fonofobia.

E. Non meglio rappresentato da un'altra diagnosi della classificazione ICHD-3.

1.2 Modelli di patogenesi

1.2.1 Emicrania

I numerosi sintomi associati suggeriscono che l'emicrania è più di un mal di testa. Ora è visto infatti come un complesso disturbo neurologico che colpisce più aree corticali, sottocorticali e del tronco dell'encefalo che regolano le funzioni autonomiche, affettive, cognitive e sensoriali. Come tale, è evidente che il cervello dell'emicrania differisca dal cervello non emicranico (6) e che uno sforzo per svelare la fisiopatologia dell'emicrania deve espandersi oltre la visione semplicistica che ci siano aree "generatrici di emicrania" (7).

Un attacco di emicrania può essere suddiviso in fasi sulla base della loro relazione temporale con il mal di testa: la fase premonitrice (precede il mal di testa), la fase dell'aura (precede immediatamente o accompagna il mal di testa), la fase di cefalea, e la fase postdromica (dopo la risoluzione del mal di testa). Sebbene questa descrizione di un attacco di emicrania sia pratica, le fasi di un attacco possono essere sovrapposte e variabili. Questo però permette di caratterizzare e distinguere i cambiamenti fisiologici che si verificano all'inizio di un attacco di emicrania, quelli che sono responsabili del mal di testa e quelli coinvolti nel processo di risoluzione.

Studi elettrofisiologici hanno mostrato cambiamenti nella funzione cerebrale nella fase premonitrice, in particolare nei circuiti che collegano il talamo e la corteccia. Inoltre, studi di imaging strutturale e funzionale mostrano differenze nell'attività talamo-corticale e talamica in pazienti con emicrania rispetto al gruppo di controllo sia durante, che nel periodo tra gli attacchi di emicrania (8), gli studi hanno inoltre messo in luce il ruolo del talamo come un importante mediatore dell'allodinia cutanea e l'esacerbazione del mal di testa dovuta alla sensibilità alla luce (9). Presi insieme, questi studi forniscono una forte evidenza che i cambiamenti nell'attività talamica e talamo-corticale giocano un ruolo chiave nell'elaborazione sensoriale aberrante che è una caratteristica centrale in un attacco emicranico e potrebbe rappresentare un bersaglio terapeutico per approcci farmacologici e neuromodulatori come la stimolazione magnetica transcranica (10). Diversi studi hanno utilizzato la risonanza magnetica a riposo per studiare i cambiamenti nella connessione di diverse regioni cerebrali prima e durante gli attacchi di emicrania. Questi studi hanno delle alterazioni a livello della corteccia, del talamo, dell'ipotalamo, del tronco dell'encefalo, dell'amigdala e del cervelletto, coerenti con i cambiamenti nella funzione di sovrapposizione

sensoriale e processamento dei network coinvolti nelle vie del dolore ed i network correlati all'ansia ed all'umore. Anche se le conseguenze di questi cambiamenti in questo tipo di network rimangono incerte, potrebbero essere coinvolte nella modulazione del dolore e della sensibilità sensoriale che si verifica nei pazienti con emicrania. La disfunzione cognitiva è un altro sintomo comune dell'emicrania e di disabilità associata ad attacchi di emicrania che potrebbero essere correlati a interruzioni della normale connettività funzionale cerebrale. Un modello che spieghi in modo coerente i cambiamenti nella connettività cerebrale nell'emicrania deve ancora emergere; tuttavia, questi studi sullo stato di riposo confermano che l'emicrania comporta alterazioni diffuse nella funzione cerebrale (10).

Il dolore al collo è un sintomo comune di emicrania che può iniziare nella fase prodromica e continuare nella fase postdromica, e potrebbe essere un importante contributo alla disabilità legata all'emicrania. La causa della cervicalgia in pazienti con emicrania raramente è collegabile a degli impairments strutturali del rachide cervicale, ma la forte frequenza di dolore al collo in questo tipo di pazienti potrebbe assegnare un ruolo ai nervi del rachide cervicale superiore nella trasmissione del dolore emicranico. Gli input di dolore dei nervi del rachide cervicale superiore convergono con quelli del nervo trigemino sui neuroni di secondo ordine nel tronco cerebrale e nel midollo spinale cervicale superiore. Negli individui con o senza emicrania, la stimolazione dei nervi del rachide cervicale superiore innesca cefalea, mentre la stimolazione di C1 nei pazienti con emicrania innesca dolore distribuito in zona peri-orbitale. Questo modello di riferimento potrebbe essere dovuto alla sensibilizzazione centrale del complesso trigemino-cervicale, dove convergono gli input cervicali e trigeminali (10).

L'accumulo di prove indica inoltre imputa un ruolo importante alla genetica, per l'azione del peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP) come mediatore dell'emicrania e come un importante bersaglio terapeutico. Gli studi hanno dimostrato che il CGRP viene rilasciato in circolo durante un attacco di emicrania o cefalea a grappolo e che la sua concentrazione si normalizza con la somministrazione di triptani ma non con un analgesico oppioide non specifico (11). Le concentrazioni di CGRP sono state segnalate come persistentemente elevate nei pazienti con emicrania cronica. L'infusione di CGRP innesca inoltre l'emicrania ritardata negli individui predisposti (10).

I progressi nella comprensione dell'emicrania stanno evolvendo sempre più ed il transfert diretto dei risultati dei nuovi trattamenti indirizzati nello specifico ai meccanismi dell'emicrania sta dando buoni frutti. Una migliore comprensione dei fattori genetici alla base dell'emicrania ha il potenziale di personalizzare le terapie per gli individui con background genetici diversi. La caratterizzazione della fase premonitrice di un attacco di emicrania e dei suoi meccanismi sottostanti fornisce l'opportunità di trattare un attacco di emicrania nelle sue primissime fasi e potrebbe rivelare nuovi bersagli terapeutici, come l'ipotalamo. Gli approcci di neuromodulazione potrebbero invece consentire ai medici di identificare nello specifico nuovi meccanismi di emicrania centrale e periferica, come alterazioni nei circuiti talamo-corticali o contributi delle radici del nervo cervicale all'emicrania. Il riconoscimento dei ruoli chiave dei neuropeptidi, tra cui CGRP e PACAP, e lo sviluppo di terapie mirate a questi peptidi o ai loro recettori rappresentano un nuovo approccio promettente al trattamento dell'emicrania (10).

1.2.2 Cefalea mio-tensiva

Nonostante numerosi studi clinici e neurofisiologici, la causa esatta della cefalea mio-tensiva rimane sconosciuta. Gli studi attualmente presenti in letteratura suggeriscono che la causa sia da attribuire sia a fattori muscolari che a fattori psicogeni. Sia i fattori periferici (nocicezione dal tessuto miofasciale pericranico) che quelli centrali (aumento dell'eccitabilità del SNC) possono giocare un ruolo importante nella patofisiologia del TTH (12). Numerosi studi hanno dimostrato che i tessuti miofasciali pericranici sono più tesi nei pazienti con TTH rispetto al gruppo di controllo e che la dolenzia alla palpazione manuale è associata sia all'intensità che alla frequenza del TTH (13). L'origine del dolore nel TTH è stata a lungo attribuita all'eccessiva contrazione muscolare, ischemia e infiammazione dei muscoli della testa e del collo. Tuttavia, l'elettromiografia di superficie non ha dimostrato un aumento significativo dell'attività nel TTH. L'ischemia nei tender points è stata esclusa dall'assenza di aumento del lattato interstiziale. Inoltre, non è stato possibile dimostrare l'evidenza di cambiamenti infiammatori nei tender points nei pazienti con TTH cronico (14).

È stato dimostrato che i pazienti con TTH cronico presentano inoltre una percezione del dolore qualitativamente alterata ed un'iperalgesia generalizzata (15) che mette in luce un forte legame del TTH cronico con i meccanismi di sensibilizzazione centrale (14), correlati ad una ridotta inibizione discendente da parte delle strutture sovraspinali del sistema nervoso centrale. È stato anche studiato il ruolo dei fattori ambientali e psicologici nella patofisiologia del TTH. Nonostante lo stress

e la tensione psicologica siano dei fattori scatenanti frequentemente riportati per il TTH, potrebbero essere fattori non specifici nella fisiopatologia del TTH (16).

Oltre che nell'emicrania, è presente una causa genetica anche nel TTH, come emerso da uno studio basato sulla popolazione di gemelli danesi (17). Questo studio ha suggerito che potrebbe esserci un legame genetico nei pazienti affetti da TTH poiché sono stati osservati alti tassi di concordanza in gemelli identificati come non affetti da TTH, così come quelli che soffrono di frequenti episodi di TTH. Uno studio genetico epidemiologico ha dimostrato inoltre un aumento del rischio familiare nel TTH. I parenti di primo grado risultavano infatti avere un rischio di sviluppare TTH cronico triplicato rispetto alla popolazione generale, mentre per i coniugi questo rischio non era prospettato (18). Pertanto, l'aumento del rischio familiare di TTH potrebbe essere causato da fattori sia genetici che ambientali.

In sintesi, la sensibilità al dolore nei tender points dei muscoli pericranici risulta aumentata nei pazienti con TTH e i meccanismi periferici possono giocare un ruolo nella fisiopatologia del TTH, principalmente in quello di tipo episodico. Tuttavia, l'ipotesi che la causa principale nello sviluppo del TTH sia muscolare sembra ormai superata. L'aumento della sensibilità al dolore miofasciale nel TTH potrebbe infatti essere dovuto alla sensibilizzazione dei neuroni di secondo ordine a livello del corno dorsale spinale o del nucleo del trigemino, sensibilizzazione dei neuroni sopraspinali e diminuzione dell'inibizione discendente dalle strutture sopraspinali. Sulla base di studi epidemiologici genetici, la maggior parte della popolazione può potenzialmente sviluppare il TTH se esposto a fattori ambientali sufficientemente forti (14).

1.3 Caratteristiche di sovrapposizione tra MH e TTH

Sebbene l'emicrania e la cefalea mio-tensiva siano state classificate dalla IHS come due entità separate (2), possono essere difficili da distinguere, essendo occasionalmente separate solo da sfumature clinicamente rilevabili. Sono frequenti i pazienti che non soddisfano in modo completo i criteri per il TTH o l'emicrania, rendendo difficile la diagnosi del tipo di cefalea basata su criteri clinici e su una serie di disturbi soggettivi (ad esempio, gravità del dolore) e vari gradi di altre caratteristiche associate, come fotofobia, fonofobia e allodinia cutanea. Questo compito è ulteriormente complicato se il paziente ha difficoltà a ricordare specifici dettagli come la frequenza

della cefalea, la durata, la gravità, la distribuzione (unilaterale o bilaterale) e la presenza di sintomi autonomici cranici (19).

Da decenni si dibatte infatti sul fatto che questi due disturbi siano due entità veramente distinte con le proprie patofisiologie e le storie naturali o se rappresentino gli estremi opposti di un continuum (20). Sebbene i criteri per il TTH e l'emicrania siano chiaramente diversi, si può sostenere che esiste una zona grigia tra i due, in cui le differenze diventano meno distinte. In questo consiste la definizione di un continuum: due entità che sono apparentemente distinte, ma sono differenziate da elementi che variano di un grado tale da rendere impossibile la distinzione assoluta. Il fatto che il 44% delle persone con emicrania sia stato diagnosticato erroneamente come affetto da TTH ad un certo punto della loro vita, suggerisce che l'applicazione pratica dei criteri di ICHD potrebbe essere più difficile del previsto (21). Un'altra possibilità, tuttavia, è che esista una popolazione di individui che in realtà soddisfano i criteri per il TTH, ma sviluppano progressivamente caratteristiche nuove o in peggioramento, trasformandosi essenzialmente in emicranici (20).

Sebbene comunemente associato con l'emicrania, la presenza di dolore pulsante è tutt'altro che specifica. Il 61% degli emicranici denuncia dolore non pulsante e quasi la metà (43% - 45%) dei malati di TTH descrive il loro mal di testa come pulsante. I malati di TTH hanno sperimentato il classico dolore pressorio o a morsa solo nel 51% delle volte rispetto al 21% degli emicranici. L'emicrania è comunemente ritenuta unilaterale; tuttavia, si verifica una distribuzione unilaterale solo nel 54% dei casi, con *side-locking* solo in una minoranza (21%) dei casi. L'emicrania è riportata bilaterale quasi con la stessa frequenza del TTH, che si verifica tra il 38% e il 50% delle volte. Nonostante la sua distribuzione "classica" bilaterale, il TTH risulta bilaterale solo nel 56% dei casi, con il 13% dei pazienti che lamenta cefalea a morsa unilaterale *side-locked*. Infine, il peggioramento con l'attività fisica non sembra essere specifico per l'emicrania, come è stato osservato in entrambi dal 59% al 66% degli emicranici e il 32% dei malati di TTH (19).

Per entrambi i disturbi è stata ipotizzata una causa genetica. Studi genetici epidemiologici hanno mostrato un aumento del rischio familiare nel TTH (22). In uno studio (23), rispetto alla popolazione generale, i parenti di primo grado avevano un rischio aumentato di 3,1 volte di sviluppare TTH cronico, mentre i coniugi non avevano aumentato il rischio. Pertanto, l'aumento del rischio familiare di TTH può essere causato da fattori sia genetici che ambientali. L'esistenza di una forte componente

genetica nell'emicrania è supportata da studi su base familiare (24). Questi studi dimostrano che i familiari stretti di pazienti emicranici hanno un rischio aumentato di soffrire di emicrania in futuro rispetto ai parenti degli individui del gruppo di controllo (25). È interessante notare che il rischio relativo differiva a seconda della presenza dell'aura e del grado di disabilità. I parenti di primo grado dei pazienti affetti da emicrania con aura avevano un aumento di 4 volte del rischio relativo di emicrania, mentre i parenti di pazienti con emicrania senza aura mostravano solo un aumento del rischio di 1,9 volte (24).

Numerosi interventi terapeutici proposti per l'emicrania sembrano essere utili anche nel trattamento della cefalea muscolo tensiva: aspirina, amitriptilina, FANS e il biofeedback (19). Anche il trattamento dei trigger points miofasciali sembra essere efficace nel ridurre frequenza, intensità e durata in entrambi i disturbi anche se in misure diverse (26).

1.4 Obiettivo della tesi

Lo scopo della revisione è quello di raccogliere e sintetizzare i dati presenti in letteratura al fine di definire un quadro aggiornato delle evidenze rispetto all'ipotesi che la cefalea di tipo tensivo (TTH) e l'emicrania (MH) non rappresentino due entità completamente distinte ma che possano rappresentare gli estremi di un continuum.

2. METODI

La presente revisione è stata condotta seguendo le indicazioni contenute nelle Linee Guida Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) (48).

2.1 Criteri di ricerca

La ricerca è stata svolta consultando il database *MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online)* (Ultima ricerca effettuata il 12/02/2018). Le revisioni già presenti in letteratura sono state utilizzate per poter individuare ulteriori studi da poter includere nell'analisi.

2.2 Parole Chiave

Le parole chiave considerate nella ricerca sono state:

- "**migraine disorders/classification**"
- "**migraine disorders/diagnosis**"
- "**migraine disorders/physiopathology**"
- "**tension-type headache/classification**"
- "**tension-type headache/diagnosis**"
- "**tension-type headache/physiopathology**".

Sono stati utilizzati gli operatori booleani tra gli *entry terms* come riportato dalla tabella sottostante (Tabella 1).

Tabella 1 - Operationalization of the search strategy

Number	MEDLINE (1966 to October 2017)
1	"migraine disorders/classification"[Mesh Terms]
2	"migraine disorders/diagnosis"[Mesh Terms]
3	"migraine disorders/physiopathology"[Mesh Terms]
4	"tension-type headache/classification"[Mesh Terms]
5	"tension-type headache/diagnosis"[Mesh Terms]
6	"tension-type headache/physiopathology"[Mesh Terms]
7	(#1 OR #2 OR #3) AND (#4 OR #5 OR #6)

La *query translation* ottenuta nello specifico specifico è:

("migraine disorders/classification"[Mesh Terms] OR "migraine disorders/diagnosis"[Mesh Terms]
OR "migraine disorders/physiopathology"[Mesh Terms]) AND ("tension-type
headache/classification"[Mesh Terms] OR "tension-type headache/diagnosis"[Mesh Terms] OR
"tension-type headache/physiopathology"[Mesh Terms])

2.3 Criteri di inclusione

I limiti applicati nell'inclusione degli studi sono la lingua inglese e italiana e la pubblicazione su riviste indicizzate. Non sono invece stati posti limiti per la tipologia di studio considerata e l'anno di pubblicazione. Si sono considerati solamente quegli articoli dotati di abstract e reperibili in formato *full text* tramite il database utilizzato.

Gli articoli dovevano riguardare la differenza nella classificazione, nella diagnosi e nella fisiopatologia di Emicrania (MH) e Cefalea mio-tensiva (TTH).

2.4 Criteri di Esclusione

Sono stati esclusi dall'analisi tutti gli studi che non rientravano nei criteri di inclusione. Sono stati esclusi gli studi riguardanti le popolazioni di bambini ed adolescenti.

3. RISULTATI

La ricerca sulla banca dati *Medline* ha prodotto inizialmente 426 risultati, un record è stato inoltre inserito successivamente dalla lettura dei *full text* degli articoli.

Sono stati quindi sottoposti allo screening iniziale 427 record ed in base alla lettura di titolo e abstract sono stati esclusi 408 articoli, non coerenti con i criteri di inclusione.

Dei rimanenti 19 articoli è stato letto il full-text per valutarne l'eleggibilità e ne sono stati esclusi 9 secondo le motivazioni riportate nella tabella in appendice. In totale ne restano 10 (27) (28) (29) (30) (31) (32) (33) (34) (35) (36), vedi Fig. 3 flow chart.

Flow chart del processo di selezione degli studi

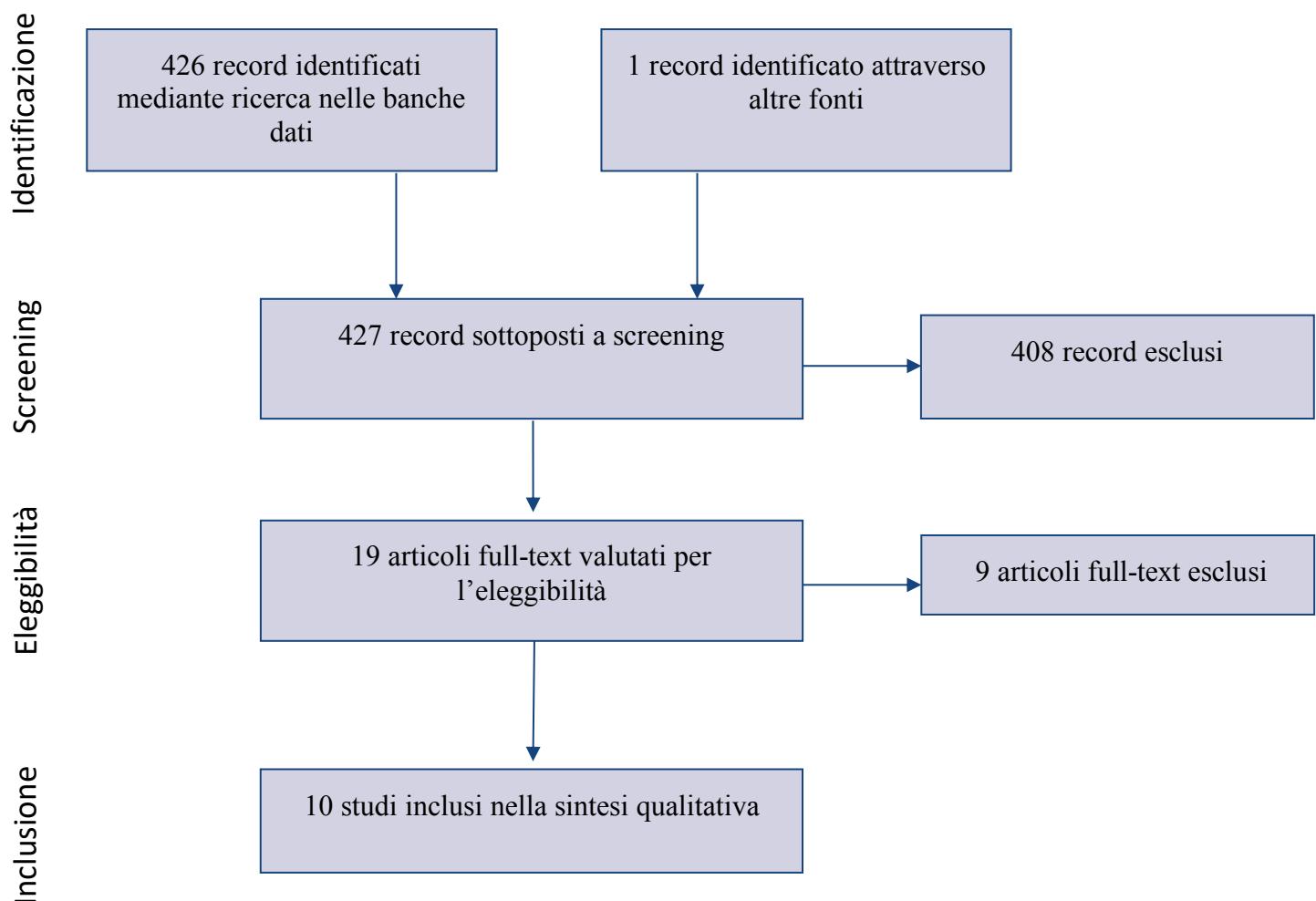


Figura 3. PRISMA Statement 2009. Diagramma di flusso

3.1 Caratteristiche degli studi inclusi

Tabella 2: Studi inclusi nella revisione

Anno	Autore	Tipo di studio/Rivista	Conclusioni
2015	Dana P. Turner, Smitherman TA, Black AK et al (30).	Journal Article Pain	Sostengono l'ipotesi del continuum, in particolare quando la frequenza del mal di testa è superiore a 9 giorni al mese.
2015	Farrar JT (31).	Journal Article Pain	Sostengono che la scoperta di un continuum di sintomi è probabile che sia dovuta alla mancanza di specificità nei dati.
2010	Blumenfeld A, Schim J, Brower J (27).	Journal Article Curr Pain Headache Rep	Sostiene che la cronicizzazione porta ad una diminuzione dei sintomi associati all'emicrania, tali da assomigliare più a cefalea mio-tensiva.
2008	Vargas BB (36).	Review Curr Pain Headache Rep	Sostiene che il TTH e il MH potrebbero essere più intimamente correlati rispetto a quanto suggerito dai criteri diagnostici IHS.
2007	Cady RK (29).	Review Headache	Sostiene la presenza di un singolo meccanismo patofisiologico sottostante TTH e MH.
2005	Karli N, Zarifoglu M, Calisir N et al (32).	Journal Article Cephalalgia	Sostiene che fattori scatenanti simili possono innescare meccanismi simili in tutti i tipi di mal di testa.
2003	Bussone G (28).	Journal Article Neurol Sci	Sostiene che i due disturbi abbiano basi diverse, ma dovute entrambe a disfunzioni centrali, compatibili con la teoria del continuum.
2001	Spierings EL, Ranke AH, Honkoop PC (37).	Journal Article Headache	Sostiene che ci sono fattori precipitanti e aggravanti che differenziano l'emicrania da cefalea mio-tensiva ma non viceversa.
1997	Schade AJ (35).	Journal Article Headache	Sostiene che la cefalea mio-tensiva e l'emicrania siano gli estremi di un continuum di gravità.
1996	Rasmussen BK (38).	Journal Article Cephalalgia	Sostiene che la teoria del continuum sia un artefatto, poiché sono due entità distinte.

3.2 Sintesi degli studi

Are migraine and tension-type headache diagnostic types or points on a severity continuum? An exploration of the latent taxometric structure of headache. Dana P. Turner et al (30).

È il primo studio che cerca di classificare le cefalee attraverso l'analisi tassonomica. Alcuni criteri ICHD (numero di attacchi vitali vissuti, la durata degli attacchi e il non poter attribuire la cefalea a nessun altro disturbo) non sono stati utilizzati nell'analisi perché non offrono una forte discriminazione tra emicrania e TTH, mentre ai restanti sintomi sono associati dei codici: "0" per assenza e "1" per la presenza. Riguardo l'intensità di nausea e/o vomito i codici sono "0", "1" o "2" mentre l'intensità del dolore viene codificata su una scala da 0 a 10. I sintomi dell'aura sebbene non siano necessari per una diagnosi di emicrania sono stati codificati come presenti o assenti. La frequenza degli attacchi non è stata utilizzata come indicatore poiché sia MH che TTH hanno sottofasi episodiche e croniche.

Sono stati analizzati 3324 individui in 3 modi. È stata fatta un'analisi del campione in un blocco unico, un'altra suddividendoli in pazienti con emicrania episodica (<15gg/mese) e cronica (>15gg /mese) ed un'ultima suddividendoli in base alla frequenza inferiore ai 3 giorni al mese per il primo gruppo, da 4 a 8 giorni per il secondo e superiori a 9 giorni al mese per il terzo gruppo.

È stata effettuata un'analisi che permetta di poter valutare se all'interno dei gruppi ci fosse una differenza categorica tra le due patologie o una continuità, come rappresentato nella Fig 4.

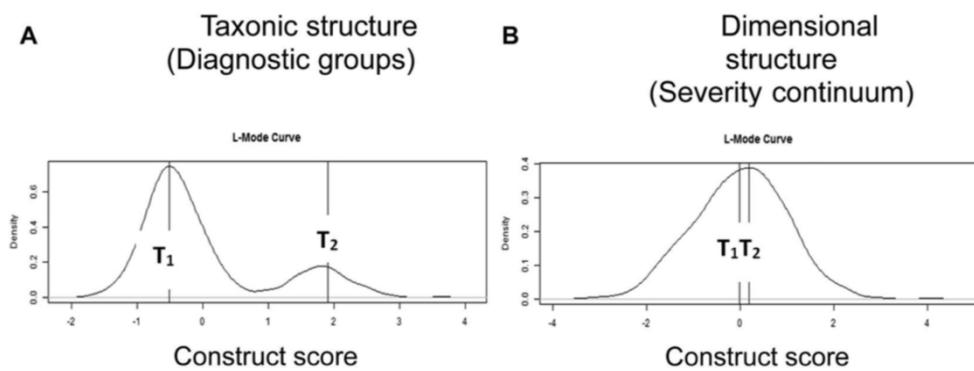


Figura 4: differenza nell'analisi tassonomica tra le due patologie separate per tipo nell'immagine A e l'ipotesi del continuum nell'immagine B (30).

L'analisi emersa in Fig. 5 suggerisce che, presi come un blocco unico, gli individui differivano nel grado dei sintomi ma non nel tipo (cioè un continuum in base alla gravità piuttosto che essere di tipi diversi). Suddividendo il campione tra episodici (< 15 giorni/mese) e cronici (> 15 giorni/mese) si possono osservare delle sottili differenze nelle due distribuzioni, sebbene l'interpretazione di queste differenze rimanga complicata.

Suddividendo a sua volta il campione nei successivi 3 sottogruppi sembra emergere come con l'aumentare della frequenza del mal di testa, la distinzione (cioè la separazione dei sintomi) tra emicrania e TTH sembra diminuire, portando a considerare il modello del continuum, mentre a basse frequenze (0-3 gg /mese) probabilmente è meglio rappresentata una differenza per tipo.

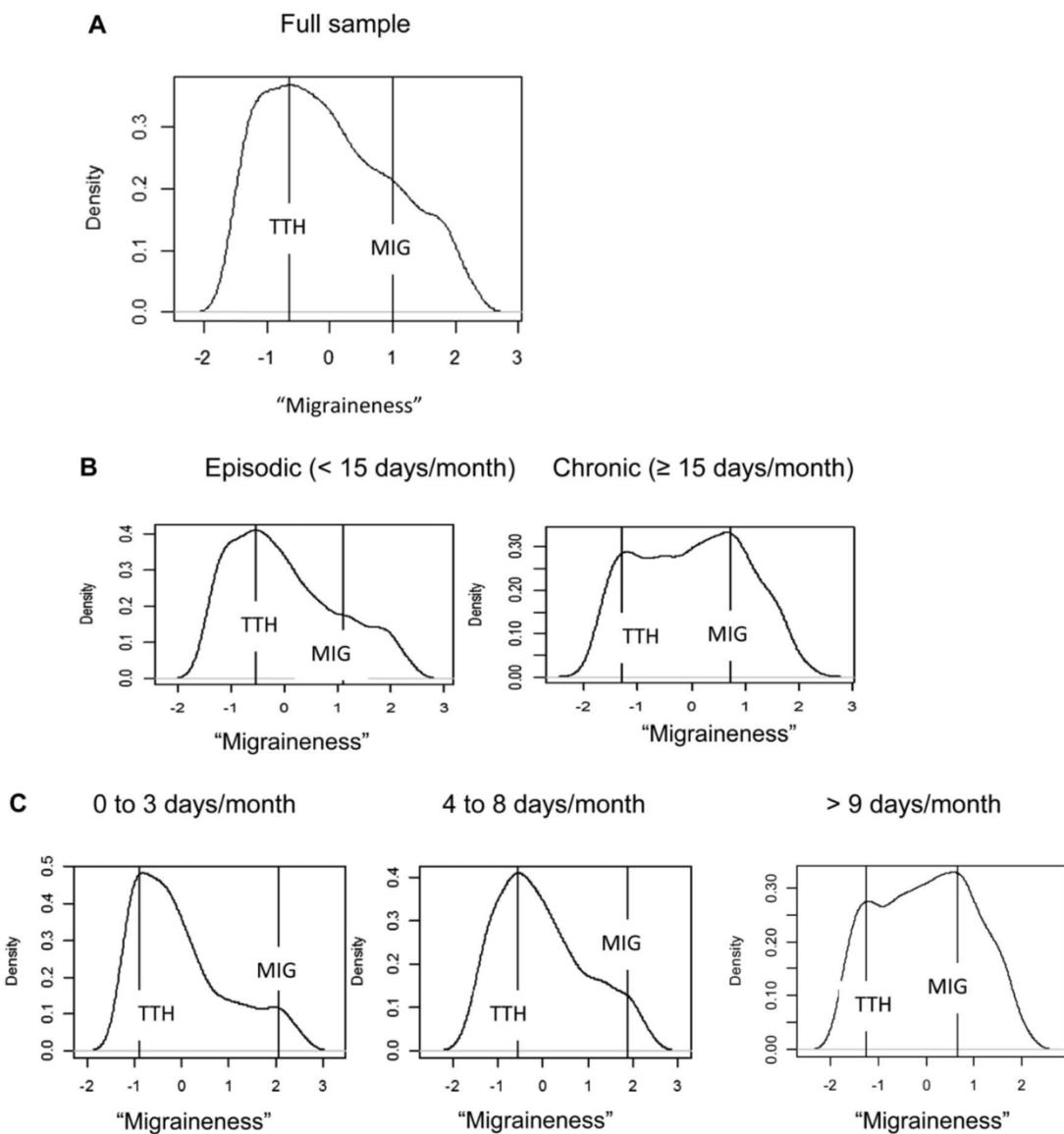


Figura 5: Analisi tassonomica nei gruppi utilizzati (30).

I risultati complessivi confutano la rappresentazione di MH e TTH come entità distinte, differenti per tipo piuttosto che per grado e sostengono invece l'ipotesi del continuum, ossia entità distinte agli estremi ma con gradi intermedi differenti, in particolare quando la frequenza del mal di testa è superiore a 9 giorni al mese.

Problem with defining headache etiology using patient symptomatology. Farrar JT (31).

Questo articolo prende in considerazione il precedente studio di Dana P. Turner (30), che ha analizzato 3449 individui con mal di testa attraverso un'analisi tassonomica. Dana P. Turner e collaboratori suggeriscono che una classificazione a categorie potrebbe non essere appropriata per tutte le classi di età e tutti i tipi di mal di testa. Concludono che, basandosi esclusivamente su sintomi e gravità, non è possibile distinguere chiaramente i tipi di cefalea negli specifici sottogruppi delle classificazioni presenti visto che molti pazienti con mal di testa non si adattano perfettamente a uno o ad un'altra delle classificazioni create finora.

Tuttavia, spiega Farrar, la loro conclusione secondo cui tale analisi dimostra che il mal di testa è rappresentato da solamente un singolo processo fisiopatologico di base, almeno in certi sottogruppi di età e cronicità, sembrerebbe oltrepassare ciò che può emergere dai loro dati e dall'analisi che presentano.

L'autore conclude che la scoperta di un continuum di sintomi tra emicrania e cefalea mio-tensiva (TTH) non è sorprendente, ed è probabile che sia dovuta alla mancanza di specificità nei dati. Ciò che certamente sembra vero è che la mancanza di categorizzazione dei sintomi implica che da una prospettiva clinica, i medici dovrebbero essere onesti nel rendersi conto che non possono essere esatti nelle diagnosi di mal di testa.

Chronic migraine and chronic tension-type headache: different aspects of the chronic daily headache spectrum. Clinical and pathogenetic considerations. Bussone G. (39).

Bussone parla dei CDH (Chronic Daily Headache) come un gruppo eterogeneo di cefalee primarie e secondarie caratterizzate da un'alta frequenza di attacchi e marcata disabilità. Le principali forme di CDH primario sono CTTH (Chronic Tension-Type Headache) e CM (Chronic Migraine). Sebbene le basi patofisiologiche di queste due principali forme di CDH possano differire, dice Bussone, possono essere entrambe dovute a una disfunzione della modulazione delle vie di controllo del dolore centrale. Il CTTH sembra essere associato alla sensibilizzazione dei neuroni nel nucleo del trigemino, mentre la CM sembra essere associata ad alterata omeostasi del ferro nel grigio periacquedottale.

Queste considerazioni cliniche e patogenetiche sono compatibili con l'ipotesi di un continuum tra queste due forme di mal di testa. Queste due forme potrebbero essere presenti sia nello stesso paziente sia con vari fattori (ambiente, stile di vita e storia farmacologica) che influenzano gli aspetti clinici. In ogni caso queste considerazioni hanno importanti conseguenze terapeutiche: un buon

clinico deve evitare la trasformazione da un mal di testa episodico (di solito rispondente alla terapia corretta) a una forma cronica che è sempre difficile da trattare.

Comparison of pre-headache phases and trigger factors of migraine and episodic tension-type headache: do they share similar clinical pathophysiology? Karli N et al. (32) .

Secondo Karli, i fattori trigger, i segni e sintomi delle fasi prodromiche di cefalea mio-tensiva episodica (ETTH) e l'aura tipica con cefalea non emicranica (TANMH), emicrania con (MA) e senza aura (MwA) possono mostrare caratteristiche simili.

In questo studio, Karli e collaboratori hanno indagato le fasi prodromiche ed i fattori scatenanti di ETTH, MA, MwA e TANMH. L'obiettivo era quello di ottenere una migliore comprensione in termini di fisiopatologia clinica di questi diversi tipi di mal di testa. Sono stati reclutati pazienti afferenti ad una clinica di cefalee. I pazienti che hanno ricevuto una diagnosi di ETTH, MA, MwA e TANMH secondo la classificazione ICHD-2 sono stati inclusi in questo studio. È stato fornito un questionario comprensivo di segni e sintomi della fase prodromica e dell'aura, con i fattori scatenanti. I pazienti poi hanno avuto un colloquio con un neurologo. Sono stati inclusi in questo studio un totale di 96 pazienti, di cui 31 ETTH, nove TANMH, 23 MA e 33 pazienti MwA.

L'analisi di 18 fattori scatenanti ha mostrato che solo cinque fattori scatenanti erano significativamente differenti tra i gruppi (Figura 6). La fame e l'odore erano significativamente più comuni nei pazienti MA, MwA e TANMH. L'analisi dei fattori scatenanti ha inoltre rivelato che solo due fattori scatenanti su sette (dieta e movimenti della testa e del collo) differivano significativamente tra i tipi di cefalea. La fame e l'odore erano fattori scatenanti significativamente più comuni nei gruppi MA, MwA e TANMH rispetto al gruppo ETTH. Nessuno dei due fattori scatenanti differiva significativamente tra MA, MwA e TANMH. Gli alimenti hanno inoltre avuto un ruolo maggiore nel far precipitare la MA. Come fattore scatenante, l'insonnia ha mostrato le stesse caratteristiche degli alimenti. I movimenti della testa e del collo erano importanti fattori scatenanti dell'ETTH e differivano significativamente da altri gruppi.

Trigger factors	Subgroups	ETTH (n)	MA (n)	MwA (n)	TANMH (n)	P-value
Diet*		14 (45.1)	18 (78.3)	25 (75.8)	5 (55.5)	0.028
	Hunger*	12 (38.7)	17 (73.9)	24 (72.7)	4 (44.4)	0.013
	Alcohol	2 (6.5)	0	2 (6.1)	0	
	Foods*	2 (6.5)	10 (43.5)	9 (27.3)	1 (11.1)	0.01
Chronobiological factors		23 (74.1)	21 (91.3)	30 (90.9)	7 (77.7)	
	Oversleep	4 (12.9)	4 (17.4)	10 (30.3)	1 (11.1)	
	Sleeplessness*	8 (25.8)	15 (65.2)	15 (45.5)	4 (44.4)	0.038
Hormonal factors	Sleep pattern change	16 (51.6)	11 (47.8)	14 (42.4)	2 (22.2)	
		11 (35.4)	15 (65.2)	20 (60.6)	5 (55.5)	
	Menstruation	10 (32.3)	13 (56.5)	20 (60.6)	5 (55.5)	
	Menopause	1 (3.2)	2 (8.7)	1 (3)	0	
	Pregnancy	1 (2,3)	0	0	0	
Enviromental factors	Oral contraceptives	0	1 (4.3)	0	0	
		16 (51.6)	17 (73.9)	21 (63.6)	4 (44.4)	
	Bright light	1 (3.2)	9 (39.1)	6 (18.2)	0	
	Odours*	0	7 (30.4)	9 (27.3)	2 (22.2)	0.02
	Altitude	5 (16.1)	4 (17.4)	3 (9.1)	0	
Head and neck movements*	Weather change	11 (35.5)	12 (52.2)	15 (45.5)	2 (22.2)	
		15 (48.4)	2 (8.7)	3 (9.1)	0	0.000
Physical activity		6 (19.3)	9 (39.1)	4 (12.1)	2 (22.2)	
	Exercise	5 (16.1)	7 (30.4)	4 (12.1)	2 (22.2)	
	Sexual intercourse	3 (9.7)	4 (17.4)	0	0	
Stress-anxiety		30 (96.8)	18 (78.3)	27 (81.8)	4 (44.4)	

Figura 6 - Fattori trigger inclusi nello studio con i risultati (32).

Solo cinque dei 18 fattori scatenanti differivano significativamente tra i gruppi di cefalea, gli altri 11 erano simili in tutti i gruppi. Anche le mestruazioni, che sono note come fattore scatenante specifico per l'emicrania, sembravano essere un importante fattore scatenante per ETTH e TANMH. Quasi un terzo dell'ETTH e più della metà dei pazienti con TANMH hanno riferito che le mestruazioni erano un fattore scatenante.

Nella fase prodromica solo un gruppo su tre differiva in modo significativo tra i tipi di cefalea. I pazienti con emicrania e TANMH riferivano segni e sintomi più generali. L'analisi dei segni e sintomi dell'aura ha mostrato che solo due fattori su sei erano significativamente più frequenti nei pazienti con MA e TANMH. I sintomi dell'aura visiva erano più frequenti nei gruppi MA e TANMH, dove le aure sensoriali venivano segnalate come le più frequenti nel gruppo MA.

I risultati hanno mostrato che diversi tipi di mal di testa condividono i segni e i sintomi comuni della fase prodromica e dell'aura, nonché gli stessi fattori scatenanti. Lo studio suggerisce che fattori scatenanti simili possono innescare meccanismi simili e possono causare segni e sintomi di *pre-headache* comuni in tutti i tipi di mal di testa.

Precipitating and Aggravating Factors of Migraine Versus Tension-type Headache. Spierings EL. et al. (37).

Lo studio è stato condotto per determinare se ci sono fattori aggravanti e precipitanti che differenziano l'emicrania dalla cefalea mio-tensiva. Sono stati intervistati 38 pazienti con emicrania e 17 pazienti con cefalea di tipo tensivo (diagnosticata utilizzando i criteri della *International Headache Society*) per telefono, utilizzando un questionario. Il questionario ha indagato i seguenti fattori precipitanti e aggravanti della cefalea: attività fisica, le flessioni del tronco, stress/tensione, tosse/starnuti, affaticamento, lettura, guida, mancanza di sonno, cibi/ bevande specifici, alcool, mangiare fuori pasto, fumo, odore, luce, rumore, ciclo mestruale ed il tempo (Figura 7).

Factor	Migraine Group (n=38)	Tension-type Headache Group (n=17)
Physical activity	42	35
Straining	42	24
Bending over	18	12
Stress/tension	84	82
Coughing/sneezing	7	24
Fatigue	79	65
Reading	18	18
Driving	29	12
Lack of sleep	74	71
Specific foods/drinks	58	35
Alcohol	42	29
Not eating on time	82	76
Smoke*	61	29
Smell*	61	24
Light*	50	18
Noise	53	29
Menstruation†	57	38
Weather*	71	35

Figura 7 - Fattori precipitanti e risultati (37).

I fattori precipitanti più comuni riconosciuti in entrambi i gruppi, che sono stati riconosciuti da più del 60% dei pazienti erano lo stress/la tensione, il mangiare fuori pasto, l'affaticamento e la mancanza di sonno, che erano comuni a emicrania e cefalea di tipo tensivo. Il tempo, l'odore, il fumo e la luce, invece, erano i fattori scatenanti che differenziavano l'emicrania dal mal di testa di tipo tensivo. Tuttavia, è importante ricordare che l'aggravamento del mal di testa da attività fisica, luce e rumore sono caratteristiche utilizzate nello studio per distinguere l'emicrania dalla cefalea mio-tensiva, come dettato dalla classificazione del mal di testa di IHS. Escludendo quei fattori che fanno parte della diagnosi di emicrania della *International Headache Society*, i fattori aggravanti trovati erano quindi la tensione, il piegarsi in avanti e gli odori. Non sono invece stati trovati fattori precipitanti o aggravanti che differenzino la cefalea di tipo tensivo dall'emicrania.

Pure Tension-type Headache Versus Tension-type Headache in the Migraineur. *Blumenfeld A. et al* (27).

Blumenfeld e collaboratori spiegano che alcune delle caratteristiche cliniche di MH e TTH possono sovrapporsi, e in aggiunta, le stesse condizioni di comorbilità possono verificarsi in entrambi i tipi di mal di testa. La distinzione tra questi tipi di mal di testa, inoltre, può essere difficile a causa di condizioni come la presenza di disturbi dell'articolazione temporo-mandibolare e dolore, che possono essere presenti in entrambi i tipi di cefalea, e quindi portare a caratteristiche simili in entrambe le condizioni.

Aggiunge che studi epidemiologici hanno dimostrato che i sintomi dell'ATM sono più comuni nei pazienti con emicrania e TTH rispetto ai soggetti senza mal di testa. Questa associazione è particolarmente comune nei pazienti con emicrania. L'aumento delle problematiche dell'ATM nei pazienti con emicrania può essere dovuto ad un aumento dell'attivazione dei muscoli masticatori, in particolare dei muscoli temporali e masseteri da un eccesso di attività delle vie motorie trigeminali.

Un'altra questione considerata in questo studio sono i disturbi dell'umore che si manifestano frequentemente sia nell'emicrania che nel TTH. Gli studi hanno dimostrato la prevalenza di ansia e depressione in oltre il 90% degli individui con cefalea cronica quotidiana. La frequenza di tali disturbi si correla con la frequenza complessiva del mal di testa, essendo molto meno frequenti nell'emicrania episodica o nel TTH episodico. L'alta correlazione tra i disturbi del dolore cronico e i disturbi dell'umore può essere attribuita ad una precisa causalità (percepire dolore per lungo tempo provoca depressione e ansia, o viceversa, i disturbi dell'umore possono avere espressione somatica causando dolore), oppure, può esserci un'associazione bidirezionale correlata alla fisiopatologia sottostante condivisa, forse in parte a causa della disregolazione dei meccanismi serotoninergici e noradrenergici.

Nei pazienti con emicrania che è diventata cronica, le caratteristiche fenotipiche del TTH sembrano essere comuni, anche se alcuni giorni di emicrania possono avere caratteristiche puramente emicraniche e possono rispondere ai triptani. La maggior parte dei giorni di mal di testa, invece, il dolore è meno intenso senza i sintomi classici associati all'emicrania.

Nei pazienti con emicrania, l'uso eccessivo di farmaci può portare a una diminuzione delle caratteristiche pure dell'emicrania e allo sviluppo di mal di testa che assomiglia più da vicino al TTH. Nei pazienti con cronicizzazione dell'emicrania, infatti, vi è una riduzione delle tipiche caratteristiche

associate all'emicrania e comparsa di più caratteristiche solite del TTH, che in passato hanno portato a diagnosi di "disturbo da cefalea mista".

Una probabile spiegazione per queste osservazioni è che gli attacchi di emicrania e TTH sono correlati fisiopatologicamente negli emicranici. Questa spiegazione è coerente con l'ipotesi che tra chi soffre di emicrania, la cefalea mio-tensiva e l'emicrania siano parte di un continuum.

Tension-Type Headache and Migraine: Two Points on a Continuum? Vargas BB (36)

Per Vargas la questione che la cefalea mio-tensiva (TTH) e l'emicrania rappresentino due punti su un continuum è dibattuta per decenni. Gli scettici del modello del continuum supportano la loro visione osservando che le caratteristiche di questi due mal di testa e la demografia degli individui che ne soffrono sono innegabilmente distinte. Nel contesto clinico, tuttavia, questi disturbi mostrano più somiglianze che differenze.

Vargas dice che sebbene i criteri per il TTH e il MH siano chiaramente diversi, si può sostenere che esiste una zona grigia tra i due in cui le differenze diventano meno distinte. In questo consiste la definizione di un continuum: due entità che sono apparentemente distinte, ma sono differenziate da elementi che variano di un grado tale da rendere impossibile la distinzione assoluta. Il fatto che il 44% delle persone con emicrania sia stato diagnosticato erroneamente come affetto da TTH ad un certo punto della loro vita suggerisce che l'applicazione pratica dei criteri di ICHD potrebbe essere più difficile del previsto. Un'altra possibilità, tuttavia, è che esiste una popolazione di individui che in realtà soddisfano i criteri per il TTH, ma sviluppano progressivamente caratteristiche nuove o in peggioramento, trasformandosi essenzialmente in emicranici.

Le caratteristiche che definiscono l'emicrania e il TTH sono state spesso descritte in letteratura nel tentativo di differenziare i due disturbi. Tra queste caratteristiche, ci sono diverse differenze comunemente accettate (che si riflettono nei loro rispettivi criteri ICHD). Questi includono la natura "senza caratteristiche" del TTH rispetto alle numerose caratteristiche associate all'emicrania, l'associazione familiare e la presenza di marcatori genetici noti nell'emicrania (che sono ancora assenti nel TTH), e la risposta dell'emicrania ai triptani che si verifica nel TTH.

Per Vargas non è proprio così, visto che nella pratica clinica, è comune incontrare pazienti che presentano caratteristiche di mal di testa più comunemente associate all'emicrania. I criteri ICHD per il TTH consentono infatti la presenza di alcune caratteristiche associate sia alla fotofobia che alla

fonofobia. La presenza di dolore pulsante, inoltre, è tutt'altro che specifica. Il 61% degli emicranici denuncia dolore non pulsante e quasi la metà (43% - 45%) dei malati di TTH descrive il loro mal di testa come pulsante. Anche la mancanza di componente generica è stata smentita da uno studio danese, supportando una componente genetica del TTH. Questo studio ha suggerito che potrebbe esserci un legame genetico nei pazienti affetti da TTH.

La maggiore reattività ai triptani per gli attacchi acuti negli emicranici rispetto ai pazienti affetti da TTH è stata anche utilizzata, inoltre, per sostenere la mancanza di una relazione tra i due disturbi. Sebbene esistano alcune prove per l'uso di triptani per gli attacchi acuti nel TTH, uno studio ha analizzato il TTH con comorbidità emicrania ed un altro studio, invece, non ha indagato se i pazienti affetti da TTH triptani-reattivi presentassero anche una comorbidità emicranica. Quest'ultimo studio non aveva mostrato nessun effetto ed è stato utilizzato per confermare che il TTH e l'emicrania sono distinti non solo fenotipicamente ma fisiologicamente, quindi confutando il modello continuo. Sfortunatamente, questa logica è difettosa in quanto supporta solo una differenza tra i due estremi, non una differenza all'interno della zona grigia intermedia in cui i due si sovrappongono. Ancora una volta, facendo riferimento alla definizione di continuum, i due estremi sono chiaramente diversi nelle caratteristiche, ma è ciò che sta in mezzo che si differenzia solo per grado e non per tipo. Indipendentemente da ciò, conclude Vargas, non sono stati eseguiti studi clinici controllati e adeguati sull'efficacia dei triptani nel TTH episodico.

Esiste anche una chiara differenza epidemiologica tra TTH ed emicrania poiché la prevalenza annuale di TTH è del 74% rispetto al 12% per l'emicrania. Inoltre, vi è una differenza significativa nella distribuzione sessuale di TTH ed emicrania poiché la prevalenza annuale di emicrania tra uomini e donne è del 5,6% e del 17,1%, rispettivamente, rispetto al 63% e all'86% del TTH. Si afferma che queste osservazioni supportano la visione secondo cui i due disturbi sono distinti e rappresentano solo una "relazione" non causale. Vargas spiega il tutto dicendo che è evidente che il TTH nell'emicrania non imita completamente il TTH nel non emicranico e che potrebbe probabilmente suggerire un cambiamento fenotipico che si verifica quando si avvicina la soglia per lo sviluppo dell'emicrania. Potrebbe essere infatti che i due disordini si trovino in un continuum unidirezionale, tale che il peggioramento delle caratteristiche del TTH si confonde in probabile TTH, quindi probabile emicrania e infine in emicrania.

The Convergence Hypothesis. Cady RK. (29)

Cady, nello spiegare la *Convergence Hypothesis*, propone un modello di evoluzione dell'emicrania studiato da Blau, attraverso fasi distinte di prodromo, aura, mal di testa, risoluzione e post-malattia. Dalle sue osservazioni cliniche, presuppone che i processi fisiopatologici dell'emicrania sottostiano al TTH ed al probabile MH, e se non raggiungono le caratteristiche di dolore severo e sintomi associati tipici del MH, portino appunto ad una diagnosi di TTH episodico o probabile MH.

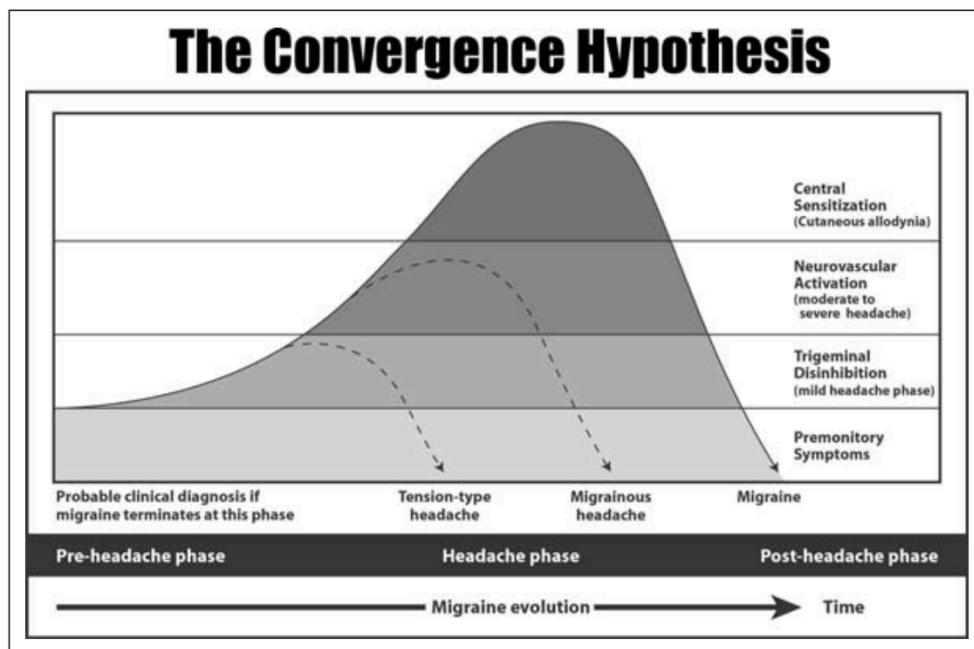


Figura 8: The convergence hypothesis (29).

La chiave per comprendere l'Ipotesi della Convergenza è l'osservazione clinica che non tutti gli attacchi di emicrania si evolvono in un attacco completamente sviluppato. Sia attraverso il trattamento che attraverso la regressione spontanea, certi mal di testa non evolvono attraverso tutte le fasi descritte sopra. Non tutte le fasi prodromiche si evolvono in emicrania completamente sviluppata. Le aure non sono sempre seguite da mal di testa. L'emicrania che non soddisfa i criteri IHS è classificata come probabile emicrania. E l'intensità e la gravità degli attacchi di emicrania variano notevolmente nell'intensità del dolore, nella disabilità e nei sintomi anche nello stesso individuo.

I criteri IHS rivisti consideravano l'emicrania cronica da diagnosticare come attacchi frequenti di emicrania episodica. La revisione critica di questa proposta, tuttavia, rivela il contrario. Il segno distintivo dell'emicrania episodica è che gli attacchi sono auto-limitati, ben definiti clinicamente,

alleviati dal sonno e che i pazienti tornano ad uno stato di normalità tra gli attacchi. Nell'emicrania cronica, questa natura episodica dell'emicrania è persa. I mal di testa sono spesso mal definiti, non alleviati dal sonno e spesso associati a sintomi e malattie molto disturbanti come depressione o ansia. Chiaramente, i mal di testa associati all'emicrania cronica sono molto più complessi di quelli osservati con l'emicrania episodica e generalmente spaziano dalle caratteristiche emicraniche dell'IHS alle caratteristiche della cefalea di tipo tensivo secondo l'IHS. La spiegazione offerta dalla *Convergence Hypothesis* considera le differenti manifestazioni della cefalea clinica come derivanti da una patofisiologia comune piuttosto che da disordini indipendenti che semplicemente accadono per coesistere ed evolvere insieme in condizioni croniche.

Quantitative Assessment of the Tension-Type Headache and Migraine Severity Continuum. Schade AJ. (35)

Lo scopo di questo studio è di sviluppare un *Auckland Migraine and Headache Inventory* (AMHI) dal quale derivare un Indice di emicrania e cefalea (*Migraine and headache index*, MHI) ed il numero di fattori precipitanti (*number of precipitants*, NOP). Il NOP verrà utilizzato come misura alternativa rispetto al AMHI.

È stato fornito un questionario a 180 studenti volontari, escludendo chi riportava sintomi che non corrispondevano ai criteri IHS per MH o TTH. Sono così rimasti 84 partecipanti (35 con MH e 48 con TTH), di cui 64 donne e 20 uomini.

Il questionario era improntato su 34 sintomi complessivi per TTH e MH e 40 fattori precipitanti. I partecipanti dovevano indicare i sintomi di cui soffrivano ed escludere i sintomi con una causa specifica, come l'alcool o l'influenza. Il questionario includeva delle scale su intensità dei sintomi, effetto sulle attività di vita quotidiana ed effetto sull'umore. I sintomi comprendevano lo stress, l'ansia, il bagliore, la luce molto luminosa, il rumore, la luce intermittente, il sonno irregolare, l'attività fisica, la depressione, il lavoro straordinario, il fumo, le mestruazioni, gli odori, i cambiamenti di umore, i pasti irregolari, l'umidità, la temperatura, l'alcool, il cioccolato, la pressione atmosferica, il thè/caffè, la pressione sulla testa, i gelati, i contraccettivi orali, il formaggio, il cibo cinese, sdraiarsi, il bagno freddo, la gravidanza, il sonno, i massaggi, il bagno caldo, gli impacchi freddi e gli agrumi.

L'MHI è proposto come misura quantitativa della severità del THM (TTH e MH). I dati suggeriscono che i sintomi inclusi nel MHI sono omogenei e, quindi, che questi sintomi sono associati allo stesso disturbo. Questo supporta l'ipotesi che il mal di testa e l'emicrania di tipo tensivo siano gli estremi di un continuum. L'MHI ha mostrato inoltre affidabilità nel tempo e, pertanto, sembra essere adatto per la valutazione ripetuta degli effetti del trattamento nelle applicazioni cliniche e di ricerca.

Migraine and Tension-Type Headache Are Separate Disorders. *Rasmussen BK* (33).

Secondo Rasmussen la frequente coesistenza di emicrania e cefalea mio-tensiva all'interno dello stesso individuo è problematica negli studi clinici e epidemiologici di questi disturbi. Questo, combinato con varie inadeguatezze metodologiche in studi precedenti, può essere la ragione che spiega l'ipotesi che emicrania e cefalea di tipo tensivo rappresentino punti diversi su un continuum di varia gravità, vale a dire la cosiddetta teoria della continuità del continuum. L'origine di questo continuum sarebbe la cefalea di tipo tensivo che, con crescente gravità, si trasforma in emicrania senza aura e infine in emicrania con aura. L'emicrania e la cefalea di tipo tensivo sono entrambi disturbi cefalgici che presentano caratteristiche comuni ma anche importanti differenze. Diversi aspetti dei disordini sono ancora sconosciuti. Gli studi che hanno utilizzato approcci epidemiologici, nosografici, statistici e fisiopatologici hanno cercato di chiarire la teoria del continuum rispetto alla nozione di entità cliniche separate.

I dati epidemiologici contraddicono il modello del continuum sulla base della gravità in diversi modi. I soggetti che soffrono di emicrania con aura hanno spesso mal di testa meno grave e di durata maggiore rispetto ai soggetti con emicrania senza aura. Questo risultato elimina definitivamente l'idea che l'emicrania con aura rappresenti il tipo di emicrania più grave. Ciò che rimane del modello del continuum è quindi una possibile relazione tra cefalea di tipo tensivo ed emicrania.

Infine, spiega Rasmussen, l'esistenza di due malattie separate è confermata anche dalla diversa distribuzione dell'emicrania e della cefalea di tipo tensivo. Il rapporto maschi/femmine nell'emicrania è 1 a 3 e nella cefalea di tipo tensivo 4 a 5. Le differenze nel sesso possono riflettere un'influenza degli ormoni femminili. Anche l'età all'esordio del mal di testa primario differisce sostanzialmente con un'età alquanto inferiore all'esordio della cefalea di tipo tensivo rispetto all'emicrania.

La conclusione che l'emicrania e la cefalea di tipo tensivo non siano sindromi mutuamente esclusive si è basata su studi di questionari nosografici. Agli intervistati è stato chiesto di descrivere i loro sintomi di mal di testa solo in termini di attacchi di cefalea "più gravi". Ciò non chiarisce fino a che punto i vari sintomi sono presenti in tutti gli attacchi di mal di testa e, pertanto, non garantisce che, ad es. attacchi di emicrania moderata, non siano mescolati con moderati mal di testa di tipo tensivo nelle risposte.

Gli studi patofisiologici hanno mostrato differenze sostanziali tra il mal di testa primario, incluso il coinvolgimento cerebrovascolare nell'emicrania e non nella cefalea di tipo tensivo e l'opposto nella nocicezione miofasciale. Sono state segnalate notevoli differenze biochimiche tra pazienti con emicrania e pazienti con cefalea di tipo tensivo, tra cui diversi livelli di serotonina nel plasma. Inoltre, la terapia per l'emicrania e cefalea di tipo tensivo sono abbastanza distinti e specifici. Pertanto, vi sono evidenze patofisiologiche e diverse risposte terapeutiche per giustificare che emicranie e cefalea di tipo tensivo sono sindromi cliniche diverse.

In sintesi, sembra evidente che il modello del continuum sia un artefatto dovuto, prima di tutto, alla relazione reciproca tra emicrania e cefalea di tipo tensivo e, in secondo luogo, a una serie di inadeguatezze metodologiche negli studi precedenti. Emicrania e cefalea di tipo tensivo sono entità distinte e non fanno parte di un continuum.

4. DISCUSSIONE

La ricerca ha prodotto 10 risultati, di cui 8 articoli e 2 revisioni, che affrontano l'argomento in modi diversi, soffermandosi nel cercare o spiegare la teoria del continuum tra MH e TTH, esaminando in particolar modo l'analisi di alcuni punti quali *l'epidemiologia*, le *espressioni cliniche*, la *patofisiologia* sottostante ai due disturbi, le *componenti genetiche* di base, i *fattori scatenanti* e la *risposta ai farmaci*.

In 2 studi (33) (36) gli autori hanno indagato i dati epidemiologici, partendo dal presupposto che caratteristiche epidemiologiche diverse potrebbero rispecchiare la presenza di entità distinte. Le importanti differenze rilevate dagli autori nell'analisi dei dati epidemiologici (33) (36) supporterebbero l'ipotesi che i due disturbi sarebbero di natura differente. Esistono però alcuni indicatori importanti relativi al fatto che i dati epidemiologici potrebbero non essere in grado di supportare appieno l'idea che MH e TTH siano disturbi separati. Nel lavoro di Rasmussen basato sulla popolazione generale, infatti, è emerso che l'83% dei malati di emicrania riferiva anche cefalea di tipo tensivo (38). Inoltre, quando si tiene conto dell'esistenza concomitante di TTH negli emicranici è evidente che il TTH nell'emicrania non imita completamente il TTH nel non emicranico e che potrebbe probabilmente suggerire un cambiamento fenotipico che si verifica quando si avvicina la soglia per lo sviluppo dell'emicrania. Da un'interpretazione di questi dati ne potrebbe derivare che i due disordini si trovino su un continuum unidirezionale, tale che il peggioramento delle caratteristiche del TTH si confonde in probabile TTH, quindi probabile MH e infine in MH (36). Questi risultati renderebbero per lo meno dubbio la validità di utilizzare i dati epidemiologici come criterio per classificare MH e TTH come entità separate.

Le espressioni cliniche delle due patologie sono invece state prese in considerazione da 4 autori (33) (30) (31) (36) che hanno analizzato come le caratteristiche tipiche secondo la classificazione internazionale delle cefalee (2) si presentassero nei pazienti con questi tipi di disturbi. Secondo Vargas (36), alcune evidenze indicano che nella pratica clinica non è raro incontrare pazienti che non possono essere catalogati esclusivamente in una categoria di cefalea. Per esempio, sebbene sia comunemente associato con l'emicrania, la presenza di dolore pulsante è tutt'altro che specifica e le caratteristiche specifiche dei due disturbi si confondono spesso nei pazienti, in particolar modo in quelli cronicizzati. Emerge in maniera abbastanza netta come le caratteristiche cliniche dei

pazienti si confondono tra le due patologie soprattutto nei soggetti cronici rispetto ai soggetti episodici, probabilmente per l'instaurarsi di meccanismi di sensibilizzazione centrale. Anche lo studio di Dana P. Turner (30), il primo basato sull'analisi tassonomica, confuta l'ipotesi che emicrania e cefalea mio-tensiva rappresentino entità distinte, e sostiene che la distinzione diagnostica tra questi 2 tipi comuni di cefalea non era facilmente evidente soprattutto negli individui con cefalea cronica e nei giovani. Emerge ancora una volta come le espressioni cliniche dei due disturbi tendano a mescolarsi negli individui cronici, in relazione ad un aumento della sensibilizzazione centrale. Altri due autori (33) (31), invece, si scontrano con questo tipo di conclusioni a causa delle prove scadenti presenti in letteratura e la loro possibile fallacia. Farrar (31), per esempio, contesta direttamente il lavoro di Data P. Turner (30), accusandolo di oltrepassare, con le proprie conclusioni, ciò che può emergere dai loro dati e dall'analisi che presentano. Per Farrar, inoltre, la scoperta di un continuum di sintomi tra emicrania e cefalea mio-tensiva è probabile che sia dovuta alla mancanza di specificità nei dati. Anche Rasmussen (33) considera le prove sul continuum scadenti poiché basate su studi di questionari nosografici. Agli intervistati viene infatti chiesto di descrivere i propri sintomi di mal di testa negli attacchi di cefalea "più gravi". Di conseguenza, ciò non chiarisce fino a che punto i vari sintomi siano presenti in tutti gli attacchi di mal di testa e, pertanto, non garantisce che alcuni attacchi, per esempio quelli di emicrania di entità minore, non siano mescolati nelle risposte con cefalee di tipo tensivo di entità moderata. Quindi, seppur sembrano emergere delle evidenze che indicano che le espressioni dei due disturbi tendano a confondersi in clinica, soprattutto nei pazienti cronici, queste prove non sembrano essere sostenute unilateralmente a causa dello scarso livello delle evidenze attualmente disponibili. Sembra però affiorare sempre di più la conferma di importanti basi di sensibilizzazione centrale negli individui cronici.

L'idea che il processo di cronicizzazione porti ad un'evoluzione fisiologica della patologia verso un processo di sensibilizzazione centrale emerge anche negli studi che sono andati ad indagare la patofisiologia sottostante ai due disturbi (29) (28) (27). Tutti gli studi considerati giungono però a conclusioni differenti, il che tende ad avvalorare comunque il fatto che nonostante numerosi studi clinici e neurofisiologici, la precisa patogenesi di TTH e MH rimane sconosciuta. In due studi (29) (28) è confermata sempre di più l'importanza dei fattori centrali come causa di questi due disturbi, in particolar modo, come già detto precedentemente, nelle loro varianti croniche. Per Cady (29), nell'emicrania cronica gli attacchi sono spesso mal definiti, non alleviati dal sonno e spesso associati

a sintomi e patologie molto disturbanti come depressione o ansia. Generalmente spaziano dalle caratteristiche emicraniche alle caratteristiche della cefalea di tipo tensivo (secondo i criteri dell'IHS). La spiegazione offerta dalla *Convergence Hypothesis* considera le differenti manifestazioni della cefalea clinica come derivanti da una patofisiologia comune piuttosto che da disordini indipendenti che semplicemente accadono per coesistere ed evolvere insieme in condizioni croniche. L'origine di tipo centrale delle patologie, che condividono una disfunzione della modulazione delle vie di controllo del dolore centrale, è confermata anche da Bussone e collaboratori (28), che però sostengono che le basi patofisiologiche di queste due principali forme di cefalee croniche potrebbero essere comunque differenti. Il TTH cronico sembra infatti essere associato alla sensibilizzazione dei neuroni nel nucleo del trigemino, mentre il MH cronico sembra essere più associato ad alterata omeostasi del ferro nel grigio periacquedottale (PAG). Considerazioni cliniche che sono comunque compatibili con l'ipotesi di un continuum tra queste due forme di mal di testa. Se l'emicrania sembra però avere una genesi certamente centrale con un'attivazione delle fibre trigeminali ed un coinvolgimento a livello dei vasi sanguigni meningei ed una conseguente infiammazione neurogena, mediata dal rilascio di neuropeptidi infiammatori come il CGRP; sulla cefalea mio-tensiva non c'è convergenza tra gli autori. Blumenfeld ritiene infatti che il TTH possa avere principalmente una genesi di dolore periferico che coinvolge input miofasciali ma che possa poi cronicizzarsi attraverso un processo di sensibilizzazione centrale, causato da prolungate afferenze nocicettive da parte dei tessuti miofasciali pericranici (27), distinguendolo inoltre dall'emicrania nella sua fisiopatologia poiché può essere associato a disturbi dell'ATM, della postura ed a punti trigger miofasciali. Posizione sostenuta anche da De La Penas, che sostiene che la cefalea mio-tensiva può essere, almeno in parte, spiegata come dolore riferito da Trigger Points nei muscoli cervicali posteriori, testa e spalle, poiché sono stati rilevati livelli più elevati di sostanze algogene e livelli di pH più bassi nei punti trigger miofasciale attivi rispetto ai punti di controllo. In questo modello di dolore proposto da De La Penas, infatti, sarebbero proprio i trigger points le zone iperalgesiche primarie responsabili dello sviluppo della sensibilizzazione centrale nel CTTH (40). Sembra quindi abbastanza chiara la base prevalentemente centrale che sottostà a questi due tipi di disturbi nelle forme croniche, ma emerge anche come la forma episodica del TTH possa avere una base prevalentemente periferica che si cronicizza successivamente, associata a sensibilizzazione centrale. In questo caso, il fatto che le due patologie appartengano ad un continuum, come emerso dai primi due studi anche se con conclusioni differenti (28) (29), non viene invece confermato da Blumenfeld (27) che ne sostiene una fisiopatologia diversa, rendendo quindi dubbie le conclusioni.

Il fatto, però, che le caratteristiche di emicrania non si verificano nei pazienti con TTH mentre ci sono molti degli attacchi lievi che condividono caratteristiche comuni con il TTH, affermato da tutti e tre gli autori (27) (29) (33) potrebbe valorizzare l'ipotesi del continuum unidirezionale. Inoltre, in altri studi l'elettromiografia di superficie non ha dimostrato un aumento significativo dell'attività dei muscoli pericraniali nel TTH e l'ischemia nei tender points è stata esclusa dall'assenza di aumento del lattato interstiziale. Inoltre, non è stato possibile dimostrare l'evidenza di cambiamenti infiammatori nei tender points nei pazienti con TTH cronico (14). Di conseguenza, l'ipotesi muscolare come causa di TTH dovrebbe essere indagata meglio in futuro.

In passato si sosteneva inoltre che "la genetica del mal di testa è la genetica dell'emicrania" (41) e che l'ereditarietà familiare tra emicranici e noti marcatori biologici trovati nell'emicrania emiplegica familiare aiuta a distinguerla dal TTH. Due autori (29) (36) hanno indagato le componenti genetiche dei due tipi di cefalea per capire se oltre al MH, come già affermato da molti precedenti studi, anche il TTH potesse avere una componente genetica. Entrambi gli autori hanno confermato tale ipotesi. Uno studio su gemelli danesi (42), per esempio, supporta una componente genetica del TTH, poiché potrebbe esserci un legame genetico nei pazienti affetti da TTH visto che sono stati osservati alti tassi di concordanza in gemelli identificati come non affetti da TTH, così come quelli che soffrono di frequenti episodi di TTH. Anche un precedente studio epidemiologico aveva dimostrato un aumento del rischio familiare nel TTH (18). Pertanto, l'aumento del rischio familiare di TTH potrebbe essere causato oltre che da fattori ambientali anche da fattori prettamente genetici (36). Cady (34) aggiunge che le persone soggette a cefalee primarie potrebbero inoltre avere un cervello sensibile dal punto di vista genetico che li predispone ad una maggior vulnerabilità ai fattori di rischio presenti in un determinato ambiente. Ciò sembra vero indipendentemente dal fatto che la persona soffra di emicrania, probabile emicrania o cefalea di tipo tensivo. Per la popolazione di emicrania è già accettato da tempo che la genetica giochi un ruolo chiave nel determinare questa sensibilità, ma sembra che i fattori di rischio e i sintomi premonitori siano notevolmente simili per i pazienti con cefalea primaria, indipendentemente dal fatto che abbiano emicrania o cefalea mio-tensiva episodica.

Se invece andiamo a considerare gli studi che indagano i fattori scatenanti nell'analisi della possibile presenza di un continuum tra le due patologie dobbiamo prendere in considerazione tre studi (32) (37) (35), che partono dal presupposto che una sovrapposizione di fattori scatenanti potrebbe

essere il segnale che contrasta l'ipotesi delle due patologie come entità separate. Tutti gli studi sostengono l'esistenza di fattori scatenanti condivisi, ma mentre Karli (32) e Schade (35) evidenziano come la maggior parte dei fattori scatenanti siano simili in tutti i tipi di mal di testa, Spierings (37) conclude che seppur ci siano dei fattori precipitanti comuni riconosciuti in entrambi i gruppi, che sono stati riconosciuti da più del 60% dei pazienti, ci sono anche dei fattori scatenanti che differenziano l'emicrania dal mal di testa di tipo tensivo, come il meteo, gli odori, il fumo e la luce. Karli (32), nel suo studio, riconosce che la maggior parte dei fattori scatenanti sono simili in tutti i tipi di mal di testa e solo cinque fattori trigger (fame, insomma, cibo, odori e movimenti del collo) su 18 differivano significativamente tra i gruppi, anche i fattori scatenanti più comuni erano gli stessi. Stesse conclusioni per Schade (35), i cui dati suggeriscono che i fattori scatenanti delle due patologie sono omogenei e, quindi, sono associati allo stesso disturbo. Questo supporta l'ipotesi che il mal di testa e l'emicrania di tipo tensivo siano gli estremi di un continuum. Karli conclude infine che i risultati in questione mostrano chiaramente che fattori simili, ossia la maggior parte dei fattori trigger considerati, possono scatenare diversi tipi di mal di testa e supportano fortemente il suggerimento di Cady (29) relativo all'ipotesi del continuum. Spierings (37), invece, sostiene che non ci siano fattori precipitanti più frequenti nei pazienti con cefalea di tipo tensivo rispetto ai pazienti con emicrania, mentre molti fattori scatenanti comuni ai pazienti con MH non sono presenti nei pazienti con TTH, come nel caso dell'attività fisica, degli odori e delle flessioni del tronco o della testa. Quest'ultimo studio potrebbe comunque sostenere l'idea di un continuum unidirezionale, visto che l'emicrania, che dovrebbe rappresentare l'estremo massimo del continuum, presenta delle caratteristiche che lo differenziano dal mal di testa di tipo tensivo, mentre il TTH, che invece rappresenta l'estremo minimo del continuum, si confonde nelle caratteristiche del MH, senza averne di proprie che ne sostengano l'ipotesi di essere entità completamente separate.

La maggiore reattività ai triptani per gli attacchi acuti negli emicranici rispetto ai malati di TTH è stata anche utilizzata per sostenere la mancanza di una relazione tra i due disturbi. Vargas (36) è l'unico autore che è andato ad analizzare gli studi sulla risposta ai triptani dei pazienti con attacchi di TTH. Precedentemente erano infatti stati utilizzati questi studi, che non avevano mostrato nessun effetto, per suggerire che il TTH e l'emicrania fossero distinti non solo fenotipicamente ma anche fisiologicamente, quindi confutando il modello del continuum. Vargas, però, spiega che questa logica è difettosa in quanto supporta solo una differenza tra i due estremi, non considera infatti il mal di testa all'interno della zona grigia intermedia in cui i due si sovrappongono. Ancora una volta,

facendo riferimento alla definizione di continuum, i due estremi sono chiaramente diversi nel carattere, ma sono i punti che si trovano nel mezzo che variano di un grado tale da rendere impossibile la distinzione assoluta. A parte i triptani, aggiunge l'autore, ci sono numerosi altri interventi terapeutici per l'emicrania che sembrano essere utili anche nel TTH. Nello specifico, l'aspirina, l'amitriptilina, i FANS e il biofeedback sembrano essere utili in entrambi i disturbi, anche se gli studi non specificano il loro grado di cronicizzazione. Non è possibile però trarre delle conclusioni appropriate vista l'assenza di studi clinici controllati ed adeguati sull'efficacia dei triptani sul TTH, ma visto che alcune evidenze ne hanno dimostrato un nesso sarebbe auspicabile poter averne nei prossimi anni.

5. CONCLUSIONE

Riassumendo i risultati ottenuti dalla revisione si può affermare che ad oggi non è possibile confermare o confutare con sicurezza l'ipotesi che i due disturbi siano due entità separate e distinte. I dati epidemiologici, per esempio, sembrerebbero confutare l'ipotesi del continuum: sono infatti presenti importanti differenze nella prevalenza dei due disturbi, che mette in dubbio la validità di utilizzare i dati epidemiologici come criterio per classificare MH e TTH come entità facenti parte di un continuum.

Basarsi sull'espressione clinica di segni e sintomi per classificare le cefalee potrebbe invece non essere indicativo del disturbo, a causa dell'elevato tasso di sovrapposizione tra le due patologie, soprattutto nei pazienti cronici, che potrebbe volgere a favore dell'ipotesi della presenza di un continuum unidirezionale tra la cefalea mio-tensiva e l'emicrania. Sembra confermato, poi, che la genetica giochi un ruolo chiave in tutti i pazienti con cefalea primaria, indipendentemente dal fatto che abbiano emicrania o cefalea mio-tensiva episodica, il che potrebbe essere coerente con l'ipotesi che l'emicrania e il TTH abbiano eziologie parzialmente condivise.

Si conferma inoltre la sempre maggior implicazione degli aspetti legati al fenomeno della sensibilizzazione centrale in entrambi i disturbi, soprattutto nelle fasi croniche, il che potrebbe essere la causa della frequente sovrapposizione di segni e sintomi e potrebbe rendere inutile la necessità di fare una distinzione così rigida delle due patologie nei pazienti cronici, ma consigliare invece di trattare l'emicrania ed il TTH come condizioni correlate.

Nonostante numerosi studi clinici e neurofisiologici, tuttavia, la precisa patogenesi di TTH e MH rimane ancora sconosciuta. Emerge però che gli individui con cefalea episodica sono probabilmente di più facile diagnosi e questo potrebbe influenzare l'effettiva resa del trattamento. I pazienti con sottostrutture diagnostiche "croniche", invece, presentano caratteristiche molto più confuse tra le due patologie, sono di conseguenza più difficili da inquadrare dal punto di vista diagnostico e nel trattamento, e potrebbero rispondere senza particolari distinzioni a trattamenti fisioterapici aspecifici. La conferma dell'ipotesi del continuum unidirezionale tra TTH e MH, invece, ci permetterebbe di riconoscere e trattare efficacemente il TTH episodico, prevenendo lo sviluppo in seguito del MH cronico nei pazienti deputati a sviluppare tale disturbo. È auspicabile quindi che gli studi futuri possano permetterci di chiarire tale aspetto che se fosse confermato darebbe anche uno stimolo specifico all'azione dei fisioterapisti nel trattamento dei pazienti episodici.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Steiner TJ, Stovner LJ, Katsarava Z et al. *The impact of headache in Europe: principal results of the Eurolight project.* J Headache Pain, 201, p. 15:31.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition.* Cephalgia, 2018, pp. Vol. 38(1) 1–211.
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain.* Cephalgia, 1988, pp. 8(7):1-96.
4. Olesen, Jes, et al. *The Headaches (3rd ed.).* Philadelphia, Pennsylvania, United States : Lippincott Williams & Wilkins., 2006. pp. 1–13.
5. Crystal SC, Robbins MS. *Epidemiology of tension-type headache.* Curr Pain Headache Rep, 2010, pp. 14(6):449-54.
6. Borsook D, May A, Goadsby P, Hargreaves R. *The migraine brain.* New York: Oxford UP, 2012a, pp. 125-26.
7. Borsook D, Burstein R. *The enigma of the dorsolateral pons as a migraine generator.* Cephalgia, 2012, pp. 32(11):803-12.
8. Coppola G, Di Renzo A, Tinelli E et al. *Thalamo-cortical network activity during spontaneous migraine attacks.* Neurology 2016, pp. 87(20):2154-2160.
9. Noseda R, Bernstein CA, Nir RR et al. *Migraine photophobia originating in cone-driven retinal pathways.* Brain, 2016, pp. 139(7):1971-86.
10. Charles A. *The pathophysiology of migraine: implications for clinical management.* Lancet Neurol. 2018, pp. 17(2):174-182.
11. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. *Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache.* Ann Neurol, 1990, pp. 28(2):183-7.
12. Bendtsen L. *Central sensitization in tension-type headache - possible pathophysiological mechanisms.* Cephalgia, 2000, pp. 20:486–508.
13. Jensen R, Bendtsen L, Olesen J. *Muscular factors are of importance in tension-type headache.* Headache, 1998, pp. 38:10–17.
14. Sait Ashinaa, Lars Bendtsenb, Messoud Ashina. *Pathophysiology of migraine and tension-type headache.* Techniques in regional anesthesia and pain management, 2012, pp. (16)14-1.
15. Ashina S, Bendtsen L, Ashina M, et al. *Generalized hyperalgesia in patients with chronic tension-type headache.* Cephalgia, 2006, pp. 26:940–948.
16. Pielsticker A, Haag G, Zaudig M, et al. *Impairment of pain inhibition in chronic tension-type headache.* Pain, 2005, pp. 118:215–223.

17. Russel MB, Šaltyte-Benth J, Levi N. *Are infrequent episodic, frequent episodic, and chronic tension-type headache inherited? A population based study of 11,199 twin pairs.* J Headache Pain 2006, pp. 7:119–126.
18. Ostergaard S, Russell MB, Bendtsen L, et al. *Comparison of first degree relatives and spouses of people with chronic tension headache.* Br Med J, 1997, pp. 314:1092–1093.
19. Bert B, Vargas BB. *Tension-Type Headache and Migraine: Two Points on a Continuum?* Current Pain and Headache Reports, 2008, pp. 12:433–436.
20. Cady R, Schreiber C, Farmer K, Sheftell F. *Primary headaches: a convergence hypothesis.* Headache, 2002, pp. 42:204–216.
21. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF and Group, AMPP Advisory. *Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventative therapy.* Neurology, 2007, pp. 68(5):343-9.
22. Russell MB, Ostergaard S, Bendtsen L. *Familial occurrence of chronic tension-type headache.* Cephalgia, 1999, pp. 19:207–210.
23. Ostergaard S, Russell MB, Bendtsen L. *Comparison of first degree relatives and spouses of people with chronic tension headache.* Br Med J, 1997l, pp. 314:1092–1093.
24. Russell MB, Iselius L, Olesen J. *Investigation of the inheritance of migraine by complex segregation analysis.* Human Genet, 1995, pp. 96: 726 –730.
25. Stewart WF, Staffa J, Lipton RB, Ottman R. *Familial risk of migraine: a population-based study.* Ann Neurol, 1997, pp. 41: 166 –172.
26. Falsirol Maistrello L, Geri T, Gianola S et al. *Effectiveness of Trigger Point Manual Treatment on the Frequency, Intensity, and Duration of Attacks in Primary Headaches: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.* Front. Neurol, 2018, p. 9:254.
27. Blumenfeld A, Schim J, Brower J. *Pure Tension-type Headache Versus Tension-type Headache in the Migraineur.* Curr Pain Headache Rep, 2010, pp. 14(6):465-9.
28. Bussone G. *Chronic migraine and chronic tension-type headache: different aspects of the chronic daily headache spectrum. Clinical and pathogenetic considerations.* Neurol Sci, 2013, pp. 24:S90–S93.
29. Cady RK. *The Convergence Hypothesis.* Headache, 2007, pp. 47 Suppl 1:S44-51.
30. Dana P. Turner, Todd A. Smitherman, Anna Katherine Black et al. *Are migraine and tension-type headache diagnostic types or points on a severity continuum? An exploration of the latent taxometric structure of headache.* Pain, 2015, pp. 156(7):1200-7.
31. Farrar, John T. *Problem with defining headache etiology using patient symptomatology.* Pain, 2015, pp. 156(7):1176–1177.

32. Comparison of pre-headache phases and trigger factors of migraine and episodic tension-type headache: do they share similar clinical pathophysiology? Karli N, Zarifoglu M, Calisir N, Akgoz S. 2005 Jun, Cephalalgia, pp. 25(6):444-51.
33. Rasmussen BK. *Migraine and Tension-Type Headache Are Separate Disorders*. Cephalalgia, 1996, pp. 16(4):217-20.
34. Roger K. Cady. *The Convergence Hypothesis*. Headache, 2007, pp. 47:44-51.
35. Schade AJ. *Quantitative Assessment of the Tension-Type Headache and Migraine Severity Continuum*. Headache, 1997, pp. 37(10):646-53.
36. Vargas BB. *Tension-Type Headache and Migraine: Two Points on a Continuum?* Curr Pain Headache Rep, 2008, pp. 12(6):433-6.
37. Spierings EL, Ranke AH, Honkoop PC. *Precipitating and Aggravating Factors of Migraine Versus Tension-type Headache*. Headache, 2001, pp. 41(6):554-8.
38. Rasmussen BK. *Migraine and tension-type headache in a general population: psychosocial factors*. Int J Epidemiol, 1992, pp. 21(6):1138-43.
39. G, Bussone. *Chronic migraine and chronic tension-type headache: different aspects of the chronic daily headache spectrum. Clinical and pathogenetic considerations*. Neurol Sci, 2003, pp. 24 Suppl 2:90-93.
40. Fernández-de-las-Peñas C, Cuadrado ML, Arendt-Nielsen L, Simons DG, Pareja JA. *Myofascial trigger points and sensitization: an updated pain model for tension-type headache*. Cephalalgia, 2007, Vol. 27(5):383-93.
41. Goadsby PJ. *Advances in the understanding of headache*. 2005, Br Med Bull, pp. 73-74:83–92.
42. Russel MB, Šaltyte-Benth J, Levi N. *Are infrequent episodic, frequent episodic, and chronic tension-type headache inherited? A population based study of 11,199 twin pairs*. 2006, J Headache Pain, pp. 7:119–126.
43. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. *Epidemiology of headache in a general population: a prevalence study*. J Clin Epidemiol, 1991, pp. 44:1147–1157.
44. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et al. *Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventative therapy*. Neurology, 2007, pp. 68:343–349.
45. Klein P, Schomer DL. *Effect of ovarian hormones on the nervous system*. In Neurologic Diseases in Women, edn 2, 2006. Edited by Kaplan PW. New York: Demos Medical Publishing Inc, pp. 85–86.
46. Bert B. Vargas. *Tension-Type Headache and Migraine: Two Points on a Continuum?* Current Pain and Headache Reports, 2008, pp. 12:433–436.
47. Charles A. *The pathophysiology of migraine: implications for clinical management*. Lancet Neurol, 2018, pp. 17(2):174-182.

48. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement*. PLoS Med, 2009, 6(6):e1000097.