

CONTRIBUTI ORIGINALI - CASI CONTRIBUTIVI

Un esordio particolare di emicrania con aura

Carmelina Calitri¹, Massimo Bonzanino², Antonella Travierso³

¹Medico frequentatore, SC Pediatria e Neonatologia

²SC Neurologia

³SC Pediatria e Neonatologia

Ospedale S. Croce, ASL TO 5, Moncalieri, Torino

Indirizzo per corrispondenza: carmelina_calitri@libero.it

A PARTICULAR ONSET OF MIGRAINE WITH AURA: A CASE REPORT

Key words: Migraine, Confusional state, Familiar haemiplegic migraine

SUMMARY

A 12-year-old girl arrived in emergency unit in acute confusional state. She had a sudden onset of dizziness, nausea, vomiting, left fronto-temporal headache with right head and arm haemiparesis. Clinical examination and imaging were negative; blood tests showed an increased neutrophil count and altered INR. Electroencephalography revealed aspecific dysfunction and left cerebral suffering, without signs of epileptic seizures. Since her father experienced a similar episode, we diagnosed onset of familiar haemiplegic migraine (FHM).

RIASSUNTO

Riportiamo il caso di una ragazza di 12 anni giunta in pronto soccorso (PS) in stato confusionale acuto. In anamnesi, insorgenza improvvisa di vertigini, nausea, vomito, cefalea fronto-temporale sinistra con emiparesi facio-brachiale destra. L'esame obiettivo e di imaging sono risultati negativi; agli esami ematologici evidenza di leucocitosi neutrofila e alterazione dell'INR. Alla registrazione EEG Grafica presenza di segni di aspecifica disfunzione e sofferenza cerebrale sinistra, senza elementi epilettiformi. Per anamnesi positiva per episodio simile nel padre, si pone diagnosi di esordio di emicrania emiplegica familiare (FHM).

Parole chiave: emicrania con aura, stato confusionale acuto, emicrania emiplegica familiare, caso clinico

INTRODUZIONE

La comparsa di "mal di testa" nel bambino registra un'incidenza crescente con l'aumentare dell'età: è del 3-8% a 3 anni, del 37-50% a 7 anni, per arrivare al 57-82% tra i quindicienni. L'inquadramento diagnostico della cefalea in urgenza necessita di attenta diagnosi differenziale fra forme primarie e secondarie a patologie cerebrali acute, in particolar modo quando il quadro clinico si configura come stato confusionale acuto.

CASO CLINICO

G. è una ragazza di 12 anni. Ha una anamnesi familiare positiva per patologie trombo-ischemiche cardiovascolari e intolleranza glucidica.

In tarda mattinata, durante un compito in classe, accusa l'improvvisa comparsa di vertigini, nausea, emiparesi facio-brachiale destra e cefalea fronto-temporale sinistra. All'arrivo a casa insorgono disartria e vomito. Del tutto assenti alterazioni del visus.

Trasportata in PS in stato confusionale, la ragazza non sa dire dove si trova e come vi è giunta; non riconosce il padre e non ricorda i nomi dei familiari; sa però riferire il suo nome ed è in grado di riconoscere semplici oggetti, malgrado presenti un'evidente disartria accompagnata da afasia nominum.

E' apiretica, con obiettività clinica negativa. E' soporosa ma risponde ai comandi verbali. Sono assenti segni meningei e neurologici focali. L'arto superiore destro, dolente alla palpazione, è caratterizzato da dubbia ipostenia.

Gli esami ematologici non presentano alterazioni di rilievo, a esclusione di una leucocitosi neutrofila (WBC 17700 cell/mmc con 82,7% granulociti neutrofili). Gli indici di floccosi sono negativi, così come sono in range aPTT, fibrinogeno e D-dimero; l'INR risulta lievemente aumentato (1,27, vn 0,85-1,25).

Funzionalità epatica, renale, glicemia ed elettroliti hanno valori di norma. Lo screening per le principali sostanze d'abuso (etanolo, barbiturici, benzodiazepine, antidepressivi triciclici, oppiacei, cannabinoidi e amfetamine) è negativo.

Alla radiografia diretta dell'arto superiore destro, eseguita per escludere una comorbidità traumatica, non sono evidenti lesioni e i capi articolari sono congruenti.

La TC encefalo senza m.d.c. non evidenzia alterazioni densitometriche riferibili ad emorragie o a forme espansive sovra e sottotentoriali. Una RMN senza m.d.c., eseguita per il persistere della sintomatologia, conferma la negatività per lesioni a carico delle diverse strutture encefaliche.

Il quadro va incontro a completa risoluzione dopo circa 8 ore dalla sua insorgenza.

Vengono ripetuti gli ematochimici, che evidenziano la scomparsa della leucocitosi neutrofila e confermano la negatività di tutti gli altri parametri. Uno screening per alterazioni trombofiliche risulta anch'esso negativo.

La paziente viene sottoposta a registrazione elettroencefalografica: il tracciato presenta segni di aspecifica disfunzione e sofferenza cerebrale sinistra, con la prevalenza di frequenze lente theta polimorfe, di media ampiezza, maggiormente evidenti sui quadranti antero-posteriori; si aggiungono onde lente delta a 2-2,5 hz, di alto voltaggio, a culminazione aguzza, monomorfe, sui quadranti anteriori, con tendenza alla diffusione controlaterale. Non sono presenti tipici grafoelementi epilettiformi, come viene confermato da una successiva registrazione.

A una angioRMN, eseguita allo scopo di evidenziare eventuali malformazione vascolari, non compaiono anomalie di significato patologico a carico dei vasi intracranici, sia in condizioni basali che dopo iniezione di m.d.c.

Sulla base della storia clinica, e in presenza di rilievo anamnestico di episodio di verosimile emicrania accompagnata da afasia ed emiparesi nel padre, viene posta diagnosi di emicrania con aura prolungata.

DISCUSSIONE

Le **caratteristiche** di un **attacco emicranico** in età pediatrica differiscono da quelle dell'adulto¹: sintomi autonomici quali nausea, vomito, pallore, dolori addominali sono più pronunciati, mentre parestesie e paresi agli arti sono di più raro riscontro. Uno stato di emicrania confusionale acuta, caratterizzato da aura con confusione, disorientamento, amnesia, è altresì più comune nei soggetti giovani, e può caratterizzare l'esordio clinico di una cefalea primaria che si configurerà come emicrania con aura².

La diagnosi di emicrania confusionale acuta è stata, in questo caso, formulata dopo l'esclusione di tutte le altre cause traumatiche, infettive, tossicologiche, vascolari e neurologiche che avrebbero potuto determinare il quadro descritto³. L'iter diagnostico in urgenza della cefalea in età pediatrica⁴ prevede una anamnesi accurata, un esame obiettivo generale e neurologico con valutazione del fundus oculi; infine, l'esecuzione di esami ematochimici e strumentali qualora siano presenti fattori di rischio per cefalee secondarie. Indagini di neuroimaging (TC, RMN, angioRMN) non sono infatti giustificate routinariamente, e debbono essere effettuate nei seguenti casi:

- pazienti con segni neurologici;
- pazienti con sintomi neurologici, ma obiettività clinica negativa;
- pazienti con fattori di rischio aggiuntivo per cefalea secondaria o pericolosa (Tabella 1 e Tabella 2).

Tabella 1. Fattori di rischio per cefalee secondarie

Anamnesi familiare positiva per:

- aneurismi del circolo cerebrale e/o malformazioni artero-venose;
- ictus o TIA (in particolare le forme giovanili);
- malattie ematologiche (difetti di coagulazione, etc).

Anamnesi personale positiva per:

- disturbi ORL (sinusopatie, adenoidopatie, dismorfismi del naso e dei seni, etc.);
- disturbi odontoiatrici (malocclusione, alterazione dell'ATM, etc.).

Tabella 2. Fattori di rischio per cefalee pericolose

- insorgenza recente, improvvisa e violenta;
- peggioramento in breve tempo;
- cambiamento del normale pattern cefalalgico;
- risvegli notturni causati dalla cefalea;
- associazione con vomito a getto, malessere generale e febbre;
- cefalea unilaterale fissa.
- insorgenza dopo sforzi fisici;
- età ≤ 3 anni

Nel caso descritto, il rilievo di familiarità per patologie cardiovascolari, l'insorgenza improvvisa della cefalea, della disartria e dei sintomi sensitivi e motori hanno imposto indagini strumentali approfondite.

L'EEG, pur non essendo una tecnica affidabile per escludere una patologia intracranica né per porre diagnosi certa di cefalea primaria, trova indicazione nei pazienti che abbiano presentato perdita di coscienza o sintomi di tipo epilettico, fornendo informazioni utili nella diagnosi differenziale. Permette inoltre di esplorare una eventuale comorbidità tra emicrania ed epilessia, importante anche ai fini del trattamento farmacologico.

L'emicrania confusionale acuta viene generalmente indicata, in letteratura, come variante della **amnesia transitoria globale (TGA)**⁵. I **criteri per la diagnosi di TGA**⁶ esposti da Caplan nel 1985 sono:

- improvviso cambiamento di comportamento nel paziente, talmente marcato da giustificare un accesso in PS;
- presenza di agitazione, amnesia anterograda e retrograda;
- preservazione di coscienza, identità personale e capacità di svolgere normali attività;
- assenza di segni neurologici di significato patologico;
- completa regressione del disturbo in poche ore, con permanenza di un gap amnesico relativo all'accaduto;
- anamnesi negativa per traumi o epilessia.

Il presente caso clinico risponde solo in parte ai suddetti criteri: manca infatti il gap amnesico, poiché la paziente riferisce di ricordare il trasporto in ambulanza e i volti dei medici. Il quadro fa quindi deporre per un disturbo acuto di tipo afasico.

L'inquadramento diagnostico delle cefalee ha subito una modificazione nel 2004 con l'introduzione della nuova classificazione ICHD-II (7): in particolare, la definizione di "emicrania con aura prolungata" è stata abbandonata, poiché la

maggior parte dei soggetti nei quali questa forma si manifesta presentano successivamente altri attacchi che soddisfano i criteri classificativi di uno dei sottotipi di emicrania con aura.

L'anamnesi positiva nel padre per episodio sovrapponibile, e la presenza di emiparesi destra nel corredo sintomatologico della paziente, possono far ipotizzare una forma di emicrania con aura detta "emiplegica familiare" (FHM) (Tabella 3).

Tabella 3. Criteri diagnostici per emicrania emiplegica familiare (FHM) secondo ICHD II (2004)

- Almeno 2 attacchi che soddisfino i criteri B e C
- L'aura comporta un deficit motorio (emiparesi, emiplegia) completamente reversibile e almeno uno dei seguenti:
 - sintomi visivi completamente reversibili, positivi (come luci tremolanti, macchie, linee) e/o negativi (es., perdita del visus)
 - sintomi sensitivi completamente reversibili, positivi (es., "punture di spilli") e/o negativi (es., ipoestesia)
 - disturbo del linguaggio di tipo disfasico completamente reversibile
- Presenza di almeno due delle seguenti caratteristiche:
 - almeno un sintomo dell'aura si sviluppa gradualmente in ≥ 5 minuti e/o vari sintomi si susseguono in ≥ 5 minuti
 - ogni sintomo dell'aura ha una durata ≥ 5 minuti e < 24 ore
 - una cefalea, che soddisfa i criteri per «Emicrania senza aura», inizia durante l'aura o la segue entro 60 minuti.
- Almeno un parente di primo o di secondo grado ha avuto attacchi con aura che soddisfino i criteri A-E.
- Non attribuibile ad altra condizione o patologia.

La FHM⁸ è una rara patologia geneticamente determinata, trasmessa con carattere autosomico dominante, il cui elemento caratterizzante è la presenza di deficit motorio nel corso dell'aura, per lo più unilaterale, in associazione a disturbi sensitivi, visivi o del linguaggio; segue poi la comparsa di cefalea. Nel 40% circa dei pazienti si manifestano crisi più gravi con coma o stato confusionale, emiplegia prolungata e febbre. L'età d'esordio, la sintomatologia, la frequenza delle crisi e il decorso della malattia possono variare da un paziente all'altro, anche nell'ambito della stessa famiglia.

La patogenesi della FHM è riconducibile a mutazioni a carico di tre diversi geni (Tabella 4), codificanti per canali voltaggio-dipendenti di membrana, la cui alterazione comporta uno stato di ipereccitabilità neuronale⁹⁻¹⁰.

Tabella 4. Difetti genetici correlati con emicrania emiplegica familiare (FHM)

FHM1	Mutazioni puntiformi nel gene CACNA1A (cr. 19p13.1) che codifica per subunità α_4 del canale voltaggio dipendente del Ca^{2+} (50% dei casi FHM).
FHM2	Mutazioni del gene ATP1A2 (cr. 1q21-23) che codifica per la subunità α_2 della Na^+/K^+ ATPasi.
FHM3	Mutazioni gene SCN1A (cr. 2q24) che codifica per la subunità α_1 del canale voltaggio dipendente del Na^+ espresso nei neuroni corticali

Le forme genetiche di FHM non differiscono dal punto di vista della presentazione clinica, ad eccezione della FHM1

in cui sintomi di tipo basilare predominano su quelli tipici dell'aura, ed è possibile una comorbidità con atassia e crisi epilettiche.

La diagnosi di FHM¹¹ viene formulata unicamente su base clinica e anamnestica secondo i criteri ICHD-II, come accade per le altre cefalee primarie. Nella pratica clinica sono attualmente raccomandati test genetici molecolari esclusivamente per i soggetti con FHM1, data la sua correlazione con l'atassia spinocerebellare tipo 6 e l'atassia episodica tipo 2. L'analisi genetica viene effettuata mediante tecniche di biologia molecolare con estrazione di DNA dalle cellule ematiche, amplificazione dei geni interessati mediante PCR e loro sequenziamento. L'analisi va condotta sul probando e sui familiari di primo grado. Bisogna sottolineare che solo il 50% dei pazienti con FHM1 ha una mutazione identificabile.

L'ipotesi diagnostica formulata per il presente caso clinico troverà conferma qualora insorga almeno un altro episodio di emicrania con le caratteristiche tipiche della FHM: il follow up della paziente è al momento negativo per altri episodi. Qualora l'aura non fosse più caratterizzata da deficit motori, sarà necessario riclassificare la cefalea nell'ambito della ICHD-II.

CONCLUSIONI

L'esordio di emicrania con aura nel paziente pediatrico può essere improvviso e caratterizzato da sintomi e segni neurologici del tutto atipici. Priorità essenziale nell'inquadramento diagnostico in urgenza è l'esclusione di cefalee secondarie a processi acuti che possano compromettere nell'immediato la vita del paziente: nel caso descritto era essenziale escludere la patologia cerebrovascolare data la familiarità anamnestica della ragazza. La scelta delle indagini ematologiche e strumentali da effettuare deve essere dettata dall'anamnesi e dal sospetto clinico, privilegiando le procedure non invasive. La cefalea primaria risulta quindi una diagnosi di esclusione, poiché nessuna tecnica diagnostica permette di evidenziare alterazioni sensibili e specifiche per questo tipo di patologia.

Bibliografia

1. Nezu A, Kimura S, Ohtsuki N, Tanaka M, Takebayashi S. Acute confusional migraine and migrainous infarction in childhood. *Brain & Development* 1997;19:148-51.
2. Bechtel K. Acute mental status change due to acute confusional migraine. *Pediatric Emergency Care* 2004;20:238-241.
3. Shaabat A. Confusional migraine in childhood. *Pediatr Neurol* 1996;15:23-25.
4. S.I.S.C. S.I.N.P.I.A, S.I.C.D. Linee guida per la diagnosi e la terapia della cefalea giovanile. *Giornale S.I.S.C.* 2003; suppl 1;12:129-31
5. Sheth RD, Riggs JE, Bodensteiner JB. Acute confusional migraine: variant of transient global amnesia. *Pediatric Neurology* 1995;12(2):129-31.
6. Tosi L, Righetti CA. Case report: transient global amnesia and migraine in young people. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 1997;99:63-5.

7. HIS (The International Headache Society): Classificazione ICHD-II;2004.
8. Pietrobon D. Familial Hemiplegic Migraine. Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics 2007;4:274–84.
9. Montagna P. La genetica dell’emicrania: il lungo percorso degli ultimi 50 anni. Neurol Sci 2004; 25:S411–S413.
10. Montagna P. La genetica delle cefalee: nuove acquisizioni. Neurol Sci 2006;27:XXXVII Congresso SIN Supplement.
11. Gardner KL. Familial hemiplegic migraine. Gene-reviews on-line 2007.