



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. 2020/2021

Campus Universitario di Savona

**L'utilità dell'esame neurologico nell'identificazione  
delle Red Flags nelle cefalee: una revisione  
sistematica**

**Candidato:**

Dott. Dario Carbone

**Relatore:**

Dott. OMPT Tommaso Rodari

# INDICE

<b>ABSTRACT</b>	<b>3</b>
<b>1. INTRODUZIONE</b>	<b>5</b>
1.1 OBIETTIVI DELLO STUDIO	5
1.2 DEFINIZIONE	5
1.3 EPIDEMIOLOGIA	5
1.4 CLASSIFICAZIONE	5
1.5 RED FLAGS (RF)	6
<b>2. MATERIALI E METODI</b>	<b>9</b>
2.1 DISEGNO DI STUDIO	9
2.2 QUESITO CLINICO E BANCHE DATI UTILIZZATE	9
2.3 STRUMENTI DI RICERCA	9
2.4 MODELLO PIRO	9
2.5 STRINGA DI RICERCA E PAROLE CHIAVE	10
2.6 CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE	11
<b>3. RISULTATI</b>	<b>12</b>
3.1 PROCESSO DI SELEZIONE DEGLI ARTICOLI	12
3.2 PRESENTAZIONE DEGLI STUDI INCLUSI	14
3.3 CARATTERISTICHE DEGLI STUDI INCLUSI	23
<b>4. DISCUSSIONE</b>	<b>29</b>
4.1 ANALISI CRITICA DEGLI STUDI	29
4.2 PUNTI DI FORZA E LIMITI DELLO STUDIO	37
<b>5. CONCLUSIONE</b>	<b>38</b>
<b>6. BIBLIOGRAFIA</b>	<b>39</b>

## ABSTRACT

**Obiettivo:** Lo scopo di questa revisione sistematica è quello di indagare il ruolo degli strumenti a disposizione del clinico per la valutazione di quegli elementi (Red Flags) che possono far sospettare una possibile cefalea secondaria ad una patologia grave. Nello specifico è stato approfondito il ruolo e l'utilità dell'esame neurologico nell'identificazione di tali campanelli d'allarme.

**Background:** La cefalea è uno dei problemi che spesso si riscontra nella pratica clinica di un fisioterapista. Secondo l'International Classification of Headache Disorders le cefalee si possono suddividere in due principali famiglie: primarie e secondarie. Fortunatamente, le cefalee secondarie rappresentano la minoranza dei casi, tuttavia possono essere causate da gravi patologie. Per questo motivo, è molto importante che il fisioterapista riesca a riconoscere tali condizioni.

**Materiali e metodi:** per raggiungere gli obiettivi prefissati è stata condotta una ricerca bibliografica interrogando le principali banche dati, includendo studi osservazionali, RCT, revisioni narrative, revisioni sistematiche e linee guida pubblicate dal 2000 ad oggi, in lingua inglese e italiano, pertinenti al quesito di ricerca. Sono stati esclusi studi con abstract o full text non disponibili. Le parole chiave introdotte nella stringa di ricerca sono state *headache, cephalalgia, cranial pain, neurological examination e red flags*.

**Risultati:** la ricerca ha prodotto 585 risultati totali. Tramite un processo di screening sono stati eliminati gli articoli duplicati e quelli con titolo e abstract non pertinente al quesito di ricerca. Sono stati così individuati 8 articoli. A questi, sono stati aggiunti n.3 articoli fra quelli derivanti dalla sezione "articoli correlati".

**Discussione:** gli studi inclusi nella presente revisione mostrano alcuni punti di divergenza (fra i quali eterogeneità del campione) e convergenza (un'adeguata valutazione deve comprendere un'accurata anamnesi ed esame fisico; l'esame neurologico deve essere incluso all'interno della valutazione obiettiva). Tuttavia, in nessuno studio sono presenti riferimenti chiari per quanto riguarda le modalità di esecuzione dell'esame neurologico, i criteri di positività di tale esame e dei singoli items che lo compongono e, inoltre, allo stato attuale le Red Flags non garantiscono affidabilità.

**Conclusioni:** appare ragionevole e sensato pensare che l'esame neurologico, in combinazione ad un'accurata anamnesi, sia utile in pratica clinica per identificare le Red Flags ed aumentare il sospetto clinico di una cefalea secondaria. Ciononostante, mancano ancora dati scientifici e prove di efficacia a sostegno di ciò. Pertanto, ad oggi è possibile interpretare questi risultati come dati preliminari. Infine, si auspicano ulteriori studi in tal senso al fine di trasferire tali conoscenze alla pratica clinica.

# 1. INTRODUZIONE

## 1.1 OBIETTIVI DELLO STUDIO

L'obiettivo di questa revisione sistematica è quello di identificare gli strumenti a disposizione del clinico per la valutazione di quegli elementi (Red Flags) che possono far sospettare una possibile cefalea secondaria ad una patologia grave. Nello specifico, è stato approfondito il ruolo e l'utilità dell'esame neurologico nell'identificazione di tali campanelli d'allarme.

## 1.2 DEFINIZIONE

La cefalea è l'insieme di sintomi dolorosi localizzati nella regione craniale, può essere un episodio benigno isolato o una manifestazione di una più ampia varietà di disordini cefalalgici<sup>1</sup>.

## 1.3 EPIDEMIOLOGIA

Recenti stime dell'OMS sull'impatto globale della cefalea suggeriscono che le condizioni di cefalea primaria sono considerabili più prevalenti e disabilitanti di quanto si pensasse precedentemente, con circa 3 miliardi di persone affette da cefalea di tipo tensivo (1,89 miliardi) e da emicrania (1,04 miliardi)<sup>2</sup>. L'emicrania rimane la cefalea più disabilitante, soprattutto tra le persone con meno di cinquant'anni<sup>3</sup>, a causa dell'alta prevalenza e di segni e sintomi rilevanti<sup>4</sup>. Molte persone con cefalea a grappolo affrontano costi irreversibili - ad esempio disagi di carriera, relazioni e problemi di pianificazione familiare - e la paura costante di attacchi futuri<sup>5</sup>. L'accesso ad adeguate cure per le cefalee rimane estremamente limitato, anche nei paesi più sviluppati e, nonostante siano stati introdotti eccellenti programmi di trattamento<sup>6,7</sup>, l'offerta di nuovi professionisti con esperienza nell'assistenza delle persone con cefalea è enormemente superata dalla domanda di servizi<sup>8</sup>.

## 1.4 CLASSIFICAZIONE

La terza edizione della International Classification of Headache Disorders (ICDH-3) pubblicata nel gennaio 2018, ha stilato i criteri diagnostici standard più recenti e ampiamente accettati per la classificazione delle cefalee<sup>9</sup>. La ICDH-3 classifica le cefalee in tre distinte categorie:

1. disordini cefalalgici primari, che includono emicrania, cefalea miotensiva e a grappolo;
2. cefalee secondarie, che includono forme di cefalea potenzialmente dannose per la vita come quelle dovute a disordini vascolari, lesioni traumatiche e disordini dell'emostasi;
3. neuropatie craniali, come la nevralgia trigeminale.

## 1.5 RED FLAGS (RF)

*Goodman e Snyder*<sup>10</sup> definiscono Red Flag (RF) una caratteristica presente nell'anamnesi e/o nell'esame fisico che possa essere associata ad un alto rischio di gravi patologie quali infezione, infiammazione, tumore o frattura. Le RF sono guide di predizione clinica, non sono test diagnostici e non sono necessariamente predittori di diagnosi o di prognosi. Il ruolo principale della RF è quello di aiutare ad aumentare il sospetto clinico<sup>10</sup>.

Disordini cefalalgici secondari acuti	
Cefalea associata a trauma del capo Cefalea post-traumatica acuta	Cefalea associata a infezione non cefalica
Cefalea associata a disordini vascolari	Infezione virale Infezione batterica
Emorragia subaracnoidea	Cefalea associata a disordini metabolici
Disordine vascolare ischemico acuto	Ipossia
Rottura di una malformazione vascolare	Ipercarnia
Arterite	Misto
Dolore arterioso carotideo o vertebrale	Ipoglicemia
Trombosi venosa	Dialisi
Ipertensione arteriosa	Altre alterazioni metaboliche
Cefalea associata a disordini intracranici non vascolari	Cefalea o dolore facciale associato a disordini del cranio, collo, occhi, orecchie, naso, seni nasali, denti, bocca o altre strutture craniche o facciali
Ipertensione intracranica benigna	Neuralgia craniale, dolore del tronco del nervo e dolore da deafferentazione
Infezione intracranica	
Bassa pressione del liquido cerebrospinale	
Cefalea associata a uso sostanze o astinenza	
Uso acuto o esposizione	
Uso cronico o esposizione	

Tab. 1 Disordini cefalalgici secondari

Una minoranza di pazienti con cefalea soffre di un disordine cefalalgico secondario, ma questa categoria contiene al suo interno le diagnosi più gravi (Tabella 1)<sup>11</sup>. Tra queste, ad esempio, disordini vascolari (emorragie subaracnoidee, ischemie acute, rotture di aneurismi, arteriti, trombosi), neoplasie, infezioni intracraniche, uso di sostanze stupefacenti o ipossia/ ipoglicemia. Esistono molti test di laboratorio disponibili per una cefalea secondaria sospetta. Fra questi vi sono la

conta completa delle cellule del sangue quando si sospetta infezioni sistemiche o intracraniche, oppure velocità di eritrosedimentazione (VES) quando si sospetta un'arterite temporale.

Nell'arterite temporale la VES è solitamente elevata sopra i 50 mm/h; questo disordine dovrebbe essere considerato in tutti i pazienti più anziani di cinquant'anni. Inoltre, l'analisi del liquido cefalo rachidiano è raccomandata in pazienti con bandiere rosse che hanno un neuro imaging normale<sup>11</sup>.

Tuttavia, eseguire una batteria di test standard, incluso l'imaging cerebrale e test del sangue, ad ogni paziente con cefalea è economicamente insostenibile ed introduce il rischio di falsi positivi; inoltre,

non sarebbe logisticamente possibile. L'utilizzo casuale di test di laboratorio nella valutazione di cefalea acuta non è raccomandato in nessuna situazione, dunque il referral ad uno specialista delle cefalee potrebbe essere la strategia più appropriata (Tab. 2)<sup>12</sup>.

Uno studio prospettico condotto in più di cinque anni ha incluso 3.655 pazienti con cefalea non

Considerazioni per il referral ad uno specialista delle cefalee
Il clinico ha inadeguati livello di comfort nella diagnosi o nel trattamento della cefalea
Il paziente richiede esplicitamente il referral
La diagnosi iniziale è in dubbio
Il paziente non risponde al trattamento
La condizione del paziente o la sua disabilità perpetuano o peggiorano
Il clinico è incapace di classificare la cefalea secondo i criteri diagnostici dei disordini primari o secondari
Cefalee che provocano assuefazione o rimbalzo che limitano la gestione
Cefalea intrattabile o quotidiana

Tab. 2 Raccomandazioni su quando fare referral

acuta. Gli autori hanno usato alcuni indicatori di bandiere rosse tra cui cefalea con sintomi neurologici focali o cefalea aggravata da manovra di Valsalva e in associazione a vomito, per determinare se un paziente dovesse sottoporsi a imaging oppure no. Fra questi, 530 pazienti si sono sottoposti a

indagini diagnostiche per immagine. Solo in 11 soggetti si riscontrarono anomalie (2,1% dei pazienti valutati e lo 0,3% della popolazione totale nello studio)<sup>13,14</sup>. Un' altro studio retrospettivo ha coinvolto 360 pazienti con diagnosi di cefalea cronica o ricorrente; tali pazienti sono stati sottoposti a risonanza magnetica di valutazione. Solo lo 0,7% dei pazienti ha mostrato reperti rilevanti alla risonanza magnetica<sup>15</sup>. In una revisione di 328 pazienti con cefalea non localizzata, solo l'1,5% mostrava reperti clinicamente rilevanti. In un'altra revisione di 402 pazienti con cefalea cronica sono stati identificate anomalie alle indagini strumentali nel 3,7%<sup>17</sup> dei casi.

Questi studi mostrano che la presenza di una RF in fase di valutazione non indica necessariamente una grave patologia o reperti di imaging. Quindi, vi è la reale necessità di valutare il valore predittivo delle red flags<sup>17</sup>.

I reperti neurologici focali dovrebbero richiedere ulteriori valutazioni. Questi reperti includono perdita di sensibilità unilaterale, debolezza unilaterale, iper-reflessia unilaterale e papilledema.

Nonostante manchino degli studi prospettici, diverse pubblicazioni hanno citato l'anamnesi e l'esame fisico come strumenti per identificare bandiere rosse per seri problemi (Tabella 3)<sup>12,17,18,,19,20,21,22</sup>.

Attualmente, queste scoperte offrono il miglior mezzo per identificare un disordine cefalalgico secondario.

In definitiva, la letteratura medica promuove l'utilizzo delle bandiere rosse per indirizzare il clinico verso un approfondimento. L'assenza di bandiere rosse potrebbe suggerire che non è necessario un approfondimento.

<b>Red Flag</b>	<b>Diagnosi differenziale</b>	<b>Possibili approfondimenti</b>
Cefalea che inizia dopo i 50 anni	Arterite temporale, massa di lesione	VES, neuroimaging
Cefalea con esordio improvviso	Emorragia, subaracnoidea, apoplezia ipofisaria, emorragia in una massa di lesione o malformazione vascolare, massa di lesione	Neuroimaging, puntura lombare se neuroimaging negativo
Cefalea inaggravante in frequenza ed intensità	Massa di lesione, ematoma subdurale, abuso di farmaci	Neuroimaging, analisi tossicologica
Cefalea di nuova insorgenza in paziente con HIV o tumore	Meningite, ascesso cerebrale, metastasi	Neuroimaging, puntura lombare se neuroimaging negativo
Cefalea con segni di malattia sistemica (febbre..)	Meningite, encefalite, malattia di Lyme, infezione sistemica, malattia del collagene o vascolare	Neuroimaging, puntura lombare se neuroimaging negativo
Segni neurologici focali o sintomi di malattia neurologica	Massa di lesione, malformazione vascolare, ictus, malattia del collagene o vascolare	Neuroimaging, valutazione del collagene vascolare (incluso anticorpi antifosfolipidi)
Edema della pupilla	Massa di lesione, pseudotumor cerebri, meningite	Neuroimaging, puntura lombare
Cefalea conseguente a trauma	Emorragia intracranica, ematoma subdurale, ematoma epidurale, cefalea post-traumatica	Neuroimaging cerebrale, del cranio e possibilmente del rachide cervicale

Tab. 3 red Flags nella valutazione di cefalee acute

## **2. MATERIALI E METODI**

### **2.1 DISEGNO DI STUDIO**

Questo studio rappresenta una revisione sistematica della letteratura, condotta seguendo step precedentemente definiti: ricerca ed elaborazione di un quesito clinico, identificazione di parole chiave, traduzione del quesito in stringhe di ricerca, conduzione della ricerca sulle banche dati, selezione degli articoli secondo la pertinenza, sintesi e descrizione dei risultati.

### **2.2 QUESITO CLINICO E BANCHE DATI UTILIZZATE**

Il quesito clinico su cui questa revisione si basa è il seguente: *“Negli studi presenti ad oggi in letteratura, esistono prove di efficacia che suggeriscono di adottare l’uso dell’esame neurologico per identificare quei segni e sintomi che, in associazione a cefalea, potrebbero sottendere una grave patologia non di pertinenza di un fisioterapista?”*

La ricerca intende quindi individuare quali siano i segni e sintomi (RF) riconducibili a gravi condizioni cliniche che necessitano di urgente intervento di carattere medico-specialistico. Nello specifico si vuole comprendere quale sia il ruolo dell’esame neurologico nella valutazione di tali campanelli d’allarme.

### **2.3 STRUMENTI DI RICERCA**

Le banche dati su cui è stata condotta la ricerca sono state:

- Medline (attraverso il motore di ricerca PubMed) - <https://www.nlm.nih.gov>
- PEDro - [www.pedro.org](http://www.pedro.org)
- MedScape - [www.medscape.com](http://www.medscape.com)

### **2.4 MODELLO PIRO**

Le parole chiave con cui costruire la stringa di ricerca sono state organizzate tramite il modello PIRO: Population (popolazione di pazienti o patologia in esame), Index test (del test del quale si vuole trovare la potenza diagnostica), Reference standard (il test di riferimento) e Outcome (risultato o esito in esame).

Tale modello, derivante dal modello “PICO”, risulta il più indicato per le ricerche bibliografiche che intendono indagare l’accuratezza diagnostica di un test specifico. Nella fattispecie, non essendo lo

scopo di questa tesi confrontare due metodiche diagnostiche, è stato deciso di meglio adattare e modellare al quesito clinico il modello di ricerca, modificandolo in PIO.

Pertanto, il modello PIO è stato costruito come segue:

- P (Population): soggetti con cefalea;
- I (Index test ): esame neurologico;
- O (Outcome): red flags.

## 2.5 STRINGA DI RICERCA E PAROLE CHIAVE

La tabella 4 riporta le parole chiave utilizzate all'interno della ricerca:

PICO	Parole chiave
Population (P)	“Headache”, “headaches”, “head pain”, “head pains”, “cephalodynia”, “cephalodynias”, “cranial pain”, “cranial pains”, “cephalalgia”, “cephalalgias”, “generalized headache”, “generalized headaches”
Index test (I)	“Neurological examination”, “neurological examinations”, “neurologic examination”, “neurologic examinations”
Outcome (O)	“Red flag”, “red flags”, “warning”, “warnings”, “caution”

Tab. 4: parole chiave utilizzate per la costruzione della stringa di ricerca

Pertanto, la stringa di ricerca utilizzata è stata la seguente:

*((((((((((((((((headache[MeSH Terms]) OR (headache)) OR (head pain[MeSH Terms])) OR (head pain)) OR (cephalodynia[MeSH Terms])) OR (cephalodynia)) OR (cranial pain[MeSH Terms])) OR (cranial pain)) OR (cephalalgia[MeSH Terms])) OR (cephalalgia)) AND (neurological examination[MeSH Terms])) OR (neurological examination)) OR (neurologic examination[MeSH Terms])) OR (neurologic examination)) AND (red flag[MeSH Terms])) OR (red flag).*

Per evitare di essere eccessivamente specifici e quindi di restringere troppo la ricerca, sono stati utilizzati i termini precedenti sia nel campo dei MeSH Terms sia nel campo Text Word.

Successivamente, considerato che in letteratura sono presenti pochi articoli riguardanti il tema in questione, sono state eseguite svariate ricerche utilizzando stringhe meno articolate. Ciò ha consentito di affinare la ricerca ed estenderla includendo ulteriori studi.

Le altre stringhe lanciate sui motori di ricerca biomedici sono state le seguenti:

- Headache + neurological examination (H+NE);
- Neurological examination + red flags (NE+RF);
- Headache + red flags (H+RF).

## **2.6 CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE**

Tipologia di studi:

- Studi osservazioni (case control, cross-sectional, cohort studies, case series e case report);
- Revisioni sistematiche della letteratura con e senza metanalisi;
- Revisioni narrative della letteratura;
- Linee guida;
- RCT.

Popolazione:

- Tutti i soggetti che presentassero una cefalea.

Caratteristiche cliniche:

- Soggetti con cefalea secondaria, indipendentemente dal tipo e dalla causa.
- Soggetti con primo accesso al pronto soccorso, dal medico di medicina generale e dal fisioterapista.

Anno e lingua di pubblicazione:

- Successivi al 2000, al fine di ottenere i dati più recenti;
- Articoli pubblicati in lingua inglese e italiano.

È stato deciso di escludere gli studi che non disponevano di abstract o full text.

### **3. RISULTATI**

In questo capitolo sono stati inseriti i risultati prodotti dalla ricerca bibliografica. Il materiale di studio della presente revisione è costituito da quegli studi che soddisfano il fine del quesito clinico, il processo di selezione degli studi e i criteri di inclusione ed esclusione.

#### **3.1 PROCESSO DI SELEZIONE DEGLI ARTICOLI**

La ricerca sui differenti database ha prodotto in totale 585 risultati:

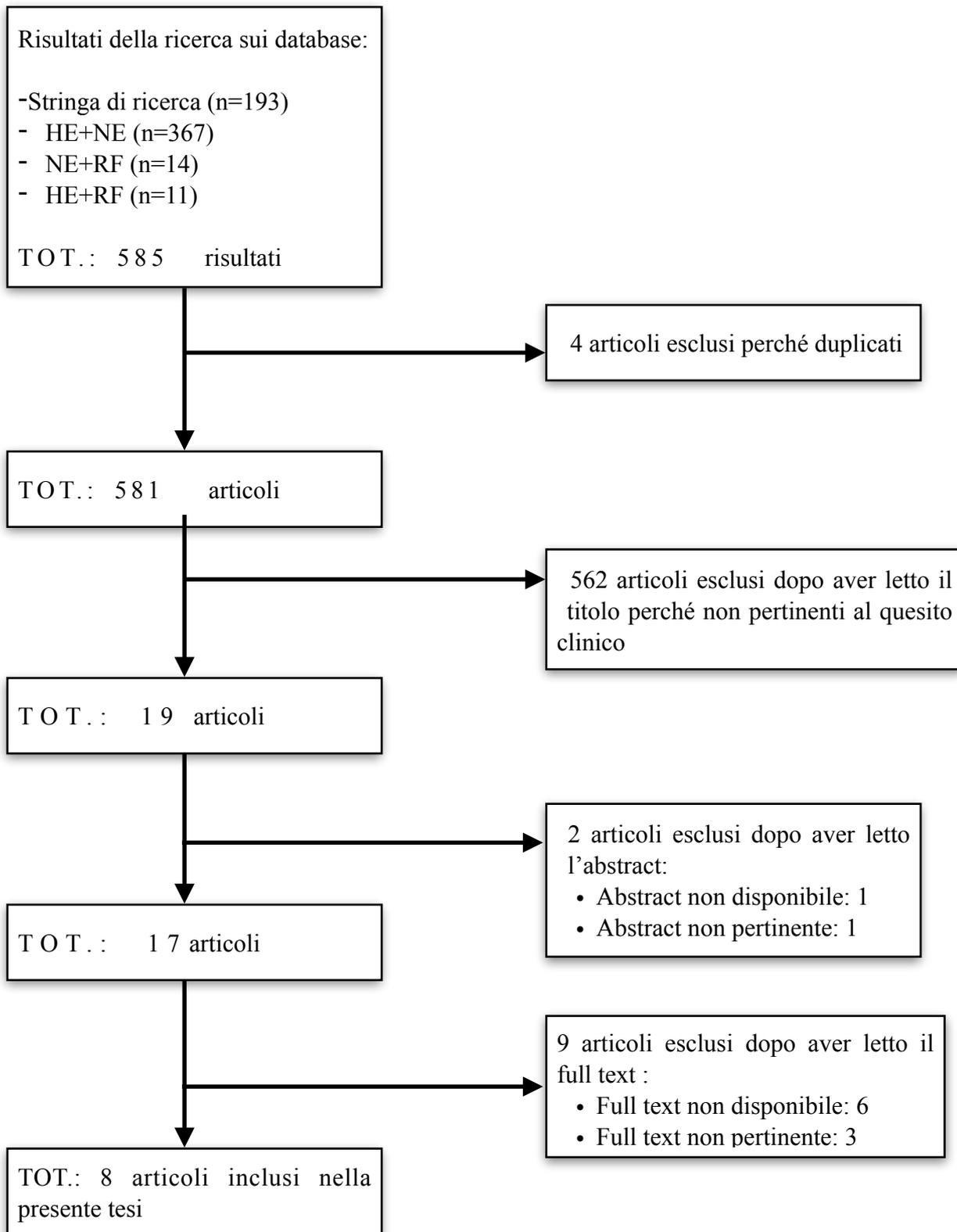
- 193 risultati dalla stringa di ricerca articolata;
- 367 risultati dalla stringa di ricerca semplice Headache + neurological examination (H+NE);
- 14 risultati dalla stringa di ricerca semplice Neurological examination + red flag (NE+RF);
- 11 risultati dalla stringa di ricerca semplice Headache + red flag (H+RF).

Il processo di esclusione degli articoli è avvenuto seguendo i seguenti passaggi:

- Esclusione di articoli duplicati (presenti sui vari database): 4 articoli esclusi;
- Esclusione di articoli per titolo: 562 articoli esclusi;
- Esclusione di articoli per abstract: 2 articoli esclusi;
- Esclusione di articoli tramite la lettura del full text: 9 articoli esclusi

Al termine del processo di selezione sono stati inclusi 8 articoli ritenuti pertinenti al quesito di ricerca.

Di seguito viene schematizzata in una flow chart il processo di selezione degli articoli:



In aggiunta a questi articoli sono stati integrati n. 3 studi derivanti dalla sezione “articoli correlati” della ricerca, poiché ritenuti utili ai fini di questo elaborato.

### 3.2 PRESENTAZIONE DEGLI STUDI INCLUSI

Gli studi inclusi comprendono 8 revisioni narrative, 1 revisione narrativa con case series, uno studio analitico e un manoscritto.

Nel primo studio<sup>23</sup> vengono presentati 3 casi clinici in cui si sospetta la presenza di una cefalea secondaria. La revisione narrativa funge da guida per la risoluzione dei casi clinici. Ciò che risulta interessante ai fini del presente elaborato di tesi è l'approccio valutativo proposto dagli autori. L'anamnesi dovrebbe includere il tempo d'esordio della cefalea e la relativa localizzazione, intensità e sintomi associati. L'esame fisico dovrebbe comprendere la valutazione dei seguenti elementi: (1) segni vitali; (2) funzioni neurologiche; (3) nervi cranici; (4) testa e collo; (5) fondo oculare.

1. Alterazioni dei segni vitali, con particolare attenzione a elevata pressione sanguigna e temperatura, possono essere associate ad eziologie potenzialmente letali;
2. Un deficit neurologico focale è il più importante predittore di presenza di patologia intracranica<sup>24</sup>. L'attenzione dovrebbe essere rivolta alla valutazione dello stato mentale, incluso il livello di allerta, l'orientamento e l'attenzione (ad esempio, un utile e semplice test potrebbe essere quello di chiedere al paziente di recitare i mesi dell'anno al contrario). L'esame neurologico dovrebbe comprendere la valutazione della forza muscolare, della coordinazione, dei riflessi, delle funzioni sensoriali e del cammino;

3. L'esame neurologico comprende anche la valutazione dei nervi cranici (CN). *Il nervo Ottico (CNII)* controlla il riflesso pupillare afferente e può essere valutato con il test della torcia elettrica oscillante, che consiste nel puntare la luce in ogni occhio e guardare la costrizione vivace della pupilla. La dilatazione paradossale indica un difetto afferente della pupilla, conosciuto anche come pupilla di Marcus Gunn (Fig. 2<sup>25</sup>). I disturbi con difetto afferente della pupilla includono la neurite

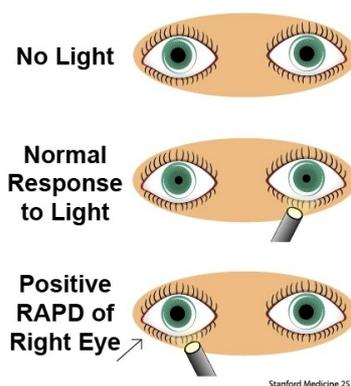


Fig. 2<sup>25</sup> Pupilla di Marcus Gunn

ottica, arterite a cellule giganti (GCA) e occlusione dell'arteria retinica centrale<sup>26</sup>. Il *n. Oculomotore (CN III)*, il *n. Trocleare (CN IV)* and il *n. Abducente (CN VI)* sono valutati facendo seguire al paziente con gli occhi un dito che disegna una "H" senza muovere la testa. Cefalea, paralisi del n. Oculomotore, midriasi ipsilaterale, ptosi e movimenti extra-oculari aberranti sono riscontrabili in caso di aneurisma posteriore

comunicante e di emorragia sub-aracnoidea<sup>27</sup>. I deficit del n. Abducente possono essere elicitati quando un soggetto sviluppa diplopia guardando lateralmente. Il paziente può anche avere strabismo convergente quando un occhio è indirizzato verso il naso. I deficit del n. Abducente possono presentarsi in pazienti con aumentata pressione intracranica (ICP), come ipertensione intracranica idiopatica (IIH) e trombosi venosa cerebrale (CVT). Queste persone potrebbero anche avere difetti di acuità visiva, del campo visivo e visione a tunnel a causa di edema della pupilla<sup>28</sup>;

4. La rigidità cervicale dovrebbe aumentare il sospetto di meningite o emorragia subaracnoidea. I pazienti che lamentano cefalea e cervicalgia potrebbero destare preoccupazione per dissecazione dell'arteria cervicale (CAD). In aggiunta alla CAD, potrebbe essere presente una parziale sindrome di Horner, che si presenta con miosi e ptosi. L'anidrosi è assente, poiché le fibre simpatiche che innervano le ghiandole sudoripare facciali non sono affette. I pazienti potrebbero presentarsi anche con dolore alla testa e al rachide cervicale senza segni neurologici, poiché i sintomi neurologici potrebbero impiegare diversi giorni per svilupparsi<sup>29</sup>;
5. L'esame del fondo oculare potrebbe rivelare edema della pupilla, un reperto comune in caso di IIH, ipertensione maligna e CVT.

Il secondo studio<sup>30</sup> rappresenta una revisione di un manoscritto. In esso vengono elencate e commentate tutte le possibili caratteristiche di una cefalea secondaria potenzialmente letale. Fra queste, si riporta esordio (improvviso, dopo i 50 anni, in seguito a trauma), tipologia (descritta come *la peggiore mai avuta*, ingravescente in frequenza e/o intensità), sintomi associati (diplopia, parestesie monolaterali, astenia monolaterale, disorientamento, rigidità cervicale, alterazione dell'equilibrio, febbre), localizzazione e irradiazione e qualità del dolore (palpitante, *come una coltellata*, fastidioso).

Il terzo studio<sup>31</sup> analizza i possibili fattori di rischio per lo sviluppo di una cefalea secondaria in donne in stato di gravidanza che hanno richiesto un consulto neurologico in un ospedale di Berlino. Da questo studio emerge che la maggior parte delle cefalee secondarie nella popolazione presa in esame sono state causate da infezioni (29.7%), soprattutto virali (17.2%); più bassa la frequenza dei disordini ipertensivi (22%). Inoltre, queste infezioni hanno colpito le donne incinte nella maggior parte dei casi nel secondo trimestre (75%, non statisticamente significativo), mentre i disordini ipertensivi si sono presentati nell'ultimo trimestre. Per quanto concerne le caratteristiche della

cefalea secondaria, sono state più frequentemente senza dominanza di lato ( $p < 0.05$ ) e gli attacchi epilettici si sono verificati nel 4.7% del campione ( $p < 0.05$ ). Considerando solo il primo trimestre di gestazione, un punteggio della Numeric Pain Rating Scale (NPRS)  $\geq 8/10$  è stato statisticamente associato ad una cefalea secondaria ( $p < 0.05$ ). L'esame fisico si è rivelato alterato soprattutto nel gruppo delle cefalee secondarie (15.9% vs. 4.8%,  $p = 0.025$ ). Lo stesso risultato si evidenzia per l'alterazione dell'esame neurologico (35.9% vs. 11.5%,  $p < 0.001$ ). Questo studio è uno studio retrospettivo trasversale e, fra tutti gli studi presi in considerazione, risulta il migliore dal punto di vista della qualità metodologica, in quanto è stato esplicitato l'obiettivo dello studio e dispone di un'ampia e dettagliata sezione "materiali e metodi" in cui si illustrano i criteri diagnostici, i criteri di inclusione ed esclusione del campione, i criteri secondo i quali è stata eseguita la valutazione, i criteri di anormalità degli items di valutazione, come è stata condotta l'analisi statistica ed, infine, la dimensione campionaria.

Red Flags	
Cambi in umore o personalità superiore a giorni o settimane	Condizioni generali scarse
Vomito moderato o severo, soprattutto la mattina presto	Aumento della circonferenza cranica
Peggioramento del dolore con tosse o manovra di Valsalva	Paralisi dei nervi cranici
Alterazione dello stato di coscienza	Movimenti oculari anomali, strabismo, risposta pupillare patologica
Edema della pupilla	Difetti del campo visivo
Deficit neurologici focali	Atassia, alterazioni del cammino e della coordinazione
Epilessia o febbre	Esordio improvviso (la prima o la peggiore di sempre)
Popolazione ad alto rischio (pazienti con anemia falciforme, tumori, traumi cranici recenti, shunt ventricolo-peritoneale)	Ingravescente in gravità in caratteristiche della cefalea
Dolore che risveglia dal sonno o si presenta al risveglio	Cefalea occipitale
Cambio di tipologia di cefalea in paziente con diagnosi di cefalea primaria	Età < 5 anni

Tab. 5 Red Flags in soggetti in età pediatrica

Il quarto studio<sup>32</sup> rappresenta una revisione narrativa in cui si descrive ed analizza una proposta di approccio clinico in caso di sospetta cefalea secondaria in età evolutiva. Secondo gli autori, nella maggior parte dei casi la cefalea

secondaria è un sintomo di una patologia non potenzialmente letale nel caso di soggetti in età pediatrica. Fra queste patologie si trovano le infezioni del tratto respiratorio superiore, sinusiti e infezioni sistemiche. Pertanto, solo in una minoranza di casi la cefalea secondaria è un sintomo di patologia potenzialmente letale in caso di soggetto in età pediatrica, come ad esempio tumori

cerebrali, idrocefalo e ipertensione intracranica idiopatica (IIH). Le patologie potenzialmente letali associate ad una cefalea secondaria vengono diagnosticate in quei soggetti con red flags in anamnesi ed esame fisico<sup>30</sup>, sintetizzate nella tabella 5. Quando si valuta un soggetto in età pediatrica con cefalea, è obbligatorio eseguire un esame neurologico completo volto ad identificare segni di lesione intracranica. L'attenzione è particolarmente rivolta al livello di coscienza, segni meningei, disturbi visivi, deficit neurologici focali, disordini della deambulazione, della coordinazione, del linguaggio e dell'udito e alterazione della sensibilità localizzata sul cranio o una qualunque area del corpo. In caso di presenza di red flags è raccomandato eseguire neuroimaging diagnostico.

Il quinto studio<sup>33</sup> è una revisione narrativa che propone una sintesi degli elementi valutativi raccomandati in caso di sospetta cefalea secondaria nei grandi adulti. In caso di cefalea in soggetto adulto o giovane-adulto è opportuno eseguire una valutazione dettagliata (incluso l'esame neurologico), che comprenda lo screening per le red flags. Questo approccio non

<b>Red flags nella storia di cefalea - SNOOP4</b>	
S	Sintomi sistemici, febbre, brividi, mialgia, perdita di peso
N	Sintomi neurologici focali
O	Età avanzata all'esordio, > 50 anni
O	Esordio, esordio della cefalea dirompente
P <sub>1</sub>	Edema della pupilla
P <sub>2</sub>	Cefalea relativa alla posizione
P <sub>3</sub>	Cefalea esacerbata da manovra di Valsalva o sforzo
P <sub>4</sub>	Cefalea ingravescente o cambiamento sostanziale del pattern

Tab. 6 Acronimo SNOOP4

differisce di molto rispetto a quello nei grandi adulti, soprattutto perché l'età è un fattore di rischio per cefalea secondaria. SNOOP4 (Tabella 6) è un acronimo che aiuta nell'individuazione delle cause secondarie di cefalea. L'acronimo è applicabile per tutti i pazienti di tutte le età.

Il sesto studio<sup>34</sup> è una revisione narrativa rappresentante una sintesi dell'approccio valutativo in caso di sospetto di cefalea secondaria. Le red flags con relative cause di cefalea secondaria sono illustrate nella tabella 7<sup>35,36,37</sup>. Le alterazioni dell'esame neurologico sono uno dei migliori predittori di patologia del sistema nervoso centrale<sup>38,39,40</sup>. I deficit neurologici focali non sono solitamente presenti in casi di emicrania a meno che non si verifichi un pattern familiare ad una emicrania progressiva. Da definizione, l'aura associata ad emicrania dura 60 minuti o meno. Quindi, cefalee con aura non dovrebbero essere considerate una cefalea primaria quando l'aura si presenta per più di 60 minuti. Le alterazioni dell'esame fisico potrebbero essere conclamate, come meningiosi o perdita

unilaterale della vista, o subdole, come risposta plantare estensoria o pronazione unilaterale. “Ottundimento” o confusione suggeriscono una cefalea pericolosa poiché questi segni non si riscontrano generalmente in cefalee primarie.

Segni o sintomi pericolosi	Possibili diagnosi	Test
Prima cefalea o peggior cefalea nella vita del paziente	Infezioni del sistema nervoso centrale, emorragia intracranica	Neuroimaging
Segni neurologici focali (non tipici dell'aura)	Malformazioni arterovenose, malattie vascolari del collagene, lesione intracranica	Esame del sangue, neuroimaging
Cefalea scatenata da tosse o sforzo o durante rapporto sessuale	Massa di lesione, emorragia subaracnoidea	Puntura lombare, neuroimaging
Cefalea con cambio di personalità, stato mentale, livello di coscienza	Infezioni del sistema nervoso centrale, sanguinolento intracerebrale, massa di lesione	Esame del sangue, puntura lombare, neuroimaging
Rigidità del collo o meningiosi	Meningite	Puntura lombare
Nuovo esordio di cefalea grave in stato di gravidanza o postpartum	Trombosi della vena corticale/del seno cranico, dissezione dell'arteria carotide, apoplezia dell'ipofisi	Neuroimaging
Età maggiore di 50 anni	Massa di lesione, arterite temporale	VES, neuroimaging
Edema della pupilla	Encefalite, massa di lesione, meningite, pseudotumore	Puntura lombare, neuroimaging
Esordio rapido con esercizio estenuante	Dissezione dell'arteria carotide, sanguinamento intracranico	Neuroimaging
Esordio improvviso (intensità massima entro secondi o minuti, cefalea dirompente)	Sanguinamento in una massa o malformazione arterovenosa, massa di lesione (soprattutto fossa posteriore), emorragia subaracnoidea	Puntura lombare, neuroimaging
Malattie sistemiche con cefalea (febbre, rash)	Arterite, malattia vascolare del collagene, encefalite, meningite	Esame del sangue, puntura lombare, neuroimaging, biopsia cutanea
Dolorabilità sull'arteria temporale	Polimialgia reumatica, arterite temporale	Neuroimaging
Pattern ingravescente	Storia di abuso di farmaci, massa di lesione, ematoma subdurale	Neuroimaging
Nuovo tipo di cefalea in paziente con tumore, HIV o malattia di Lyme	Metastasi, infezioni opportunistiche, tumore, meningoencefalite	Puntura lombare, neuroimaging

Tab. 7 Red Flags e possibili diagnosi di disturbi secondari

Il settimo studio<sup>41</sup> indaga le proprietà psicometriche delle red flag più comuni in ambito di cefalee e ne analizza il razionale.

- Sintomi sistemici come febbre: ha un'alta sensibilità per infezioni del sistema nervoso se associata a cefalea. Mentre la specificità non è stata indagata, ma presumibilmente è bassa poiché questi due sintomi sono presenti in diversi tipi di infezione.

- Neoplasia in anamnesi: il rischio di trovare un tumore cerebrale in un paziente con cefalea senza una storia di una qualunque neoplasia è basso. Tumore al polmone, tumore al seno e melanoma maligno hanno il più alto rischio di metastasi intracraniche<sup>42</sup>. La cefalea è stato il sintomo più comune ed è presente nel 35% dei casi in uno studio con soggetti affetti da tumore al seno. In un altro studio con pazienti oncologici, c'erano metastasi intracraniche nel 32% di 68 pazienti che avevano una cefalea di nuova insorgenza<sup>43</sup>. Gli autori hanno identificato 4 predittori indipendenti di neoplasia: cefalea pulsante con intensità da moderata a severa; vomito, instabilità del cammino e risposta plantare estensoria. Concludendo, un'alta percentuale di pazienti con tumore con cefalea di nuova insorgenza hanno una metastasi intracranica, soprattutto se il tumore ha una propensione alle metastasi cerebrali<sup>43,44</sup>.
- Deficit neurologici: in uno studio prospettico di 240 pazienti con ictus acuto, la cefalea è ricorsa nel 64.5% dei casi con ictus emorragico e nel 32% dei casi con ictus ischemico<sup>45</sup>. Il 10% ha avuto una cefalea sentinella prima che si manifestasse il deficit neurologico. Dunque, cefalea in associazione a deficit neurologico ha un'alta sensibilità per ictus cerebrale.
- Esordio improvviso di cefalea: la ICHD-3 definisce la cefalea “tuonante” come una cefalea ad alta intensità con insorgenza dirompente<sup>46</sup>. La ICHD-3 definisce esordio dirompente quando raggiunge il picco di intensità in meno di un minuto. L'unione tra cefalea tuonante e flessione cervicale limitata ha una sensibilità del 100% e una specificità del 15.3% per emorragia subaracnoidea. Il valore predittivo positivo è di 7.2% e quello negativo del 100%.
- Insorgenza dopo i 65 anni: se da un lato la probabilità che un paziente chieda cure in ospedale per cefalea diminuisce con l'età, il rischio di una causa seria aumenta di 10 volte per un'età  $\geq 65$  anni a confronto con la popolazione più giovane.
- Modifica del pattern o recente esordio: se da una parte ci sono dati limitati riguardo questa red flag, dall'altra è stato suggerito che recenti cambiamenti di pattern o nuova insorgenza di cefalea (< di 3 mesi) potrebbe essere l'unico segno di una patologia seria.
- Cefalea legata alla posizione: la cefalea può manifestarsi immediatamente dopo o entro alcuni secondi dopo essersi messi in piedi e si risolve velocemente dopo essersi distesi. Queste caratteristiche sono indicative di ipotensione del liquido cerebrospinale. I sintomi associati più comunemente riscontrati sono nausea, disturbi visivi, rigidità cervicale, vertigini, tinnito e anomalie cognitive.

- Cefalea aggravata da tosse, starnuto o esercizio fisico: la cefalea secondaria aggravata da tosse è associata alla malformazione di Chiari (tipo 1) nel 40% dei casi. Altri trigger per cefalea nei pazienti con cefalea secondaria potrebbero essere ridere, sollevare oggetti pesanti, cambi posturali e defecazione. Pertanto la cefalea aggravata da questi eventi è considerata una red flag in quanto potrebbe essere un segno di grave patologia.
- Edema delle pupille: è un predittore di anomalie intracraniche in uno studio con risonanza magnetica nucleare. Dunque, l'edema delle pupille dovrebbe sempre richiedere ulteriori valutazioni<sup>47</sup>.
- Cefalea ingravescente e presentazione atipica: in una serie di 17 casi di trombosi venosa cerebrale con cefalea come unico sintomo, il 65% avevano una cefalea ingravescente. Una presentazione atipica di cefalea è associata con aumento di probabilità di anomalie. La cefalea ingravescente e la presentazione atipica non sono comunemente descritte in maniera approfondita in letteratura, ma dato che potrebbero essere associate a gravi patologie vanno considerate come red flags.
- Gravidanza e puerperio: in una revisione di soggetti con cefalea durante la gravidanza, l'incidenza di nuove cefalee durante la gestazione è stata stimata attorno al 5% di tutte le donne in gravidanza. La prevalenza di cause di cefalea secondaria è più alta durante il terzo trimestre. Inoltre, quando si presenta una donna in stato di gravidanza con cefalea si dovrebbero tenere a mente anche disordini non neurologici <sup>31</sup>. L'ipertensione sembra essere il disordine non neurologico più comune, con conseguenze potenzialmente gravi come preeclampsia.
- Dolore orbitale con caratteristiche autonome: il dolore orbitale con arrossamento dell'occhio si presenta anche in disordini cefalalgici primari ed è tipico della cefalea a grappolo e della cefalea autonoma trigeminale. Tuttavia, è necessario considerare anche altre diagnosi, ad eziologia sia neurologica che oftalmica come glaucoma, infiammazione e disordini della cornea. Pertanto, anche se l'eziologia secondaria è rara, il dolore orbitale con caratteristiche autonome è considerata una red flag.
- Cefalea post-traumatica: in uno studio prospettico di 212 pazienti con lieve trauma cranico l'incidenza cumulativa di cefalea ad un anno dal trauma è stata del 91%. La maggior parte di questi pazienti rispettava i criteri per emicrania e probabile emicrania<sup>41</sup>. Le linee guida ICHD-3 affermano che, per definirsi tale, la cefalea post-traumatica deve presentarsi entro 7 giorni dal trauma. Tale parametro consente di alzare la specificità, sacrificando però la sensibilità<sup>46</sup>.

- Patologie del sistema immunitario come HIV: la cefalea è il dolore più comune in pazienti con HIV, colpendo fino al 34%-64% dei pazienti<sup>41</sup>.
- Cefalea da abuso di farmaci o uso di sostanza stupefacenti: la prevalenza di abuso di analgesici tra la popolazione adulta è del 0.5%-7.2% ed è il disordine secondario più comune<sup>48,49</sup>. Gli autori precisano che è importante fare screening di abuso di analgesici poiché tale cefalea secondaria è trattabile, anche se il decorso potrebbe essere innocuo. Dall'altra parte, l'insorgenza della cefalea a causa di questi farmaci può essere un segnale di incompatibilità con il farmaco prescritto.

Nella tabella 8 vengono riassunte tutte le red flags sopra citate:

Segni e sintomi	Cefalee secondarie relative	Colore della bandiera
Sintomi sistemici inclusi la febbre	Cefalea attribuita a infezione o disordini non vascolari intracranici, feocromocitoma o carcinoide	R o s s a (arancione per febbre isolata)
Storia di neoplasia	Neoplasia del cervello, metastasi	Rossa
Deficit neurologico o disfunzione (incluso diminuzione della coscienza)	Cefalea attribuita a disordini vascolari, non vascolari intracranici, ascesso del cervello e altre infezioni	Rossa
Esordio della cefalea improvviso o di rompiente	Emorragia subaracnoidea e altre cefalee attribuite a disordini vascolari cranici o cervicale	Rossa
Età avanzata (maggiore di cinquant'anni)	Arterite a cellule giganti e altre cefalee attribuite a disordini vascolari cranici o cervicale, neoplasie e altri disordini non vascolari intracranici	Rossa
Cambio del Patern o esordio recente	Neoplasie, cefalee attribuite a disordini vascolari o non vascolari intracranici	Rossa
Cefalea legato alla posizione	Ipertensione o ipotensione intracranica	Rossa
Aggravamento starnutando, tossendo o facendo esercizio	Malformazioni della fossa posteriore, malformazione di chiari	Rossa
Edema della pupilla	Neoplasie e altri disordini intracranici non vascolari, ipertensione intracranica	Rossa
Cefalea ingravescente e con presentazione atipica	Neoplasie e altri disordini intracranici non vascolare	Rossa
Gravidanza oppure puerperio	Cefalee attribuite a disordini cranici o cervicali vascolari, cefalea da puntura durale, disordini correlati all'ipertensione (ad esempio preeclampsia), trombosi del seno cerebrale, ipotiroidismo, anemia, diabete	Rossa
Dolore orbicolare con caratteristiche autonome	Patologie della fossa posteriore, della regione ipofisaria, o del seno cavernoso, sindrome di Tolosa-Hunt, cause oftalmica	Rossa
Esordio post traumatico	Cefalea posttraumatica acuta e cronica, ematoma subdurale e altre cefalee attribuite a disordini vascolari	Rossa
Patologie del sistema immunitario come HIV	Infezioni opportunistiche	Rossa

Segni e sintomi	Cefalee secondarie relative	Colore della bandiera
Abuso di analgesici o nuovo farmaco all'esordio	Cefalea da abuso di farmaci, intolleranza al farmaco	Rossa

Tab. 8 Acronimo SNNOOP10 per Red Flags

L'ottavo studio<sup>50</sup> è una revisione narrativa, che propone una sintesi delle migliori evidenze riguardo la valutazione del soggetto in età pediatrica con cefalea e discute in maniera critica le proprietà dell'esame fisico. Gli autori affermano che l'esame fisico in un paziente con cefalea deve sempre comprendere una valutazione neurologica con un accurato esame dello stato mentale, dei nervi cranici (inclusi l'acuità visiva, campo visivo, movimenti oculari, risposta pupillare ed esame del fondo oculare), riflessi e coordinazione. L'anamnesi e l'esame fisico sono molto sensibili per l'individuazione di una patologia intracranica e rimangono gli strumenti diagnostici più potenti a disposizione del clinico. Oltretutto, l'incidenza di patologie intracraniche rilevanti nei bambini con cefalea è bassa (< 1%-4%)<sup>51,52</sup>. Un esame neurologico normale è altamente correlato con l'assenza di processi intracranici rilevanti in diversi studi con popolazione adulta e pediatrica<sup>51,53</sup>.

Il nono studio<sup>54</sup> fornisce dei suggerimenti al clinico su come valutare una cefalea in soggetti in età pediatrica. In aggiunta ad un'anamnesi accurata che coinvolga non solo il paziente, ma anche i genitori o caregivers, è necessario eseguire un completo esame fisico che comprenda anche l'esame neurologico. Quest'ultimo dovrà focalizzarsi sul livello di coscienza, segni meningei, disturbi visivi, deficit neurologici focali, disordini della coordinazione, della deambulazione e del linguaggio, dell'udito, misurazioni della circonferenza cranica, punti dolorosi sul cranio o su una qualunque area del corpo. Nella maggior parte dei pazienti con disordini cefalalgici primari, l'esame fisico e neurologico generalmente sono normali<sup>55,56</sup>.

Il decimo studio<sup>57</sup> illustra come anamnesi ed esami fisico siano elementi imprescindibili per la valutazione di pazienti con cefalea in fase acuta. Anche se l'esame neurologico non mostra anomalie, il clinico dovrebbe sospettare una cefalea sintomatica (*n.d.r. secondaria*) se sono presenti caratteristiche come esordio recente di un nuovo tipo di cefalea in soggetto di mezza età o anziano, inspiegabile peggioramento di cefalea precedente, localizzazione unilaterale fissa, nessuna risposta al trattamento, decorso ingravescente, causata da sforzo fisico, associata a perdita di coscienza, vomito o epilessia. Se queste caratteristiche cliniche si associano ad anomalie dell'esame

neurologico, la diagnosi di “cefalea sintomatica” (*n.d.r. cefalea secondaria*) può essere formulata con pochi dubbi.

Infine, l’ultimo studio<sup>58</sup> è una revisione narrativa in cui viene proposto un approccio basato su un algoritmo per la gestione delle Chronic Daily Headache (CDH). Per lo scopo dichiarato in questo elaborato di tesi, è stato preso in considerazione soltanto una parte dell’algoritmo prodotto dagli autori. L’approccio basato sull’algoritmo inizia con la ricerca delle red flags. Una volta identificate, il clinico deve procedere con una valutazione più approfondita per identificare o escludere le condizioni sottese dalle red flags. Tra le red flags vi sono: esordio improvviso di cefalea severa; peggioramento del pattern della cefalea pre-esistente; cefalea associata a tumore, HIV o altre patologie sistemiche, cefalea associata a segni neurologici focali; cefalea in soggetti con edema della pupilla; cefalea moderata o intensa causata da tosse, esercizio fisico, orgasmo o manovra di Valsalva; nuovo esordio di cefalea durante la gravidanza o postpartum. La presenza di tali red flags richiede un approccio valutativo sistematico che comprende anamnesi ed esame fisico.

### 3.3 CARATTERISTICHE DEGLI STUDI INCLUSI

Di seguito in tabella 9 vengono riassunte schematicamente le caratteristiche degli studi presi in considerazione.

<b>Autori (anno)</b>	<b>Rivista di pubblicazione</b>	<b>Tipo di studio</b>	<b>Obiettivo di studio</b>	<b>Materiali e metodi</b>	<b>Conclusioni</b>
<i>David Soda et al. (2019)</i> <sup>23</sup>	E B Medicine	Revisione narrativa e case series	Descrivere dettagliatamente le più importanti caratteristiche fisiopatologiche delle più comuni cefalee potenzialmente letali, le informazioni anamnestiche e obiettive, le red flags e le attuali evidenze riguardo i test, imaging, trattamento e raccomandazioni.	Ricerca bibliografica dal 1993 al 2018 su PubMed e Medline. Revisione di linee guida sul database Cochrane, di linee guida redatte dall’ American College of Emergency Phisician e American Academy of Neurology e linee guida in neurologia Canadesi e Europee. Presi in esame oltre 500 abstract e, fra questi, inclusi nello studio 89 full text.	La cosa più importante per valutare un paziente che si presenta in pronto soccorso con cefalea è rilevare un’accurata anamnesi ed esame fisico. In particolare, l’esame fisico dovrebbe comprendere la valutazione di (1) segni vitali, (2) funzioni neurologiche, (3) nervi cranici, (4) testa e cervicale, (5) fondo oculare.

<b>Autori (anno)</b>	<b>Rivista di pubblicazione</b>	<b>Tipo di studio</b>	<b>Obiettivo di studio</b>	<b>Materiali e metodi</b>	<b>Conclusioni</b>
<i>C. Randall Clinch et al. (2001)</i> <sup>30</sup>	American academy of Family Physician	Revisione manoscritto	Non esplicitato	Non esplicitato	Un'anamnesi dettagliata aiuta a distinguere tra disordine cefalalgico primario e secondario. Indagare nel dettaglio esordio, tipologia, sintomi associati, localizzazione e irradiazione e qualità della cefalea. Si raccomanda di eseguire un approfondito esame neurologico. L'invio al medico specialista è raccomandato in caso di difficoltà di diagnosi o nei casi in cui il paziente peggiori nonostante il trattamento.
<i>Bianca Raffaelli et al. (2017)</i> <sup>31</sup>	The Journal of Headache and Pain	Studio analitico - cross sectional	Descrivere le cefalee acute in donne in stato di gravidanza e determinare fattori di rischio di cefalee secondarie.	Sono stati analizzati retrospettivamente i dati relativi a 151 donne in stato di gravidanza le quali hanno richiesto un consulto neurologico a causa di una cefalea acuta in un ospedale di Berlino tra il 2010 e il 2016. Per determinare i fattori di rischio per una cefalea secondaria in questi pazienti, sono stati confrontati svariati dati anamnestici e clinici dei gruppi di studio.	I disordini cefalalgici secondari sono piuttosto comuni nelle donne nelle gravidanze. Si presentano in oltre un terzo dei casi che richiedono un consulto neurologico. Data la difficoltà di distinzione tra cefalee primarie e secondarie, il clinico dovrebbe fare molta attenzione alla presenza di storia di cefalea secondaria, ipertensione arteriosa, febbre e reperti anomali rilevati dall'esame neurologico. Sono considerati essenziali nel processo diagnostico test di laboratorio e neuroimaging.

<b>Autori (anno)</b>	<b>Rivista di pubblicazione</b>	<b>Tipo di studio</b>	<b>Obiettivo di studio</b>	<b>Materiali e metodi</b>	<b>Conclusioni</b>
<i>Umberto Raucchi et al. (2019)</i> <sup>32</sup>	Frontier in Neurology	Revisione narrativa	Identificare cause e fattori associati a cefalee secondarie potenzialmente letali, e il razionale dell'uso dei test di laboratorio e imaging.	Non esplicitato	È stato proposto un algoritmo clinico per la gestione del paziente in età pediatrica con cefalea in setting di pronto soccorso pediatrico. In fase di valutazione si raccomanda di eseguire un esame neurologico volto alla valutazione di livello di coscienza, segni meningei, disturbi visivi, deficit neurologici focali, disordini della deambulazione, della coordinazione, del linguaggio e dell'udito e alterazione della sensibilità localizzata sul cranio o una qualunque area del corpo.
<i>Amaal J. Starling et al. (2018)</i> <sup>33</sup>	Simposio sulle Neuroscienze	Revisione narrativa	Fornire un aggiornamento sulla gestione delle cefalee nei grandi adulti, dalla diagnosi al trattamento.	Non esplicitato	Per i pazienti grandi adulti, i disordini secondari devono essere sempre considerati come possibile causa di cefalea, poiché il rischio di essere in presenza di patologie gravi è 10 volte maggiore in soggetti di età superiore a 65 anni. Una volta esclusa la causa secondaria, bisogna determinare il tipo di cefalea primaria. A causa dell'età dei soggetti, al di là della cefalea primaria o secondaria, il trattamento è limitato e bisogna considerare le eventuali comorbidità. Inoltre, gli autori propongono un acronimo per indagare le red flags: SNOOP4.
<i>Barry L. Hainer et al. (2013)</i> <sup>34</sup>	American academy of Family Physician	Revisione narrativa	Non esplicitato	La ricerca è stata eseguita su PubMed, Cochrane Library, Essential Evidence Plus e National Guidelines Clearinghouse ed ha incluso opinioni degli esperti, revisioni cliniche e trial clinici. I Termini di ricerca sono stati "headache", "acute headache" e "classification of headache". Data ricerca: dicembre 2011	Gli studi su cui si basano i dati su cefalee secondarie e relative red flags sono di basso grado di evidenza. Pertanto, tali red flags potrebbero non essere totalmente accurate nell'identificazione di cause gravi in pazienti cefalalgici. In fase di valutazione, le alterazioni dell'esame neurologico sono uno dei migliori predittori di patologia del sistema nervoso centrale.

<b>Autori (anno)</b>	<b>Rivista di pubblicazione</b>	<b>Tipo di studio</b>	<b>Obiettivo di studio</b>	<b>Materiali e metodi</b>	<b>Conclusioni</b>
<i>Thien Phu Do et al. (2019)<sup>41</sup></i>	Neurology	Revisione narrativa	Discutere sull'incidenza e prevalenza delle cefalee secondarie e sui dati riguardanti sensibilità, specificità e valori predittivi delle red flags delle cefalee secondarie.	Non esplicitato	È quasi sempre possibile calcolare in maniera approssimativa la sensibilità delle red flags, mentre per la specificità è più complesso, poiché la maggior parte degli studi sulla frequenza dei sintomi si basano su studi retrospettivi. [...] I pazienti con cefalea dovrebbero essere screenati usando la lista SNNOOP10 per incrementare la probabilità di intercettare una causa secondaria. [...] Tuttavia, sono necessari ulteriori studi in larga scala dato il basso tasso di incidenza di cause secondarie. Potrebbe essere utile uno strumento validato per le cefalee secondarie che utilizzi le red flag per minimizzare test non necessari ed incrementare la consapevolezza delle cefalee secondarie.
<i>Timo Roser et al. (2013)<sup>50</sup></i>	Neuropediatrics	Revisione narrativa	Individuare aspetti fondamentali dell'anamnesi e dell'esame fisico rilevanti per la valutazione di soggetti in età pediatrica con cefalea.	Non esplicitato	I migliori strumenti per distinguere cefalee primarie da secondarie sono l'anamnesi e l'esame fisico. Nell'esame neurologico andrebbero valutati lo stato mentale, i nervi cranici (inclusi l'acuità visiva, campo visivo, movimenti oculari, risposta pupillare ed esame del fondo oculare), i riflessi e la coordinazione. Un esame neurologico normale è altamente correlato con l'assenza di processi intracranici rilevanti in diversi studi con popolazione adulta e pediatrica. Tuttavia, vi sono dei limiti come la variabilità interindividuale nell'esecuzione dell'esame fisico e i segni clinici potrebbero non essere ancora rilevabili dall'esame neurologico.

<b>Autori (anno)</b>	<b>Rivista di pubblicazione</b>	<b>Tipo di studio</b>	<b>Obiettivo di studio</b>	<b>Materiali e metodi</b>	<b>Conclusioni</b>
Aynur Özge et al. (2011) <sup>54</sup>	The Journal of Headache and Pain	Revisione narrativa	Non esplicitato	Non esplicitato	In ogni situazione di cefalea primaria, bisogna sempre considerare un possibile disordine cefalalgico secondario. L'esame neurologico dovrebbe valutare il livello di coscienza, eventuale presenza di segni meningei, disturbi visivi, deficit neurologici focali, disordini della coordinazione, della deambulazione e del linguaggio, dell'udito, misurazioni della circonferenza cranica, punti dolorosi sul cranio o su una qualunque area del corpo. Nella maggior parte dei pazienti con disordini cefalalgici primari, l'esame fisico e neurologico generalmente sono normali.
Salvatore Gentile (2005) <sup>57</sup>	The Journal of Headache and Pain	Revisione narrativa	Non esplicitato	Non esplicitato	Solitamente, la maggior parte dei pazienti che consultano il medico per cefalea soffrono di una forma primaria. Nonostante ciò, la possibilità che sia potenzialmente letale deve sempre essere tenuta a mente. Una corretta anamnesi ed esame fisico sono elementi chiave per eseguire prima una corretta diagnosi e poi un trattamento adeguato. Anche se l'esame neurologico non mostra anomalie, il clinico dovrebbe sospettare una cefalea sintomatica ( <i>n.d.r. secondaria</i> ) se sono presenti caratteristiche come: esordio recente di un nuovo tipo di cefalea in soggetto di mezza età o anziano, inspiegabile peggioramento di cefalea precedente, localizzazione unilaterale fissa, nessuna risposta al trattamento, decorso ingravescente, causata da sforzo fisico, associata a perdita di coscienza, vomito o epilessia.

<b>Autori (anno)</b>	<b>Rivista di pubblicazione</b>	<b>Tipo di studio</b>	<b>Obiettivo di studio</b>	<b>Materiali e metodi</b>	<b>Conclusioni</b>
Marcelo E. Bigal Richard B. Lipton (2007) <sup>58</sup>	The Journal of Headache and Pain	Revisione narrativa	Fornire un approccio clinico per la diagnosi di Chronic Daily Headache (CDH)	Non esplicitato	È stato presentato un approccio basato su un algoritmo per la diagnosi differenziale di CDH, il quale dovrebbe aiutare il clinico a destreggiarsi in maniera più sicura e veloce. L'approccio basato sull'algoritmo inizia con la ricerca delle red flags. Una volta identificate, il clinico deve procedere con una valutazione più approfondita per identificare o escludere le condizioni sottese dalle red flags. La presenza di tali red flags richiede un approccio valutativo sistematico che comprende anamnesi ed esame fisico

Tab. 9 Sintesi degli studi presi in considerazione in questo elaborato di tesi.

## 4. DISCUSSIONE

### 4.1 ANALISI CRITICA DEGLI STUDI

Gli 11 studi presi in considerazione da questa revisione sistematica sono illustrati nella figura 3 in ordine di anno di pubblicazione. Dal grafico si evince che, nonostante negli ultimi anni siano stati pubblicati un maggior numero di studi rispetto al passato, essi risultano ancora insufficienti data la rilevanza dell'argomento.

In questi studi si riscontra estrema eterogeneità per quanto riguarda la popolazione presa in esame e il focus dello studio. Infatti, le conclusioni di 6 studi<sup>23,30,34,41,57,58</sup> si riferiscono esclusivamente a popolazione adulta; uno<sup>33</sup> a popolazione di grandi adulti, senza però definirne il cut-off; tre<sup>32,50,54</sup> a popolazione pediatrica; uno<sup>31</sup> a donne in stato di gravidanza, sebbene sembrerebbe valga la pena approfondire tale popolazione, in quanto lo stesso studio afferma che la cefalea secondaria colpisce oltre un terzo delle donne in stato di gravidanza che si presentano in Pronto Soccorso con cefalea acuta.

Per quanto concerne l'argomento focus dello studio, solo 5 studi<sup>23,32,50,54,57</sup> rispondono in pieno al quesito clinico di questo elaborato di tesi. Gli altri studi<sup>30,32,33,34,41,58</sup> si focalizzano maggiormente sulle Red Flags e sui fattori di rischio per le cefalee secondarie<sup>31</sup>. Tuttavia, sono stati inclusi nella presente revisione sistematica poiché descrivono le caratteristiche salienti dell'esame neurologico da eseguire in caso di sospetta cefalea secondaria.

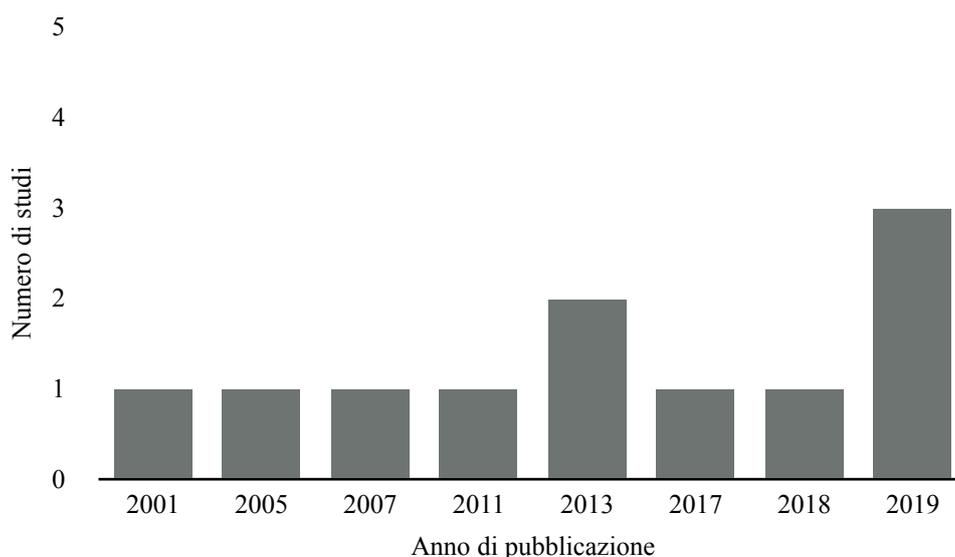


Fig. 3 Rappresentazione grafica degli studi presi in considerazione in ordine di anno di pubblicazione.

Dall'altra parte, invece, vi è concordanza fra gli autori riguardo alcuni punti:

- tutti sono concordi nell'affermare che, nella maggior parte dei casi, ci si trova davanti ad un disordine cefalalgico primario, poiché una cefalea secondaria generalmente si riscontra nella minoranza dei casi;
- una corretta diagnosi di cefalea non può prescindere dall'esecuzione di un'anamnesi ed un esame fisico dettagliato, a maggior ragione se la situazione clinica del paziente richiede una diagnosi differenziale tra disordine cefalalgico primario e secondario;
- in caso di nuova cefalea è fondamentale chiedere al paziente il momento d'esordio, l'età di insorgenza, la localizzazione con relativa area di irradiazione, l'intensità e la qualità del sintomo, la presenza di sintomi associati e di comorbidità. Fra questi, si ricorda che *Amaal J. Starling et al.*<sup>33</sup> e *Thien Phu Do et al.*<sup>41</sup> affermano che sviluppare una cefalea ad un'età  $\geq 65$  anni aumenta di 10 volte il rischio di essere in presenza di una cefalea secondaria;
- è necessario che l'esame fisico comprenda al suo interno l'esame neurologico, tuttavia solo alcuni autori<sup>23,32,50,54</sup> esplicitano da quali items debba essere composto.

Nella tabella 11 vengono riassunti gli items dell'esame neurologico secondo gli autori che li raccomandano.

È interessante notare come nello studio di *David Soda et al.*<sup>23</sup> venga proposto l'esame neurologico più ricco dal punto di vista della quantità di items e sia l'unico a prendere in considerazione una popolazione adulta, poiché gli altri tre riguardano la popolazione pediatrica.

Un altro dato interessante è che solamente due autori, *David Soda et al.*<sup>23</sup> e *Timo Roser et al.*<sup>50</sup>, includono all'interno dell'esame neurologico la valutazione dei nervi cranici. In particolare, raccomandano la valutazione dell'acuità visiva, del campo visivo, dei movimenti oculari, del riflesso pupillare e del fondo oculare. Tuttavia, gli altri autori<sup>32,50,54</sup> fra gli items dell'esame neurologico, citano la valutazione di disturbi visivi, lasciando forse intendere la valutazione dei CN II, CN III, CN IV e CN VI; questo dato sembrerebbe dare la conferma della bassa qualità metodologica degli studi presi in considerazione.

Infine, a conferma del fatto che lo studio di *David Soda et al.*<sup>23</sup> sembri essere il più esaustivo, è l'unico che raccomanda la valutazione di testa e rachide cervicale. Infatti, secondo gli autori, la

rigidità cervicale dovrebbe aumentare il sospetto di meningite o emorragia subaracnoidea. Inoltre, i pazienti che lamentano cefalea e cervicalgia potrebbero destare preoccupazione per dissecazione dell'arteria cervicale (CAD). Risulta fondamentale valutare tali aspetti del sistema muscoloscheletrico in quanto i pazienti potrebbero presentarsi senza manifestare particolari segni neurologici, poiché tali sintomi potrebbero impiegare diversi giorni per svilupparsi<sup>29</sup>.

*David Soda et al.*<sup>23</sup> e *Barry L. Hainer et al.*<sup>34</sup> affermano rispettivamente che all'esame neurologico

Items	<i>David Soda et al.</i> <sup>23</sup>	<i>Umberto Raucci et al.</i> <sup>32</sup>	<i>Timo Roser et al.</i> <sup>50</sup>	<i>Aynur Ö zge et al.</i> <sup>54</sup>
Livello di coscienza	✓	✓	✓	✓
Orientamento	✓			
Livello di attenzione	✓			
Segni meningei		✓		✓
Disturbi visivi	✓	✓	✓	✓
Disturbi del linguaggio e udito		✓		✓
Circonferenza cranica				✓
Deficit neurologici focali	✓	✓		✓
Forza muscolare	✓			
Coordinazione	✓	✓	✓	✓
Riflessi	✓	✓	✓	✓
Sensibilità	✓	✓		
Deambulazione ed equilibrio	✓	✓		✓
Nervi cranici	✓		✓	
Rigidità cervicale e cervicalgia	✓			

Tab. 11 Rappresentazione degli items dell'esame neurologico e autori che li raccomandano.

il deficit focale è il più importante predittore di presenza di patologia intracranica<sup>23</sup> e che le alterazioni dell'esame neurologico sono uno dei migliori predittori di patologia del sistema nervoso centrale<sup>38,39,40</sup>. Questo spiegherebbe l'importanza di eseguire l'esame neurologico in soggetti che si presentano con cefalea. Inoltre, *Timo Roser et al.*<sup>50</sup> e *Aynur Ö zge et al.*<sup>54</sup> affermano che un esame neurologico normale è altamente correlato con l'assenza di processi intracranici rilevanti in diversi studi con popolazione adulta e pediatrica<sup>51,53</sup> e che nella maggior parte dei pazienti con disturbi cefalalgici primari, l'esame fisico e neurologico sono generalmente normali<sup>55,56</sup>. Ciò significherebbe che in presenza di un esame neurologico negativo, ci sia più probabilità di trovarsi di fronte ad un

caso di cefalea primaria che non secondaria. Tuttavia, *Timo Roser et al.*<sup>50</sup> riscontrano due importanti limiti nell'esecuzione dell'esame neurologico. Il primo è relativo all'esperienza del clinico, in quanto esiste una certa variabilità inter-individuale per quanto concerne le skills dell'esaminatore, la valutazione (*n.d.r. e interpretazione*) dei reperti obiettivi, nonché del tempo impiegato. Il secondo limite consiste nel fatto che non è possibile riscontrare alcuni segni con l'esame neurologico, soprattutto se nelle fasi iniziali della patologia o in caso di segni sfumati. Pertanto *Timo Roser et al.*<sup>50</sup> consigliano di adottare il follow-up sistematico per intercettare quei segni che compaiono in un secondo momento.

A conferma di tali limiti, *Salvatore Gentile*<sup>57</sup> sostiene che, nonostante un'accurata anamnesi ed esame fisico siano imprescindibili per una corretta valutazione di una cefalea secondaria, anche se l'esame neurologico non mostra anomalie, il clinico dovrebbe sospettare una cefalea sintomatica (*n.d.r. secondaria*) se sono presenti caratteristiche come esordio recente di un nuovo tipo di cefalea in soggetto di mezza età o anziano, inspiegabile peggioramento di cefalea precedente, localizzazione unilaterale fissa, nessuna risposta al trattamento, decorso ingravescente, causata da sforzo fisico, associata a perdita di coscienza, vomito o epilessia. Se queste caratteristiche cliniche si associano ad anomalie dell'esame neurologico, la diagnosi di "cefalea sintomatica" (*n.d.r. cefalea secondaria*) può essere formulata con pochi dubbi<sup>57</sup>.

Nel caso di donne in gravidanza, *Bianca Raffaelli et al.*<sup>31</sup> affermano che nel loro studio sono state riscontrate alterazioni dell'esame fisico con più frequenza nel gruppo di cefalee secondarie rispetto al gruppo di cefalee primarie (15.9% vs 4.8%,  $p = 0.025$ ). Analogamente accade per quanto riguarda le alterazioni dell'esame neurologico (35.9% vs 11.5%,  $p < 0.001$ ).

Per quanto riguarda le Red Flags relative a disordini cefalalgici secondari, sono sei gli studi<sup>29,32,33,34,41,58</sup> che ne trattano. Nella tabella 12 si riassumono le Red Flag e gli autori che le descrivono.

<b>Red Flags</b>	<b><i>C. Randall Clinch et al.<sup>30</sup></i></b>	<b><i>Umberto Raucci et al.<sup>32</sup></i></b>	<b><i>Amaal J. Starling et al.<sup>33</sup></i></b>	<b><i>Barry L. Hainer et al.<sup>34</sup></i></b>	<b><i>Thien Phu Do et al.<sup>41</sup></i></b>	<b><i>Marcelo E. Bigal Richard B. Lipton<sup>58</sup></i></b>
Esordio dopo i 50 anni	✓		✓	✓	✓	
Esordio improvviso/dirompente	✓	✓	✓		✓	✓
Ingravescente in frequenza e intensità	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Peggior cefalea mai avuta		✓		✓		
Esacerbazione con tosse o m. di Valsalva		✓	✓	✓	✓	✓
Modifiche caratteristiche cefalea precedente		✓			✓	
Cefalea legata alla posizione			✓		✓	
Dolore che sveglia la notte o al risveglio		✓				
Nuovo esordio in sogg. con storia di tumore o HIV	✓	✓		✓	✓	✓
Deficit neurologici focali	*	*	*	*	*	*
Alterazioni dei nervi cranici (disturbi visivi, ecc.)		*				
Alterazione del cammino ed equilibrio		*				
Alterazione della coordinazione		*				
Rigidità o dolore cervicale				✓		
Edema della pupilla	*	*	*	*	*	*
Cefalea post-traumatica	✓	✓				
Cambi di umore o personalità		✓				
Vomito (soprattutto la mattina)		✓				
Scarse condizioni generali di salute		✓				
Alterazione stato di coscienza		*			*	
Attacchi epilettici		✓				
Sintomi sistemici (es. febbre)		✓	✓	✓	✓	✓
Anemia falciforme, shunt ventricolo-peritoneale		✓				

Red Flags	<i>C. Randall Clinch et al.</i> <sup>30</sup>	<i>Umberto Raucci et al.</i> <sup>32</sup>	<i>Amaal J. Starling et al.</i> <sup>33</sup>	<i>Barry L. Hainer et al.</i> <sup>34</sup>	<i>Thien Phu Do et al.</i> <sup>41</sup>	<i>Marcelo E. Bigal Richard B. Lipton</i> <sup>58</sup>
Aumento della circonferenza cranica		✓				
Età < 5 anni		✓				
Insorgenza cefalea in gravidanza o postpartum				✓	✓	✓
Dolore orbicolare con caratteristiche autonome					✓	
Abuso di analgesici					✓	

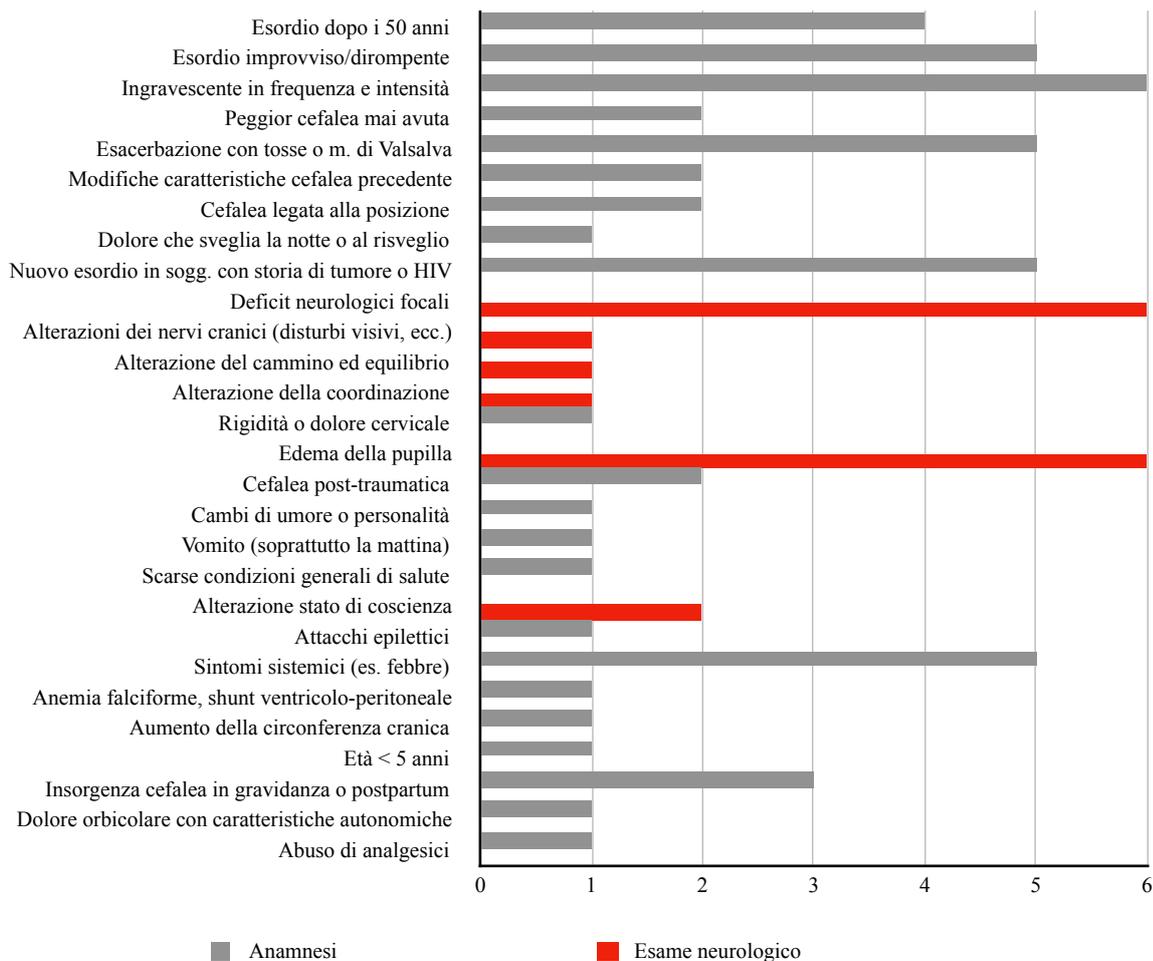
Tab. 12 Panoramica delle Red Flags e degli studi che le descrivono

Legenda: \* Red Flag intercettabile con esame neurologico ✓ Red Flag intercettabile con anamnesi o altro

La tabella 13, invece, rappresenta il numero di citazioni per ogni Red Flag. È interessante notare come alcune Red Flags siano citate più frequentemente di altre. Ad esempio, età > 50, esordio improvviso, comportamento ingravescente per frequenza o intensità, esacerbazione con tosse o manovra di Valsalva, nuovo esordio in soggetto con storia di tumore o HIV, deficit neurologici focali, edema della pupilla, sintomi sistemici come febbre, gravidanza o postpartum. Fra questi, solo due sono intercettabili con l'esecuzione dell'esame neurologico.

Fra le Red Flag identificabili con l'esame neurologico si elencano i deficit neurologici focali, l'alterazione della funzione dei nervi cranici, alterazione del cammino, dell'equilibrio e della coordinazione, l'edema della pupilla e l'alterazione dello stato di coscienza. In particolare, *Thien Phu Do et al.*<sup>41</sup> affermano che il deficit neurologico focale in associazione a cefalea risulta essere molto sensibile per ictus, anche se il dato non viene citato. Al contrario, non sono note le proprietà psicometriche delle altre Red Flags intercettati con l'esame neurologico.

Secondo *Barry L. Hainer et al.*<sup>34</sup> le caratteristiche delle cefalee che sottendono patologie gravi e le relative red flags si basano su studi osservazionali e consensus statement, quindi, non sono assolutamente accurate per l'identificazione di patologie serie in pazienti con cefalea<sup>34</sup>. Questa affermazione è confermata da *Thien Phu Do et al.*<sup>41</sup> i quali affermano che in uno studio prospettico<sup>12</sup> condotto su 3.655 pazienti con cefalea non acuta, gli autori hanno utilizzato le Red Flags per stabilire quali pazienti avrebbero necessitato di ulteriori esami (TC). Dopo lo screening, 530 (14.5%) pazienti si sono sottoposti agli esami di approfondimento, ma solo 11 (2.1% dei



Tab. 13 Numero di citazioni per ogni Red Flag

pazienti screenati e 0.3% del totale della popolazione in studio) pazienti hanno avuto anomalie. Un altro studio retrospettivo<sup>14</sup> condotto su 360 pazienti con cefalea cronica ha evidenziato come solo lo 0.7% aveva anomalie alla risonanza magnetica nucleare (RMN). E ancora, in una revisione<sup>59</sup> di 328 pazienti con cefalea non focale, solo il 1.5% aveva caratteristiche patologiche. Infine, una revisione<sup>16</sup> di 402 pazienti con cefalea cronica rivela come solo il 3.7% mostrava anomalie.

Questi studi mostrano che la presenza di una RF in fase di valutazione non indica necessariamente una grave patologia o reperti di imaging. Quindi, c'è la necessità di valutare il valore predittivo delle red flags, al fine di evitare un alto numero di falsi positivi durante la fase di valutazione.

Alla luce di quanto detto precedentemente, i dati di letteratura sono concordi nell'affermare che è necessario che l'esame neurologico venga incluso all'interno della valutazione oggettiva del paziente con sospetta cefalea secondaria. Tuttavia, permangono delle imprecisioni riguardo alcuni punti. Fra questi, nessuno studio preso in considerazione da questa revisione sistematica descrive,

anche solo sommariamente, le modalità di esecuzione dell'esame neurologico, nonché gli strumenti necessari per eseguirlo in maniera corretta e completa. Questo è un aspetto negativo, in quanto *Timo Roser et al.*<sup>50</sup> sostengono che uno dei limiti di tale metodica consiste nella soggettività della valutazione, dovuta a variazioni inter-individuali di skills, tempo impiegato, modalità di valutazione e di interpretazione dei risultati. Sarebbe opportuno condurre degli studi al fine di rendere tale metodica di valutazione standard e riproducibile, consentendo così di aumentarne l'accuratezza diagnostica e, di conseguenza, renderlo maggiormente utile ed applicabile nella pratica clinica.

In aggiunta, nessuno studio menziona i criteri di positività dell'esame neurologico. Anche questo viene considerato un aspetto negativo, poiché, rendendo interpretabile da parte del clinico il risultato della valutazione, si riduce l'accuratezza diagnostica e l'affidabilità di tale esame, col rischio di renderne inutile l'esecuzione e di ottenere falsi negativi/positivi. A tal proposito, gli autori non hanno precisato nemmeno i criteri di positività dei singoli items che compongono l'esame neurologico. Ad esempio, non è chiaro cosa gli autori intendano con "deficit neurologici focali" o, ancora di più, con "alterazione del cammino", "dell'equilibrio" o della "coordinazione".

Per quanto concerne le Red Flags intercettabili dall'esame neurologico, sono quantitativamente scarse. In più anche se l'esame neurologico non mostra anomalie, il clinico dovrebbe sospettare una cefalea sintomatica (*n.d.r. secondaria*) in presenza di alcuni indicatori anamnestici rilevanti<sup>57</sup>. Quindi, considerando la scarsa accuratezza diagnostica ed affidabilità di esame neurologico e Red Flags<sup>34,41</sup>, ci si interroga sulla reale necessità di confermare i dati anamnestici con tale strumento, viste anche, da un lato, le tempistiche di esecuzione e, dall'altro, le buone proprietà psicometriche delle Red Flags indagate con l'anamnesi<sup>41</sup>.

Considerando che le conclusioni riportate da *Barry L. Hainer et al.*<sup>34</sup> e *Thien Phu Do et al.*<sup>41</sup> riguardo l'affidabilità delle Red Flags derivano da studi che le prendono in esame come item singoli, si ipotizza che analizzandole in combinazione fra loro possano confutare la veridicità delle precedenti affermazioni.

A conferma di ciò, definendo *responder* quei pazienti che presentano almeno una Red Flag alla valutazione, appaiono chiari i dati di *Nicholas Henschke et al.*<sup>60</sup>, *George et al.*<sup>61</sup> e *Premkumar et al.*<sup>62</sup>, i quali indicano che più dell'80% dei pazienti che si presentano con problematica lombopelvica sono definibili responder. Tuttavia, il dato va correttamente interpretato. Infatti, poiché la prevalenza di gravi patologie è relativamente bassa, considerare la red flag singolarmente genererebbe

un alto numero di falsi positivi, oltre a rendere poco attendibile lo strumento. Secondo *Premkumar et al.*<sup>62</sup> e *Maselli et al.*<sup>64</sup>, per avere uno strumento valido e attendibile, questo dovrebbe avere elevati livelli di sensibilità e bassi livelli di LR- (Likelihood ratio negativo). Sempre secondo *Maselli et al.*<sup>64</sup> e *Premkumar et al.*<sup>62</sup>, utilizzare le Red Flags in combinazioni multiple sembrerebbe migliorarne l'accuratezza diagnostica. Tutti i dati citati precedentemente si riferiscono a pazienti con problematiche muscoloscheletriche del distretto lombo-pelvico. Pertanto, si auspicano ulteriori studi anche nel campo delle cefalee, al fine di rendere lo strumento più utile nella pratica clinica.

#### **4.2 PUNTI DI FORZA E LIMITI DELLO STUDIO**

Un punto di forza è che l'eterogeneità della tipologia del campione preso in esame dagli studi inclusi nella revisione ha permesso di trarre conclusioni valide per diverse popolazioni.

Lo studio condotto presenta tuttavia diversi limiti:

- Il primo limite riguarda la ridotta quantità di materiale scientifico pertinente al quesito clinico;
- La selezione degli studi e la seguente analisi è stata svolta da un singolo autore;
- Non è stata eseguita una rigorosa valutazione della qualità metodologica e rischio di bias. Tuttavia, è possibile notare come gli studi selezionati presentino importanti criticità dal punto di vista metodologico, in primis il fatto che molto spesso le procedure di esecuzione dell'esame neurologico non venivano esplicitate, così come i criteri di positività della metodica e dei singoli items.

## 5. CONCLUSIONE

A causa della sua eziologia varia, la cefalea rappresenta una sfida nel processo diagnostico per il clinico, in quanto una diagnosi precoce di cefalea causata da gravi patologie che mettono a repentaglio la vita dell'individuo può avere un impatto non indifferente sugli outcome del paziente<sup>31</sup>.

In questo elaborato di tesi, ci si è chiesto, in particolar modo, se l'esame neurologico fosse utile al clinico nell'intercettazione di Red Flags in pazienti con sospetto disturbo cefalalgico secondario.

La ricerca in letteratura ha evidenziato una carenza di informazioni pertinenti al quesito clinico. Gli studi presi in considerazione presentano un'eterogeneità metodologica e di campione, tali da rendere difficile un'adeguata generalizzazione.

Pertanto, è possibile concludere che l'anamnesi e l'esame fisico sono gli strumenti più importanti per la valutazione di un paziente con cefalea. L'esame fisico deve necessariamente includere l'esame neurologico. Gli items più importanti da valutare sono il livello di coscienza, la valutazione dei nervi cranici (fra cui CNII, CNIII, CN IV e CN VI per disturbi visivi), i deficit neurologici focali, di coordinazione, di riflessi, di deambulazione ed equilibrio.

Tuttavia, la letteratura scientifica risulta ancora acerba su tale argomento, poiché non fornisce alcun tipo di raccomandazione riguardo le modalità di somministrazione dell'esame neurologico né le sue proprietà psicometriche per lo screening di patologie potenzialmente gravi.

Per concludere, appare ragionevole e sensato pensare che l'esame neurologico, in combinazione ad un'accurata anamnesi, sia utile in pratica clinica per identificare le Red Flags ed aumentare il sospetto clinico di una cefalea secondaria. Ciononostante, mancano ancora dati scientifici e prove di efficacia a sostegno di ciò. Pertanto, ad oggi è possibile interpretare questi risultati come dati preliminari. Infine, si auspicano ulteriori studi su larga scala, allo scopo di trasferire tali conoscenze alla pratica clinica.

## 6. BIBLIOGRAFIA

- (1). Mesh Terms. Year introduced: 2006 (1963)
- (2). Stovner, LJ, Nichols, E, Steiner, TJ, et al. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2018; 17: 954–976.
- (3). Steiner, TJ, Stovner, LJ, Vos, T, et al. Migraine is first cause of disability in under 50s: Will health politicians now take notice? *J Headache Pain* 2018; 19: 17.
- (4). James, SL, Abate, D, Abate, KH, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392: 1789–1858.
- (5). Pohl, H, Gantenbein, AR, Sandor, PS, et al. Interictal burden of cluster headache: Results of the EUROLIGHT Cluster Headache Project, an internet-based, cross-sectional study of people with cluster headache. *Headache* 2020; 60: 360–3
- (6). Lala, N, Martelletti, P. P064. 12 years of Master Degree in Headache Medicine at Sapienza University of Rome. *J Headache Pain* 2015; 16: A187.
- (7). University of Copenhagen . Master of Headache Disorders, <https://mhd.ku.dk/> (2020, accessed 28 March 2020).
- (8). WHO and the World Federation of Neurology. ATLAS country resources for neurological disorders, 2nd edition , <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/258947/1/9789241565509-eng.pdf> (2017, accessed 28 March 2020).
- (9). Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1- 211.
- (10). (64). Goodman CC, Snyder TEK. Screening for immunologic disease. In: *Diagnosis for Physical Therapists: Screening for Referral*. 5th ed. St Louis, MO: Elsevier/ Saunders; 2013:ch 12.
- (11). Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Cephalalgia* 1988;8 (suppl 7):1-96.
- (12). Solomon GD, Cady RK, Klapper JA, Ryan RE. Standards of care for treating headache in primary care practice. National Headache Foundation. *Cleve Clin J Med* 1997;64:373-83.
- (13). Clarke CE, Edwards J, Nicholl DJ, Sivaguru A. Imaging results in a consecutive series of 530 new patients in the Birmingham Headache Service. *J Neurol* 2010;257: 1274–1278.
- (14). Kernick DP, Ahmed F, Bahra A, et al. Imaging patients with suspected brain tumour: guidance for primary care. *Br J Gen Pract* 2008;58:880–885.

- (15). Tsushima Y, Endo K. MR imaging in the evaluation of chronic or recurrent headache. *Radiology* 2005;235:575–579.
- (16). Wang HZ, Simonson TM, Greco WR, Yuh WT. Brain MR imaging in the evaluation of chronic headache in patients without other neurologic symptoms. *Acad Radiol* 2001;8:405–408.
- (17). Dalessio DJ. Diagnosing the severe headache. *Neurology* 1994;44(5 suppl 3):S6-12.
- (18). Newman LC, Lipton RB. Emergency department evaluation of headache. *Neurol Clin* 1998;16:285-303.
- (19). Evans RW. Diagnostic testing for the evaluation of headaches. *Neurol Clin* 1996;14:1-26.
- (20). Dodick D. Headache as a symptom of a focal disease. What are the warning signals? *Postgrad Med* 1997;101(5):46-50,55-6,62-4.
- (21). Forsyth PA, Posner JB. Headaches in patients with brain tumors: a study of 111 patients. *Neurology* 1993;43:1678-83.
- (22). Goadsby PJ, Olesen J. Diagnosis and management of migraine. *BMJ* 1996;312:1279-84.
- (23). David Soda et al. (2019) “Evaluation and Management of Life-Threatening Headaches in the Emergency Department” ;
- (24). Bo SH, Davidsen EM, Gulbrandsen P, et al. Acute headache: a prospective diagnostic work up of patients admitted to a general hospital. *Eur J Neurol*. 2008;15(12):1293-1299.
- (25). [www.stamfordmedicine25.stamford.edu](http://www.stamfordmedicine25.stamford.edu)
- (26). Broadway DC. How to test for a relative afferent pupillary defect (RAPD). *Community Eye Health*. 2012;25(79-80):58-59.
- (27). Prasad S, Volpe NJ. Paralytic strabismus: third, fourth, and sixth nerve palsy. *Neurol Clin*. 2010;28(3):803-833.
- (28). Wall M, White WN 2nd. Asymmetric papilledema in idiopathic intracranial hypertension: prospective interocular comparison of sensory visual function. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39(1):134-142.
- (29). Locker TE, Thompson C, Rylance J, et al. The utility of clinical features in patients presenting with nontraumatic headache: an investigation of adult patients attending an emergency department. *Headache*. 2006;46(6):954-961.
- (30). C. Randall Clinch et al. (2001) “Evaluation of acute headache in adults”<sup>23</sup>;
- (31). Bianca Raffaelli et al. (2017) “Characteristics and Diagnoses of Acute Headache in Pregnant Women – a retrospective cross-sectional study”;
- (32). Umberto Raucci et al. (2019) "Management of Childhood Headache in the Emergency Department. Review of the Literature”;

- (33). Amaal J. Starling et al. (2018) “Diagnosis and Management of Headache in Older Adults”;
- (34). Barry L. Hainer et al. (2013) “Approach to Acute Headache in Adults”;
- (35). Lipton RB, Bigal ME, Steiner TJ, Silberstein SD, Olesen J. Classification of primary headaches. *Neurology*. 2004;63(3):427-435.
- (36). Edmeads J. Emergency management of headache. *Headache*. 1988; 28(10):675-679.
- (37). Ramchandren S, Cross BJ, Liebeskind DS. Emergent headaches during pregnancy: correlation between neurologic examination and neuroimaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28(6):1085-1087.
- (38). American College of Emergency Physicians. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of patients presenting to the emergency department with acute headache. *Ann Emerg Med*. 2002;39(1):108-122.
- (39). Detsky ME, McDonald DR, Baerlocher MO, Tomlinson GA, McCrory DC, Booth CM. Does this patient with headache have a migraine or need neuroimaging? *JAMA*. 2006;296(10):1274-1283.
- (40). Rozen TD, Fishman RS. Cluster headache in the United States of America: demographics, clinical characteristics, triggers, suicidality, and personal burden. *Headache*. 2012;52(1):99-113.
- (41). Thien Phu Do et al. (2019) “Red and orange flags for secondary headaches in clinical practice”.
- (42). Lassman A, DeAngelis L. Brain metastases. *Neurol Clin* 2003;21:1–23.
- (43). Christiaans MH, Kelder JC, Arnoldus EPJ, Tijssen CC. Prediction of intracranial metastases in cancer patients with headache. *Cancer* 2002;94:2063–2068.
- (44). Argyriou AA, Chroni E, Polychronopoulos P, et al. Headache characteristics and brain metastases prediction in cancer patients. *Eur J Cancer Care* 2006;15:90–95.
- (45). Arboix A, Massons J, Oliveres M, Arribas MP, Titus F. Headache in acute cerebrovascular disease: a prospective clinical study in 240 patients. *Cephalalgia* 1994;14: 37–40.
- (46). Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38:1–211.
- (47). Sobri M, Lamont AC, Alias NA, Win MN. Red flags in patients presenting with headache: clinical indications for neuroimaging. *Br J Radiol* 2003;76: 532–535.
- (48). Dong Z, Di H, Dai W, et al. Application of ICHD-II criteria in a headache clinic of China. *PLoS One* 2012;7:e50898.
- (49). Silva AA, Tavares RM, Lara RP, Faleiros BE, Gomez RS, Teixeira AL. Frequency of types of headache in the tertiary care center of the Hospital das Clínicas of the Universidade Federal de Minas Gerais, MG, Brazil. *Rev Assoc Med Bras* 2012;58: 709–713.
- (50). Timo Roser et al. (2013)“Primary vs. Secondary Headache in Children: A Frequent Diagnostic Challenge in Clinical Routine”

- (51). Rho YI, Chung HJ, Suh ES, et al. The role of neuroimaging in children and adolescents with recurrent headaches—multicenter study. *Headache* 2011;51(3):403–408
- (52). Lewis DW, Ashwal S, Dahl G, et al; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; Practice Committee of the Child Neurology Society. Practice parameter: evaluation of children and adolescents with recurrent headaches: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2002;59(4):490–498.
- (53). May A, Diener HC. [Headache patients in routine clinical practice. When are additional instrumental examinations indicated?] *Schmerz* 2007;21(1):43–48
- (53). Aynur Ozge et al. (2011) “Overview of diagnosis and management of paediatric headache. Part I: diagnosis”
- (55). Ö zge A, Bugdayci R, Sasmaz T, Kalegasi H, Kurt O, Karakelle A et al (2002) The sensitivity and specificity of the case definition criteria in diagnosis of headache: a school-based epidemiological study of 5,562 children in Mersin. *Cephalalgia* 22:791–798
- (56). Metsahonkala L, Anttila P, Laimi K, Aromaa M, Helenius H, Mikkelsen M et al (2006) Extracranial tenderness and pressure pain threshold in children with headache. *Eur J Pain* 10(7):581–585
- (57). Salvatore Gentile “Indication for the diagnosis and treatment of acute headaches correlated with neurological pathologies”
- (58). Marcelo E. Bigal and Richard B. Lipton (2007) “The differential diagnosis of chronic daily headaches: an algorithm-based approach”
- (59). Jordan JE, Ramirez GF, Bradley WG, Chen DY, Lightfoote JB, Song A. Economic and outcomes assessment of magnetic resonance imaging in the evaluation of headache. *J Natl Med Assoc* 2000;92:573–578.
- (60). Nicholas Henschke, Christopher G Maher, Kathryn M Refshauge, Robert D Herbert, Robert G Cumming, Jane Bleasel, John York, Anurina Das and James H MacAuley “Prevalence of and Screening for Spinal Pathology in patient presenting to Primary Care settings with Acute Low Back Pain” PMID: 19790051 DOI: 10.1002/art.24853
- (61). Steven Z George, Jason M Beneciuk, Joel E Bialosky, Trevor A Lentz, Giorgio Zeppieri Jr, Qinglin Pei, Samuel S Wu, “Development of a Review-of-Systems Screening Tool for Orthopaedic Physical Therapists: Results From the Optimal Screening for Prediction of Referral and Outcome (OSPRO) Cohort, 2015 Jul;45(7):512-26. doi: 10.2519/jospt.2015.5900
- (62). Ajay Premkumar, William Godfrey, Michael B Gottschalk, Scott D Boden, “Red Flags for Low Back Pain Are Not Always Really Red: A Prospective Evaluation of the Clinical Utility of Commonly Used Screening Questions for Low Back Pain” 2018 Mar 7;100(5):368-374. doi: 10.2106/JBJS.17.00134.
- (63). Filippo Maselli, Michael Palladino, Valerio Barbari, Lorenzo Storari, Giacomo Rossetini, Marco Testa, “The diagnostic value of Red Flags in thoracolumbar pain: a systematic review”, 2022 Apr;44(8):1190-1206. doi: 10.1080/09638288.2020.1804626. Epub 2020 Aug 19.

