

## ALLODINIA, DISABILITÀ E PARAMETRI CLINICI DELL'EMICRANIA: RISULTATI DI UNO STUDIO CON QUESTIONARIO RETROSPETTIVO IN PAZIENTI AFFETTI DA EMICRANIA

MARISTELLA LUCIA PANETTA - GIUSEPPE COSENTINO - ANTONIO PALERMO - ANGELA RITA PUMA - FRANCESCA GIGLIA -

\*ROMANO MARCELLO - GIUSEPPE GIGLIA - FILIPPO BRIGHINA

Dipartimento di Neuroscienze Cliniche - Università degli Studi di Palermo - (Direttore: Prof. G. Savettieri)

\*U.O. di Neurologia - A. O. Villa Sofia CTO - Palermo

[Allodynia disability and clinical features of migraine: results of a retrospective study in migraine patients]

### RIASSUNTO

L'emicrania è un disturbo neurologico molto frequente e disabilitante. L'allodinia è la sensazione dolorosa provocata da una stimolazione non dolorosa, è un sintomo di sensibilizzazione neurologica ed è molto frequente nei pazienti affetti da emicrania. I pazienti emicranici con allodinia rispondono meno al trattamento sintomatico con i triptani.

Inoltre, la presenza dell'allodinia è considerato come fattore prognostico negativo per la cronicizzazione dell'emicrania. In questo studio è stato usato un semplice questionario retrospettivo specifico per la valutazione dell'allodinia negli emicranici, esplorando le correlazioni con i parametri clinici e con la disabilità (valutata con la scala MIDAS).

I risultati mostrano che allodinia, in accordo con precedenti studi, è molto frequente negli emicranici (80% degli emicranici con aura e 75% degli emicranici senza aura).

L'analisi dei parametri clinici e della disabilità dimostra che i pazienti allodinici hanno quadri clinici più gravi con maggiore frequenza di mal di testa e maggiore intensità della cefalea e un punteggio di disabilità alla scala MIDAS maggiore.

Ulteriori studi sono necessari per valutare il ruolo dell'allodinia insieme con altri fattori di comorbidità nella cronicizzazione dell'emicrania.

**Parole chiave:** Emicrania, aura, allodinia, scala MIDAS, disabilità

### SUMMARY

Migraine is a very frequent neurological disorders associated with relevant disability. Allodynia is pain sensation induced by non painful stimulation, is a symptom of neural sensitization and is very frequent in patients affected by migraine. Migraineurs patients with allodynia are less responsive to symptomatic treatment with triptans.

Moreover, the presence of allodynia is considered a bad prognostic factor for chronicization of migraine. In the present study we used a validated easy retrospective questionnaire specifically suited to assess allodynia in migraineurs, exploring the relationship of this symptom with clinical parameters and with the disability as assessed by the MIDAS test.

The result showed that allodynia, according to the previous report, is particularly frequent in migraineurs (80% of migraine with aura and 75% of migraine without aura patients).

Analysis of clinical parameters and disability showed that allodynic patients has worse clinical pictures with greater headache frequency and intensity and higher disability score at MIDAS test.

Further studies are needed to explore the prognostic value of allodynia together with comorbidity for chronicization of migraine.

**Key words:** Migraine, aura, allodynia, MIDAS test, disability

### Introduzione

L'emicrania è un disturbo neurologico caratterizzato da attacchi ricorrenti di cefalea, più frequentemente unilaterale e pulsante, cui si associa nausea e/o vomito, fonofobia e fotofobia e frequentemente senso di stanchezza e irritabilità; in circa 1/4 dei casi il dolore è preceduto da segni e sintomi neurologici transitori (aura) quali disturbi visivi (più frequenti) o sensitivo-sensoriali o motori<sup>(1,2)</sup>.

Molti pazienti emicranici riferiscono durante gli attacchi un'incrementata sensibilità nei confronti di stimoli non dolorosi e attività innocue come ad esempio pettinarsi, radersi, fare la doccia, indossare occhiali o orecchini, che possono così risultare fastidiose o francamente dolorose.

La sensazione di dolore in risposta a stimoli normalmente non nocicettivi è detta allodinia.

Recenti studi suggeriscono come l'allodinia, nei pazienti emicranici, possa rappresentare il correlato clinico della sensibilizzazione centrale<sup>(3,7)</sup>.

Alla base dell'origine del dolore emicranico e della concomitante allodinia cutanea vi sono i neuroni trigeminovascolari periferici e centrali, i cui corpi cellulari sono rispettivamente localizzati a livello del ganglio trigeminale di Gasser e a livello del corno posteriore del midollo spinale.

E' stato ipotizzato<sup>(8,12)</sup> come lo sviluppo di dolore pulsante nella fase iniziale dell'emicrania possa essere imputabile ad una sensibilizzazione dei neuroni trigeminovascolari periferici che innervano le meningi, mentre lo sviluppo e il manteni-

mento dell'allodinia, che compare più tardi, sarebbe dovuto alla sensibilizzazione del neurone trigemino-vascolare centrale, a livello del quale convergono impulsi sensitivi provenienti oltre che dalle meningi anche dalla cute dello scalpo e della faccia.

Pertanto, pochi minuti dopo l'inizio del dolore, i neuroni trigemino-vascolari periferici attivati vengono sensibilizzati e diventano responsivi alle fluttuazioni della pressione intracranica (il dolore diviene pulsante) prodotte normalmente dalle pulsazioni arteriose. Se i neuroni periferici rimangono iperattivi, gli impulsi che inviano ai neuroni centrali possono sensibilizzare questi ultimi.

La sensibilizzazione dei neuroni centrali, che si realizza poco dopo l'inizio del mal di testa, diventando evidenziabile entro 1 ora e raggiungendo la massima severità dopo 2-4 ore, renderebbe gradualmente questi pazienti iper-reattivi a stimoli cutanei altrimenti non dolorosi.

Al fine di determinare la presenza di allodinia in pazienti emicranici durante un attacco, possono essere utilizzati costosi strumenti che misurano la soglia del dolore a stimoli termici e meccanici applicati sulla cute (quantitative sensory testing, QST), richiedendo ad ogni paziente la presenza in clinica per un periodo di circa due ore, sia in un momento libero da attacchi che durante un attacco emicranico.

Tuttavia una tale valutazione risulterebbe poco agevole nella pratica clinica di routine. Per tale motivo sono stati messi a punto e validati questionari che possano permettere al neurologo d'identificare i pazienti allodinici nell'arco di tempo di una visita di routine e in periodi liberi da attacchi.

Tali questionari sono stati comparati con l'osservazione diretta durante l'attacco e hanno dimostrato una accettabile affidabilità per il riscontro dell'allodinia<sup>(13)</sup>.

L'uso dei questionari ha consentito lo studio del fenomeno allodinico nei pazienti emicranici, su popolazioni più ampie facendo emergere interessanti relazioni con i parametri clinici e con l'evoluzione della patologia.

L'obiettivo del nostro studio è stabilire la prevalenza di allodinia in un gruppo di pazienti emicranici, tramite l'impiego di un questionario retrospettivo, studiando le correlazioni di tale fenomeno con i parametri clinici e con la disabilità tramite il punteggio alla scala MIDAS (Migraine Disability Assessment), strumento specificamente ideato per la valutazione della disabilità correlata all'emicrania.

## Metodi

*Selezione dei pazienti.* Lo studio è stato condotto su 42 pazienti affetti da emicrania con o senza aura in accordo con i criteri dell'International Headache Society (IHS). I pazienti, di età compresa tra i 22 e i 51 anni, sono stati reclutati consecutivamente dal Centro Cefalee del Dipartimento di Neurologia dell'Università di Palermo.

*Protocollo sperimentale.* Ogni paziente è stato valutato in periodi liberi da attacchi: è stata raccolta in dettaglio la storia clinica (ad es. età di esordio dell'emicrania, numero di attacchi, frequenza e durata degli attacchi, caratteristiche del dolore) ed è stata documentata l'eventuale presenza di aura o sintomi di accompagnamento (ad es. nausea, vomito, fotofobia, fonofobia).

Per l'intensità del dolore è stata utilizzata una scala da 0 (assenza di dolore) a 10 (massimo dolore). Per la valutazione dell'allodinia è stato utilizzato il seguente questionario:

1. Quando ha cefalea avverte un senso di formicolio, bruciore o maggiore sensibilità?;
2. Se sì, descriva la localizzazione del disturbo: un lato del capo (destra o sinistra), entrambi i lati, in sede frontale (destra, sinistra o bilateralmente) o occipitale (destra, sinistra o entrambi);
3. Toccare la testa la infastidisce?;
4. I suoi capelli la disturbano?;
5. Se sì, descriva cosa succede: avverte fastidio mentre si pettina, si spazzola, con la coda di cavallo, con le fasce per i capelli, con l'arricciacapelli?;
6. La infastidisce portare occhiali, lenti a contatto, orecchini ecc.??;
7. Quando iniziano questi sintomi in relazione alla sua cefalea? Prima della cefalea, durante (come espressione di una sua progressione o all'apice della cefalea) o dopo la sua scomparsa?;
8. Quanto tempo durano i sintomi? Durante la cefalea, dopo la cefalea;
9. Avverte fastidio alla faccia, alle orecchie, al collo?;
10. I suoi arti diventano sensibili al tocco? Se sì, descriva la localizzazione;
11. Il suo tronco diventa sensibile? Ad esempio la infastidisce portare una collana al collo o usare le scarpe o una coperta di lana?

La disabilità legata all'emicrania è stata invece valutata tramite la scala MIDAS, che permette di quantificare rapidamente l'impatto dell'emicrania in tre importanti aree della vita: scuola o lavoro, attività domestiche e famiglia, tempo libero o attività sociali.

Il paziente doveva rispondere alle seguenti domande considerando tutti gli episodi di mal di testa degli ultimi tre mesi:

1. Per quanti giorni negli ultimi 3 mesi si è assentato/o da scuola o dal lavoro a causa della cefalea?;

2. Per quanti giorni negli ultimi 3 mesi il suo rendimento a scuola o al lavoro era ridotto della metà o più a causa della cefalea? (non includere i giorni conteggiati nella domanda 1 nei quali si è assentato/o da scuola o dal lavoro);

3. Per quanti giorni negli ultimi 3 mesi non ha potuto svolgere i lavori di casa a causa della cefalea?;

4. Per quanti giorni negli ultimi 3 mesi il suo rendimento nello svolgere i lavori di casa era ridotto della metà o più a causa della cefalea? (non includere i giorni conteggiati nella domanda 3 in cui non ha potuto completamente svolgere i lavori di casa completamente);

5. Per quanti giorni negli ultimi 3 mesi ha dovuto rinunciare ad attività familiari, sociali o di svago a causa della cefalea? Il punteggio finale si ottiene sommando i giorni dalla domanda 1 alla domanda 5.

Le due domande aggiuntive A e B non vanno a formare il punteggio complessivo ma servono al medico come informazioni cliniche rilevanti:

A. Per quanti giorni negli ultimi 3 mesi ha sofferto di mal di testa?;

B. Su una scala da 0 a 10, in media quanto sono stati dolorosi questi mal di testa?

La comparazione dei dati clinici e della disabilità nei pazienti con e senza allodinia è stata effettuata con t-test per dati non appaiati. Per il confronto di percentuali è stato utilizzato il test del Chi quadrato.

## Risultati

Nello studio sono stati inclusi 42 pazienti (34 donne e 8 uomini) con età media di  $39,02 \pm 10,1$ .

L'età media all'esordio dell'emicrania era di  $19,1 \pm 5,5$  anni, e il numero medio di anni con emicrania di  $19,92 \pm 8,6$ . La prevalenza di emicrania con aura, sulla base del riferito anamnestico dei pazienti, risultò del 22%.

L'incidenza di precise risposte (sì o no) a singole domande del questionario varia notevolmente da paziente a paziente. Certe domande del questionario sono specifiche per sesso (es. orecchini), mentre altre non sono applicabili a tutti i pazienti (es. occhiali). Inoltre non tutti i pazienti sono stati in grado di dire se una certa attività risultasse o meno

fastidiosa durante un attacco di emicrania. 32 dei 42 (76%) pazienti hanno risposto affermativamente ad almeno una domanda del questionario e sono stati pertanto considerati allodinici.

L'età media dei pazienti allodinici risulta di  $40,74 \pm 9,68$ , quella dei non allodinici di  $33,11 \pm 9,73$ . Il numero medio di anni con emicrania invece risulta di  $21,45 \pm 7,43$  nei pazienti allodinici e di  $14,67 \pm 10,31$  in quelli non allodinici ( $p < 0,05$ ).

L'allodinia era più frequente nei pazienti affetti da emicrania con aura (80%) rispetto a quelli senz'aura (75%) anche se la differenza non risultava significativa ( $p = 0,07$ ).

Per quanto riguarda i risultati della somministrazione del test MIDAS si è evidenziato un punteggio medio nei pazienti allodinici ( $51,43 \pm 21,64$ ) significativamente superiore rispetto a quello dei pazienti non allodinici:  $37,43 \pm 21,46$  ( $p < 0,02$ ).

Anche il numero medio di giorni con emicrania nell'arco di tempo di 3 mesi è risultato significativamente più alto nei pazienti allodinici ( $27,29 \pm 19,38$ ) rispetto a quelli non allodinici ( $13,71 \pm 9,22$ ),  $p < 0,02$ .

Lo stesso andamento è stato osservato per quanto concerne l'intensità media degli attacchi che è risultata di  $8,25 \pm 1,67$  nei pazienti allodinici e di  $6,29 \pm 1,44$  in quelli non allodinici ( $p < 0,0001$ ), vedi Fig.1.

	N	Sesso	Età	Età d'esordio	Durata malattia
			media $\pm$ DS		
Allodinici	32	7F/2M	$40,74 \pm 9,68$	$19,29 \pm 5,10$	$21,45 \pm 7,43$
Non allodinici	10	26F/6M	$33,11 \pm 9,73$	$18,44 \pm 6,80$	$14,67 \pm 10,31$
P			0,0044	NS	0,035

**Tab. 1:** caratteristiche demografiche, età d'esordio e durata di malattia nei pazienti emicranici con e senza allodinia.

## Discussione

Nel nostro studio abbiamo utilizzato un questionario precedentemente validato<sup>(13)</sup>, disegnato per identificare i pazienti che diventano allodinici durante un attacco emicranico. Obiettivo dello studio era valutare le relazioni tra il fenomeno allodinico ed i parametri clinici e la disabilità correlata alla malattia di un gruppo di pazienti emicranici.

I risultati mostrano che l'età media dei pazienti, il numero medio di anni con emicrania, e la pre-

valenza di aura risultano significativamente più alti nei pazienti allodinici piuttosto che in quelli non allodinici. La prevalenza di allodinia risulta più alta nei pazienti affetti da emicrania con aura (80%) ma anche in quelli affetti da emicrania senz'aura (75%). Nei pazienti con allodinia inoltre si è riscontrata una maggiore disabilità ed un quadro clinico di maggiore impegno con una frequenza di attacchi più elevata ed una maggiore intensità del dolore.

Tali dati sono in accordo con quanto riportato in letteratura, e mettono in evidenza il ruolo dell'allodinia come fattore di aggravamento della patologia emicranica che può accrescere il rischio di cronicizzazione.

Questa considerazione ripropone il tema del ruolo dei meccanismi di sensibilizzazione (da cui dipende l'allodinia) nel determinismo della patologia emicranica e nella disregolazione del controllo nocicettivo che può essere alla base della cronicizzazione.

Nei pazienti affetti da emicrania sono state riscontrate alterazioni in una delle strutture nervose principalmente coinvolte nel controllo nocicettivo, rappresentata dal grigio periacqueduttale. Tali anomalie, messe in evidenza grazie ad una sofisticata tecnica di immagine sono probabilmente espressione di modificazioni degenerative e sono più frequenti nei pazienti con forme più gravi o cronicizzate e refrattarie al trattamento farmacologico<sup>(14)</sup>.

E' quindi assai probabile che l'allodinia, come risultato di processi di sensibilizzazione, possa essere espressione di una difficoltà di controllo nocicettivo e ciò possa rappresentare una predisposizione alla cronicizzazione. E' inoltre probabile che altri fattori di cronicizzazione possano agire favorendo proprio i meccanismi che sono alla base dell'allodinia, riducendo le potenzialità di controllo del dolore e l'efficacia dei trattamenti. In tal senso un ruolo importante potrebbe essere giocato dagli elementi di comorbidità psichiatrica che sono tra i più frequentemente associati alle forme croniche.

Tali disturbi hanno frequentemente comorbidità con il dolore cronico e complessi processi di sensibilizzazione con coinvolgimento delle strutture fronto- limbiche sono stati invocati per spiegare le reciproche influenze tra i meccanismi neurali che sottendono le manifestazioni dolorose ed i disturbi psichici<sup>(15)</sup>.

Ulteriori studi sono necessari per meglio definire il ruolo dell'allodinia nella comorbidità e nella cronicizzazione dell'emicrania, valutando anche il ruolo della patologia psichiatrica, al fine di individuare le più idonee strategie di trattamento.

## Bibliografia

- 1) Olesen J, Cutrer FM. *Migraine with aura and its subforms*. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch K, eds. *The headaches*. New York: Raven Press, 2000: 345-357.
- 2) Zagami AS, Rasmussen BK. *Symptomology of migraine without aura*. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch MA, eds. *The headaches*. New York: Raven Press, 2000: 337-343.
- 3) Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil BJ, Bajwa ZH. *An association between migraine and cutaneous allodynia*. *Ann Neurol*. 2000; 614-624.
- 4) Woolf CJ. *Evidence for a central component of postinjury pain hypersensitivity*. *Nature*. 1983; 306: 686-688.
- 5) Torebjork HE, Lundberg LER, LaMotte RH. *Central changes in processing of mechanoreceptive input in capsaicin-induced secondary hyperalgesia in humans*. *J Physiology*. 1992; 448: 765-780.
- 6) Simone DA, Sorkin LS, Oh U, et al. *Neurogenic hyperalgesia: Central neural correlates in responses of spinothalamic tract neurons*. *J Neurophysiol*. 1991; 66: 228-246.
- 7) Burstein R, Cutrer MF, Yarnitsky D. *The development of cutaneous allodynia during a migraine attack. Clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine*. *Brain*. 2000; 123: 1703-1709.
- 8) Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, et al. *An association between migraine and cutaneous allodynia*. *Ann Neurol* 2000; 47: 614-624.
- 9) Strassman AM, Raymond SA, Burstein R. *Sensitization of meningeal sensory neurons and the origin of headaches*. *Nature* 1996; 384: 560-564.
- 10) Burstein R, Yamamura H, Malick A, Strassman AM. *Chemical stimulation of the intracranial dura induces enhanced responses to facial stimulation in brain stem trigeminal neurons*. *J Neurophysiol* 1998; 79: 964-982.
- 11) Burstein R, Cutrer FM, Yarnitsky D. *The development of cutaneous allodynia during a migraine attack: clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine*. *Brain* 2000; 123: 1703-1709.
- 12) Burstein R. *Deconstructing migraine headache into peripheral and central sensitization*. *Pain* 2001; 89: 107-110.
- 13) Jakubowski M; Silberstein S; Ashkenazi A, Burstein R. *Can allodynic migraine patients be identified interictally using a questionnaire?* *Neurology* 2005; 65: 1419-1422.
- 14) Welch KM, Nagesh V, Aurora SK, Gelman N. *Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness?* *Headache*. 2001 Jul-Aug; 41 (7): 629-37.
- 15) Cady R, Farmer K, Dexter JK, Schreiber C. *Cosensitization of pain and psychiatric comorbidity in chronic daily headache*. *Curr Pain Headache Rep*. 2005; 9: 47-52.

Request reprints from:

Dott.ssa MARISTELLA LUCIA PANETTA  
c/o Clinica Neurologica  
Via La Loggia, 1  
90129 Palermo  
(Italy)