



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 2014/2015

Campus Universitario di Savona

Tension-Type Headache: criteri diagnostici e diagnosi differenziale

Candidato:

Dott. Ft. Alessandro Ferrero

Relatore:

Dott. Ft. OMT Antonello Viceconti

Indice

1. Abstract.....	1
2. Background.....	3
2.1. Classificazione della TTH.....	4
2.1.1. TTH e ICHD-I.....	4
2.1.2. TTH e ICHD-II.....	6
2.1.3. TTH e ICHD-3 (beta version).....	7
3. Obiettivo	8
4. Materiali e metodi.....	9
4.1. Criteri di inclusione.....	9
4.2. Criteri di esclusione.....	9
4.3. Metodi di ricerca per l'identificazione degli studi.....	10
4.3.1. Ricerche elettroniche	10
4.3.2. Ricerca di altre risorse	11
4.4. Raccolta e analisi dei dati.....	11
4.4.1. Selezione degli studi.....	11
4.4.2. Estrazione e gestione dei dati	11
4.4.3. Sintesi dei dati	11
5. Risultati.....	11
5.1. Risultati della ricerca.....	11
5.2. Descrizione degli studi.....	12
5.3. Studi inclusi	19
5.3.1. Criteri diagnostici	20
5.3.2. Diagnosi differenziale.....	23
6. Discussione.....	25
6.1. Criteri diagnostici.....	25
6.1.1. Analisi dei criteri diagnostici negli adulti	26
6.1.2. Analisi dei criteri diagnostici negli adolescenti	27
6.1.3. Confronto adulti-adolescenti	27
6.1.4. Analisi dei criteri alternativi	28
6.1.5. Analisi della sintomatologia in <i>cluster</i>	29
6.2. Diagnosi differenziale	29
6.2.1. TTH e emicrania.....	30
6.2.2. TTH e cefalea cervicogenica	31
6.2.3. TTH e <i>Spontaneous Intracranial Hypotension Syndrome</i>	32
6.2.4. TTH e <i>Sinus Headache</i>	32
6.2.5. TTH e disordini temporomandibolari	33
6.3. Limiti della revisione	33
7. Conclusioni.....	34
8. Punti chiave	36
8.1 Criteri diagnostici.....	36
8.2 Diagnosi differenziale	36
9. Appendice.....	37
10. Bibliografia.....	43

1. Abstract

Introduzione: la diagnosi della *Tension-Type Headache* (TTH) è su base clinica e si fonda sui criteri proposti dall'*International Headache Society* (IHS). Diverse versioni sono state presentate dal 1988 al 2013, ma i criteri della TTH hanno subito poche modifiche negli anni.

Obiettivo: il primo obiettivo della revisione è quello di indagare i valori di sensibilità, specificità e ripetibilità dei criteri diagnostici della TTH, analizzando le varie voci proposte dall'IHS sia singolarmente che combinate tra loro. Il secondo obiettivo è quello di ricercare le patologie che possono essere sovrapposte o confondibili con la TTH analizzandone la diagnosi differenziale.

Materiali e metodi: è stata condotta una revisione narrativa della letteratura sulla banca dati biomedica Medline. Oggetto della ricerca sono stati gli studi primari (trasversali, caso controllo e prospettici) che indagassero i criteri diagnostici e la diagnosi differenziale della TTH negli adolescenti e negli adulti. Sono stati inclusi lavori in lingua inglese, spagnola e italiana successivi al 1988.

Risultati: otto studi rispondevano al quesito di ricerca sull'analisi dei criteri diagnostici, mentre undici studi soddisfacevano l'obiettivo della diagnosi differenziale.

Conclusioni: i criteri diagnostici della TTH mostrano una buona validità negli adulti, mentre diminuiscono la loro specificità e sensibilità negli adolescenti. La diagnosi di TTH mostra però buona concordanza tra diversi operatori. La diagnosi differenziale della TTH riguarda principalmente la differenziazione dall'emicrania, ma anche da alcune cefalee secondarie (cefalea cervicogenica, cefalee attribuite ad un disordine intracranico non vascolare, cefalea attribuita a rinosinusite) e quadri specifici come i disordini temporomandibolari.

Parole chiave: *tension-type headache, classification, diagnostic criteria, differential diagnosis*

2. Background

La *tension-type headache* (TTH) è una cefalea primaria, classificata come tale dall'*International Headache Society* (IHS) all'interno dell'*International Classification of Headache Disorders 3 (beta version)* (1).

Si tratta di una patologia che in passato veniva considerata essere primariamente psicogenica, con un dolore che poteva essere un sintomo nevrotico (2), caratteristica in seguito smentita da una serie di studi condotti dopo la pubblicazione dell'ICHD-I (1988) (3), i quali suggerivano invece una base neurobiologica (4,5,6). Questa discordanza ha portato nel tempo a rinominare la TTH con diverse terminologie; infatti varie sono le nomenclature che le sono state attribuite in passato in letteratura: *tension headache*, *muscle contraction headache*, *psychomyogenic headache*, *stress headache*, *ordinary headache*, *essential headache*, *idiopathic headache*, *psychogenic headache* (1).

La TTH vanta una prevalenza globale che varia, a seconda degli studi, dal 32% (7) al 38% (8) nella popolazione generale (42% tra la popolazione adulta (8)) con differenze tra i vari continenti. Sembra infatti molto più comune in Europa (80%) che in Asia o America (20-30%) (8). Questi dati sono stati ottenuti analizzando e integrando i valori, riportati in letteratura, di prevalenza puntuale, periodale e nell'arco della vita.

La prevalenza nell'arco della vita della popolazione generale (ovvero il numero di individui che sperimenta almeno una volta nella propria vita la TTH rispetto al totale degli individui della popolazione) è invece stimata intorno al 46% (8), anche se nei diversi studi vengono riportati valori che sembrano variare tra il 30% e il 78% (1).

Questa patologia sembra colpire maggiormente le donne rispetto agli uomini (rapporto F:M = 5:4) e con un'età media di insorgenza tra i 25 e i 30 anni. Il picco di prevalenza sembra inoltre essere tra i 30 e i 39 anni e sembra diminuire leggermente con l'età (9).

In contrasto con l'abbondante numero di studi sulla prevalenza, in letteratura scarseggiano gli studi longitudinali relativi all'incidenza della TTH. Uno studio epidemiologico danese (10) ha condotto un'indagine con un follow-up a 12 anni (1989-2001) per indagare questi dati, precedentemente assenti in letteratura. I risultati ottenuti, relativi ad una popolazione adulta (25-64 anni) hanno mostrato un'incidenza annuale di 14,2 casi per 1000 persone (forme episodica frequente e cronica), con un rapporto donna:uomo di 2,6:1. L'incidenza inoltre si riduceva in modo marcato con l'età dalla fascia 25-34 anni a quella 55-64 anni. All'interno dello stesso studio prospettico venivano inoltre identificati come fattori di rischio per la TTH l'autovalutazione di una scarsa salute, l'incapacità a rilassarsi dopo il lavoro e dormire poche ore per notte.

L'IHS all'interno dell'ICHD-3 (beta version) riconosce che la TTH ha un alto impatto socio-economico (1). Tale impatto è stato indagato nel dettaglio solo negli ultimi anni. Prima del 2012 erano infatti sconosciuti i costi totali dovuti alle cefalee in Europa, soprattutto relativi alla TTH. Uno studio trasversale (11) condotto per l'*Eurolight project* ha analizzato le spese comportate dalle cefalee in otto nazioni, a rappresentanza del 55% della popolazione adulta dell'UE. I risultati relativi alla TTH hanno evidenziato un costo medio annuale per persona di 303 €. Il 92% di questa spesa è rappresentata da costi indiretti, attribuibili a ridotta produttività (173 €) e assenteismo (105 €), mentre i costi diretti riguardavano cure ambulatoriali (11 €), indagini diagnostiche (6 €), ospedalizzazione (5 €) e farmaci per la fase acuta (3 €). Il costo annuale della TTH nell'UE è invece stato stimato in 21 miliardi di euro (12% del costo totale dovuto alle cefalee).

2.1. Classificazione della TTH

La TTH è stata nel tempo classificata in differenti forme, a partire dall'ICHD-I (1988) (3) fino all'ICHD-II (2004) (12) e all'ICHD-3 beta version (2013) (1). L'evoluzione delle classificazioni internazionali ha portato negli anni ad una revisione ed un aggiornamento dei criteri diagnostici fino alla divisione nelle forme attuali: *infrequent episodic tension-type headache (infrequent ETTH)*, *frequent episodic tension-type headache (frequent ETTH)*, *chronic tension-type headache (CTTH)* e *probable tension-type headache* (1,12).

A seguire verranno illustrati i criteri diagnostici relativi alle varie forme e sottoforme ripercorrendo come siano variati negli anni. Questa sezione costituirà un substrato utile al lettore per capire le sezioni successive del lavoro.

2.1.1. TTH e ICHD-I

La prima classificazione internazionale in cui è possibile riscontrare la voce *Tension-Type Headache* risale al 1988. L'ICHD-I (3) costituisce la prima classificazione delle cefalee accettata in tutto il mondo. Essa rispecchiava la volontà dell'IHS di fornire criteri diagnostici per l'identificazione delle varie forme di cefalee primarie e secondarie, per aumentare le ricerche nosografiche ed epidemiologiche per tali patologie, partendo da un substrato comune.

Gli stessi autori riconobbero nella prefazione del lavoro come inevitabilmente la classificazione potesse contenere errori e che molte parti del documento furono scritte basandosi sull'esperienza dei membri del comitato, in assenza di sufficienti evidenze pubblicate all'epoca.

Scopo primario della classificazione era l'uso in ambito di ricerca, ma gli autori erano consapevoli che potesse trovare applicabilità nelle diagnosi nel lavoro quotidiano degli operatori. Veniva inoltre

riconosciuta come ci fosse una completa assenza di test di laboratorio che potessero essere usati come criteri diagnostici per qualsiasi forma di cefalea primaria.

La TTH, inserita come seconda voce della classificazione all'interno della sezione "cefalee primarie", fu classificata nelle seguenti forme:

2. TTH

2.1. ETTH

2.1.1. ETTH associata a disordine dei muscoli pericranici

2.1.2. ETTH non associata a disordine dei muscoli pericranici

2.2. CTTH

2.2.1. CTTH associata a disordine dei muscoli pericranici

2.2.2. CTTH non associata a disordine dei muscoli pericranici

2.3. Cefalea di tipo tensivo che non soddisfa i criteri precedenti

Le principali forme individuate dagli autori furono tre. La sottoclassificazione in ETTH e CTTH fu realizzata basandosi su un parametro che riguardava l'aspetto quantitativo della diagnosi di cefalea, ovvero il numero di giorni con cefalea all'anno. La terza forma fu invece introdotta per poter classificare anche quelle forme di cefalea che non rispondevano a tutte le voci dei criteri diagnostici.

I criteri diagnostici per le due forme ETTH (tabella 1, vedi Appendice) e CTTH (tabella 2, vedi Appendice) prevedevano una serie di punti che dovevano essere tutti rispettati per soddisfare la diagnosi. Il corpo dei criteri diagnostici comprendeva una serie di voci legate alla frequenza degli attacchi, durata degli attacchi, caratteristiche della sintomatologia dolorosa e sintomi associati, oltre all'impossibilità di ricondurre il disturbo ad altre patologie primarie o secondarie riportate nella classificazione.

Per queste due forme furono inoltre proposte delle sottoforme. La sottoclassificazione in ETTH o CTTH con o senza fattori muscolari fu inserita nell'ICHD-I, benché non vi fossero ricerche conclusive sull'importanza dei meccanismi di contrazione muscolare. Questa suddivisione fu impostata anche per stimolare la ricerca in questo ambito, ma per le scarse basi scientifiche fu proposta come opzionale. L'associazione di disturbi dei muscoli pericranici veniva confermata tramite misurazione della dolorabilità della muscolatura, identificata in questa versione tramite palpazione manuale, pressione con algometro o misurazione EMG a riposo e durante i test fisiologici.

2.1.2. TTH e ICHD-II

La revisione della prima versione della classificazione risale al 2004. Nonostante gli autori si fossero prefissati di arrivare in cinque anni all'ICHD-II (12), furono necessari circa quindici anni alla sua pubblicazione.

In questa versione gli autori lanciarono un invito alla comunità scientifica con l'affermazione *“nessuna rivista dovrebbe pubblicare articoli sulle cefalee che non usino o esaminino questa classificazione e i suoi criteri diagnostici”*. L'intento principale di tale affermazione fu quello di invitare i ricercatori di tutto il mondo ad esaminare questa seconda edizione scientificamente. Per stimolare gli studi fu inclusa anche un'appendice con un numero di disturbi che necessitavano di validazione e vennero presentati criteri alternativi che potessero essere testati in contrapposizione a quelli ufficiali.

Scopo della seconda edizione fu promuovere un'unità nel modo di classificare, diagnosticare e trattare i pazienti nel mondo. Essa venne infatti pensata sia per la ricerca che per la pratica clinica.

L'ICHD-II non cambiava le regole principali della classificazione e della diagnosi delle cefalee primarie. Tutte le cefalee erano classificate in gruppi principali e ogni gruppo suddiviso in tipi, sottotipi o sottoforme.

La TTH rientrava sempre all'interno della sezione “cefalee primarie”, classificata come seconda voce.

La classificazione della TTH all'interno dell'ICHD-II fu la seguente:

2. TTH

2.1. ETTH sporadica

2.1.1. ETTH sporadica associata a dolorabilità dei muscoli pericranici

2.1.2. ETTH sporadica non associata a dolorabilità dei muscoli pericranici

2.2. ETTH frequente

2.2.1. ETTH frequente associata a dolorabilità dei muscoli pericranici

2.2.2. ETTH frequente non associata a dolorabilità dei muscoli pericranici

2.3. CTTH

2.3.1. CTTH associata a dolorabilità dei muscoli pericranici

2.3.2. CTTH non associata a dolorabilità dei muscoli pericranici

2.4. Probabile TTH

2.4.1. Probabile ETTH sporadica

2.4.2. Probabile ETTH frequente

2.4.3. Probabile CTTH

Fu mantenuta la suddivisione nelle forme episodica e cronica, introdotta nella prima edizione, essendosi dimostrata estremamente utile. In questa seconda edizione si decise però di dividere ulteriormente la ETTH in due sottotipi: sporadica (meno di un episodio di cefalea al mese) e frequente. La distinzione in pazienti con o senza disturbi dei muscoli pericranici, dimostratasi valida secondo gli autori, fu riproposta. Il solo aspetto distintivo riguardava la dolorabilità muscolare, evocata in questa edizione dalla palpazione manuale e non più identificata con l'elettromiografia di superficie o con l'algometria a pressione, come nell'ICHD-I.

Nella stesura della seconda edizione si tentò di restringere i criteri diagnostici della TTH, nella speranza di escludere i pazienti emicranici la cui cefalea dal punto di vista fenotipico assomiglia alla forma tensiva. In tal modo, tuttavia, si sarebbe messa a repentaglio la sensibilità dei criteri e non vi erano evidenze scientifiche degli effetti benefici di un tale cambiamento. Non fu pertanto raggiunto un accordo, per cui in Appendice, sotto la voce *A2. Tension-Type Hedache*, venne riportata una proposta di nuovi criteri diagnostici più restrittivi.

Il corpo centrale dei criteri diagnostici fu quasi invariato per la ETTH (tabella 1) per quanto riguarda le voci relative a durata degli attacchi, caratteristiche della sintomatologia dolorosa e sintomi associati. Cambiamenti relativi ad una voce dei sintomi associati furono invece apportati per la CTTH rispetto alla prima versione. Nell'ICHD-II venne ammessa la possibilità di riscontrare nausea, benché solo in forma lieve, in questo tipo di pazienti (tabella 2).

Una novità dell'ICHD-II fu l'introduzione della nomenclatura "2.4 Probabile TTH". Questa forma, che richiamava la "2.3 Cefalea di tipo tensivo che non soddisfa i criteri precedenti" dell'ICHD-I, comprendeva una serie di pazienti che potevano rispettare anche i criteri per una delle sottoforme di "1.6 Probabile emicrania". I criteri diagnostici di questa forma sono riportati nella tabella 3 (vedi Appendice).

Ulteriore innovazione fu l'introduzione di una serie di criteri alternativi per la TTH, applicabili a "A2.1 ETTH sporadica", "A2.2 ETTH frequente" e "A2.3 CTTH". Questi criteri (tabella 4, vedi Appendice) definivano una sindrome specifica di TTH. Si trattava infatti di criteri con alta specificità ma bassa sensibilità.

2.1.3. TTH e ICHD-3 (beta version)

L'ultima classificazione proposta dall'IHS risale al 2013. L'ICHD-3 (beta version) (1) è stata prodotta basandosi su un sostanziale corpo di evidenze disponibile per il lavoro di classificazione, in contrasto con le edizioni precedenti, basate maggiormente sulle opinioni di esperti. Gli autori riconoscono ulteriori miglioramenti rispetto all'ICHD-II.

Anche in questa edizione viene riproposta l'appendice, con criteri pensati appositamente per la ricerca.

Per quanto riguarda la TTH la classificazione presentata nell'ICHD-3 (beta version) è la stessa dell'ICHD-II, senza alcuna variazione. Anche i criteri diagnostici sono rimasti invariati per le forme di ETTH sporadica e frequente (tabella 2) e CTTH (tabella 3). La divisione in TTH con o senza disturbi dei muscoli pericranici è stata mantenuta, con l'obiettivo di stimolare la ricerca. Il metodo di indagine della dolorabilità dei muscoli pericranici prevede sempre la palpazione come per l'ICHD-II.

La forma di probabile TTH è stata mantenuta, con una lieve variazione di forma (tabella 3) rispetto alla precedente classificazione. Stessa cosa è avvenuta per i criteri diagnostici più stretti dell'appendice (tabella 4).

Ripercorrendo l'evoluzione delle classificazioni dall'ICHD-I all'ICHD-3 (beta version) si può notare come il corpo centrale dei criteri diagnostici e le caratteristiche della TTH siano rimasti quasi invariati negli anni. Questo aspetto sembra rispecchiare come questa cefalea abbia assunto un'identità sempre più affermata nel tempo sia in ambito clinico che di ricerca e come l'IHS sia riuscita a fornire criteri molto stabili nonostante l'evoluzione delle classificazioni. Questa uniformità tra classificazioni può essere utile a livello di ricerca per confrontare studi sulla TTH di diversi periodi, fornendo un substrato comune e quasi invariato durante gli anni.

3. Obiettivo

Obiettivo dello studio è effettuare una revisione narrativa della letteratura incentrata sui criteri diagnostici della TTH. Verranno analizzati i criteri proposti in letteratura per l'identificazione delle varie forme e sottoforme di TTH, analizzandone in modo specifico le varie voci.

Si ricercheranno in letteratura i valori di sensibilità e specificità per ogni voce della batteria di criteri diagnostici, con lo scopo di confrontare i valori ottenuti da diversi studi e verificare se ci sia uniformità tra i risultati riportati nei vari lavori scientifici. Verranno anche ricercati eventuali dati in merito alla capacità di identificare correttamente la patologia tramite la combinazione di più sintomi o più voci dei criteri diagnostici della TTH.

Verrà indagata la concordanza diagnostica inter-osservatore e intra-osservatore nel riconoscere la TTH e la concordanza diagnostica intra-individuo per verificare se la diagnosi di TTH viene confermata nel tempo.

Si andrà inoltre a investigare la possibilità di eventuali sovrapposizioni della TTH con altri quadri patologici, analizzandone così la diagnosi differenziale.

4. Materiali e metodi

4.1. Criteri di inclusione

Tipologia di studio: studi trasversali, caso controllo e prospettici.

Partecipanti :

- adulti e adolescenti (età ≥ 11 anni) ;
- sesso maschile e femminile;
- soggetti con diagnosi clinica di TTH, in una qualsiasi delle sue forme (la diagnosi clinica deve essere basata sui criteri proposti dall'IHS nelle classificazioni ICHD-I, ICHD-II o ICHD-3 (beta version));
- popolazioni comprendenti forme miste di cefalee, in relazione alla tipologia degli attacchi e alla frequenza, purché includenti al loro interno almeno un sottogruppo con TTH.

Anno: studi successivi al 1988, corrispondente all'anno di pubblicazione della prima versione della classificazione internazionale delle cefalee (ICHD-I) da parte dell'IHS. L'ICHD-I è stato infatti il primo sistema di classificazione delle cefalee accettato in tutto il mondo.

Lingua: lavori pubblicati in inglese, spagnolo e italiano (lingue conosciute dal revisore).

Obiettivo degli studi:

- indagine dei valori di sensibilità, specificità e ripetibilità dei criteri diagnostici o sintomatologia associata della TTH, sia come singole voci che in combinazione tra loro;
- analisi di diversi strumenti di diagnosi differenziale in grado di distinguere la TTH da altre cefalee o altri quadri clinici.

4.2. Criteri di esclusione

Partecipanti:

- bambini (età ≤ 10 anni) ;
- soggetti con altre cefalee o patologie specifiche, senza riferimenti o confronti con la TTH.

Anno: studi precedenti al 1988.

Obiettivo degli studi: obiettivi differenti da quello della revisione.

4.3. Metodi di ricerca per l'identificazione degli studi

4.3.1. Ricerche elettroniche

La ricerca in letteratura è stata effettuata sulla banca dati biomedica Medline, tramite l'interfaccia Pubmed,, indagando i lavori pubblicati inerenti ai criteri diagnostici e alla diagnosi differenziale della TTH. La ricerca è stata svolta da ottobre 2015 ad aprile 2016.

Su Medline sono stati usati:

- Operatori booleani AND e OR;
- Mesh Terms e termini liberi.

I termini di ricerca inclusi sono stati "Tension-Type Headache", "classification", "diagnosis", "diagnostic criteria", "subgroups", "differential diagnosis", "red flags", "sign", "clinical sign", "symptom", "symptom assessment", "test", "clinical test", "sensitivity", "specificity", "test-retest", "concordance", "reliability", "intra-observer", "inter-observer".

Le parole chiave sono state combinate nella seguente stringa di ricerca:

Numero	PubMed
#1	"Tension-Type Headache"[Mesh]
#2	"Tension-Type Headache/classification"[Mesh]
#3	"Tension-Type Headache/diagnosis"[Mesh]
#4	"diagnostic criteria" [Title/Abstract]
#5	"diagnos*" [Title/Abstract]
#6	"subgroup*" [Title/Abstract]
#7	"classification" [Title/Abstract]
#8	"Diagnosis, Differential" [MeSH]
#9	"differential diagnosis" [Title/Abstract]
#10	"red flag*" [Title/Abstract]
#11	"sign*" [Title/Abstract]
#12	"clinical sign*" [Title/Abstract]
#13	"symptom*" [Title/Abstract]
#14	"Symptom Assessment"[Mesh]
#15	"test" [Title/Abstract]
#16	"clinical test*" [Title/Abstract]
#17	"sensitivity" [Title/Abstract]
#18	"specificity" [Title/Abstract]
#19	"test-retest" [Title/Abstract]
#20	"concordance" [Title/Abstract]
#21	"reliability" [Title/Abstract]
#22	"intra-observer" [Title/Abstract]
#23	"intraobserver" [Title/Abstract]
#24	"inter-observer" [Title/Abstract]
#25	"interobserver" [Title/Abstract]
#26	#1 AND (#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR # 23 OR #24 OR #25)

Sono stati applicati i seguenti filtri di ricerca su Medline:

- Publication dates: *from* 1988/01/01
- Languages: *English, Italian, Spanish*

4.3.2. Ricerca di altre risorse

È stata effettuata una ricerca di ulteriori studi inerenti all'argomento della revisione sulla base dei riferimenti bibliografici dei lavori inclusi dalla prima ricerca su Medline.

4.4. *Raccolta e analisi dei dati*

4.4.1. Selezione degli studi

Un unico revisore (AF) ha vagliato i risultati della ricerca per identificare gli studi potenzialmente eleggibili. Tramite la lettura dei titoli e dell'abstract sono stati esclusi gli articoli non inerenti al tema della revisione. Eventuali articoli incerti sono stati letti completamente ed esclusi se non attinenti ai criteri d'inclusione/esclusione o all'obiettivo della tesi.

4.4.2. Estrazione e gestione dei dati

L'estrazione dei dati è stata effettuata per ogni singolo studio incluso nella revisione. Sono state estratte anche informazioni riguardanti le caratteristiche degli attacchi delle cefalee, la frequenza, la durata, l'intensità e i potenziali quadri clinici che entrano in diagnosi differenziale con la TTH.

4.4.3. Sintesi dei dati

Per l'analisi dei dati sono stati riportati i valori di sensibilità, specificità e ripetibilità delle varie voci dei criteri diagnostici, sia singolarmente che combinate tra loro. Per i dati comparabili tra i vari studi è stato fatto un confronto diretto per verificare se ci fosse concordanza o discordanza tra i valori riportati in letteratura.

I dati relativi alla diagnosi differenziale sono stati analizzati e discussi relativamente ai vari quadri clinici sovrapponibili alla TTH.

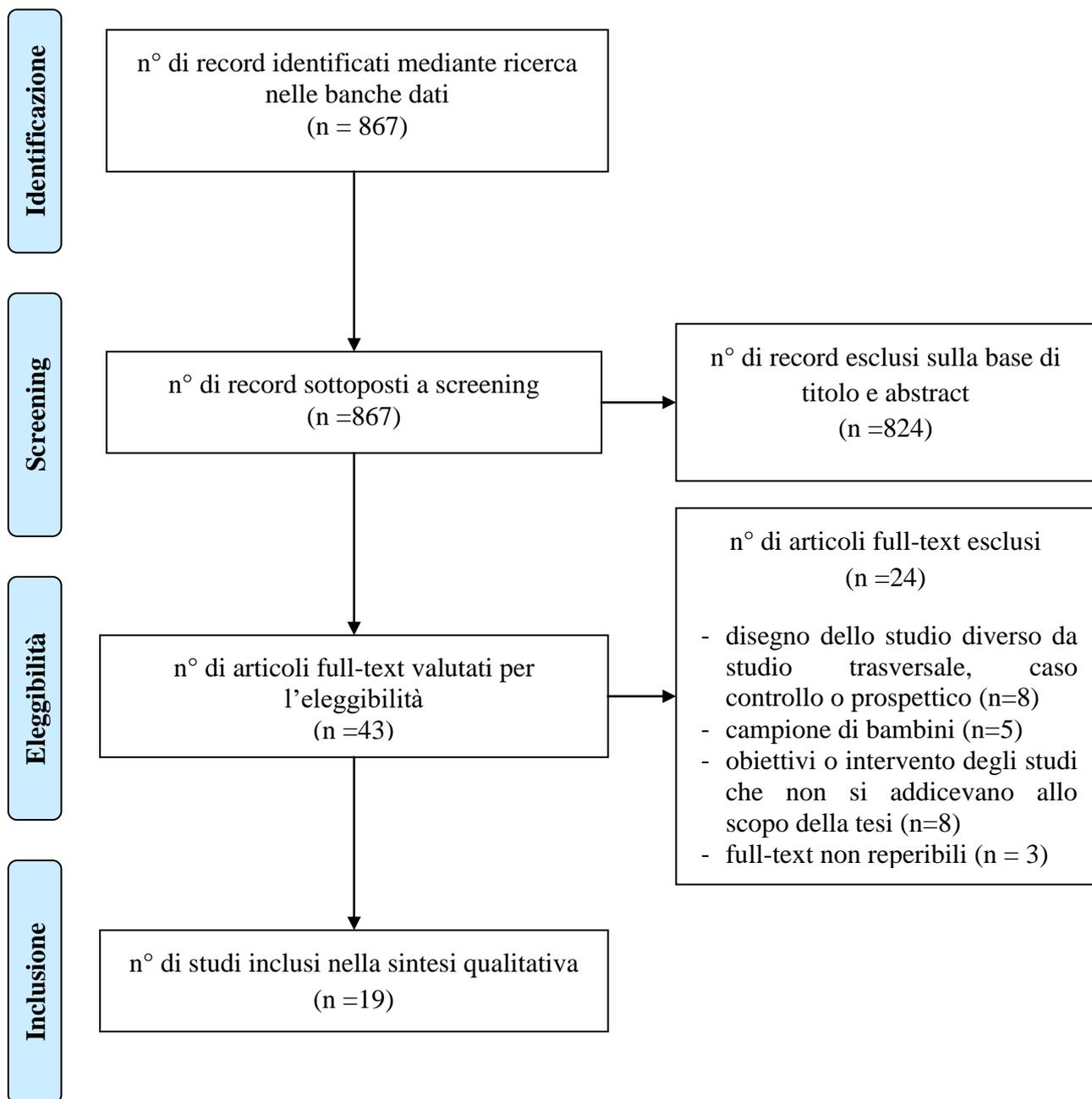
5. Risultati

5.1. *Risultati della ricerca*

La ricerca sulla banca dati Medline ha prodotto 867 citazioni. Di queste 824 sono state escluse sulla base della lettura del titolo e dell'abstract, portando così a 43 articoli potenzialmente valutabili per l'eleggibilità. Gli articoli sono stati analizzati sulla base del full-text:

- 8 studi esclusi in quanto presentavano un disegno dello studio diverso da studio trasversale;
- 5 studi sono stati esclusi perché presentavano un campione di bambini;
- 8 studi esclusi perché presentavano degli obiettivi o degli interventi che non si addicevano allo scopo della tesi;
- 3 studi sono stati esclusi in quanto i full-text non sono stati reperibili.

Il processo di selezione degli studi è riassunto nella flow-chart.



5.2. Descrizione degli studi

Le caratteristiche degli studi inclusi sono descritte nelle tabelle 5 e 6.

Le caratteristiche degli studi esclusi e il motivo dell'esclusione sono descritti nelle tabelle 7 e 8 (vedi Appendice).

Tabella 5: Caratteristiche studi dei criteri diagnostici

Legenda: *ICHD-I*: Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain (1988); *ICHD-II*: The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition (2004); *ICHD-3 (beta version)*: The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version) (2013); *IHS*: International Headache Society; *TTH*: Tension Type Headache; *ETTH*: Episodic Tension Type Headache; *CTTH*: Cronic Tension Type Headache; *PTTH*: Probable Tension-Type Headache; *M*: Migraine; *Sn*: Sensitivity; *Sp*: Specificity; *PPV*: Positive Prediction Value; *NPV*: Negative Prediction Value; *k*: Cohen's kappa; *m*: Male; *f*: Female; *N.A.*: Not Available.

Autore	Anno	Tipologia di studio	Criteri diagnostici di riferimento	n campione	m:f	Età	Età media	Diagnosi/ tipo di TTH	Obiettivo dello studio	Risultati	Conclusione	Strumento diagnostico
Wöber-Bingöl et al. (13)	1996	Studio trasversale	ICHD – I	156 Gruppo 1 (≤10 aa): 39 ETTH, 9 CTTH, 20 TTH che soddisfa tutti i criteri tranne uno Gruppo 2 (≥11 aa): 47 ETTH, 21 CTTH, 20 TTH che soddisfa tutti i criteri tranne uno	N.A.	N.A.	N.A.	ETTH CTTH TTH che soddisfa tutti i criteri tranne uno	Studiare i criteri diagnostici della TTH nei bambini (≤10 anni) e adolescenti (≥11 anni) e stabilire in che percentuale ogni criterio è soddisfatto	L'unico criterio diagnostico che differisce in modo significativo statisticamente è la localizzazione della cefalea, che è più spesso bilaterale negli adolescenti rispetto ai bambini con TTH	La localizzazione bilaterale della TTH è significativamente più rispettata dagli adolescenti	Questionario semistrutturato Visita medica specialistica
Bruehl et al. (14)	1999	Studio trasversale	ICHD-I	443	93:350	N.A.	42±12,79	TTH	Analisi di gruppo (<i>cluster analysis</i>) per validare i criteri diagnostici dell'IHS, valutando la concordanza tra una classificazione basata su metodo empirico e una basta su regole decisionali diagnostiche dell'IHS. Cluster 1: <i>pulsating pain, unilateral location, aggravated by physical activity, photophobia and phonophobia</i> ; Cluster 2: <i>pressing pain, bilateral location, mild to moderate intensity, absence of nausea or vomiting</i> .	Criteri IHS: Sn=83% (sottogruppo 1) Sn=77% (sottogruppo 2) Sp=98% (sottogruppo 1) Sp=84% (sottogruppo 2) Sostanziale corrispondenza tra diagnosi basata sui criteri e suddivisione empirica in sottogruppi basata sui sintomi. Errore di classificazione della TTH relativamente raro, tra il 3% e 16%. I criteri di intensità del dolore e durata sembrano essere deboli e sovrapponibili. Debole utilità diagnostica e Sp per la localizzazione (frontale/orbitale/sopraorbitale/retr o del collo/sopra il capo/occipitale).	Validità dei criteri diagnostici dell'IHS per TTH e M negli adulti	Intervista diagnostica strutturata per le cefalee + programma diagnostico computerizzato
Rokicki et al. (15)	1999	Studio trasversale	ICHD-I	394: 212 sottogruppo 1 182 sottogruppo 2	93:301 48:164 sott.1 45:137 sott.2	N.A.	19±2,31 sott.1 19±2,02 sott.2	TTH	Analisi di gruppo (<i>cluster analysis</i>) dei sintomi della cefalea per valutare la validità dei criteri diagnostici dell'IHS per la TTH e M negli studenti del college. Cluster di sintomi tension-type: <i>bilateral, pressing, mild/moderate pain</i> .	87,6% dei rispondenti al cluster tension-type (<i>bilateral, pressing, mild/moderate pain</i>) corrispondevano alla diagnosi di TTH in soggetti in età del college	I criteri diagnostici dell'IHS identificano adeguatamente la TTH nei soggetti in età del college	Intervista diagnostica strutturata per le cefalee + programma diagnostico computerizzato

Cano-García et al. (16)	2003	Studio trasversale	ICHD-I	44	5:39	N.A.	39	ETTH, CTTH (ICHD-I) ETTH sporadica, ETTH frequente CTTH (ICHD-II)	Valutare al capacità comprensiva, sensibilità e specificità dei criteri dell'ICHD-I (1988) e le nuove proposte dell'IHS del 2002	<p>Criteri ICHD-I:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Localizzazione bilaterale, intensità lieve o moderata e assenza di vomito sono i più sensibili - intensità lieve o moderata, no peggioramento con l'esercizio, no fotofobia o fonofobia sono i più specifici - assenza di sintomi associati come nausea, vomito, fonofobia, fotofobia è molto sensibile <p>90% dei casi di TTH secondo l'ICHD-I hanno confermato la diagnosi con i criteri dell'ICHD-II. Tutti i casi di ETTH (ICHD-I) sono stati classificati come ETTH frequente (ICHD-II)</p>	I criteri diagnostici più sensibili per la diagnosi di TTH sono la localizzazione bilaterale e l'assenza di vomito. Sia i criteri dell'IHS dl 1988 che gli aggiornamenti del 2002 permettono di inquadrare adeguatamente i casi di TTH. Gli aggiornamenti del 2002 sembrano organizzare la classificazione in modo più efficiente.	Intervista semistruutturata
Zwart et al. (17)	2003	Studio trasversale	ICHD - I	46	N.A.	12-19	16,0	TTH	Confrontare la validità della diagnosi di TTH negli adolescenti fatta da infermieri, sulla base di una breve intervista, rispetto alla diagnosi fatta da neurologi esperti	Confronto tra diagnosi fatta da infermieri e diagnosi dei neurologi (gold standard): Sn=87% Sp=88% PPV=83% NPV=91% k=0,74 (0,62-0,87)	Buona concordanza tra la diagnosi fatta da una breve intervista degli infermieri e un'intervista estensiva dei neurologi negli adolescenti	Intervista infermieri Intervista neurologi (gold standard)
Karli et al. (18)	2006	Studio trasversale	ICHD-II	655: 618 ETTH 37 CTTH	283:372	12-17	14,67	TTH (ETTH, CTTH)	Investigare le caratteristiche cliniche della TTH (ETTH, CTTH) e valutare Sn e Sp dei criteri dell'ICHD-II negli adolescenti	<p>Dolore da lieve a moderato, localizzazione bilaterale e qualità pesante e costrittiva del dolore aumentano significativamente il rischio di ETTH.</p> <p>In ETTH dolore pulsante, nausea, peggioramento della cefalea con l'esercizio, foto- e fonofobia erano significativamente più comuni nei giovani adolescenti (12-14) rispetto ai più vecchi (15-17). Dolore pulsante aveva una Sn di 56% per ETTH e 75% per CTTH tra i 12 e 14 anni.</p>	I giovani adolescenti (12-14) che soffrono di ETTH possono mostrare più sintomi associati tipici di emicrania rispetto agli adolescenti più grandi (15-17)	Questionario (fase 1) Intervista (fase 2)

Khil et al. (19)	2013	Studio prospettico senza coorte parallela	ICHD – II	394: 202 TTH 122 PTTH 70 PTTH+M	N.A.	25-75	52,9	TTH PTTH PTTH+M	Esaminare l'accordo diagnostico di TTH nello stesso paziente in due momenti differenti (baseline e follow-up a 2,2 anni). Valutare se la variabilità dell'assegnamento diagnostico sia una naturale evoluzione o dipenda da fattori socio demografici	259 partecipanti su 394 (65,4%) presentavano una diagnosi generica di TTH (TTH, PTTH, PTTH+PM) al follow-up (2,2 anni). Considerando solo la diagnosi esatta di TTH solo 120 partecipanti su 202 (59,4%) che presentavano diagnosi certa di TTH al baseline hanno confermato la diagnosi al follow-up. La diagnosi di TTH confermata era correlata a un più alto livello di educazione, più alto stato sociale e inattività fisica.	All'interno di studi epidemiologici bisognerebbe considerare sia i sottotipi di diagnosi definita e probabile per aumentare l'accuratezza diagnostica	Intervista personale (baseline) e questionario via mail (follow-up)
Chu et al. (20)	2014	Studio trasversale	ICHD-3 (beta version)	2762: 586 TTH 238 criteri alternativi + criteri standard (158 ETTH infrequente, 71 ETTH frequente, 9 CTTH) 348 solo criteri standard (177 ETTH infrequente, 164 ETTH frequente, 7 CTTH)	1377:1385 TTH: 272:314 Criteri standard (solo): 147:201 Criteri alternativi (+ standard): 125:113	19-69	N.A.	ETTH sporadica, ETTH frequente, CTTH (criteri standard); ETTH infrequent e, ETTH frequente, CTTH (criteri alternativi)	Testare i criteri alternativi (più rigorosi) della TTH confrontando i risultati prodotti dai criteri standard con quelli dei criteri alternativi	586 soggetti diagnosticati come TTH usando i criteri standard. 238 soggetti su 586 (40,6%) sono stati anche classificati come TTH in accordo con i criteri alternativi.	I criteri alternativi sembrano più specifici di quelli standard. Tutti i soggetti classificati come TTH secondo i criteri alternativi rispondevano positivamente anche ai criteri standard. 1/3 dei pazienti con TTH che non soddisfacevano i criteri alternativi mostravano caratteristica di emicrania.	Questionario (Sn=86,2%, Sp=75,5% rispetto alla diagnosi di un medico)

Tabella 6: Caratteristiche studi di diagnosi differenziale

Legenda: *ICHD-I*: Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain (1988); *ICHD-II*: The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition (2004); *HIS*: International Headache Society; *Sjaastad criteria*: Cervicogenic headache: diagnostic criteria (1990); *RDC/TMD*: Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (2006); *TTH*: Tension Type Headache; *ETTH*: Episodic Tension Type Headache; *CTTH*: Cronic Tension Type Headache; *M*: Migraine; *CM*: Cronic Migraine; *MWA*: Migraine with Aura; *MW_oA*: Migraine without Aura; *PM*: Probable Migraine; *CeH*: Cervicogenic Headache; *NDPH*: New Daily Persistent Headache; *TMD*: Temporomandibular Disorders; *SIH*: Spontaneous Intracranial Hypotension Syndrome; *CFS*: cerebrospinal fluid; *MPQ*: McGill Pain Questionnaire; ROM: Range Of Motion; MRI: Magnetic Resonance Imaging; *S_u*: Sensitivity; *S_p*: Specificity; *m*: Male; *f*: Female; *N.A.*: Not Available; *DD*: diagnosi differenziale.

Autore	Anno	Tipologia di studio	Criteri diagnostici di riferimento	n campione	M:F	Età	Età media	Tipo di TTH in DD	Patologia in DD	Obiettivo e strumento di DD	Risultati	Note
Zwart (21)	1997	Studio trasversale	ICHD-I Sjaastad criteria	34 TTH (9 ETTH, 25 CTTH) 28 M 28 CeH 51 controlli	16:18 (TTH) 8:20 (M) 7:21 (CeH) 29:22 (controlli)	N.A.	38.0 ± 11.7 (TTH) 39.5 ± 10.4 (M) 42.0 ± 8.8 (CeH) 42.8 ± 16.7 (controlli)	ETTH CTTH	CeH M	Obiettivo: confrontare diversi gruppi di pazienti con cefalea valutandone il ROM cervicale Strumento: mobilità cervicale attiva misurata con Cybex equipment (Model EDI-320)	CeH: mobilità attiva significativamente ridotta (flessione/estensione, rotazione) rispetto a TTH, M e controlli. No differenze significative tra TTH, M e controlli in nessun movimento.	Lo strumento di misura possiede una <i>reliability</i> accettabile
Vanagaite Vingen et al. (22)	1998	Studio trasversale	ICHD-I Sjaastad criteria	40 TTH 26 CeH 100 controlli	18:22 (TTH) 13:13 (CeH) 53:47 (controlli)	N.A.	TTH: 42±11 (m) 39±13 (f) CeH: 48±12 (m) 41±9 (f) Controlli: 42±14 (m) 40±14 (f)	TTH	CeH	Obiettivo: indagare e confrontare la fotofobia e fonofobia nella TTH e CeH. Strumento: fotofobia e fonofobia	TTH e CeH sono relativamente simili per quanto riguarda fotofobia e fonofobia. Queste caratteristiche non sono probabilmente utili nella diagnosi differenziale tra le due patologie.	
Monghini et al. (23)	2003	Studio trasversale	ICHD-I	172 Totale: 85 M 47 ETTH 29 CM 11 CTTH	11:74 (M) 4:43 (ETTH) 1:28 (CM) 2:9 (CTTH)	N.A.	35,9±12,4 (M) 39,6±12,3 (ETTH) 36,86±13,2 (CM) 33,3±10,4 (CTTH)	ETTH CTTH	M CM	Obiettivo: indagare se , in pazienti con cefalea cronica quotidiana, il McGill Pain Questionnaire è in grado di distinguere tra CM e CTTH. Strumento: McGill Pain Questionnaire (MPQ)	Il MPQ, sulla base del pattern doloroso, è in grado di distinguere tra CTTH e CM (nei pazienti che presentano una cefalea cronica diaria). Simili risultati sono ottenuti tra M e ETTH.	Investigare i pazienti con <i>Cronic Daily Headache</i> e dividerli in CM e CTTH
Zanchin et al. (24)	2007	Studio trasversale	ICHD-I ICHD-II	1005 Totale: 677 MW _o A 130 MWA 198 ETTH	233:722	14-71	37.2±11.4	ETTH	M (MWA, MW _o A)	Obiettivo: indagare la connessione tra osmofobia e la diagnosi di M e ETTH; Strumento: osmofobia	Osmofobia: Sn=43%, Sp=100% per l'emicrania. 43% dei pazienti con M riportavano osmofobia durante gli attacchi. Nessuno dei pazienti con ETTH riportava osmofobia durante gli attacchi (p<0.00001).	Osmofobia è proposta tra i criteri di inclusione dell'emicrania nell'appendice dell'ICHD-II

Mea et al. (25)	2007	Studio trasversale	ICHD-II	59 (SIH)	23:36	20-68	47	TTH	Spontaneous intracranial hypotension syndrome (SIH) /Headache attributed to spontaneous (or idiopathic) low CSF pressure (7.2.3)	Obiettivo: valutare l'entità delle diagnosi errate classificate come M o TTH in un gruppo di pazienti con accertata SIH. Strumento: indagine anamnestica – MRI	Peggioramento della cefalea in stazione eretta	59 pazienti con diagnosi accertata di SIH alla MRI: 10 compatibili con M, 41 con TTH e 8 con NDPH
Foroughpour et al. (26)	2011	Studio trasversale	ICHD-II	58	22:36	10-65	32±11	TTH	“sinus headache”	Obiettivo: valutare la corretta eziologia della cefalea in pazienti classificati come “sinus headache” Strumento: anamnesi, esame fisico, imaging cerebrale e test di laboratorio	58 pz che avevano avuto precedentemente diagnosi di “sinus headache” ed erano stati trattati senza successo sono stati riclassificati secondo i criteri dell'IHS, essendo quindi nuovamente diagnosticati come: M 68% TTH 27% Sinusite cronica con episodi acuti ricorrenti 5%	“sinus headache” non è una diagnosi riscontrabile nei criteri dell'IHS dal 2004, può essere ricondotta alla classificazione 11.5 cefalea attribuita a rinosinusite (ICHD-II)
Wang et al. (27)	2012	Studio retrospettivo	ICHD-II	1809 M 792 PM 138 TTH	335:1474 M 266:526 PM 46:92 TTH	20-80	41,1±12,7 M 46,9±14,9 PM 56,1±15,6 TTH	TTH	M PM	Osmofobia	Osmofobia presente nei pazienti con cefalea nelle seguenti percentuali: 62,2% M 33,8% PM 14,5% TTH Differenza statisticamente significativa tra M e TTH e tra PM e TTH.	
Akdal et al. (28)	2013	Studio retrospettivo	ICHD-II	5111: 3231 TTH 1880 M	962:4149 701:2530 TTH 216:1664 M	18-65.	N.A.	TTH	M	Obiettivo: valutare la frequenza di sintomi vestibolari nei pazienti con cefalea Strumento: sintomi vestibolari	Dizziness e vertigine significativamente più frequenti nei pazienti con M rispetto a TTH (p<0,0001). Storia di chinetosi, disturbi atopici, vomito ciclico e dolore addominale ricorrente veniva provato in maniera molto più significativa nei pazienti con M rispetto a TTH.	I sintomi venivano indagati tramite un'intervista con neurologi.

Wager et al. (29)	2013	Studio trasversale	ICHD-II	232 122 TTH 110 TTH+M	76:156	11-18	14,1±1,9	TTH	TTH+M	Obiettivo: investigare l'utilità dei descrittori del dolore (qualità, intensità) valutati in un questionario per discriminare TTH da TTH+M negli adolescenti Strumento: questionario con termini descrittori del dolore	TTH+M: descrivono maggiormente il loro dolore come pulsante e meno intenso rispetto a TTH pura. Intensità del dolore e qualità valutati tramite questionario non sono adatti a discriminare tra TTH e TTH+M negli adolescenti (debole utilità diagnostica).	Intensità e qualità del dolore riportati dal questionario sono stati confrontati con la diagnosi medica (gold standard)
Silva Jr et al. (30)	2014	Studio trasversale	ICHD-II RDC/TMD	Gruppo cefalee: 289 Gruppo TMD: 78	38:251 19:59	N.A.	42,7 37,1	TTH	TMD	Obiettivo: investigare la relazione tra TMD e le cefalee primarie Strumento: applicazione dei criteri diagnostici (intervista + esame fisico)	È difficile distinguere tra TMD e TTH. 46,1% dei pazienti con TMD avevano TTH.	
Silva-Neto et al. (31)	2014	Studio trasversale	ICHD-II	400: 200 TTH 200 M	181:219 : TTH: 163:37 M: 18:182	22-58	Tot: 38,6±9,9 TTH: 40,0±10,4 M: 37,3±9,0	TTH	M	Obiettivo: determinare l'accuratezza dei parametri dell'osmofobia nella diagnosi differenziale tra M e TTH Strumento: osmofobia	L'osmofobia è riscontrata più spesso nei pazienti con M e sembra essere un indicatore specifico per differenziare adeguatamente M e TTH. Osmofobia durante gli attacchi: Sn=86% Sp=94% Osmofobia tra gli attacchi Sn=24% Sp=100%	

5.3. Studi inclusi

In totale 19 studi sono stati inclusi nell'analisi qualitativa. Otto studi rispondevano al quesito della revisione sui criteri diagnostici della TTH e undici a quello della diagnosi differenziale.

Per quanto riguarda gli studi sull'analisi dei criteri diagnostici:

- 3 studi riguardavano l'analisi dei valori di sensibilità e specificità delle singole voci dei criteri diagnostici della TTH (Wöber-Bingöl et al. (13), Cano-García et al. (16), Karli et al. (18));
- 2 studi riguardavano l'analisi di più voci o sintomi dei criteri diagnostici, in combinazione tra loro, per la corretta identificazione dei soggetti con TTH (Bruehl et al. (14), Rokicki et al. (15));
- 1 studio era sul confronto tra i criteri standard della TTH ed i criteri alternativi più restrittivi riportati nell'appendice dell'ICHD-3 (beta version) (Chu et al. (20));
- 1 studio analizzava l'accordo diagnostico della TTH nello stesso soggetto in due momenti temporali differenti (Khil et al. (19));
- 1 studio valutava l'accordo diagnostico inter-osservatore tra la diagnosi fatta da infermieri e quella identificata da neurologi esperti (Zwart et al. (17))

Per quanto riguarda gli studi relativi alla diagnosi differenziale (tabella 9):

- 1 studio prendeva in esame la diagnosi differenziale tra TTH, cefalea cervicogenica e emicrania (Zwart (21));
- 1 studio prendeva in esame la diagnosi differenziale tra TTH e cefalea cervicogenica (Vanagaite Vingen et al. (22));
- 5 studi prendevano in esame la diagnosi differenziale tra TTH e emicrania (Monghini et al. (23), Zanchin et al. (24), Wang et al. (27), Akdal et al. (28), Silva-Neto et al. (31));
- 1 studio prendeva in esame la diagnosi differenziale tra TTH e TTH associata a emicrania (Wager et al. (29));
- 1 studio prendeva in esame la diagnosi differenziale tra TTH e *Spontaneous Intracranial Hypotension Syndrome* (Mea et al. (25));
- 1 studio prendeva in esame la diagnosi differenziale tra TTH e "*Sinus Headache*" (Foroughipour et al. (26));
- 1 studio prendeva in esame la diagnosi differenziale tra TTH e *Temporomandibular Disorders* (Silva Jr et al. (30));

5.3.1. Criteri diagnostici

Disegno degli studi: sette studi inclusi sono studi trasversali, mentre uno è prospettico.

Numerosità dei campioni: la numerosità dei campioni differisce molto tra i vari studi, da un campione di 44 partecipanti fino a 2762 partecipanti.

Setting: gli studi sono stati condotti in settings diversi (ospedali, ambulatori specializzati nella gestione delle cefalee, scuola, centri di neurologia, centri di studi sul dolore) ed in diversi stati (Austria, USA, Spagna,, Norvegia, Turchia, Germania, Corea).

Partecipanti: tutti i partecipanti sono soggetti con TTH. Le forme di cefalea variano tra i diversi studi e fanno riferimento alle diagnosi di ETTH, ETTH sporadica, ETTH frequente, CTTH, TTH che soddisfa tutti i criteri tranne uno. Uno studio analizza ETTH sporadica, ETTH frequente, CTTH secondo i criteri alternativi. Uno studio considera una diagnosi generica di TTH che comprende sia forme certe di TTH, che probabile TTH e probabile TTH associata a probabile emicrania.

L'età dei partecipanti differisce tra i diversi studi. Tre studi prendono in esame gli adolescenti, mentre cinque sono condotti su una popolazione adulta.

Analisi condotta dallo studio: tre studi hanno ottenuto valori di sensibilità e specificità relativi ai singoli criteri diagnostici della TTH:

- Wöber-Bingöl et al. (13) hanno analizzato un gruppo di adolescenti (età > 11 anni) con TTH. La cefalea è stata classificata secondo i criteri diagnostici dell'ICHD-I ed è stata suddivisa nelle forme ETTH, CTTH e TTH che soddisfa tutti i criteri tranne uno. I dati ottenuti sono i seguenti:

	TTH		ETTH		CTTH		TTH che soddisfa tutti i criteri tranne uno	
	Sn	Sp	Sn	Sp	Sn	Sp	Sn	Sp
Frequenza > 10 attacchi	81,0-99,0%	≤70,0%	100%	-	100%	-	81,0-99,0%	-
Durata >30 min	81,0-99,0%	≤70,0%	81,0-99,0%	-	100%	-	≤70,0%	-
Qualità gravativo-costrittiva	71,0-80,0%	≤70,0%	71,0-80,0%	-	81,0-99,0%	-	71,0-80,0%	-
Localizzazione bilaterale	71,0-80,0%	≤70,0%	81,0-99,0%	-	81,0-99,0%	-	≤70,0%	-
Intensità lieve o moderata	71,0-80,0%	81,0-99,0%	71,0-80,0%	-	81,0-99,0%	-	≤70,0%	-
No peggioramento con l'esercizio	81,0-99,0%	≤70,0%	81,0-99,0%	-	81,0-99,0%	-	≤70,0%	-
No anoressia	-	-	-	-	-	-	-	-
No nausea	100%	71,0-80,0%	100%	-	100%	-	100%	-
No vomito	81,0-99,0%	≤70,0%	100%	-	100%	-	100%	-
No fotofobia	81,0-99,0%	≤70,0%	81,0-99,0%	-	81,0-99,0%	-	71,0-80,0%	-
No fonofobia	81,0-99,0%	≤70,0%	81,0-99,0%	-	81,0-99,0%	-	81,0-99,0%	-

- Cano-García et al. (16) hanno preso in considerazione un campione di adulti con TTH, diagnosticati secondo i criteri dell'ICHD-I. I risultati dello studio hanno portato ad i seguenti valori:

	TTH	
	Sn	Sp
Frequenza > 10 attacchi	-	-
Durata	-	-
Qualità gravativo-costrittiva	86,4%	70,3%
Localizzazione bilaterale	95,5%	64,9%
Intensità lieve o moderata	100%	100%
No peggioramento con l'esercizio	81,8%	91,9%
No anoressia	75,0%	68,9%
No nausea	81,8%	85,1%
No vomito	100%	52,7%
No fotofobia	72,5%	89,2%
No fonofobia	65,9%	94,6%

- Karli et al. (18) hanno preso in considerazione un gruppo di adolescenti con TTH, classificata secondo l'ICHD-II. I soggetti sono stati suddivisi ed analizzati in base alla fascia d'età (12-14 anni, 15-17 anni) ed in base alla forma di TTH (ETTH, CTTH). Gli autori hanno riscontrato i seguenti dati di sensibilità e specificità:

gruppo 1 (12-14 anni)

	ETTH		CTTH	
	Sn	Sp	Sn	Sp
Frequenza	-	-	-	-
Durata (30min-7gg)	100%	0%	100%	0%
Qualità gravativo-costrittiva	20,6-29,4%	76,5-82,5%	11,8-47,1%	73,5-80,4%
Localizzazione bilaterale	94,0%	14,0%	94,1%	9,2%
Intensità lieve o moderata	87,0%	23,5%	76,5%	16,8%
No peggioramento con l'esercizio	-	-	-	-
No anoressia	-	-	-	-
Nausea	19,0%	58%	47,1%	72,7%
Vomito	4,1%	85,0%	11,8%	91,8%
Fotofobia	33,5%	56,5%	47,1%	62,9%
Fonofobia	49,1%	42,5%	52,9%	47,7%

gruppo 2 (15-17 anni)

	ETTH		CTTH	
	Sn	Sp	Sn	Sp
Frequenza	-	-	-	-
Durata (30min-7gg)	100,0%	0%	100,0%	0%
Qualità gravativo-costrittiva	26,5-30,1%	79,7-84,6%	30,0-45,0%	76,7-77,1%
Localizzazione bilaterale	88,4%	30,9%	95,0%	79,2%
Intensità lieve o moderata	94,4%	27,2%	75,5%	15,0%
No peggioramento con l'esercizio	-	-	-	-
No anoressia	-	-	-	-
Nausea	7,6%	74,0%	25,0%	84,5%
Vomito	1,0%	95,5%	0%	97,3%
Fotofobia	25,5%	50,8%	20,0%	63,3%
Fonofobia	39,1%	49,6%	35,0%	55,5%

Due autori hanno ottenuto dati relativi alla combinazione di più sintomi o voci dei criteri diagnostici della TTH:

- Bruehl et al. (14) indagarono la validità diagnostica dei criteri proposti dall'IHS analizzando tra la popolazione adulta un gruppo di sintomi della TTH in combinazione tra loro: “dolore costrittivo, localizzazione bilaterale, intensità da lieve a moderata, assenza di nausea o vomito”. Prendendo in considerazione tali caratteristiche della TTH gli autori riscontrarono come gli errori di classificazione fossero relativamente rari, oscillando tra il 3% e il 16%.
- Rokicki et al. (15) valutarono la validità dei criteri dell'IHS per la TTH utilizzando un'analisi in gruppo dei sintomi della cefalea riportata da studenti in età del college. Il gruppo di sintomi utilizzati dai ricercatori per identificare i soggetti con TTH fu il seguente: “localizzazione bilaterale, dolore costrittivo, intensità da lieve a moderata”. Facendo riferimento a queste caratteristiche la percentuale di diagnosi corrette di TTH era stata stimata al 87,6%.

Uno studio ha indagato i criteri diagnostici riportati in appendice dall'ICHD-3 (beta version) per verificare se effettivamente fossero più specifici di quelli tradizionali. Chu et al. (20) hanno testato i criteri alternativi della TTH confrontandoli con quelli standard nella popolazione adulta. I risultati hanno mostrato come solo il 40,6% dei soggetti classificati come TTH secondo i criteri standard venissero anche classificati allo stesso modo sulla base dei criteri alternativi. Il restante 59,4% dei soggetti veniva classificato come probabile emicrania (33,1%) o cefalea inclassificabile (66,9%).

Uno studio ha valutato la variazione della diagnosi di TTH nello stesso soggetto in due momenti differenti (*baseline* e *follow-up* a 2,2 anni). Khil et al. (19) hanno riscontrato che solo il 65,4% di soggetti con una diagnosi generale di TTH (TTH, probabile TTH, probabile TTH associata a probabile emicrania) hanno confermato la diagnosi a 2,2 anni. L'analisi limitata ai soggetti con diagnosi certa di TTH ha mostrato come solo il 59,4% ha confermato la diagnosi al follow-up.

Uno studio (17) ha mostrato un buon accordo tra la diagnosi ottenuta da infermieri tramite una breve intervista e quella riscontrata da neurologi esperti tramite un'approfondita anamnesi negli adolescenti ($k=0,74$).

Non è stato riscontrato in letteratura nessuno studio che analizzasse la concordanza diagnostica intra-osservatore negli adulti o inter-osservatore in generale nell'identificare la TTH.

5.3.2. Diagnosi differenziale

Disegno degli studi: nove studi inclusi sono studi trasversali e due sono retrospettivi

Numerosità dei campioni: la numerosità dei campioni differisce molto tra i vari studi, da 58 fino a 5111 partecipanti.

Setting: gli studi sono stati condotti in settings diversi (dipartimento di neurologia, centro cefalee, dipartimento di neuroscienze, clinica otorinolaringoiatrica, centro di studi sul dolore, centro odontologico, ospedale pubblico) ed in diversi stati (Norvegia, Italia, Iran, Germania, Taiwan, Turchia, Brasile).

Partecipanti: tutti gli studi presentano soggetti con TTH. Sono però presi in considerazione anche soggetti con altri quadri clinici: cefalea cervicogenica, emicrania, TTH associata a emicrania, *Spontaneous Intracranial Hypotension Syndrome*, *Sinus Headache*, disordini temporomandibolari (tabella 9).

Le popolazioni prese in esame differiscono tra gli studi: otto sono condotti su soggetti adulti, uno su adolescenti e due su campioni che comprendono sia adulti che adolescenti.

Tabella 9: patologie in diagnosi differenziale con TTH

	CeH	M	CM	TTH+M	SIH	Sinus headache	TMD
Zwart (21)	◇	◇					
Vanagaite Vingen et al. (22)	◇						
Monghini et al. (23)		◇	◇				
Zanchin et al. (24)		◇					
Mea et al. (25)					◇		
Foroughipour et al. (26)						◇	
Wang et al. (27)		◇					
Akdal et al. (28)		◇					
Wager et al. (29)				◇			
Silva Jr et al. (30)							◇
Silva-Neto et al. (31)		◇					

Legenda: ◇ = patologia in esame nello studio; CeH: Cervicogenic Headache; M: Migraine; CM: Chronic Migraine; TTH+M: Tension-Type Headache + Migraine; SIH: Spontaneous Intracranial Hypotension Syndrome; TMD: Temporomandibular Disorders.

Obiettivi: i vari studi si prefiggevano di differenziare la TTH da altri quadri clinici. Gli strumenti utilizzati differivano a seconda dello studio e della patologia in esame: indagine del ROM cervicale, analisi di fotofobia e fonofobia, utilizzo del *McGill Pain Questionnaire*, indagine dell'osmofobia, indagine dei sintomi vestibolari, indagine anamnestica, analisi dei descrittori del dolore.

Outcome: due studi hanno analizzato la diagnosi differenziale tra TTH e cefalea cervicogenica:

- Zwart et al. (21) hanno riscontrato come fosse possibile distinguere i pazienti con cefalea cervicogenica grazie ad una mobilità attiva cervicale significativamente ridotta rispetto ai soggetti con TTH e emicrania;
- Vanagaite Vingen et al. (22) hanno verificato la possibilità di distinguere TTH e cefalea cervicogenica tramite l'analisi della fotofobia e fonofobia. I risultati hanno però mostrato che queste caratteristiche non sono probabilmente utili nella diagnosi differenziale tra le due patologie.

Cinque studi hanno come obiettivo la differenziazione tra TTH e emicrania:

- Monghini et al. (23) hanno riscontrato come sia possibile distinguere tra CTTH e emicrania cronica sulla base del pattern doloroso utilizzando il *McGill Pain Questionnaire* ;
- Zanchin et al. (24) hanno indagato la connessione tra osmofobia e le diagnosi di emicrania e ETTH, riscontrando come questo elemento abbia una sensibilità del 43% e specificità del 100% nei pazienti con emicrania. Nei casi di ETTH nessuno dei soggetti inclusi nello studio aveva osmofobia;
- Wang et al. (27) hanno analizzato l'utilità diagnostica dell'osmofobia in differenti forme di cefalee, riscontrando come fosse significativamente più frequente nei soggetti con emicrania (62,2%) e probabile emicrania (33,8%) rispetto a quelli con TTH (14,5%). L'osmofobia aveva una sensibilità di 62,2% e specificità di 69,0% nel diagnosticare l'emicrania;
- Akdal et al. (28) hanno valutato la frequenza di vertigine e *dizziness* nei soggetti con TTH e emicrania. I dati ottenuti hanno mostrato come queste fossero significativamente più frequenti nell'emicrania;
- Silva-Neto et al. (31) hanno anch'essi analizzato l'accuratezza dei parametri dell'osmofobia nella diagnosi differenziale tra M e TTH. I risultati hanno mostrato come l'osmofobia venga riscontrata più spesso nei pazienti con emicrania e sembri essere un indicatore specifico per differenziare adeguatamente M e TTH (osmofobia durante gli attacchi: Sn=86% Sp=94%; osmofobia tra gli attacchi: Sn=24% Sp=100%).

Uno dei lavori inclusi (Wager et al. (29)) si prefiggeva di distinguere tra TTH e TTH associata a emicrania tramite l'analisi dei termini descrittivi del dolore negli adolescenti. I risultati mostrano una debole utilità diagnostica di questo strumento nella popolazione in esame. Mea et al. (25) hanno invece indagato come soggetti con *Spontaneous intracranial hypotension syndrome* (SIH) potessero venire erroneamente classificati come TTH o emicrania, riconoscendo come l'elemento chiave per differenziare questa patologia fosse il peggioramento della cefalea in stazione eretta. La ricerca condotta da Foroughipour et al. (26) ha riscontrato come pazienti genericamente classificati come "*sinus headache*" potessero in realtà essere soggetti affetti da TTH o emicrania. Lo studio di Silva Jr et al. (30) ha analizzato come invece i disordini temporomandibolari (TMD) possano essere difficili da distinguere clinicamente dalla TTH, la quale può presentarsi anche in associazione a tali problematiche.

6. Discussione

6.1. Criteri diagnostici

L'intento primario dell'IHS nel corso degli anni è stato quello di classificare e inquadrare correttamente le cefalee, fornendo alla comunità internazionale uno strumento che potesse essere valido sia per i clinici che per i ricercatori. La volontà di evolvere e migliorare le proprie classificazioni è stata dettata, specialmente per le cefalee primarie, dall'assenza di test di laboratorio che potessero classificare le patologie. Se per quanto riguarda l'ICHD-I (3) i criteri diagnostici non sono stati derivati empiricamente, ma anzi, sono stati scelti sulla base di un consensus clinico basato su opinioni di esperti, con l'ICHD-3 (beta version) (1) un sostanziale corpo di evidenze è arrivato a fornire supporto al lavoro di classificazione.

Specialmente per quanto riguarda la TTH, l'assenza di marcatori oggettivi deve essere sopperita da una rigorosa diagnosi clinica, la quale deve fondare le proprie basi su solidi criteri diagnostici e strumenti di classificazione.

I criteri diagnostici della TTH hanno visto una sostanziale conferma nel corso degli anni da parte dell'IHS, salvo piccole modifiche. Sembra dunque essere soddisfatta la capacità di poter inquadrare correttamente i pazienti per poterli indirizzare verso un adeguato trattamento. Occorre però sempre ricordare che non si possono diagnosticare i pazienti, ma solo il tipo di cefalea in questi presente in un determinato momento a causa della variabilità delle diagnosi e la loro evoluzione (12,16).

Il numero di lavori indaganti l'accuratezza diagnostica delle singole voci per la TTH è, ad oggi, scarso, specie in soggetti adulti. A discapito dell'età di insorgenza e del picco di prevalenza, che

avvengono mediamente in età adulta (9), la maggior parte degli studi riportati in letteratura su questo argomento coinvolgono bambini o adolescenti. Sebbene non vi siano differenze nei criteri diagnostici tra adulti e soggetti in giovane età (1), questo fiorire di studi in una popolazione giovane sembra dettato soprattutto dalla necessità di distinguere TTH e emicrania. Quest'ultima gode infatti di differenze tra le caratteristiche riscontrate negli adulti e quelle riportate dai bambini. L'IHS riporta tra le note relative ai criteri diagnostici dell'emicrania senz'aura come questa possa essere più spesso bilaterale nei bambini e adolescenti, a discapito del classico dolore unilaterale tipico della tarda adolescenza ed età adulta (1,12). A causa della possibile sovrapposizione di sintomatologia comune tra i due quadri clinici è dunque necessaria un'accurata indagine in determinate fasce d'età.

All'interno della presente revisione sono stati considerati studi che analizzano adulti e adolescenti. L'intento principale era quello di valutare l'accuratezza delle varie voci dei criteri diagnostici. Sono perciò stati estrapolati ed elaborati solo dati che corrispondessero alle voci dei criteri diagnostici della TTH, escludendo altri risultati secondari e non rilevanti al fine dello studio, correlati principalmente ad altre forme di cefalea.

6.1.1. Analisi dei criteri diagnostici negli adulti

L'analisi dei criteri diagnostici in soggetti adulti, per quanto riscontrato in letteratura, sembrerebbe essere stata condotta solo da un gruppo di lavoro. Cano-García et al. (16) hanno analizzato quanto ogni singola voce riportata dall'IHS venisse rispettata in un campione di soggetti con TTH. Sulla base dei risultati ottenuti, seppur su un campione molto ridotto, i criteri diagnostici sembrerebbero mostrare la loro validità, ad eccezione del criterio relativo all'anoressia.

La maggior sensibilità per diagnosticare la TTH sembrerebbe fornita dalle voci "localizzazione bilaterale", "intensità lieve o moderata" e "assenza di vomito", mentre i criteri più specifici, che all'interno dello studio consentivano la differenziazione tra TTH e emicrania, sembrano essere "intensità lieve o moderata", "assenza di peggioramento con l'attività fisica" e "assenza di fonofobia".

È interessante notare come, relativamente al campione in esame, la qualità e la localizzazione della sintomatologia dolorosa non godessero di alta specificità mentre per quanto riguarda la sintomatologia associata è utile notare come i valori più alti di sensibilità corrispondano all'assenza di vomito, criterio che può essere utilizzato, per il campione in esame, come *rule-out* per escludere la patologia. La possibile coesistenza degli altri sintomi associati, riscontrati in numero ridotto, non sembra essere in grado di condizionare in modo così marcato l'ipotesi diagnostica.

6.1.2. Analisi dei criteri diagnostici negli adolescenti

Come detto in precedenza la classificazione della TTH non differisce tra a soggetti adulti e soggetti di giovane età, a differenza dell'emicrania. Quest'ultima può infatti essere associata a dolore bilaterale in giovane età con un'evoluzione verso la localizzazione unilaterale in tarda adolescenza o età adulta (1,12). Questa caratteristica sovrapponibile tra TTH e emicrania sembra aver spinto alcuni autori a incentivare le proprie ricerche sull'accuratezza dei criteri diagnostici soprattutto nei bambini (32,33,34). Solo due studi sono stati riscontrati per quanto riguarda l'analisi su campioni di adolescenti (13,18).

Wöber-Bingöl et al. (13) suggeriscono come in questa fascia d'età l'intensità della cefalea sembri essere la caratteristica più rilevante e il criterio più specifico, accompagnato dall'assenza di vomito. Un bassa specificità viene invece attribuita a tutte le altre voci relative alla qualità e alla localizzazione della sintomatologia dolorosa, all'assenza di peggioramento con l'esercizio e alla sintomatologia associata (nausea, fonofobia, fotofobia). In generale i criteri dell'IHS sembrano essere in questo studio molto sensibili, specialmente per la CTTH, ma poco specifici. Un limite importante nell'interpretazione dei risultati è il campione ridotto di soggetti analizzati (n=88).

Questo limite sembra essere stato sopperito da Karli et al. (18) i quali hanno svolto un lavoro su larga scala (n=655), riuscendo così a suddividere i soggetti anche in due fasce d'età.

Questo ha permesso di riscontrare come nei soggetti di 12-14 anni con ETTH la qualità del dolore fosse molto più pulsante rispetto agli adolescenti più grandi e come i sintomi associati (nausea, vomito, fonofobia, fotofobia) fossero più comuni, ma con deboli valori di sensibilità e specificità. Un aspetto interessante che si può ricavare dall'analisi per fasce d'età è come le singole voci dei criteri diagnostici siano più specifiche negli adolescenti di età maggiore, a conferma che l'età può avere un effetto confondente sull'intensità del dolore, sulle sue caratteristiche e sulla sintomatologia associata.

Nonostante un'ipotizzabile difficoltà diagnostica negli adolescenti Zwart et Aa. (17) hanno riscontrato un buon accordo inter-operatore tra la diagnosi identificata da infermieri e quella riscontrata da neurologi esperti sia per l'emicrania (k=0,72) e TTH (k=0,74).

6.1.3. Confronto adulti-adolescenti

La scarsa quantità di studi sull'argomento non consente di effettuare un adeguato confronto tra i dati riscontrati in soggetti adulti (16) e quelli riportati da adolescenti (13,18). Basandosi sui pochi dati a disposizione dai vari campioni sembra ipotizzabile che le voci dei criteri diagnostici della TTH siano generalmente meno specifiche negli adolescenti rispetto agli adulti. L'analisi effettuata

all'interno degli adolescenti stessi sembra rivelare come al diminuire dell'età diminuisca anche la specificità del sistema classificativo.

L'analisi della sensibilità all'interno degli studi mostra anch'essa come le voci rivelatesi più sensibili negli adulti (intensità, localizzazione e qualità del dolore) (16) siano state associate generalmente a valori minori negli adolescenti, con leggere differenze tra gli studi e valori inferiori nelle forme di ETTH (13,18).

Concentrandosi in modo più dettagliato sulle voci relative alle caratteristiche del dolore, riportate nel criterio C delle classificazioni (1,3,12), si nota come negli adulti la qualità gravativo-costrittiva e la localizzazione bilaterale si siano mostrate come le voci meno specifiche. La localizzazione ha riscontrato valori di specificità sempre minori più si riduceva l'età dei soggetti. Stessa cosa è rilevabile per l'intensità, ma non per la qualità gravativo-costrittiva. Un richiamo particolare va fatto però sull'introduzione del criterio C, secondo cui sono sufficienti solo due delle quattro qualità proposte per soddisfare il criterio stesso e ciò non esclude possibili caratteristiche come dolore pulsante e localizzazione unilaterale. Questo dato merita spunti di attenzione, perché in ambito clinico la tendenza potrebbe essere quella di categorizzare la TTH in base alla localizzazione e qualità del dolore, caratteristiche che principalmente la distinguono dall'emicrania. Il rischio di cadere in errori di classificazione può colpire i clinici poco esperti o coloro che tentino di classificare le cefalee senza un'accurata indagine clinica.

La sovrapposizione di queste caratteristiche tra i due quadri clinici potrebbe indicare come la TTH possa essere un disordine in evoluzione. Khil et al. (19) hanno infatti riscontrato come solo il 59,4% dei soggetti con diagnosi accertata di TTH al *baseline* ricevessero una conferma della stessa diagnosi al *follow-up* a 2,2 anni di distanza.

6.1.4. Analisi dei criteri alternativi

Per sopperire a questo problema e al possibile errore di classificazione di TTH con fenotipo emicranico o emicrania con fenotipo tensivo sono stati proposti i criteri alternativi (1,12). L'elaborazione e la proposta di tali criteri sembrerebbe supportata dall'intento di aumentare la specificità e ridurre la sensibilità dei criteri.

Solo uno studio, per quanto riscontrato in letteratura, sembra aver indagato l'effettiva superiorità della specificità di tali criteri. Il lavoro condotto su larga scala da Chu et al. (20) ha rilevato come solo il 40.6% dei soggetti classificati come TTH secondo i criteri standard soddisfacessero i criteri alternativi, restrittivi sia per caratteristiche del dolore che per sintomatologia associata.

È interessante come questi risultati ribadiscano il fatto che la diagnosi di TTH, secondo i criteri standard, possa includere soggetti con caratteristiche di emicrania. I criteri diagnostici dell'ICHD-3 (beta version) (1) relativi alla TTH possono dunque includere soggetti con cefalea che mostra dolore unilaterale, qualità pulsante, intensità da moderata a severa o aggravamento con l'esercizio, caratteristiche che sono considerate tipicamente emicraniche. I criteri alternativi definiscono invece caratteristiche tipiche e includono meno caratteristiche emicraniche.

Una critica che si può muovere a tale sistema classificativo sta però nel fatto che se fossero considerati come validi solo tali criteri, due terzi dei soggetti con TTH non risponderebbero a tale classificazione, ma solo a quella standard e rischierebbero di rimanere senza una diagnosi (20). L'alta prevalenza di cefalee non classificabili ne suggerisce quindi la scarsa applicabilità, limitata a scopi di ricerca, come suggerito dall'IHS (1,12).

6.1.5. Analisi della sintomatologia in cluster

Un altro strumento per validare la potenza diagnostica dei criteri dell'IHS può essere data dall'associazione in gruppo di più voci o sintomi della cefalea. Bruehl et al. (14) e Rokicki et al. (15) hanno analizzato in associazione tra loro alcuni aspetti della sintomatologia della TTH, valutando in quanti soggetti potesse essere riscontrata e ricavando quanto questo gruppo di sintomi possa indirizzare correttamente la diagnosi di TTH.

Lo studio condotto su soggetti adulti (14) ha mostrato come un *cluster* composto da “dolore costrittivo”, “localizzazione bilaterale”, “intensità lieve o moderata” e “assenza di nausea o vomito” goda di una buona validità nel classificare la TTH con un errore che oscilla dal 3% al 16%.

Uno studio simile condotto invece in soggetti in età del college (15) ha rilevato come un *cluster* costituito dall'associazione di “localizzazione bilaterale”, “dolore costrittivo” e “intensità lieve o moderata” si rispettato nel 87,6% dei soggetti con TTH analizzati in tale campione.

6.2. Diagnosi differenziale

Un aspetto interessante emerso dall'analisi dei criteri diagnostici è la possibile sovrapposizione di alcune caratteristiche dolorose tra TTH e altre forme di cefalea. Questo spinge verso la necessità di una corretta diagnosi al fine di indirizzare un adeguato trattamento per il paziente.

Come suggerito dalle classificazioni dell' IHS (1,3,12) la differenziazione principale tra la TTH e le altre cefalee riguarda principalmente la differenziazione con l'emicrania (13,14,15,16,18,23,24,31). Altre patologie possono però essere un elemento confondente nella corretta identificazione della TTH. La letteratura scientifica mostra come cefalea cervicogenica (21,22), *Spontaneous*

Intracranial Hypotension Syndrome (25), *Sinus Headache* (26) e i disordini temporomandibolari (30) necessitano di essere distinti da questo tipo di cefalea.

6.2.1. TTH e emicrania

Come riportato nelle classificazioni internazionali la diagnosi di cefalee primarie è basata sull'applicazione di criteri clinico-anamnestici, dal momento che, attualmente, nessun marker biologico o strumentale è disponibile (1,12). Nessun criterio è stato individuato essere sufficientemente sensibile o specifico da essere considerato patognomonico (24).

Poco chiara può dunque essere la distinzione tra ETTH e emicrania senz'aura. I criteri diagnostici prevedono infatti parziali sovrapposizioni. Dolore di intensità moderata e durata degli attacchi possono essere sovrapponibili tra le due cefalee ed entrambe possono essere accompagnate da sintomi neurovegetativi, sebbene quantitativamente differenti.

Secondo l'IHS la sintomatologia associata riportata nei criteri diagnostici dell'emicrania consiste in nausea e/o vomito, fotofobia, fonofobia (1,3,12). L'osmofobia è stata proposta nell'appendice dell'ICHD-II (12) come criterio addizionale per l'emicrania tra i sintomi associati. Gli emicranici riportano spesso osmofobia durante gli attacchi (24). Si tratta di un'intolleranza ad odori che normalmente non provocano avversione e può associata alla cefalee primarie, in particolare all'emicrania senz'aura, ma può essere presente anche nella TTH (31). I sintomi inclusi nella diagnosi di emicrania non sono sufficientemente sensibili e specifici per essere considerati patognomonici e allo stesso modo, l'osmofobia, sebbene frequente, non è patognomonica (31).

Tre studi si sono proposti di indagare l'accuratezza dell'osmofobia nella diagnosi differenziale tra emicrania e TTH (24,27,31). I dati ottenuti sui campioni in esame sembrano indicare come in due lavori l'osmofobia sia un buon criterio per differenziare tra emicrania e ETTH (Sn=43%, Sp=100%) (24) e tra emicrania e TTH (Sn=86%, Sp=94%) (31). Altri autori hanno invece riscontrato come, sebbene si manifestasse in maniera significativamente più frequente nell'emicrania e emicrania probabile, la sua presenza fosse lontano dall'essere patognomonica (Sn=62,2%, Sp=69%) (27).

Un altro tipo di sintomatologia che sembrerebbe essere associata in modo più significativo all'emicrania rispetto alla TTH riguarda i disordini vestibolari, non riscontrabili nei criteri dell'IHS. Sebbene un solo studio (28) abbia indagato tale aspetto questi risultati preliminari mostrano come nei pazienti con emicrania sia statisticamente più significativa l'associazione con *dizziness*, vertigine, chinetosi, disturbi atopici, vomito ciclico e dolore addominale ricorrente.

Per quanto riguarda la differenziazione tra forme croniche di emicrania e TTH Monghini et al. (23) riconoscono come possano emergere difficoltà di classificazione quando la frequenza delle cefalee diventa quotidiana o quasi. Sembrerebbe però che sia possibile differenziare queste forme di cefalea non solo in base alla storia clinica e remota, ma anche in base al pattern di qualità del dolore, tramite l'utilizzo del *McGill Pain Questionnaire* (MPQ). Gli items del questionario sono costituiti da descrittori qualitativi e quantitativi del dolore, volti a misurare più dimensioni del dolore stesso. Secondo i risultati ottenuti dallo studio di Monghini et al. (23) i soggetti con CTTH rispondono maggiormente ad items relativi agli aspetti sensoriali e affettivi del dolore, indipendentemente dal livello di dolore. I descrittori verbali possono dunque discriminare nelle cefalee diarie quali siano emicrania e quali TTH ed i risultati sembrano trasportabili anche tra emicrania e ETTH.

L'utilità dei descrittori del dolore è stata indagata anche negli adolescenti per discriminare tra TTH e TTH associata ad emicrania. Wager et al. (29) hanno però riscontrato, in relazione al campione analizzato, che l'intensità del dolore e le qualità ad esso attribuibili non sarebbero criteri specifici e sensibili a sufficienza per la differenziazione tra TTH e TTH associata a emicrania.

6.2.2. TTH e cefalea cervicogenica

Altro quadro clinico che può essere sovrapponibile alla TTH è la cefalea cervicogenica.

Il termine "cefalea cervicogenica" venne introdotto nel 1983 da Sjastaad per descrivere la principale cefalea, ipoteticamente derivante dal collo (35). Successivamente è stato riconosciuto dall'IHS nelle sue classificazioni all'interno delle cefalee secondarie (1,12). Essa consiste in una forma di cefalea causata da un disordine del rachide cervicale e le sue componenti quali ossa, dischi e/o tessuti molli, di solito, ma non sempre, accompagnata da cervicalgia (1). La sua classificazione si basa principalmente sui criteri diagnostici proposti dall'IHS (1,12) e da Sjaastad (36,37).

Poichè la ridotta mobilità cervicale è stata introdotta come criterio diagnostico della cefalea cervicogenica, è importante determinare se vi sia o meno una riduzione del ROM anche in altri tipi di cefalea, che possano essere confusi con questa forma. Zwart. (21) hanno indagato tale aspetto rilevando come ci siano differenze significative per quanto riguarda la riduzione del ROM attivo in rotazione, flessione ed estensione tra soggetti con cefalea cervicogenica comparati con TTH, emicrania e controlli sani. La mobilità cervicale attiva sembra dunque essere un elemento che possa indirizzare la diagnosi differenziale tra TTH e cefalea cervicogenica verso quest'ultima forma.

Un altro studio riscontrato in letteratura si è invece proposto di differenziare la TTH e la cefalea cervicogenica sulla base dei fenomeni di fotofobia e fonofobia (22). Tuttavia in questo caso gli

autori hanno riscontrato come le due cefalee fossero relativamente simili per quanto riguarda questa sintomatologia, che dunque non è probabilmente utile nel differenziare le due patologie.

6.2.3. TTH e Spontaneous Intracranial Hypotension Syndrome

La *Spontaneous Intracranial Hypotension Syndrome* (SIH) è la conseguenza di una perdita di liquido cefalorachidiano (CSF) in assenza di una causa accertata e il suo principale sintomo descritto in letteratura consiste nella cefalea ortostatica (25).

L'IHS comprende questa sindrome tra le cefalee secondarie attribuite ad una spontanea riduzione della pressione del CSF, all'interno della sezione "cefalee attribuite ad un disordine intracranico non vascolare" (1,3,12).

La diagnosi di SIH rischia di essere tardiva per possibili errori diagnostici o errate classificazioni con altre forme di cefalea. Mea et al. (25) hanno indagato la possibilità di incorrere in diagnosi errate di TTH in soggetti con SIH accertata. I risultati hanno mostrato come, nel campione analizzato, seppur ridotto, 69,5% dei pazienti avessero una cefalea compatibile con la TTH. In tutti i pazienti il mal di testa si è però rilevato peggiore in posizione eretta. Questa caratteristica dovrebbe sollevare il sospetto di una cefalea secondaria in generale ed in particolare di SIH.

È dunque importante sospettare la natura secondaria di una cefalea nei casi in cui questa subisca un peggioramento con la stazione eretta, tuttavia la diagnosi di SIH deve essere confermata dalle neuroimmagini.

6.2.4. TTH e Sinus Headache

Un quadro patologico in possibile diagnosi differenziale con la TTH è costituito dalla *sinus headache*, termine utilizzato dall'IHS nell'ICHD-I (3), poi rinominato nelle versioni successive come "cefalea attribuita a rinosinusite" (1,12).

Sebbene l'IHS confermi che la sinusite acuta possa essere causa di mal di testa, riconosce che tale dolore si verifica in concomitanza con febbre e/o secrezione nasale purulenta. Inoltre l'IHS afferma che la sinusite cronica non viene considerata come causa di mal di testa o dolore facciale a meno che si abbia una ricaduta della sinusite in fase acuta (12).

Il termine "*sinus headache*" sembra però ancora utilizzato da medici di base secondo quanto riportato da Foroughipour et al. (26) e utilizzato come diagnosi generica in soggetti con cefalea o dolore facciale in casi in cui sia sospettato un problema alle cavità nasali. Secondo i dati riportati dallo studio 27% dei soggetti classificati genericamente come *sinus headache* si sono però rivelati affetti da TTH.

La TTH è dunque un quadro clinico che va sospettato ed indagato in pazienti che riferiscono precedenti diagnosi di *sinus headache*. La diagnosi errata rischierebbe infatti di condurre a approcci terapeutici errati.

6.2.5. TTH e disordini temporomandibolari

Un'ultima problematica che necessita di un occhio di riguardo per la differenziazione con la TTH è costituito dai disordini temporomandibolari (TMD).

In base ai risultati della ricerca uno studio ha analizzato tale quadro patologico. Silva Jr et al. (30) hanno riscontrato come i TMD possano essere difficili da distinguere clinicamente dalla TTH.

I TMD includono una serie di problematiche che coinvolgono i muscoli masticatori, l'articolazione temporo-mandibolare e le sue strutture associate. Il sintomo più comune è costituito dal dolore, che può essere aggravato dalla masticazione o altre funzioni della mandibola e può anche ridurre la funzionalità delle strutture ad esse correlate, inoltre sono frequenti suoni articolari.

I risultati dello studio hanno mostrato come la TTH e i TMD costituiscono due disordini dolorosi, che possono anche presentarsi in comorbidità. I dati riportati da Silva Jr et Al. (30) non consentono però di trarre conclusioni su possibili elementi diagnostici o clinici che consentano la differenziazione tra i due quadri patologici nei soggetti in cui questi sembrano sovrapponibili.

6.3. Limiti della revisione

La revisione presenta una serie di limiti sia nella sezione relativa ai criteri diagnostiche che in quella relativa alla diagnosi differenziale.

Per prima cosa i risultati della ricerca non sono stati in grado di soddisfare tutti gli obiettivi della revisione per una carenza di studi in letteratura. Non sono stati riscontrati studi che analizzassero l'accordo diagnostico intra-osservatore in nessun campione di soggetti. Un solo studio indagava invece l'accordo inter-osservatore, ma in una popolazione di adolescenti.

Per quanto riguarda l'analisi dei valori di sensibilità e specificità un solo studio riportava dati ottenuti su soggetti adulti, seppur in un campione ridotto. Non è stato pertanto possibile raffrontare i dati con altri lavori scientifici condotti in popolazioni simili. L'unico confronto è stato possibile con campioni di adolescenti, che presentavano però caratteristiche antropometriche e cliniche molto differenti.

Relativamente alle patologie in diagnosi differenziale solo l'emigrania e la cefalea cervicogenica sono state analizzate da più di un autore, rispettivamente in sei studi (21,23,24,27,28,31) e due

studi (21,22). Tutti gli altri quadri clinici sono stati indagati da un singolo lavoro ciascuno (25,26,30).

La revisione non analizza tutte le possibili patologie in diagnosi differenziale con la TTH. In letteratura sono riportati anche confronti con altri disturbi specifici, ma per lo più come *case report*, disegno di studio che non soddisfaceva i criteri di inclusione di questo elaborato.

Un limite generale di questa revisione può essere stata l'inclusione di soggetti di varie fasce d'età, che andavano da 11 a 80 anni a seconda degli studi. I campioni analizzati andavano inoltre da 44 fino a 5111 soggetti, mostrando grande discrepanza di numerosità. Le popolazioni presentavano provenienze e fattori sociali e culturali molto differenti tra loro. Gli stessi studi sono stati condotti in *settings* e realtà lavorative diverse tra loro ed diverse realtà nazionali.

Sarebbe auspicabile che tutti questi limiti venissero appianati da futuri lavori scientifici che indaghino la sensibilità, specificità e ripetibilità dei criteri diagnostici in altri campioni di adulti e adolescenti su larga scala. Inoltre sarebbero necessari ulteriori lavori che indaghino la diagnosi differenziale della TTH, sia per confermare i risultati riscontrati in questo studio che per indagare le altre patologie più rare non citate.

7. Conclusioni

L'analisi degli studi inclusi nella revisione permette di trarre una serie di conclusioni che possono avere una rilevanza clinica nell'inquadramento della TTH.

Un dato rilevante per la pratica clinica sembra essere dato dalla possibilità di distinguere in prima battuta la TTH da altre cefalee sulla base della sintomatologia associata, più che dalle caratteristiche del dolore. Negli adulti la presenza di vomito dovrebbe infatti orientare il clinico a sospettare altri quadri patologici. Nei soggetti di giovane età, invece i sintomi associati possono essere più comuni. In questi soggetti la tipologia di dolore gravativo-costrittivo non viene sempre rispettata, a favore di un carattere pulsante, specialmente in fasce d'età più basse e con forme di TTH con una frequenza minore. In generale i criteri diagnostici della TTH sembrano molto sensibili e poco specifici negli adolescenti, ma comunque con una sensibilità inferiore rispetto agli adulti. Sembra anche rilevante che ,al diminuire dell'età, si riduce la specificità dei criteri. Questo rispecchia una possibile difficoltà diagnostica e la presenza di quadri sempre più sfumati a cavallo tra TTH e emicrania. È dunque importante non categorizzare la TTH in base alla localizzazione e, ancor meno, in base alla qualità del dolore, caratteristiche che apparentemente la distinguono dall'emicrania.

I criteri dell'IHS, per loro natura, possono includere nella TTH anche soggetti con caratteristiche emicraniche. Infatti la presenza di non più di due sintomi tipici dell'emicrania (dolore unilaterale, qualità pulsante, intensità da moderata a severa o aggravamento con l'esercizio) non inficia da sola e a priori la diagnosi di TTH. I criteri alternativi potrebbero escludere pazienti con tali caratteristiche, identificando così una sindrome più ristretta di TTH, ma si sono rivelati poco applicabili in clinica. Un aiuto all'identificazione dei soggetti con TTH potrebbe però venir dato dalla combinazione di almeno tre caratteristiche tipiche della sintomatologia dolorosa che possono aiutare a indirizzare correttamente la diagnosi, abbassando la percentuale di errore.

La necessità di distinguere in prima battuta tra TTH e altre patologie costituisce l'oggetto della diagnosi differenziale. L'emicrania si è rivelata il quadro clinico che maggiormente necessita di essere distinto dalla TTH. Nonostante si tratti di due diverse cefalee primarie, alcuni criteri diagnostici sono parzialmente sovrapponibili. Intensità del dolore e durata degli attacchi possono infatti avere aspetti comuni, così come i sintomi neurovegetativi, con differenze quantitative in questo caso. Questa distinzione, condotta sulla base della storia clinica, potrebbe però trovare supporto dall'analisi del pattern qualitativo del dolore, legato maggiormente ad aspetti affettivi e sensoriali nella TTH. Tuttavia nessun criterio diagnostico o sintomo si è rivelato sufficientemente sensibile o specifico da essere considerato patognomonico. Oltre a questa cefalea primaria, una serie di cefalee secondarie possono essere indagate nella diagnosi differenziale. Uno dei primi sintomi che dovrebbe condurre, in modo ancora generico, al sospetto di una natura secondaria del problema è il peggioramento della sintomatologia in stazione eretta. Questo potrebbe far pensare in modo più specifico alla *Spontaneous Intracranial Hypotension Syndrome*, la cui diagnosi necessita però ulteriori conferme sulla base delle neuroimmagini. La TTH andrebbe inoltre sospettata e indagata nei pazienti in cui la sintomatologia algica viene attribuita a rinosinusite, diagnosi che spesso può nascondere una natura primaria del problema. Altra cefalea secondaria che può entrare in diagnosi differenziale è quella cervicogenica, la cui discriminazione con TTH e emicrania può essere fatta sulla base di una ridotta mobilità cervicale attiva. L'ultimo quadro patologico che si è rivelato sovrapponibile alla TTH è costituito dai disordini temporomandibolari che, benché identifichino un quadro doloroso differente, possono presentarsi in comorbidità con la TTH, che va dunque sospettata e indagata in tali soggetti.

8. Punti chiave

8.1 Criteri diagnostici

- negli adulti si può escludere la TTH in presenza di vomito;
- al diminuire dell'età si riduce la specificità del sistema classificativo della TTH;
- negli adolescenti i criteri diagnostici sono molto sensibili, ma poco specifici;
- la TTH può manifestarsi con dolore pulsante e localizzazione unilaterale;
- la diagnosi di TTH può variare nel tempo;
- i criteri alternativi per la TTH sono poco applicabili in ambito clinico;
- l'associazione di almeno tre sintomi tipici di TTH ha un basso rischio di errore diagnostico.

8.2 Diagnosi differenziale

- la TTH e l'emicrania sono quadri clinici parzialmente sovrapponibili;
- nell'emicrania nessun criterio o sintomo può essere considerato patognomonico;
- la TTH e l'emicrania differiscono per gli aspetti qualitativi del dolore (aspetti sensoriali e affettivi);
- la cefalea cervicogenica presenta un ROM attivo cervicale ridotto rispetto a TTH e emicrania;
- il peggioramento della cefalea in stazione eretta può indicarne una natura secondaria;
- la TTH va sospettata nelle cefalee apparentemente attribuite a rinosinusite.;
- la TTH e i disordini temporomandibolari possono manifestarsi in comorbidità ed essere difficili da differenziare.

9. Appendice

Tabella 1: criteri diagnostici della ETTH

ICHD-I	ICHD-II	ICHD-3 (beta version)
<p>A. Almeno 10 precedenti episodi di cefalea che soddisfano i criteri diagnostici B-D sotto elencati. Numero di giorni con tale cefalea < 180/anno (<15/mese).</p> <p>B. La cefalea dura da 30 minuti a 7 giorni</p> <p>C. Almeno 2 delle seguenti caratteristiche del dolore:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. qualità gravativo-costrittiva (non pulsante) 2. intensità lieve o moderata (può inibire, ma non proibire le attività) 3. localizzazione bilaterale 4. non aggravata dal salire le scale o simili attività fisiche di routine <p>D. Si verificano entrambe le seguenti condizioni:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Assenza di nausea o vomito (può manifestarsi anoressia) 2. Fotofobia e fonofobia sono assenti, o una ma non l'altra è presente. <p>E. Almeno uno dei seguenti:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Storia, esame fisico e neurologico non suggeriscono uno dei disordini classificati nel gruppo 5-11 2. Storia e/o esame fisico e/o esame neurologico suggeriscono tale disturbo ma questo è escluso da indagini appropriate 3. Tale disturbo è presente, ma TTH non si verifica per la prima volta in stretta relazione temporale con il disordine 	<p>A. Almeno 10 episodi che si verifichino in media <1 giorno al mese (<12 giorni all'anno) e che soddisfino i criteri B-D (forma sporadica)</p> <p style="text-align: center;"><i>o</i></p> <p>A. Almeno 10 episodi che si verifichino ≥ 1, ma <15 giorni al mese per almeno 3 mesi (≥ 12 e <180 giorni all'anno) e che soddisfino i criteri B-D (forma frequente)</p> <p>B. La cefalea dura da 30 minuti a 7 giorni</p> <p>C. La cefalea presenta almeno due delle seguenti caratteristiche:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. localizzazione bilaterale 2. qualità gravativo-costrittiva (non pulsante) 3. intensità lieve o media 4. non è aggravata dall'attività fisica di routine, come camminare o salire le scale <p>D. Si verificano entrambe le seguenti condizioni:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. assenza di nausea e vomito (può manifestarsi anoressia) 2. può essere presente fotofobia oppure fonofobia, ma non entrambe <p>E. Non attribuita ad altra condizione o patologia</p>	<p>A. Almeno 10 episodi che si verifichino in media <1 giorno al mese (<12 giorni all'anno) e che soddisfino i criteri B-D (forma sporadica)</p> <p style="text-align: center;"><i>o</i></p> <p>A. Almeno 10 episodi che si verifichino ≥ 1, ma <15 giorni al mese per almeno 3 mesi (≥ 12 e <180 giorni all'anno) e che soddisfino i criteri B-D (forma frequente)</p> <p>B. La cefalea dura da 30 minuti a 7 giorni</p> <p>C. La cefalea presenta almeno due delle seguenti caratteristiche:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. localizzazione bilaterale 2. qualità gravativo-costrittiva (non pulsante) 3. intensità lieve o media 4. non è aggravata dall'attività fisica di routine, come camminare o salire le scale <p>D. Si verificano entrambe le seguenti condizioni:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. assenza di nausea e vomito (può manifestarsi anoressia) 2. può essere presente fotofobia oppure fonofobia, ma non entrambe <p>E. Non meglio giustificata da un'altra diagnosi ICHD-3</p>

Tabella 2: criteri diagnostici della CTTH

ICHD-I	ICHD-II	ICHD-3 (beta version)
<p>A. Frequenza media di cefalea ≥ 15 giorni/mese (180 giorni/anno) per ≥ 6 mesi, che soddisfi i criteri diagnostici B-D sotto elencati.</p> <p>B. Almeno 2 delle seguenti caratteristiche del dolore:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. qualità gravativo-costrittiva 2. intensità lieve o moderata (può inibire, ma non proibire le attività) 3. localizzazione bilaterale 4. non aggravata dal salire le scale o simili attività fisiche di routine <p>C. Si verificano entrambe le seguenti condizioni:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Assenza di vomito 2. Non più di uno dei seguenti: nausea, fotofobia, fonofobia <p>D. Almeno uno dei seguenti:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Storia, esame fisico e neurologico non suggeriscono uno dei disordini classificati nel gruppo 5-11 2. Storia e/o esame fisico e/o esame neurologico suggeriscono tale disturbo ma questo è escluso da indagini appropriate 3. Tale disturbo è presente, ma TTH non si verifica per la prima volta in stretta relazione temporale con il disordine. 	<p>A. La cefalea è presente ≥ 15 giorni al mese da >3 mesi (≥ 180 giorni all'anno)¹ che soddisfa i criteri B-D</p> <p>B. La cefalea dura ore o può essere continua</p> <p>C. La cefalea presenta almeno due delle seguenti caratteristiche:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. localizzazione bilaterale 2. qualità gravativo-costrittiva (non pulsante) 3. intensità lieve o media 4. non è aggravata dall'attività fisica di routine, come camminare o salire le scale <p>D. Si verificano entrambe le seguenti condizioni:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. non più di uno tra i seguenti sintomi: fotofobia, fonofobia e nausea lieve 2. assenza di nausea moderata o forte e di vomito <p>E. Non attribuita ad altra condizione o patologia</p>	<p>A. La cefalea è presente ≥ 15 giorni al mese da >3 mesi (≥ 180 giorni all'anno) che soddisfa i criteri B-D</p> <p>B. La cefalea dura ore o può essere continua</p> <p>C. La cefalea presenta almeno due delle seguenti caratteristiche:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. localizzazione bilaterale 2. qualità gravativo-costrittiva (non pulsante) 3. intensità lieve o media 4. non è aggravata dall'attività fisica di routine, come camminare o salire le scale <p>D. Si verificano entrambe le seguenti condizioni:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. non più di uno tra i seguenti sintomi: fotofobia, fonofobia e nausea lieve 2. assenza di nausea moderata o forte e di vomito <p>E. Non meglio giustificata da un'altra diagnosi ICHD-3</p>

Tabella 3: criteri diagnostici della probabile TTH

ICHD-I	ICHD-II	ICHD-3 (beta version)
<p>Nell'ICHD-I non si parla ancora di probabile TTH, ma di:</p> <p>2.3 Cefalea di tipo tensivo che non soddisfa i criteri precedenti:</p> <p>A. soddisfa tutti i criteri tranne uno per una o più forme della TTH (specificare il tipo)</p> <p>B. Non soddisfa i criteri per l'emicrania senza aura</p>	<p>2.4.1 Probabile cefalea di tipo tensivo episodica sporadica:</p> <p>A. Episodi di cefalea che soddisfino i tutti criteri AD per 2.1 Cefalea di tipo tensivo episodica sporadica tranne uno</p> <p>B. Episodi di cefalea che non soddisfino i criteri per 1.1 Eemicrania senza aura</p> <p>C. Non attribuita ad altra condizione o patologia</p> <p>2.4.2 Probabile cefalea di tipo tensivo episodica frequente</p> <p>A. Episodi di cefalea che soddisfano tutti i criteri AD per 2.2 Cefalea di tipo tensivo episodica frequente tranne uno</p> <p>B. Episodi di cefalea che non soddisfano i criteri per 1.1 Eemicrania senza aura</p> <p>C. Non attribuita ad altra condizione o patologia</p> <p>2.4.3 Probabile cefalea di tipo tensivo cronica</p> <p>Criteri diagnostici:</p> <p>A. La cefalea è presente ≥ 15 giorni al mese da >3 mesi (≥ 180 giorni all'anno) e soddisfa i criteri B-D</p> <p>B. La cefalea dura ore o può essere continua</p> <p>C. La cefalea ha almeno due delle seguenti caratteristiche:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. localizzazione bilaterale 2. qualità gravativo-costrittiva del dolore 3. intensità lieve o media 4. non è aggravata dall'attività fisica di routine, come camminare o salire le scale <p>D. Si verificano entrambe le seguenti condizioni:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. non più di uno tra i seguenti sintomi: fotofobia, fonofobia e nausea lieve 2. assenza di nausea moderata o forte e di vomito <p>E. La cefalea non è attribuibile ad altra condizione o patologia, ma è presente o è stato presente negli ultimi 2 mesi un uso eccessivo di farmaci in grado di soddisfare il criterio B per qualunque sottoforma di 8.2 Cefalea da uso eccessivo di farmaci</p>	<p>2.4.1 Probabile cefalea di tipo tensivo episodica sporadica</p> <p>A. Uno o più episodi di cefalea che soddisfino i tutti criteri AD per 2.1 Cefalea di tipo tensivo episodica sporadica tranne uno</p> <p>B. Non soddisfano i criteri dell'ICHD-3 per un'altra cefalea</p> <p>C. Non meglio giustificata da un'altra diagnosi ICHD-3</p> <p>2.4.2 Probabile cefalea di tipo tensivo episodica frequente</p> <p>A. Episodi di cefalea che soddisfano tutti i criteri A-D per 2.2 Cefalea di tipo tensivo episodica frequente tranne uno</p> <p>B. Non soddisfano i criteri dell'ICHD-3 per un'altra cefalea</p> <p>C. Non meglio giustificata da un'altra diagnosi ICHD-3</p> <p>2.4.3 Probabile cefalea di tipo tensivo cronica</p> <p>A. Episodi di cefalea che soddisfano tutti i criteri A-D per 2.3 Cefalea di tipo tensivo cronica tranne uno</p> <p>B. Non soddisfano i criteri dell'ICHD-3 per un'altra cefalea</p> <p>C. Non meglio giustificata da un'altra diagnosi ICHD-3</p>

Tabella 4: criteri alternativi della TTH

ICHD-I	ICHD-II	ICHD-3 (beta version)
<p>Nell'ICHD-I non sono presenti i criteri alternativi.</p>	<p>A2.1 Infrequent episodic tension-type headache A2.2 Frequent episodic tension-type headache A2.3 Chronic tension-type headache</p> <p>A. Episodi, o cefalea, che soddisfano il criterio A per [una qualunque tra 2.1 ETTH sporadica, 2.2 ETTH frequente o 2.3 CTTH] e i criteri B–D sotto elencati</p> <p>B. La cefalea dura da 30 minuti a 7 giorni</p> <p>C. La cefalea presenta almeno tre delle seguenti caratteristiche del dolore:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. localizzazione bilaterale 2. qualità gravativo-costrittiva del dolore 3. intensità lieve o media 4. non è aggravata dall'attività fisica di routine, come camminare o salire le scale <p>D. Assenza di nausea e vomito, fonofobia o fotofobia (può manifestarsi anoressia)</p> <p>E. Non attribuita ad altra condizione o patologia</p>	<p>A2.1 Infrequent episodic tension-type headache A2.2 Frequent episodic tension-type headache A2.3 Chronic tension-type headache</p> <p>A. Episodi, o cefalea, che soddisfano il criterio A per [una qualunque tra 2.1 ETTH sporadica, 2.2 ETTH frequente o 2.3 CTTH] e i criteri B–D sotto elencati</p> <p>B. Episodi, o cefalea, che soddisfano il criterio B per [una qualunque tra 2.1 ETTH sporadica, 2.2 ETTH frequente o 2.3 CTTH]</p> <p>C. La cefalea presenta almeno tre delle seguenti Quattro caratteristiche:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. localizzazione bilaterale 2. qualità gravativo-costrittiva del dolore 3. intensità lieve o media 4. non è aggravata dall'attività fisica di routine, come camminare o salire le scale <p>D. Assenza di nausea e vomito, fonofobia o fotofobia</p> <p>E. Non meglio giustificata da un'altra diagnosi ICHD-3</p>

Tabella 7: Caratteristiche degli studi esclusi sui criteri diagnostici

Studio	Motivo di esclusione
Ozge et Al. (38)	Popolazione: studio condotto su un campione che comprende dei bambini.
Chan et Al. (39)	Disegno dello studio: studio retrospettivo. Popolazione: studio eseguito su un campione che comprende bambini.
Arjona et Al. (40)	Disegno dello studio: studio retrospettivo. Obiettivo: determinare se la menstrual TTH possa essere considerato un disordine reale, come condizione specifica che si differenzia dalla classica TTH.
Rossi et Al. (32)	Popolazione: studio eseguito su un campione che comprende bambini.
Pacheva et Al. (33)	Popolazione: studio eseguito su un campione che comprende bambini.
Pacheva et Al. (34)	Popolazione: studio eseguito su un campione che comprende bambini.
Albers et Al. (41)	Disegno dello studio: cluster randomized trial. Intervento: valutazione della stabilità della diagnosi di TTH e PTTH nell'arco di 7 mesi.

Tabella 8: Caratteristiche degli studi esclusi sulla diagnosi differenziale

Studio	Motivo di esclusione
Sand et Al. (42)	Obiettivo: valutare se l'ampiezza del <i>blink reflex</i> R2 potesse rivelare cambiamenti dell'eccitabilità a livello del tronco cerebrale in soggetti con CeH, rispetto a TTH, M o soggetti sani.
Fritsche et Al. (43)	Obiettivo: costruzione di un questionario autosomministrato in grado di fare uno screening e suddividere tra TTH, M e TAC e che potesse essere usato per le ricerche epidemiologiche.
Fernández de las Peñas (44)	Obiettivo: valutare la relazione tra TrPs e il profilo della CTTH.
Tassorelli et Al. (45)	Obiettivo: valutazione dell'accordo diagnostico fatto tra diagnosi effettuata tramite diario delle cefalee e diagnosi clinica da parte di un esperto di TTH, considerata come gold standard.
Bono et Al. (46)	Disegno dello studio: studio prospettico. Intervento: identificazione dei pazienti classificati come CTTH che presentassero stenosi bilaterale dei seni trasversi (BTSS) alla venografia RM del cervello.
Koutsouraki et Al. (47)	Disegno dello studio: case report.
Hagen et Al. (48)	Obiettivo: valutare Sn e Sp delle diagnosi di cefalea (M, ETTH, CTTH) basate su un questionario utilizzando l'intervista di un neurologo come gold standard.
Sundić et Al (49)	Obiettivo: indagare se la cefalea nel periodo perimenzstruale soddisfa i criteri dell'emigrania senz'aura o rappresenta un differente tipo di cefalea che è sintomo di sindrome premenstruale (PMS).
Wallasch et Al. (50)	Obiettivo: indagare, mediante Eco Doppler transcranico, la reattività cerebrovascolare durante la manovra di Valsalva nell'emigrania e emigrania combinata con altre cefalee (M+TTH, M+MOH).
Desestret et Al. (51)	Disegno dello studio: case report.
Wakabayashi et Al. (52)	Disegno dello studio: case report.
Balkuv et Al. (53)	Disegno dello studio: case report.
Mazzotta et Al. (54)	Popolazione: studio condotto su un campione che comprendeva dei bambini.
Yin et al. (55)	Intervento: sviluppo di un sistema di supporto alla decisione clinica basato su di un case-based reasoning (tecnica di intelligenza artificiale) per l'identificazione di PM e PTTH.

10. Bibliografia

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013 Jul; 33 (9): p. 629-808.
2. Friedman AP. Characteristics of tension headache: a profile of 1,420 cases. *Psychosomatics*. 1979 Jul; 20(7): p. 451-7.
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia*. 1988; 8(Suppl 7): p. 1-96.
4. Ashina M, Lassen LH, Bendtsen L, Jensen R, Olesen J. Effect of inhibition of nitric oxide synthase on chronic tension-type headache: a randomised crossover trial. *Lancet*. 1999 Jan; 353(9149): p. 287-9.
5. Ashina M. Nitric oxide synthase inhibitors for the treatment of chronic tension-type headache. *Expert Opin Pharmacother*. 2002 Apr; 3(4): p. 395-9.
6. Ashina M. Neurobiology of chronic tension-type headache. *Cephalalgia*. 2004 Mar; 24(3): p. 161-72.
7. Sahler K. Epidemiology and cultural differences in tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2012 Dec; 16(6): p. 525-32.
8. Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, Steiner T, Zwart JA. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007 mar; 27(3): p. 193-210.
9. Chowdhury D. Tension type headache. *Ann Indian Acad Neurol*. 2012 Aug; 15(Suppl 1): p. S83-8.
10. Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jørgensen T, Jensen R. Incidence of primary headache: a Danish epidemiologic follow-up study. *Am J Epidemiol*. 2005 Jun 1; 161(11): p. 1066-73.
11. Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, Steiner TJ, Barré J, Katsarava Z, Lainez JM, Lampl C, Lantéri-Minet M, Rastenyte D, Ruiz de la Torre E, Tassorelli C, Andrée C. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *Eur J Neurol*. 2012 May; 19(5): p. 703-11.
12. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia*. 2004; 24(Suppl 1): p. 9-160.
13. Wöber-Bingöl C, Wöber C, Wagner-Ennsgraber C, Karwautz A, Vesely C, Zebenhoizer K, Geldner J. IHS criteria for migraine and tension-type headache in children and adolescents. *Headache*. 1996 Apr; 36(4): p. 231-8.

14. Bruehl S, Lofland KR, Semenchuk EM, Rokicki LA, Penzien DB. Use of cluster analysis to validate IHS diagnostic criteria for migraine and tension-type headache. *Headache*. 1999 Mar; 39(3): p. 181-9.
15. Rokicki LA, Semenchuk EM, Bruehl S, Lofland KR, Houle TT. An examination of the validity of the IHS classification system for migraine and tension-type headache in the college student population. *Headache*. 1999 Nov-Dec; 39(10): p. 720-7.
16. Cano-García FJ, Rodríguez-Franco L. [The validity of the International Headache Society criteria and the modifications put forward in 2002 in the diagnosis of migraine and tension type headaches]. *Rev Neurol*. 2003 Apr 16-30; 36(8): p. 710-4.
17. Zwart JA, Dyb G, Stovner LJ, Sand T, Holmen TL. The validity of 'recognition-based' headache diagnoses in adolescents. Data from the Nord-Trøndelag Health Study 1995-97, Head-HUNT-Youth. *Cephalalgia*. 2003 Apr; 23(3): p. 223-9.
18. Karli N, Akgöz S, Zarifoğlu M, Akiş N, Erer S. Clinical characteristics of tension-type headache and migraine in adolescents: a student-based study. *Headache*. 2006 Mar; 46(3): p. 399-412.
19. Khil L, Straube A, Evers S, Berger K. Change in intraindividual ICHD-II headache diagnosis over time: a follow-up of the DMKG headache study. *Cephalalgia*. 2013 Jan; 33(1): p. 25-33.
20. Chu MK, Cho SJ, Kim JM, Hwang SH. Field testing the alternative criteria for tension-type headache proposed in the third beta edition of the international classification of headache disorders: results from the Korean headache-sleep study. *J Headache Pain*. 2014 May 13; 15(28).
21. Zwart JA. Neck mobility in different headache disorders. *Headache*. 1997 Jan; 37(1): p. 6-11.
22. Vanagaite Vingen J, Stovner LJ. Photophobia and phonophobia in tension-type and cervicogenic headache. *Cephalalgia*. 1998 Jul-Aug; 18(6): p. 313-8.
23. Mongini F, Deregibus A, Raviola F, Mongini T. Confirmation of the distinction between chronic migraine and chronic tension-type headache by the McGill Pain Questionnaire. *Headache*. 2003 Sep; 43(8): p. 867-77.
24. Zanchin G, Dainese F, Trucco M, Mainardi F, Mampreso E, Maggioni F. Osmophobia in migraine and tension-type headache and its clinical features in patients with migraine. *Cephalalgia*. 2007 Sep; 27(9): p. 1061-8.
25. Mea E, Savoiaro M, Chiapparini L, Casucci G, Bonavita V, Bussone G, Leone M. Headache and spontaneous low cerebrospinal fluid pressure syndrome. *Neurol Sci*. 2007 May; 28(Suppl 2): p. S232-4.

26. Foroughipour M, Sharifian SM, Shoeibi A, Ebdali Barabad N, Bakhshae M. Causes of headache in patients with a primary diagnosis of sinus headache. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011 Nov; 268(11): p. 1593-6.
27. Wang YF, Fuh JL, Chen SP, Wu JC, Wang SJ. Clinical correlates and diagnostic utility of osmophobia in migraine. *Cephalalgia.* 2012 Dec; 32(16): p. 1180-8.
28. Akdal G, Ozge A, Ergör G. The prevalence of vestibular symptoms in migraine or tension-type headache. *J Vestib Res.* 2013 Jan 1; 23(2): p. 101-6.
29. Wager J, Hirschfeld G, Zernikow B. Tension-type headache or migraine? Adolescents' pain descriptions are of little help. *Headache.* 2013 Feb; 53(2): p. 322-32.
30. Silva Jr AA, Brandão KV, Faleiros BE, Tavares RM, Lara RP, Januzzi E, Carvalho AB, Carvalho EM, Gomes JB, Leite FM, Alves BM, Gómez RS, Teixeira AL. Temporomandibular disorders are an important comorbidity of migraine and may be clinically difficult to distinguish them from tension-type headache. *Arq Neuropsiquiatr.* 2014 Feb; 72(2): p. 99-103.
31. Silva-Néto RP, Peres MF, Valença MM. Accuracy of osmophobia in the differential diagnosis between migraine and tension-type headache. *J Neurol Sci.* 2014 Apr 15; 339(1-2): p. 118-22.
32. Rossi LN, Vajani S, Cortinovis I, Spreafico F, Menegazzo L. Analysis of the International Classification of Headache Disorders for diagnosis of migraine and tension-type headache in children. *Dev Med Child Neurol.* 2008 Apr; 50(4): p. 305-10.
33. Pacheva I, Milanov I, Ivanov I, Stefanov R. Evaluation of diagnostic and prognostic value of clinical characteristics of migraine and tension type headache included in the diagnostic criteria for children and adolescents in International Classification of Headache Disorders--second edition. *Int J Clin Pract.* 2012 Dec; 66(12): p. 1168-77.
34. Pacheva IH, Milanov IG, Ivanov IS, Stefanov RS. Diagnostic value of combinations of symptoms of migraine and tension-type headache included in the diagnostic criteria for children and adolescents in the International Classification of Headache Disorders 2nd Edition. *Folia Med (Plovdiv).* 2013 Jul-Dec; 55(3-4): p. 46-55.
35. Sjaastad O, Saunte C, Hovdahl H, Breivik H, Grønbaek E. "Cervicogenic" headache. An hypothesis. *Cephalalgia.* 1983 Dec; 3(4): p. 249-56.
36. Sjaastad O, Fredriksen TA, Pfaffenrath V. Cervicogenic headache: diagnostic criteria. *Headache.* 1990 Nov; 30(11): p. 725-6.
37. Sjaastad O, Fredriksen TA, Pfaffenrath V. Cervicogenic headache: diagnostic criteria. *Headache.* 1998 Jun; 38(6): p. 442-5.
38. Ozge A, Büğdayci R, Saşmaz T, Kaleğasi H, Kurt O, Karakelle A, Tezcan H, Siva. The

sensitivity and specificity of the case definition criteria in diagnosis of headache: a school-based epidemiological study of 5562 children in Mersin. *Cephalalgia*. 2003 Mar; 23(2): p. 138-45.

39. Chan TY, Wong V. Recurrent headache in chinese children: any agreement between clinician diagnosis and symptom-based diagnoses using the International Classification of Headache Disorders (Second Edition)? *J Child Neurol*. 2006 Feb; 21(2): p. 132-8.
40. Arjona A, Rubi-Callejon J, Guardado-Santervas P, Serrano-Castro P, Olivares J. Menstrual tension-type headache: evidence for its existence. *Headache*. 2007 Jan; 47(1): p. 100-3.
41. Albers L, Straube A, Landgraf MN, Heinen F, von Kries R. High diagnostic stability of confirmed migraine and confirmed tension-type headache according to the ICHD-3 beta in adolescents. *J Headache Pain*. 2014 Jun 10; 15(36).
42. Sand T, Møll-Nilsen B, Zwart JA. Blink reflex R2 amplitudes in cervicogenic headache, chronic tension-type headache and migraine. *Cephalalgia*. 2006 Oct; 26(10): p. 1186-91.
43. Fritsche G, Hueppe M, Kukava M, Dzagnidze A, Schuerks M, Yoon MS, Diener HC, Katsarava Z. Validation of a german language questionnaire for screening for migraine, tension-type headache, and trigeminal autonomic cephalgias. *Headache*. 2007 Apr; 47(4): p. 546-51.
44. Fernández de Las Peñas C, Ge HY, Arendt-Nielsen L, Cuadrado ML, Pareja JA. Referred pain from trapezius muscle trigger points shares similar characteristics with chronic tension type headache. *Eur J Pain*. 2007 May; 11(4): p. 475-82.
45. Tassorelli C, Sances G, Allena M, Ghiotto N, Bendtsen L, Olesen J, Nappi G, Jensen R. The usefulness and applicability of a basic headache diary before first consultation: results of a pilot study conducted in two centres. *Cephalalgia*. 2008 Oct; 28(10): p. 1023-30.
46. Bono F, Messina D, Giliberto C, Cristiano D, Broussard G, D'Asero S, Condino F, Mangone L, Mastrandrea C, Fera F, Quattrone A. Bilateral transverse sinus stenosis and idiopathic intracranial hypertension without papilledema in chronic tension-type headache. *J Neurol*. 2008 Jun; 255(6): p. 807-12.
47. Koutsouraki E, Avdelidi E, Michmizos D, Kapsali SE, Costa V, Baloyannis S. Kimmerle's anomaly as a possible causative factor of chronic tension-type headaches and neurosensory hearing loss: case report and literature review. *Int J Neurosci*. 2010 Mar; 120(3): p. 236-9.
48. Hagen K, Zwart JA, Aamodt AH, Nilsen KB, Bråthen G, Helde G, Stjern M, Tronvik EA, Stovner LJ. The validity of questionnaire-based diagnoses: the third Nord-Trøndelag Health Study 2006-2008. *J Headache Pain*. 2010 Feb; 11(1): p. 67-73.
49. Sundić A, Zidverc-Trajković J, Vujović S, Sternić N. Perimenstrual headache: migraine without aura or premenstrual syndrome symptom? *Vojnosanit Pregl*. 2010 Dec; 67(12): p. 969-76.

50. Wallasch TM, Beckmann P, Kropp P. Cerebrovascular reactivity during the Valsalva maneuver in migraine, tension-type headache and medication overuse headache. *Funct Neurol*. 2011 Oct-Dec; 26(4): p. 223-7.
51. Desestret V, Demarquay G, de Saint Victor JF, Petiot P. An unusual cause of symptomatic tension-type headache: hypertrophic branchial myopathy. *Neurology*. 2011 Feb; 76(5): p. 488.
52. Wakabayashi Y, Hori Y, Kondoh Y, Asano T, Yamada A, Yamashita M, Nagatomi H. Acute calcific prevertebral tendonitis mimicking tension-type headache. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2012; 52(9): p. 631-3.
53. Balkuv E, Isik N, Canturk IA, Isik N, Basaran R. Sturge-weber syndrome: a case report with persistent headache. *Pan Afr Med J*. 2014 May; 18: p. 87.
54. Mazzotta S, Pavlidis E, Cordori C, Spagnoli C, Pini LA, Pisani F. Children's Headache: Drawings in the Diagnostic Work Up. *Neuropediatrics*. 2015 Aug; 46(4): p. 261-8.
55. Yin Z, Dong Z, Lu X, Yu S, Chen X, Duan H. A clinical decision support system for the diagnosis of probable migraine and probable tension-type headache based on case-based reasoning. *J Headache Pain*. 2015 Apr; 16: p. 29.