

EMICRANIA E DONNA

L'emicrania rappresenta da sempre una patologia intimamente legata all'universo femminile. La consapevolezza sociale di che cosa questo concretamente significhi per una donna e quali implicazioni ne derivino in termini della necessità di un approccio diagnostico-terapeutico integrato, sia come terapia farmacologica (possibilità di integrazione tra anticoncezionali e triptani) che come organizzazione dell'assistenza (collaborazione sinergica tra diversi specialisti) è ancora poco sviluppata. È con l'intento di contribuire all'attività di sensibilizzazione su questi temi che si sviluppa il presente dossier, nel quale si dà voce alle diverse figure professionali coinvolte nella gestione della donna con emicrania.

L'EMICRANIA È DONNA

*A colloquio con **Piero Barbanti***

Responsabile dell'Unità per la Diagnosi e Terapia delle Cefalee e del Dolore, IRCCS San Raffaele Pisana, Roma; Presidente dell'Associazione Italiana per la Lotta contro le Cefalee - AIC

Perché l'emicrania è donna?

In realtà l'emicrania non nasce donna, ma diventa donna. In epoca prepuberale sono infatti i bambini a soffrirne di più rispetto alle bambine. È la maturazione ormonale e la comparsa delle cicliche variazioni degli ormoni sessuali a rendere nella donna il terreno emicranico più fertile a produrre le crisi. I circuiti di controllo del dolore hanno un'eccitabilità abnorme nel cervello emicranico e sono molto suscettibili alle variazioni brusche di diversi fattori tra i quali clima, ritmo sonno-veglia, alimentazione, etc. Le variazioni ormonali caratteristiche della donna in età riproduttiva rappresentano una spina irritativa in più, un ulteriore fattore scatenante che espone purtroppo maggiormente la donna a questo problema. Un'ulteriore riprova sta nel fatto che solitamente dopo la menopausa la frequenza delle emicranie nella donna si riduce nettamente e la differenza prevalenza tra i sessi tende ad annullarsi.

Cosa significa concretamente nella vita di ogni giorno per una donna soffrire di emicrania?

Lo stile di vita della donna moderna, che oggi associa stabilmente lo stress lavorativo alle tipiche incombenze familiari, è certamente sfavorevole per l'emicrania. È interessante notare che chi ne fa le spese più spesso è la vita personale e sociale della donna rispetto a quella lavorativa. È infatti ampiamente dimostrato che una donna con una forte emicrania rinuncia all'uscita serale ed agli svaghi, ma non a recarsi al lavoro: contrariamente a quanto si potrebbe credere, rare sono per la donna le assenze lavorative a causa del mal di testa. Come è comprensibile, quando la frequenza degli attacchi non sia sporadica, a patirne è maggiormente la vita personale della donna e, di riflesso, del suo partner e dei suoi familiari. A questo possono fare seguito incomprensioni e dissapori quando non addirittura ansia e depressione.

È riscontrabile una marcata differenza nella percezione del dolore emicranico tra uomo e donna?

L'uomo e la donna differiscono sia nella percezione che nella risposta al dolore. Inoltre, a differenza dell'uomo, la percezione del dolore nella donna può variare in funzione della fase ormonale in cui essa si trovi. Vale la pena notare che nella donna oltre agli estrogeni ed ai progestinici ha grande importanza in questo ambito una sostanza chiamata ossitocina: essa svolge un'azione cruciale non solo in occasione del parto e dell'allattamento, ma più in generale relativamente allo spirito di sacrificio e all'abnegazione di fronte ad un problema (dolore incluso) rispetto al quale la donna tende a resistere senza soccombere. Questo spiega entro certi limiti la maggior capacità di sopportazione del dolore (peraltro silenziosa) tipica del sesso femminile.

Ritiene che oggi esista un problema di sottovalutazione della patologia emicranica?



nica sia relativamente alla diagnosi sia alla cura dei pazienti?

Nell'ultimo ventennio molto è cambiato nella conoscenza e nella cura dell'emigrania, ma molto resta ancora da fare. Sono ancora diffusissime tra i pazienti (e anche tra alcuni medici purtroppo!) false credenze come, ad esempio, l'idea che la 'cervicale' causi mal di testa. Per non parlare della interminabile serie di emigranie scambiate per anni per sinusiti, problemi della vista o di masticazione. Ma il problema riguarda anche la terapia: solo una minima parte di donne tratta l'attacco con farmaci specifici (triptani). La maggior parte tira avanti con antinfiammatori ed analgesici che nella migliore delle ipotesi possono risultare inefficaci, ma che a volte presentano il conto con importanti problemi internistici, se usati in maniera incongrua. Infine, quasi nessuno è a conoscenza del fatto che l'emigrania si può prevenire mediante un'apposita profilassi, condotta assumendo giornalmente per alcuni mesi farmaci in grado di normalizzare l'abnorme eccitabilità cerebrale.

Specularmente, crede che la comunità medico-scientifica sia in grado di offrire un'assistenza integrata (ad esempio, sfruttando sinergie tra ginecologo e neurologo) alle donne con emigrania?

La comunità medico-scientifica ha dinnanzi a sé ancora molti compiti. In primo luogo quello di formare meglio i futuri medici: nel corso di laurea in Medicina e Chirurgia pochissimo spazio è oggi destinato allo studio del dolore e dell'emigrania in particolare. Va inoltre migliorata l'integrazione tra il medico di medicina generale e lo specialista delle cefalee, troppo spesso tra di loro scollegati nella gestione del medesimo paziente. Infine è necessario consentire scambi culturali e assistenziali tra i diversi specialisti cui si rivolgono abitualmente i soggetti emigranici. Tra questi il ginecologo, l'oculista, il dentista, l'otorinolaringoiatra, l'internista, l'ortopedico, rappresentando purtroppo il neurologo molto spesso un interlocutore finale e tardivo del paziente con emigrania.

Quali sono oggi i comportamenti preventivi e i presidi terapeutici che una donna ha a disposizione per un trattamento appropriato dell'emigrania?

I comportamenti preventivi dell'emigrania sono spesso sottoutilizzati in Italia, ma hanno una loro possibile utilità. Alcuni esempi: evitare il digiuno a mezzogiorno, così frequente nella donna che lavora; contenere l'eccesso di caffè ed il fumo cui siamo indotti da una vita sempre più frenetica; rifuggire dal rito dilagante quanto deleterio per la donna emigranica

dell'aperitivo (spesso alcolico, assunto a digiuno o quasi, e quindi ancora più rapidamente assorbito); concordare con il ginecologo un metodo contraccettivo non ormonale quando la pillola peggiori la situazione; prediligere la pillola con solo progestinico o la pillola di tipo monofasico; usare un diario del mal di testa per rendersi conto di ciò che stia realmente accadendo, etc. Infine i presidi terapeutici di cui ho già fatto menzione: farmaci specifici, sintomatici, ma anche preventivi, ove necessario, assunti dopo prescrizione medica, meglio ancora se redatta da un esperto del settore.

Per chiudere, professore, la sua recente nomina a presidente dell'Associazione Italiana per la Lotta contro le Cefalee (AIC) le consente di avere una prospettiva duplice: quella del medico e quella dei pazienti. Si tratta di prospettive convergenti?

L'emicrania è una patologia diffusissima e così gravemente invalidante da essere posta dalla Organizzazione Mondiale della Sanità al 19° posto tra le malattie più disabilitanti per il genere umano, indipendentemente dal sesso.

Medico e paziente devono essere a stretto contatto anche nelle associazioni di pazienti per dare maggiore forza propulsiva alle iniziative dirette al mondo scientifico, assistenziale, lavorativo ed istituzionale. L'emicrania non è un semplice mal di testa, ma una malattia che può segnare l'esistenza di una persona e dei suoi conviventi. Medici e pazienti, nelle diverse competenze, devono convergere nell'abbattere pregiudizi culturali ("tante storie per un semplice mal di testa...") e ingiustizie (per esempio, il mancato riconoscimento su base nazionale, Lombardia esclusa, dell'invalidità in caso di cefalea cronica farmacoresistente), indicando percorsi innovativi (per esempio, riabilitativi) per quell'enorme mole di pazienti emicranici che vaga per i centri cefalee di mezza Italia in cerca non dell'ennesima pastiglia, ma di un trattamento integrato che rieduchi la percezione del dolore, allo scopo di riportarlo alla sua fisiologica funzione di difesa del nostro organismo. ■ ML

EMICRANIA MESTRUALE

a colloquio con **Franco Granella**

Sezione di Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi di Parma

Dottore, ci può argomentare con dati epidemiologici l'affermazione che "l'emicrania è donna"?

L'affermazione è sicuramente corretta. Durante l'età evolutiva, in particolare fin verso i 12 anni, la prevalenza dell'emicrania non mostra differenze rilevanti in funzione del sesso, anzi è lievemente superiore nei maschi. Al contrario, nel periodo della pubertà, quando entrano in gioco gli ormoni sessuali, le curve di prevalenza si divaricano nettamente. I dati di letteratura sulla prevalenza dell'emicrania nei Paesi occidentali indicano una percentuale attorno al 12% della popolazione adulta, ma con un forte sbilanciamento tra i sessi: la prevalenza è infatti del 18% nelle donne e del 6% negli uomini. In alcuni studi, inoltre, per esempio quelli recentemente condotti in Olanda e in Germania, la percentuale di donne colpite da emicrania è ancora più elevata, così come particolarmente alta, arrivando fino al 25-30%, è stata in diversi studi la percentuale di donne con emicrania nella fascia di età intorno ai 40 anni.

Esiste una correlazione tra fasi riproduttive nella vita di una donna e tipologie di emicrania da cui può essere affetta?

Esistono due forme principali di emicrania: l'emicrania senz'aura, un tempo chiamata emicrania comune, e l'emicrania con aura, un tempo chiamata emicrania classica. Di queste due forme, quella di gran lunga prevalente è l'emicrania senz'aura, mentre quella con aura rende conto di meno di un terzo dei casi totali. Sicuramente c'è un'influenza molto diversa nelle varie fasi riproduttive femminili sui due tipi. L'emicrania senz'aura è la forma più influenzata dalle variazioni ormonali.

Molti studi, sia di popolazione che clinici, hanno dimostrato che circa il 60% delle donne ha un'emicrania correlata alle mestruazioni, con

attacchi in tutti o quasi tutti i cicli mestruali e anche qualche sporadico attacco al di fuori. Una minoranza di queste (7-9%) ha un'emicrania mestruale pura, con crisi emicraniche solo nel periodo perimenzstruale, periodo che corrisponde all'arco di tempo che va da due giorni prima dell'inizio del flusso fino al terzo giorno di mestruazione. Con la menopausa spesso succede che l'emicrania senz'aura ha un miglioramento o addirittura scompare. Non bisogna poi trascurare il rapporto tra emicrania e variazioni artificiali degli ormoni sessuali, sia a seguito dell'assunzione della pillola anticoncezionale che della terapia ormonale sostitutiva in menopausa. I contraccettivi estroprogestinici hanno un effetto neutro nella maggior parte dei casi di emicrania senz'aura, mentre in percentuali nettamente inferiori possono avere un effetto peggiorativo (nel 25% dei casi) o migliorativo (nel 7-8% dei casi). È importante sottolineare che spesso, nelle donne che assumono contraccettivi orali, gli attacchi tendono a con-

centrarsi nella settimana di interruzione della 'pillola', in cui si registra una caduta del livello di estrogeni, un importante fattore scatenante degli attacchi di emicrania. Proprio per questo, la scelta di pillole a base solo di progestinico o con un basso dosaggio di estrogeni, che evita consistenti sbalzi ormonali nel periodo di interruzione, comporta un rischio significativamente minore di attacchi emicranici. Ugualmente, il rischio si mantiene basso adottando pillole che hanno un intervallo di interruzione breve (4 giorni invece di 7). Per quanto riguarda la terapia ormonale sostitutiva, potrebbe anch'essa peggiorare gli attacchi di emicrania, ma anche in questo caso è importante sottolineare che la scelta di particolari modalità di somministrazione (per esempio, percutanea o transdermica), in grado di garantire livelli ormonali stabili, riduce significativamente il rischio di aggravare un'emicrania. Per finire, durante la gravidanza le donne affette da emicrania senz'aura di solito migliorano nel secondo e nel terzo trimestre, quando i livelli ormonali aumentano in modo considerevole.

Quali sono gli elementi che portano ad una diagnosi di emicrania mestruale e quale la sintomatologia associata a questa patologia?

L'emicrania mestruale non ha sintomi peculiari e differenti rispetto ad altre forme di emicrania, anche se le crisi sono spesso più severe, prolungate e meno responsive alla terapia rispetto a quella delle emicranie extramenztruali. Secondo la classificazione della Società Internazionale delle Cefalee (ICHD-II), per emicrania mestruale si intende un'emicrania senz'aura i cui attacchi ricorrono in periodo perimenzstruale (da 2 giorni prima a 2 giorni dopo il primo giorno delle mestruazioni) in almeno due cicli mestruali su tre.

Quali gli strumenti a disposizione per prevenire l'insorgenza di attacchi di emicrania mestruale?

Per la natura stessa della patologia, determinata in gran parte come dicevamo dalla varia-



zione dei livelli ormonali, non possono esistere strumenti di prevenzione primaria.

Tuttavia esistono senza dubbio degli accorgimenti, già menzionati, che possono influenzare la frequenza o l'intensità degli attacchi (per esempio, per la donna che usa contraccettivi orali, l'uso di pillole a base solo di progestinico, l'uso di formulazioni a basso dosaggio di estrogeni o che non prevedono interruzioni mensili).

Quali, invece, quelli per trattarla in modo appropriato?

Nell'emicrania mestruale è possibile utilizzare due tipi di terapia: una per l'attacco acuto e una profilattica, che si propone di ridurre il più possibile la frequenza degli attacchi. È anche possibile pensare a una riduzione dei fattori di rischio; anche se, infatti, nel caso dell'emicrania mestruale il fattore di rischio principale è ineliminabile, ci sono cofattori che possono influire (per esempio, l'assunzione eccessiva di alcol nel periodo mestruale). Con riferimento specifico alla terapia per l'attacco acuto di emicrania mestruale, al primo posto ci sono senza dubbio i triptani. Si tratta di farmaci specifici per l'attacco di emicrania, con comprovati studi di efficacia, che hanno un meccanismo farmacologico che va ad agire sui recettori specifici della serotonina. Se questi farmaci non riescono a controllare attacchi prolungati e severi, si può ricorrere a terapie di profilassi, che nel caso specifico dell'emicrania mestruale possono prevedere una profilassi breve perimestruale, da fare con triptani ad emivita lunga o, in alcuni casi, con farmaci antinfiammatori non steroidei; in alternativa, si può ricorrere a una miniprofilassi ormonale, compensando la variazione ormonale, causa dell'attacco, con cerotti/creme che rilasciano estrogeni. In ultima istanza si può ricorrere a farmaci di profilassi classica (betabloccanti, calcio-antagonisti, antiepilettici).

Ritiene che oggi esista una consapevolezza sociale adeguata del peso e del ruolo di una patologia come l'emicrania mestruale?

Credo francamente di no. Consideri che l'emicrania è stata inserita dall'OMS nell'elenco delle 20 patologie più invalidanti, collocata al 12° posto per le donne, prima di patologie di reputazione più sinistra come l'Alzheimer o l'ictus. Nonostante ciò la consapevolezza sociale e, ahimè, anche della classe medica, della disabilità indotta da questa patologia è veramente minima. Inoltre, si tratta senza dubbio di una patologia molto sottodiagnosticata e conseguentemente spesso trattata in modo tardivo e/o inappropriato. ■ ML

EMICRANIA E CONTRACCEZIONE

A colloquio con Rossella Nappi

Endocrinologia Ginecologica e Menopausa, Unità Operativa di Medicina Interna e Endocrinologia, IRCCS Fondazione "S. Maugeri", Università degli Studi di Pavia

Professoressa, che ruolo ha avuto la contraccezione farmacologica nel percorso che ha portato la donna a gestire la propria fertilità in maniera sempre più sicura ed autonoma?

Fin dagli esordi, l'evoluzione della contraccezione ormonale è andata nella direzione di offrire al maggior numero possibile di donne in età fertile l'opportunità di inibire l'ovulazione in modo sicuro e reversibile con un buon profilo rischio-beneficio. Da un lato, pertanto, si è andata via via riducendo la dose di estrogeno (etinilestradiolo) e sono stati introdotti progestinici innovativi sempre più simili al progestone naturale per limitare l'impatto metabolico, dall'altro sono stati studiati nuovi schemi e vie di somministrazione per migliorare la tollerabilità ed il controllo del ciclo.

L'obiettivo principale oggi, dopo 50 anni dalla sua introduzione nella pratica clinica, è di proporre una contraccezione 'su misura' per il profilo biopsicologico della singola donna al fine di



favorire i benefici 'non contraccettivi' non soltanto sul controllo del ciclo mestruale, sul dolore pelvico e sulle problematiche cosmetiche (acne, seborrea, irsutismo, etc), ma anche sulla qualità di vita connessa al benessere psicofisico premenstruale ed alla sessualità. In quest'ottica, le nuove formulazioni contraccettive si propongono di ridurre il più possibile gli effetti collaterali (nausea, tensione mammaria, ritenzione idrica, aumento di peso, cefalea, calo della libido, etc), favorendo pertanto la tollerabilità e l'utilizzo a lungo termine con risvolti positivi anche per la salute generale e quella riproduttiva.

Quali sono le opzioni contraccettive farmacologiche e che cosa le caratterizza sul piano dei vantaggi?

Di pillole ce ne sono ormai tante e si caratterizzano per il tipo di estrogeno contenuto (etinilestradiolo verso estradiolo valerato); il dosaggio dell'estradiolo (con estradiolo valerato abbi-

mo soltanto un tipo di pillola), che può variare in genere da 35 a 15 mcg; il regime di somministrazione standard (con la pausa dei 7 giorni) o prolungato (pausa di 4 giorni, continuativo senza interruzione) di tipo trifasico, bifasico, monofasico, quadrifasico; la natura del progestinico, cui sono dovute molte attività biologiche, non soltanto l'inibizione dell'ovulazione ed il controllo del ciclo, ma anche l'effetto antiandrogenico e la neutralità metabolica. L'effetto della pillola è sempre il frutto della sommatoria dell'azione dell'estrogeno e del progestinico e le differenti formulazioni rispondono ad esigenze specifiche del ginecologo che si propone di personalizzare al meglio la contraccezione orale per massimizzare i benefici non contraccettivi, limitando gli effetti collaterali.

Esiste poi una pillola senza estrogeni, a base soltanto di progestinico, indicata nell'allattamento, ma anche in presenza di controindicazioni all'assunzione degli estrogeni per rischi legati all'obesità, al fumo, ad altri fattori di rischio cardio-cerebrovascolare (per esempio, emicrania con aura).

Le vie di somministrazione non orale sono per ora soltanto due (cerotto ed anello vaginale) ed hanno il vantaggio di una somministrazione non quotidiana, riducendo i potenziali rischi della dimenticanza della pillola. L'anello vaginale costituisce una valida efficace alternativa alla pillola. Viene inserito dalla donna in vagina per 21 giorni ed ha il vantaggio di utilizzare bassissimi dosaggi di estrogeni che restano altamente stabili nel sangue, riducendo significativamente gli effetti collaterali e i fenomeni di perdite mestruali erratiche (spotting). Il cerotto si cambia settimanalmente con la consueta pausa dei 7 giorni ed è indicato nelle donne che non sono disponibili all'assunzione della pillola giornaliera.

La riduzione del dosaggio degli estrogeni, i progestinici innovativi e soprattutto le nuove vie di somministrazione hanno portato realmente ad una migliore tollerabilità dei contraccettivi orali, anche se la loro frequenza di utilizzo in Italia è ancora sotto la media europea. Questo ha anche a che fare con le motivazioni alla scelta di una contraccezione sicura, legate per la maggior parte a fattori socioculturali. Nel nostro Paese non è passato mai in modo forte il concetto di 'pianificazione riproduttiva', cioè di fare una scelta contraccettiva con lo scopo di proteggere la fertilità futura e di avere le gravidanze nel momento più opportuno del proprio ciclo vitale.

Qual è in particolare la relazione tra contraccezione ormonale e emicrania?

La cefalea è uno degli effetti collaterali più frequenti dei contraccettivi orali sia negli studi clinici che nella pratica quotidiana. Sull'andamento della cefalea in corso di assunzione di contraccettivi orali le vedute non sono affatto univoche, dal momento che è difficile trarre conclusioni sulla base di studi che non tengono conto dei più recenti criteri nosografici dell'International Headache Society (IHS) o che non distinguono accuratamente le caratteristiche dei contraccettivi orali in termini di molecole, dosaggi e via di somministrazione. Inoltre, le casistiche raccolte in centri specializzati selezionano donne in terapia con contraccettivi orali altamente sintomatiche

per cefalea, soprattutto di tipo emicranico, e non rispecchiano pertanto la realtà della popolazione generale.

L'interesse dei ricercatori negli ultimi anni si è appuntato sulla cosiddetta cefalea da sospensione di contraccettivi orali cioè in una forma di dolore estremamente severo, di durata prolungata e resistente agli analgesici (stato di male emicranico) che accompagna la donna, con un'intensità più o meno variabile, anche per tutti i 7 giorni della pausa di assunzione del contraccettivo orale, quando si verifica il flusso mestruale. I meccanismi con cui le manipolazioni ormonali inducono attacchi di cefalea da sospensione non sono ancora del tutto chiari, ma è ben noto che l'improvvisa caduta dei livelli plasmatici degli estrogeni immediatamente prima del flusso mestruale rappresenta un fattore critico.

Recentemente abbiamo osservato che una supplementazione con estradiolo per via transdermica nel periodo di interruzione del contraccettivo orale può essere efficace non soltanto nel ridurre l'intensità degli attacchi di cefalea, ma anche nel migliorare la risposta clinica ai trattamenti sintomatici con analgesici specifici come i triptani e meno specifici come gli antinfiammatori non steroidei. Il beneficio dell'estradiolo sembra mediato da un effetto positivo sul sistema serotoninergico, fortemente implicato nei meccanismi dell'analgesia. Anche l'estensione del regime contraccettivo, eliminando la pausa e la mestruazione periodica da sospensione, sembra, allo stato attuale, una strategia plausibile per il controllo della cefalea correlata al ciclo mestruale. Una contraccezione orale a bassissimo dosaggio, per esempio con l'anello contraccettivo, può essere utilizzata senza pausa da tutte le donne che hanno sintomi dolorosi (cefalea, dismenorrea) in coincidenza del flusso mestruale da sospensione.

Ritiene che esistano lacune formative, del ginecologo da un lato sulle cefalee e dell'esperto di cefalee dall'altro sulla contraccezione ormonale, che sarebbe opportuno colmare per promuovere livelli sempre migliori di appropriatezza delle cure in questi ambiti?

Appare ormai irrinunciabile che fra il cefalologo e il ginecologo si stabilisca un fitto scambio di informazioni nel gestire un problema di cefalea, vista la sempre più ampia gamma di risorse terapeutiche di tipo ormonale oggi disponibili per modificare la fertilità e l'invecchiamento del sistema riproduttivo nella donna. Farmaci comunemente utilizzati dal ginecologo nella pratica clinica sono in grado di influenzare la storia naturale e la presentazione clinica soprattutto dell'emicrania e in alcuni casi possono essere addirittura proposti a scopo terapeutico. Dall'altro lato, però, una storia di emicrania, soprattutto con aura, può controindicare l'assunzione di composti ormonali come i contraccettivi orali per un maggior rischio tromboembolico o addirittura costituire un fattore di rischio per lo sviluppo di patologie vascolari e di ipertensione arteriosa in gravidanza.

Per concludere, quali sono a suo avviso le strade da percorrere per promuovere

una gestione integrata della patologia emicranica e della contraccezione?

È importante che anche il ginecologo sappia formulare le diagnosi principali di cefalea distinguendo le forme senza aura da quelle con aura e identificando le forme tensive. Inoltre, l'utilizzo di un diario del ciclo mestruale può favorire la comprensione della periodicità delle crisi di cefalea per identificare quelle correlate alla fase premestruale e mestruale. In questo modo, il ginecologo potrà meglio personalizzare la scelta contraccettiva, mettendo in atto strategie di tipo preventivo se le crisi di cefalea sono prevedibili. D'altro canto, il neurologo deve aggiornarsi sulle principali novità in tema di contraccezione perché i contraccettivi orali non sono affatto tutti uguali al fine di meglio interagire con il ginecologo nei casi in cui possono essere controindicati, mettendo in atto una strategia 'a quattro mani' volta a salvaguardare il benessere della paziente sul versante riproduttivo e della qualità di vita. ■ ML

Emicrania e gravidanza

di **Grazia Sances**

Responsabile US Diagnosi e Cura delle Cefalee, IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino, Pavia

L'emicrania rappresenta da sempre una patologia intimamente connessa all'universo femminile, in particolare la prevalenza è di circa il 15-18% nelle donne e del 6% nei maschi, con un rapporto femmine/maschi di 3:1. Sono molto spesso le tappe della vita ormonale, le situazioni che maggiormente influenzano l'andamento temporale degli attacchi.

La gravidanza si ritiene, in generale, una situazione in cui spesso l'emicrania migliora e tale miglioramento si verificherebbe soprattutto a partire dal secondo trimestre. Gli studi riportano percentuali di miglioramento variabili tra il

41% e l'86%; l'alta variabilità è dovuta sia al tipo di studio (retrospettivo) che alla metodologia utilizzata per la raccolta dei dati. Anche uno studio retrospettivo condotto sulla popolazione generale ha confermato come l'emicrania senza aura migliori o scompaia durante la gravidanza¹.

Il miglioramento può avvenire in alcuni casi già nelle prime fasi della gravidanza, più spesso a partire dal secondo trimestre. Uno studio prospettico condotto su 46 donne gravide monitorate per tutta la gravidanza e nel post-partum con i diari della cefalea ha evidenziato una completa remissione degli attacchi nel 53,2% dei casi nel secondo trimestre e nel 78,7% nel terzo, mentre solo il 4,3% manteneva una frequenza invariata degli attacchi (figura a pag. 23)².

L'andamento favorevole dell'emicrania in gravidanza sembra riconducibile alla stabilizzazione delle concentrazioni degli ormoni femminili e/o all'aumento graduale e progressivo delle endor-

fine che si verifica durante tale periodo^{3,4}. I fattori predittivi dell'andamento dell'emicrania in gravidanza non sono del tutto chiariti: fattori prognostici positivi per un miglioramento sarebbero una precedente emicrania a ricorrenza mestruale², la prima gravidanza e l'esordio di emicrania al menarca⁵; al contrario, l'iperemesi gravidica e un andamento patologico della gravidanza sarebbero fattori prognostici negativi per un miglioramento delle crisi nel secondo e terzo trimestre².

Durante la gravidanza gli attacchi emicranici sono, generalmente, di minore intensità e meno disabilitanti, tanto che molte donne riescono a non assumere farmaci sintomatici; la durata spesso è invariata.

È infrequente che l'emicrania senza aura insorga per la prima volta in gravidanza (1,3-1,9% dei casi); non è invece infrequente che il primo attacco di emicrania con aura si manifesti per la prima volta in gravidanza^{5,6} nelle donne che già soffrono di emicrania con aura nel periodo pre-gestazione; circa la metà continua a presentare crisi con aura anche durante la gravidanza.

Non vi sono dati in letteratura circa il *rate* di fertilità delle donne emicraniche, che hanno le medesime possibilità di concepire delle donne non emicraniche. Alcuni studi retrospettivi non indicano l'emicrania come un fattore di rischio per il feto⁷ tranne nel caso di neonati con peso più basso alla nascita⁸. Uno studio su un campione molto ampio di gravidanze con anomalie fetali congenite ha riscontrato unicamente una correlazione positiva tra il difetto di un arto ed emicrania nel primo trimestre di gravidanza.

La gravidanza sembra dunque essere un periodo di relativo benessere per le donne emicraniche; è però importante porre attenzione sulla possibilità di alcune complicanze della gravidanza e sulla loro relazione con l'emicrania.

Una situazione importante e complessa della gravidanza è la pre-eclampsia, patologia che può manifestarsi verso la ventesima settimana di gestazione con ipertensione arteriosa, proteinuria, disturbi neurologici, polmonari, dolore a livello addominale, alterazione dei parametri di funzionalità epatica, trombocitopenia, ritardi di crescita fetale. Nei casi più gravi e di conclamata eclampsia si verificano crisi convulsive. Alcuni studi hanno rilevato una maggiore prevalenza di emicrania in donne con

pre-eclampsia (16%) rispetto a quelle con ipertensione gestazionale (12%) e controlli (8%).

Altri studi hanno evidenziato che donne gravide con precedente emicrania hanno un'incidenza 10 volte maggiore, rispetto alla popolazione generale, di pre-eclampsia.

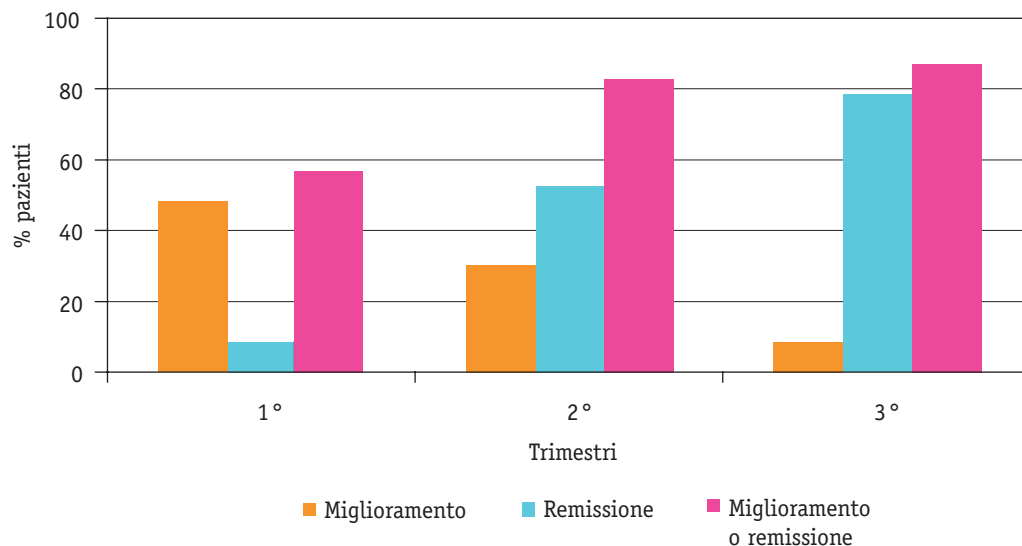
Uno studio prospettico ha di recente dimostrato un alto rischio di sviluppare ipertensione o pre-eclampsia in donne emicraniche rispetto ai controlli; le gravide in cui l'emicrania non migliorava in gravidanza sviluppavano più frequentemente ipertensione rispetto a quelle in cui le crisi di cefalea miglioravano⁹.

Pur essendoci varie evidenze di associazione tra emicrania e alterazioni genetiche della coagulazione (fattore V di Leiden, fattore II, deficit di antitrombina, proteina S e proteina C, iperomocisteinemia) con un ruolo rilevante nello stroke, non vi sono molte informazioni sul rischio di stroke in gravidanza nelle donne emicraniche. Dati dal Nationwide Inpatient Sample¹⁰ dimostrano una stretta associazione tra stroke in gravidanza e presenza di emicrania e trombofilia.

Nel puerperio l'emicrania tende a ripresentarsi, anche già dai primi giorni; uno studio prospettico la riporta nel 34% dei casi entro la prima settimana e nel 55,3% entro il primo mese dopo il parto²; inoltre, la probabilità di avere un attacco entro il primo mese dopo il parto sembra maggiore tra le donne che prima della gravidanza soffrivano di emicrania mestruale. L'allattamento al seno è un fattore positivo in quanto preserverebbe la puerpera dal ripresentarsi dell'emicrania (43% di emicrania in donne che allattano rispetto al 100% di donne che non allattano)².

Un problema rilevante può essere il trattamento di eventuali crisi emicraniche in gravidanza, essendo molto limitata la possibilità di assumere farmaci in questo periodo per il rischio di danni al feto. Il farmaco di scelta è il paracetamolo che però in alcune occasioni può risultare non efficace se le crisi sono di intensità forte e disabilitanti. In casi resistenti, ibuprofene può essere utilizzato prima della trentesima settimana, mentre per i triptani non vi sono studi; una review su anomalie fetali e neonatali conseguenti ad esposizione a sumatriptan durante la gravidanza non ha evidenziato effetti negativi del farmaco¹¹.

Andamento di emicrania senza aura in gravidanza, studio prospettico su 46 casi (Sances et al, Cephalalgia 2003).



Le evidenze scientifiche indicano come la gravidanza sia un periodo in cui in genere la donna emicranica può avere un miglioramento o una remissione completa della sintomatologia cefalalgica e quindi questo periodo dovrebbe essere vissuto con serenità. Molte donne emicraniche spesso vivono con ansia l'inizio della gravidanza o addirittura la rimandano, anche per l'impossibilità di assumere i farmaci abituali. La rassicurazione e l'utilizzo eventuale di tecniche non farmacologiche per contrastare le crisi possono essere di aiuto alla paziente nell'affrontare un periodo così delicato della vita.

In questa situazione è necessario che il medico sia disponibile in qualunque evenienza per contrastare situazioni acute che possono creare anche stati di tensione (paura ed ansia anticipatoria delle crisi). È inoltre importante affrontare con la paziente tutte le situazioni che, per vari aspetti, potrebbero comportare complicazioni durante la gravidanza ed indicare quei sintomi o segni che possono essere spia di altre patologie, dal momento che l'emicrania, come già detto, può essere un fattore di rischio per ipertensione, eclampsia, stroke.

Un patto di salute tra medico e paziente, ma anche tra gli specialisti (neurologo, ginecologo), è sicuramente auspicabile per la gestione migliore della donna emicranica in gravidanza, ciascuno per le proprie specifiche competenze, al fine di fornire un percorso di cura adeguato e corretto.

BIBLIOGRAFIA

- Russell MB, Rasmussen BK, Fenger K, Olesen J, Migraine without aura and migraine with aura are distinct clinical entities: a study of four hundred and eighty-four male and female migraineurs from the general population. *Cephalalgia* 1996; 16: 239-245.
- Sances G, Granella F, Nappi RE, Fignon A, Ghiotto N, Polatti F, Nappi G, Course of migraine during pregnancy and postpartum: a prospective study. *Cephalalgia* 2003; 23: 197-205.
- Genazzani AR, Facchinetti F, Parrini D, beta-lipotrophin and beta-endorphin plasma levels during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1981; 14: 409-418.
- Dawson-Basoa MB, Gintzler AR, 17-beta-estradiol and progesterone modulate an intrinsic opioid analgesic system. *Brain Res* 1993; 601: 241-245.
- Granella F, Sances G, Zanferrari C, Costa A, Martignoni E, Manzoni GC, Migraine without aura and reproductive life events: a clinical epidemiological study in 1300 women. *Headache* 1993; 33: 385-389.
- Manzoni GC, Farina S, Granella F, Alfieri M, Bisi M, Classic and common migraine. Suggestive clinical evidence of two separate entities. *Funct Neurol* 1986; 1: 112-122.
- Welch KMA, Migraine and pregnancy. In: Devinsky O, Feldman E, Hainline B (Eds), *Neurological complication of pregnancy*. New York 1994, Raven Press, pp 77-81.
- Silberstein SD, Headache and female hormones: what you need to know. *Curr Opin Neurol* 2001; 14: 323-333.
- Facchinetti F, Allais G, Nappi RE, D'Amico R, Marozio L, Bertozzi I et al, Migraine is a risk factor for hypertensive disorders in pregnancy: a prospective cohort study. *Cephalalgia* 2009; 29: 286-292.
- James AH, Bushnell CD, Jamison M, Myers ER, Incidence and risk factor for stroke in pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 509-516.
- Soldin OP, Dahlin J, O'Mara DM, Triptans in pregnancy. *Ther Drug Monit* 2008; 30: 5-9.