

Ion Moldovanu
David W. Dodick
Stela Odobescu

Cefaleele

durerile faciale și cervicale

DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT



*MINISTERUL SĂNĂTĂȚII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA*

Ion MOLDOVANU

David W. DODICK

Stela ODOBESCU

**CEFALEELE, DURERILE FACIALE
ȘI CERVICALE**
(DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT)

668014

UNIVERSITATEA DE STAT
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"NICOLAE TESTEMITEANU"
BIBLIOTECA

s.l.

Chișinău 2007

CZU 616.831-009.7

M 87

Aprobat de Consiliul de Experți al Ministerului Sănătății
din 20.12.06, procesul-verbal nr. 6

Recenzenți: *Diomid Gherman* – dr.hab.șt.med., prof. univ.,
academician
Stanislav Groppa – dr.hab.șt.med., prof. univ.

Redactor științific:

Prof.univ., acad., savant emerit – *Diomid Gherman*

Redactor:

Lidia Serghienco-Ciobanu

Machetare:

Svetlana Cersac

Suntem profund recunoscători Companiei “Berlin Chemie/Menarini”
pentru suportul financiar, fără de care această lucrare nu ar fi văzut lumina
tiparului și mulțumim pentru activitatea ei în sensibilizarea unui public
larg în problematica durerii și cefaleelor.

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții

Moldovanu, Ion

Cefaleele, durerile faciale și cervicale / Ion Moldovanu. – Ch. :

F.E.-P. “Tipogr. Centrală”, 2007. – 520 p.

ISBN 978-9975-78-331-6

1000 ex.

Com. 1787

Î. S. Firma editorial-poligrafică “Tipografia Centrală”,

MD-2068, Chișinău, str. Florilor, 1

Tel. 43-03-60, 49-31-46

Ministerul Culturii și Turismului al Republicii Moldova

© I. Moldovanu, D. Dodick

S. Odobescu, 2007

© Coperta: Tatiana Varvariuc

ISBN 978-9975-78-331-6

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA**

Ion MOLDOVANU

David W. DODICK

Stela ODOBESCU

**CEFALEELE, DURERILE FACIALE
ȘI CERVICALE**
(DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT)

Chișinău 2007

INFORMAȚIE DESPRE AUTORI

Ion MOLDOVANU, profesor universitar, șef al Catedrei Neurologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, șeful Laboratorului de Neurologie Funcțională și al Centrului de Cefalee a Institutului de Neurologie și Neurochirurgie din Republica Moldova.

Președinte al Societății de Cefalee și Durere din RM, Membru al bordului Societății Internaționale de Cefalee, membru al Federației Europene de Cefalee, Membru al Societății de Neurologie din Republica Moldova și Franța.

Interesele științifice: Problema durerii, în special cefalalgiile primare și secundare, tulburările vegetative, patologia extrapiramidală (maladia Parkinson și alte forme de patologie a mișcărilor involuntare). A lansat și continuă să dezvolte conceptul neurologiei funcționale (împreună cu colegii fiziologi din Moldova și Franța) în diverse modele de patologii neurologice menționate.

Autor de monografii, manuale și alte publicații la subiectele evocate.

David W. DODICK, profesor în neurologie, Departamentul de Neurologie, Colegiul de Medicină, Directorul Centrului de Cefalee și membru al unității de ictus, Clinica Mayo, Scottsdale, Arizona, SUA.

Membru al Societății Internaționale de Cefalee și subcomitetului de clasificare a cefalalgiilor, Președintele grupului de lucru la tema „Cefaleea atribuită dereglărilor homeostatice”, membru și al altor grupuri (cefaleea cluster, afecțiunile non-vasculare, nevralgiile craniene și durerile faciale centrale). Membru al Societății Americane de Cefalee și al Academiei Americane de Neurologie.

Redactor-șef al revistei internaționale „*Headache Currents*”, membrul al comitetului redacțional al revistei Societății Internaționale de Cefalee „*Cephalalgia*”.

Interesele științifice: Studiul mecanismelor bazale ale modificărilor sistemului nervos central în patogeneza cefaleelor cronice cotidiene și a altor tipuri de cefalee. Testarea medicamentelor noi în tratamentul acut și preventiv al migrenei și cefaleei cluster. În colaborare cu colegii neurochirurghi și specialiștii în problema durerii conduce trialuri clinice în implementarea neurostimulării periferice în cefaleea cronică. Fiind membru al unității de ictus din Clinica Mayo, participă în evaluarea noilor droguri în tratamentul ictusului ischemic acut.

Autor de monografii, manuale și numeroase alte publicații la subiectele evocate.

Stela ODOBESCU, conferențiar cercetător, doctor în științe medicale, specialist în neurologie al Institutului de Neurologie și Neurochirurgie din Republica Moldova.

Vice-președinte al Societății de Cefalee și Durere din RM, Membrul bordului Societății Internaționale de Cefalee, reprezentantul Republicii Moldova în Federația Europeană de Cefalee, Membru al Societății de Neurologie din Republica Moldova.

Interesele științifice: Problema cefalalgiilor primare în aspect clinico-psihiologic, epidemiologic și patogenetic, studiind insuficiența vegetativă periferică ca un posibil marker al migrenei cronice; tulburărilor vegetative suprasedimentare paroxistice și permanente în diversele lor manifestări clinice. A cercetat diferite variante ale patternului de respirație în funcție de variantele clinice ale paroxisimelor vegetative și structura modificărilor afective la pacienții cu tulburări vegetative suprasedimentare.

Este coautor al unui manual de neurologie, are circa 80 de lucrări științifice publicate, autor a 2 indicații metodice, a colaborat la traducerea Clasificării internaționale a tulburărilor cefalalgice (2004).

PREFAȚĂ

Durerea de cap este un fenomen întâlnit extrem de frecvent în experiența clinică și în viața cotidiană, constituind o problemă majoră a sănătății publice, cu un mare impact individual și social, confirmat de cercetările epidemiologice actuale, care atestă o prevalență înaltă a cefaleelor la nivel de populație. Cunoscută încă din antichitate, cefaleea, ca și problema durerii în general, a devenit în ultimii ani unul din cele mai avansate capitole ale medicinei moderne.

În anul 1988 Societatea Internațională de Cefalee publică prima clasificare a tulburărilor cefalalgice, divizând toate tipurile de cefalee în primare (neasociate unei leziuni cerebrale clinic identificabile) și secundare (condiționate de o maladie neurologică sau somatică). Elaborarea criteriilor de diagnostic ale diverselor forme de cefalee a avut o rezonanță și o influență mare asupra științei și practicii medicale. Ediția a doua a clasificării internaționale a tulburărilor cefalalgice apărută în 2004 (tradusă, de altfel, și în limba română) a constituit un progres esențial al neurologiei moderne.

Anume acest concept al noii clasificări a fost pus la baza lucrării de față. Criteriile de diagnostic stricte și exacte ale cefaleelor oferă medicului un instrument diagnostic de cea mai înaltă calitate.

Lucrarea este de fapt rodul unei colaborări fructuoase dintre Departamentul de Neurologie, Centrul de Cefalee al Clinicii Mayo (Scottsdale, SUA) și Centrul de Cefalee din cadrul Catedrei de Neurologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și a Institutului de Neurologie și al Neurochirurgie din Republica Moldova, colaborare care a luat naștere în 2002 în cadrul programului științific Fulbright.

Autorii acestei lucrări, profesorii universitari Ion Moldovanu, David W. Dodick (SUA) și conferențiarul Stela Odobescu, având o vastă experiență științifică și clinică în domeniul cefalalgiilor primare și secundare, ne oferă o abordare modernă cu orientare practică a acestei probleme importante, care adesea creează mari dificultăți de diagnostic.

Autorii au expus pe larg formele de cefalee primară întâlnite frecvent în practica medicală. Dar ei au descris detaliat și cefaleele secundare, mai ales acele forme, adesea diagnosticate greșit, (ex. cefaleea posttraumatică, hipertensiunea intracraniană, cefaleea cervicogenă ș.a.) ce prezintă niște clișee-mituri diagnostice de circulație largă în experi-

ența clinică atât la adulți cât și la copii. Cu părere de rău, aceste greșeli diagnostice sunt persistente și marea majoritate a pacienților cu migrenă, cefalee de tip tensional, cefalee cluster, hemicranie paroxistică ș.a. au un diagnostic eronat și neargumentat, de „cefalee secundară”.

Fenomenul cefalalgic întâlnit atât de frecvent în cadrul maladiilor neurologice este mai mult decât un simplu simptom clinic. Autorii au reușit să demonstreze că acest fenomen de durere cefalică (evaluat în conformitate cu criteriile moderne), în asociere cu semne de deficit neurologic ale pacientului concret poate fi extrem de informativ, servind ca o „busolă” utilă de orientare în vastul spectru nosologic al tulburărilor neurologice și/sau somatice.

Aspectul terapeutic al cefaleelor este excelent elaborat în lucrare, cu prezentarea strategiilor și schemelor terapeutice contemporane, a protocoalelor, ghidurilor și standardelor internaționale acceptate, în cadrul abordării medicinei bazate pe dovezi. În acest sens, lucrarea de față este, de fapt, un veritabil manual de neurologie modernă, adresat în primul rând neurologilor, cercetătorilor științifici, rezidenților în neurologie și în alte discipline, studenților facultăților de medicină și de stomatologie.

Lucrarea are un pronunțat caracter multidisciplinar condiționat de multitudinea cauzelor și de diversitatea de domenii medicale implicate. Deoarece marea majoritate a pacienților cu cefalee se adresează inițial la medicii de familie, oftalmologi, gastroenterologi, medici ORL, stomatologi, etc., acest ghid prezintă interes un clinic și pentru acești specialiști.

Diomid Gherman,
profesor universitar, academician,
savant emerit

CUPRINS

Prefață	5
Clasificarea cefaleelor	15

PARTEA ÎNTÂI. CEFALEELE PRIMARE

Capitolul I. Migrena	27
Unele aspecte epidemiologice ale migrenei	27
Fiziopatologia migrenei	28
Manifestările clinice ale migrenei	41
Migrena fără aură	46
Migrena cu aură și variantele ei	47
Criteriile de diagnostic ale migrenei cu aură	49
Aura tipică cu cefalee migrenoasă	50
Aura tipică cu cefalee de tip nemigrenos	54
Aură tipică fără cefalee	55
Migrena hemiplegică	57
Migrena de tip bazilar	60
Migrena retiniană	62
Migrena și factorul endocrin la femei	63
Pubertatea	63
Migrena și menstruația	64
Migrena și sarcina	67
Migrena asociată cu utilizarea contraceptivelor orale	68
Migrena, hormonii sexuali feminini și ictusul cerebral	69
Migrena în menopauză și tratamentul hormonal de substituție	71
Migrena cronică, ictusul migrenos și alte complicații ale migrenei	73
Migrena cronică	73
Statusul migrenos	75
Aura persistentă fără ictus	75
Ictusul migrenos	76
Convulsiile induse de migrenă	78

Maladiile asociate migrenei	79
Migrena și ictusul cerebral.....	79
Migrena și epilepsia.....	81
Migrena și sindromul Raynaud	82
Migrena și tremorul esențial	83
Migrena și tulburările afective.....	83
Migrena și depresia.....	84
Migrena și isteria.....	84
Migrena și tulburările vegetative	85
Migrena și alte manifestări migrenoase la copii.....	86
Specificul clinic al migrenei la copii.....	86
Cefaleea cronică la copil.....	88
Sindroamele periodice infantile precursoare ale migrenei.....	89
Voma ciclică.....	90
Migrena abdominală	91
Vertijul paroxistic benign al copilăriei.....	92
Hemiplegia alternantă a copilăriei	94
Torticolisul paroxistic benign	94
Chestionarul "IDMigraine" – screening diagnostic al migrenei	96
Capitolul 2. Cefaleea de tip tensional.....	99
Manifestările clinice ale cefaleei de tip tensional.....	99
Cefaleea de tip tensional episodică.....	101
Cefaleea de tip tensional cronică	104
Diagnosticul diferențial al cefaleei de tip tensional.....	105
Mecanismele cefaleei de tip tensional	105
Fibromialgia, sindromul de durere miofascială și cefaleea de tip tensional	108
Relația dintre cefaleea de tip tensional și depresie	109
Tratamentul cefaleei de tip tensional	109
Capitolul 3. Cefaleea cronică și cefaleele de abuz medicamentos. Statusul migrenos	115
Cefaleea cronică	115
Migrena cronică.....	116

Cefaleea cronică de tip tensional	118
Cefaleea de abuz medicamentos și cefaleea de sevraj.....	119
Cefaleea de abuz medicamentos	119
Abuzul medicamentos – factor de cronicizare a cefaleei	121
Cefaleea de sevraj medicamentos	126
Cefaleea ca efect advers în tratamentul medicamentos	128
Patogeneza cefaleei cronice și cefaleei de abuz medicamentos.....	130
Factorii de risc ai cefaleei cronice	130
Fiziopatologia cefaleelor de abuz medicamentos	130
Abuzul medicamentos în durerea cronică.....	132
Migrena cronică - maladie cerebrală cronică progresivă recidivantă?	132
Abordarea biocomportamentală.....	132
Tratamentul și profilaxia cefaleei cronice și cefaleelor de abuz medicamentos.....	134
Prevenția cefaleei de abuz medicamentos.....	135
Tratamentul simptomatic al cefaleei cronice	136
Tratamentul preventiv al cefaleei cronice	136
Tratamentul cefaleei de abuz medicamentos	139
Eficiența rezultatelor obținute în tratamentul cefaleei de abuz medicamentos	141
Statusul migrenos.....	142
Protocolul de administrare intravenoasă a dihidroergotaminei în statusul migrenos	143
Capitolul 4. Cefaleea cluster și alte cefalalgii trigeminal-vegetative	147
Conceptul cefaleelor trigeminal vegetative	147
Cefaleea cluster	148
Particularități clinice ale cefaleei cluster	149
Semnele fizice ale pacienților cu cefalee cluster.....	155
Mecanismele patofiziologice ale cefaleei cluster.....	155
Diagnosticul diferențial al cefaleei cluster.....	157
Principiile de tratament ale cefaleei cluster	159

Blocajele neurale și tratamentul neurochirurgical în cefaleea cluster.....	161
Sindromul tic-cluster.....	163
Hemicrania paroxistică.....	164
Introducere	164
Particularitățile clinice ale hemicraniei paroxistice	165
Diagnosticul diferențial al hemicraniei paroxistice	167
Tratamentul hemicraniei paroxistice.....	169
Cefaleea SUNCT	170
Particularitățile clinice ale cefaleei SUNCT	170
Cefaleea SUNA	173
Capitolul 5. Tratamentul medicamentos al migrenei și al altor cefalee primare	175
Tratamentul atacului migrenos.....	175
Tratamentul nespecific acut al migrenei	176
Analgizicele simple sau combinațiile lor cu alte produse	176
Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS)	179
Opiioidele.....	184
Tratamentul specific acut al migrenei	190
Derivații de ergot	190
Triptanii.....	197
Tratamentul preventiv al migrenei și al altor cefalee primare	207
Antidepresivele	207
Blocantele beta-adrenergice.....	211
Anticonvulsivantele	213
Neurolepticele în tratamentul complementar al migrenei.....	219
Corticosteroizii.....	221
Capitolul 6. Alte cefalee primare	225
Cefaleea primară cu împunsături (<i>stabbing headache</i>)	225

Cefaleea primară la tuse.....	228
Cefaleea primară exercițională	232
Cefaleea primară asociată cu activitatea sexuală	236
Cefaleea hipnică.....	240
Cefaleea primară „în lovitură de trăsnet”.....	243
Hemicrania continuă.....	246
Cefaleea cotidiană de novo persistentă	247

PARTEA A DOUA. CEFALEELE SECUNDARE

Capitolul 7. Cefaleele în rezultatul traumatismului cranian și/sau cervical.....253

Cefaleea posttraumatică acută.....	254
Cefaleea posttraumatică cronică	263
Cefaleea cauzată de traumatism de tipul „loviturii de bici”	271

Capitolul 8. Cefaleele condiționate de hipertensiunea și hipotensiunea intracerebrală, neoplasm și alte afecțiuni intracraniene nevasculare277

Cefaleea atribuită presiunii înalte a LCR.....	278
Hipertensiunea intracraniană idiopatică.....	278
Cefaleea condiționată de hidrocefalie.....	292
Cefaleea cauzată de presiunea joasă a LCR.....	297
Cefaleea atribuită neoplasmului intracranian.....	311
Alte cefalee atribuite afecțiunilor intracraniene nevasculare.....	318

Capitolul 9. Cefaleea cervicogenă: concept în evoluție.....325

Introducere: cefaleea - o manifestare a patologiei cervicale.....	325
Complexul trigemino-cervical: aspecte anatomice, fiziologice și extrapolări clinice	326
Modificările cervicale - cauza cefaleei: evoluția conceptului.....	330
Cefaleea cervicogenă în viziunea lui Sjaastad. Un prim set de criterii diagnostice.	333
Controverse în abordările diagnostice ale cefaleei cervicogene	335

Rolul investigațiilor radiologice, CT și IRM în diagnosticul cefaleelor cervicogene	337
Durerea cervicală ca manifestare a migrenei.....	338
Nevralgia occipitală	339
Criteriile cefaleei cervicogene a Societății Internaționale de Cefalee.....	340
Referințe practice pentru diagnosticul cefaleei cervicogene	341
Aspecte esențiale de diagnostic diferențial cu tulburările cefalalgice primare.....	344
Tratamentul cefaleei cervicogene	345

Capitolul 10. Cefaleea atribuită patologiilor vasculare cerebrale sau cervicale.....351

Cefaleea atribuită ictusului ischemic și atacului ischemic tranzitor.....	352
Cefaleea atribuită hemoragiei intracerebrale netraumatice.....	354
Cefaleea atribuită hemoragiei subarahnoidiene	355
Cefaleea atribuită malformațiilor vasculare nerupte.....	358
Cefaleea atribuită arteritei.....	362
Disecții ale arterei carotide sau vertebrale	366
Cefaleea atribuită trombozei venoase cerebrale	373
Cefaleea atribuită altor afecțiuni vasculare intracerebrale.....	379
Sindromul CADASIL	379
Sindromul MELAS	380
Angiopatia benignă reversibilă a SNC.....	381
Cefaleea atribuită apoplexiei pituitare	382

Capitolul 11. Cefaleele infecțioase383

Cefaleea atribuită infecțiilor intracraniene.....	383
Meningita bacteriană.....	385
Meningita limfocitară.....	396
Cefaleea provocată de encefalite	399
Abcesele cerebrale	405
Empiemele subdurale.....	407
Cefaleea atribuită infecțiilor sistemice.....	408

Cefaleea atribuită HIV/SIDA.....	410
Cefaleea postinfecțioasă cronică.....	417
Capitolul 12. Cefaleea atribuită hipertensiunii arteriale, hipoxiei, hipercapniei și altor tulburări homeostatice	419
Cefaleea atribuită hipertensiunii arteriale	421
Cefalalgia cardiacă.....	427
Cefaleele în patologia sarcinii.....	428
Cefaleea atribuită hipoxiei și/sau hipercapniei	431
Cefaleea atribuită hipotiroidismului	436
Cefaleea atribuită foamei	437
Capitolul 13. Cefaleea atribuită patologiilor ochilor	439
Glaucom acut	440
Erori de refracție	441
Patologiile inflamatorii ale ochilor.....	443
Capitolul 14. Cefaleea atribuită patologiilor ORL.....	445
Cefaleea atribuită rinosinuzitei	445
Cefaleea la contact cu punctele mucoasei.....	449
Patologia urechilor	450
Capitolul 15. Cefaleea atribuită patologiilor dinților, maxilarelor sau structurilor legate de ele	451
Disfuncția articulației temporo-mandibulare	451
Capitolul 16. Cefaleea atribuită tulburărilor psihice	453
Tulburările somatizate.....	455
Tulburările psihotice	457

**PARTEA A TREIA. NEVRALGIILE CRANIENE
ȘI ALTE DURERI FACIALE**

Capitolul 17. Nevralgiile craniene și alte dureri faciale	463
Nevralgia trigeminală.....	465
Nevralgia trigeminală clasică.....	467
Nevralgia trigeminală simptomatică	467
Nevralgia glosofaringiană	477
Nevralgia n. intermediar	479
Nevralgia laringiană superioară	480
Nevralgia nazociliară	481
Nevralgia supraorbitală.....	481
Cefaleea numulară	481
Sindromul gât-limbă	482
Cefaleea la compresia externă	483
Cefaleea de stimuli reci.....	484
Nevrita optică.....	485
Neuropatia oculomotorie diabetică	485
Cefaleea sau durerea facială atribuită herpesului zoster	486
Herpes zoster acut	486
Nevralgia postherpetică	487
Oftalmoplegia dureroasă (sindromul Tolosa-Hunt)	488
Migrena oftalmoplegică.....	491
Cauze centrale ale durerii faciale.....	492
Anaesthezia dureroasă	492
Durerea centrală postinfarct.....	492
Durerea facială atribuită sclerozei multiple	493
Durerea facială idiopatică persistentă	493
Sindromul gurii arzânde.....	494
Anexă. The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition.....	495
Bibliografia selectivă.....	502

CLASIFICAREA CEFALEELOR

Până la apariția primei clasificări internaționale definițiile existente ale cefaleelor, descrierea tabloului clinic, în special al cefaleelor primare erau destul de neclare și incerte, permițând diverse interpretări. Pentru a elimina această situație confuză Societatea Internațională de Cefalee (*International Headache Society -IHS*) în 1985 a decis să propună o clasificare a cefaleelor. Această sarcină a fost realizată sub egida unui comitet din 12 membri, sub președinția profesorului Jes Olesen (Danemarca), publicând peste 3 ani, în 1988 prima Clasificare Internațională a Cefaleelor, care a avut o rezonanță majoră atât în aspect științific cât și în aspect practic. Majoritatea clinicienilor au considerat-o ca un mare succes al medicinei moderne. Timp de 15 ani problema cefaleelor, durerilor faciale și cervicale a cunoscut o dezvoltare importantă în marea majoritate a țărilor occidentale. Asociată cu elaborarea criteriilor de diagnostic, clasificarea a permis unificarea abordărilor clinice.

Ediția a II-a „*Clasificării Internaționale a Tulburărilor Cefalalgice*” (*CITC-II-2004*), apărută în ianuarie 2004, a încununat cu succes munca importantă și de durată a câtorva echipe performante de experți internaționali care au reușit să prezinte o clasificare amplă și o sistematizare a circa 200 forme de cefalee. Criteriile de diagnostic stricte și exacte expuse în clasificare oferă medicului un instrument de diagnostic de cea mai înaltă calitate. Ele dau posibilitatea de a „construi” un diagnostic corect științific, liber de mituri, iluzii și clișee diagnostice eronate, de circulație largă, diagnostic fondat pe abordarea medicinei bazată pe dovezi.

Spre deosebire de clasificarea din 1988 în noua Clasificarea Internațională a Tulburărilor Cefalalgice (2004) au survenit o serie de modificări, doar unele din ele fiind prezentate mai jos:

- Divizarea cefaleelor în trei părți majore
 - Cefaleele primare
 - Cefaleele secundare
 - Nevralgiile craniene, durerea facială primară și centrală și alte cefalee
- Cu adăugarea capitolului nou „*Cefaleea atribuită unei maladii psihiatrice*”; în total capitole au devenit 14.
- Una din cele mai esențiale modificări de o importanță clinică și științifică crucială este introducerea conceptului și respectiv a termenului de „*Migrenă cronică*” atunci, când durerea migrenoasă afectează pacientul mai mult de 15 zile/lună în decursul ultimilor 3 luni în absența abuzului medicamentos

- Capitolul 3 al clasificării a fost denumit „*Cefaleea cluster și alt cefalei trigeminal-vegetative*”, fiind introdusă și o entitate nouă: *Cefalee nevralgiformă unilaterală de durată scurtă cu hiperemie conjunctivală și lacrimație (SUNCT – short-lasting unilateral headache with conjunctival injection and tearing)*
- Alte entități noi: *Cefaleea cotidiană de novo persistentă* (capitolul 4), *Cefaleea atribuită hipotiroidismului*, *Cefalelgii cardiace* (capitolul 10).

„Clasificarea Internațională a Tulburărilor Cefalalgice”, considerată de unii specialiști un fel de „Biblie a cefaleilor”, prezintă, fără îndoială, un interes major pentru medicii de diverse specialități. Se știe deja că decalajul dintre progresul științific în domeniul durerilor de cap și aplicarea lui în practica de fiecare zi în diagnosticul clinic rămâne destul de impunător. Astfel, în țările Europei de Vest și SUA circa 30% din pacienții suferinzi de migrenă și consultați de specialiști în cefalee nu au avut un diagnostic corect.

Organizația Mondială a Sănătății susținută de Societatea Internațională de Cefalee, Federația Europeană de Cefalalgie și Alianța Mondială de Dureri de Cap (ultima este o societate a pacienților suferinzi de cefalee) a lansat recent o campanie mondială de combatere a cefaleei cu genericul „Lifting the Burden” (să ne debarasăm de povară), avându-se în vedere povara durerilor de cap. Această campanie se adresează guvernelor, savanților, medicilor și chiar pacienților, având un mesaj extrem de clar de a realiza anumite eforturi și a lua măsuri pentru a combate durerea de cap.

Una din sarcinile esențiale a fost și rămâne traducerea de către societățile naționale de cefalee a noii clasificări internaționale.

Prin copyright acordat de International Headache Society, toate drepturile ediției în limba română i-au fost acordate Societății de Cefalee din Republica Moldova; astfel noua clasificare a fost tradusă și editată în 2004.

„**Clasificarea Internațională a Tulburărilor Cefalalgice**” reprezintă un volum de circa 370 pagini fiind adresată în primul rând medicilor neurologi, dar și celor de alte specialități, precum și rezidenților și studenților în medicină.

Clasificarea internațională a tulburărilor cefalalgice (ediția a II, 2004)

(După The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition.
In: Cephalalgia, 2004, Volume 24, Supplement 1. *An International Journal of Headache*)

Clasificarea cefalagiilor și codurile CIM-10NA ale OMS

Codul CITC-II	Codul CIM-10NA	Diagnosticul [și codul CIM-10 pentru cefalagiile secundare] OMS
IHS		
1.	[G43]	Migrena
1.1	[G43.0]	Migrena fără aură
1.2	[G43.1]	Migrena cu aură
1.2.1	[G43.10]	Aură tipică cu cefalee de tip migrenos
1.2.2	[G43.10]	Aură tipică cu cefalee de tip non-migrenos
1.2.3	[G43.104]	Aură tipică fără cefalee
1.2.4	[G43.105]	Migrena hemiplegică familială
1.2.5	[G43.105]	Migrena hemiplegică sporadică
1.2.6	[G43.103]	Migrenă de tip bazilar
1.3	[G43.82]	Sindroame periodice infantile ce sunt precursorii migrenei
1.3.1	[G43.82]	Voma ciclică
1.3.2	[G43.820]	Migrena abdominală
1.3.3	[G43.821]	Vertijul paroxistic benign al copilăriei
1.4	[G43.81]	Migrena retinală
1.5	[G43.3]	Complicațiile migrenei
1.5.1	[G43.3]	Migrena cronică
	[G43.2]	Statusul migrenos
	[G43.3]	Aură persistentă fără ictus
	[G43.4]	Ictusul migrenos
	[G43.3]+	Convulsiile induse de migrenă
	[G40.x or G41.x]	
1.6	[G43.83]	Migrena probabilă
1.1.1	[G43.83]	Migrena probabilă fără aură
1.1.2	[G43.83]	Migrena probabilă cu aură
1.6.3	[G43.83]	Migrena cronică probabilă

[G44.2] Cefaleea de tip tensional

2.1	[G44.2]	Cefaleea de tip tensional episodică rară
1.1.1	[G44.20]	Asociată cu mărirea tonusului mușchilor pericranieni

668014

1.1.2	[G44.21]	Neasociată cu mărirea tonusului mușchilor pericranieni
2.2	[G44.2]	Cefaleea de tip tensional episodică frecventă
2.2.1	[G44.20]	Asociată cu mărirea tonusului mușchilor pericranieni
2.2.2	[G44.21]	Neasociată cu mărirea tonusului mușchilor pericranieni
2.3	[G44.2]	Cefaleea de tip tensional cronică
1.1.1	[G44.22]	Asociată cu mărirea tonusului mușchilor pericranieni
1.1.2	[G44.23]	Neasociată cu mărirea tonusului mușchilor pericranieni
1.2	[G44.28]	Cefaleea de tip tensional probabilă
1.2.1	[G44.28]	Cefaleea de tip tensional episodică rară probabilă
1.2.2	[G44.28]	Cefaleea de tip tensional episodică frecventă probabilă
1.2.3	[G44.28]	Cefaleea de tip tensional cronică probabilă
3.	[G44.0]	Cefaleea cluster și alte cefalalgii trigeminal-autonome
3.1	[G44.0]	Cefaleea cluster
1.1.1	[G44.01]	Cefaleea cluster episodică
1.1.2	[G44.02]	Cefaleea cluster cronică
3.2	[G44.03]	Hemicrania paroxistică
1.1.1	[G44.03]	Hemicrania paroxistică episodică
1.1.2	[G44.03]	Hemicrania paroxistică cronică
3.3	[G44.08]	Cefalee neuralgiformă unilaterală de durată scurtă cu injecție conjunctivală și lacrimare (SUNCT)
3.4	[G44.08]	Cefalalgia trigeminală autonomă probabilă
3.4.1	[G44.08]	Cefaleea cluster probabilă
3.4.2	[G44.08]	Hemicrania paroxistică probabilă
3.4.3	[G44.08]	SUNCT probabil
4.	[G44.80]	Alte cefalei primare
4.1	[G44.800]	Cefaleea primară de împungere
4.2	[G44.803]	Cefaleea primară la tuse
4.3	[G44.804]	Cefaleea primară de efort
4.4	[G44.805]	Cefaleea primară asociată cu activitatea sexuală
4.4.1	[G44.805]	Cefaleea preorgasmică
4.4.2	[G44.805]	Cefaleea orgasmică
4.5	[G44.80]	Cefaleea hipnică
4.6	[G44.80]	Cefaleea primară brutală (de trăsnet)
7.7	[G44.80]	Hemicrania continuă
4.8	[G44.2]	Cefaleea zilnică persistentă de novo

5.	[G44.88]	Cefaleea atribuită traumatismului cranian și/sau cervical
1.1	[G44.880]	Cefaleea posttraumatică acută
5.1.1	[G44.880]	Cefaleea posttraumatică acută atribuită traumatismului sever sau moderat
5.1.2	[G44.880]	Cefaleea posttraumatică acută atribuită traumatismului minor
1.2	[G44.3]	Cefaleea posttraumatică cronică
5.2.1	[G44.30]	Cefaleea posttraumatică cronică atribuită traumatismului sever sau moderat
5.2.2	[G44.31]	Cefaleea posttraumatică cronică atribuită traumatismului minor
1.3	[G44.841]	Cefaleea acută atribuită traumatismului de tip "bici" (whiplash)
1.4	[G44.841]	Cefaleea cronică atribuită traumatismului de tip "bici"(whiplash)
5.5	[G44.88]	Cefaleea atribuită hematomului intracranian traumatic
5.5.1	[G44.88]	Cefaleea atribuită hematomului epidural
5.5.2	[G44.88]	Cefaleea atribuită hematomului subdural
7.7	[G44.88]	Cefaleea atribuită altor traumatisme craniene sau cervicale
7.7.1	[G44.88]	Cefaleea acută atribuită altor traume craniene și / sau cervicale
7.7.2	[G44.88]	Cefaleea cronică atribuită altor traume craniene și / sau cervicale
7.8	[G44.88]	Cefaleea după craniotomie
5.7.1	[G44.880]	Cefaleea acută după craniotomie
5.7.2	[G44.30]	Cefaleea cronică după craniotomie
6.	[G44.81]	Cefaleea atribuită altor patologii cerebrale sau cervicale vasculare
1.1	[G44.810]	Cefaleea atribuită ictusului ischemic și atacului ischemic tranzitor
6.1.1	[G44.810]	Cefaleea atribuită ictusului ischemic (infarctul cerebral)
6.1.2	[G44.810]	Cefaleea atribuită atacului ischemic transitor (AIT)
1.2	[G44.810]	Cefaleea atribuită hemoragiei intracerebrale non-traumatice
6.2.1	[G44.810]	Cefaleea atribuită hemoragiei intracerebrale
6.2.2	[G44.810]	Cefaleea atribuită hemoragiei subarahnoidiene
6.3	[G44.811]	Cefaleea atribuită malformației vasculare nerupte
6.3.1	[G44.811]	Cefaleea atribuită anevrismului sacular
6.3.2	[G44.811]	Cefaleea atribuită malformației arterio-venoase
6.3.3	[G44.811]	Cefaleea atribuită fistulei arterio-venoase durale

6.3.4	[G44.811]	Cefaleea atribuită angiomului cavernos
6.3.5	[G44.811]	Cefaleea atribuită angiomatozei encefalo-trigeminale sau leptomeningeale (Sindromul Sturge-Weber)
6.4	[G44.812]	Cefaleea atribuită arteritei
6.4.1	[G44.812]	Cefaleea atribuită arteritei gigantocelulare
6.4.2	[G44.812]	Cefaleea atribuită angeitei primare a SNC (angeită izolată a SNC, angeită granulomatoasă a SNC)
6.4.3	[G44.812]	Cefaleea atribuită angiitei secundare a SNC
6.5	[G44.810]	Durerea a.carotis sau a. vertebralis
6.5.1	[G44.810]	Cefaleea sau durerea facială sau cervicală atribuită disecției arteriale
6.5.2	[G44.814]	Cefaleea după endarterectomie
6.5.3	[G44.810]	Cefaleea după angioplastie carotidiană
	[G44.810]	Cefaleea atribuită procedurilor intracraniene endovasculare
	[G44.810]	Cefaleea după angiografie
6.6	[G44.810]	Cefaleea atribuită trombozei venoase cerebrale
6.7	[G44.81]	Cefaleea atribuită altor afecțiuni vasculare intracerebrale
6.7.1	[G44.81]	CADASIL (Arteriopatia cerebrală autosom dominantă cu infarcte subcorticale și leucoencefalopatie)
6.7.2	[G44.81]	MELAS (Encefalopatia mitocondrială, acidoză lactică și episoade de tip ictus)
6.7.3	[G44.81]	Cefaleea atribuită angiopatiei benigne a SNC
6.7.4	[G44.81]	Cefaleea atribuită apoplexiei pituitare
7.	[G44.82]	Cefaleea atribuită afecțiunilor intracraniene non-vasculare
7.1	[G44.820]	Cefaleea atribuită presiunii înalte a LCR
7.1.1	[G44.820]	Cefaleea atribuită hipertensiunii intracerebrale idiopatice
7.1.2	[G44.820]	Cefaleea atribuită HIC secundare unor cauze metabolice, toxice sau hormonale
7.1.3	[G44.820]	Cefaleea atribuită HIC secundare hidrocefaliei
7.2	[G44.820]	Cefaleea atribuită presiunii joase a LCR
7.2.1	[G44.820]	Cefaleea în urma puncției lombare
7.2.2	[G44.820]	Cefaleea în urma fistulei LCR
7.2.3	[G44.820]	Cefaleea atribuită presiunii joase a LCR idiopatice (spontane)
7.3	[G44.82]	Cefaleea atribuită afecțiunii inflamatorii non-infecțioase
7.3.1	[G44.823]	Cefaleea atribuită neurosarcoidozei

7.3.2	[G44.823]	Cefaleea atribuită meningitei aseptice (non-infecțioase)
7.3.3	[G44.823]	Cefaleea atribuită altor afecțiuni inflamatorii non-infecțioase
7.3.4	[G44.82]	Cefaleea atribuită hipofizitei limfocitare
7.4	[G44.822]	Cefaleea atribuită neoplasmelor intracraniene
7.4.1	[G44.822]	Cefaleea atribuită creșterii presiunii intracraniene sau hidrocefaliei cauzată de neoplasm
7.4.2	[G44.822]	Cefaleea atribuită direct neoplasmului
7.4.3	[G44.822]	Cefaleea atribuită meningitei carcinomatoase
7.4.4	[G44.822]	Cefaleea atribuită hiper- sau hiposecreției pituitare sau hipotalamice
7.5	[G44.824]	Cefaleea atribuită injecțiilor intratecale
7.6	[G44.82]	Cefaleea atribuită crizelor epileptice
7.6.1	[G44.82]	Hemicrania epileptică
7.6.2	[G44.82]	Cefaleea postictală
7.7	[G44.82]	Cefaleea atribuită malformației Chiari tip I
7.8	[G44.82]	Sindromul de cefalee tranzitorie și deficit neurologic cu limfocitoza LCR
7.9	[G44.82]	Cefaleea atribuită altor afecțiuni intracraniene non-vasculare
8.	[G44.4 or G44.83]	Cefalea atribuită ingerării substanțelor chimice sau suspendarea administrării lor
8.1	[G44.40]	Cefaleea indusă de folosirea sau expunerea acută la substanțe chimice
8.1.1	[G44.400]	Cefaleea indusă de donator de oxid nitric (NO)
8.1.1.1	[G44.400]	Cefaleea imediată indusă de donator de oxid nitric (NO)
8.1.1.2	[G44.400]	Cefaleea tardivă indusă de donator de oxid nitric (NO)
8.1.2	[G44.40]	Cefaleea indusă de inhibitorii fosfodiesterazei
8.1.3	[G44.402]	Cefaleea indusă de monoxidul de carbon
8.1.4	[G44.83]	Cefaleea indusă de alcool
8.1.4.1	[G44.83]	Cefaleea imediată indusă de alcool
8.1.4.2	[G44.83]	Cefaleea tardivă indusă de alcool
8.1.5	G44.4]	Cefaleea indusă de componentele alimentelor sau aditivi
8.1.5.1	[G44.401]	Cefaleea indusă de monosodiu glutamat
8.1.6	[G44.83]	Cefaleea indusă de cocaina
8.1.7	[G44.83]	Cefaleea indusă de cannabis
	[G44.40]	Cefaleea indusă de histamină
	[G44.40]	Cefaleea imediată indusă de histamină
	[G44.40]	Cefaleea tardivă indusă de histamină

	[G44.40]	Cefaleea indusă de CGRP (calcitonin gene related peptide)
	[G44.40]	Cefaleea imediată indusă de CGRP
	[G44.40]	Cefaleea tardivă indusă de CGRP
	[G44.41]	Cefaleea ca un eveniment advers acut atribuit medicației folosite pentru alte indicații
	[G44.4 or G44.83]	Cefaleea indusă de folosirea acută a altor substanțe (de specificat)
8.2	[G44.41 or G44.83]	Cefaleea indusă de supradozarea medicamentelor
8.2.1	[G44.411]	Supradozarea ergotaminei
8.2.2	[G44.41]	Supradozarea triptanilor
8.2.3	[G44.410]	Supradozarea analgezicelor
8.2.4	[G44.83]	Supradozarea opioidelor
8.2.5	[G44.410]	Cefaleea indusă de supradozarea combinațiilor de medicamente
8.2.6	[G44.410]	Supradozarea altor substanțe
8.2.7	[G44.41 or G44.83]	Cefaleea probabilă indusă de supradozarea medicamentelor
8.3	[G44.4]	Cefaleea ca efect advers al expunerii cronice la medicamente
8.3.1	[G44.418]	Cefaleea indusă de hormoni exogeni
8.4	[G44.83]	Cefaleea atribuită suspendării substanțelor dependente
8.4.1	[G44.83]	Cefaleea la suspendarea cafeinei
8.4.2	[G44.83]	Cefaleea la suspendarea opioidelor
8.4.3	[G44.83]	Cefaleea la suspendarea estrogenilor
8.4.4	[G44.83]	Cefaleea atribuită suspendării altor substanțe folosite cronic
9.		Cefaleea atribuită infecțiilor
1.1	[G44.821]	Cefaleea atribuită infecțiilor intracraniene
1.1.1	[G44.821]	Cefaleea atribuită meningitei bacteriene
1.1.2	[G44.821]	Cefaleea atribuită meningitei limfocitare
1.1.3	[G44.821]	Cefaleea atribuită encefalitei
1.1.4	[G44.821]	Cefaleea atribuită abscesului cerebral
1.1.5	[G44.821]	Cefaleea atribuită empiemului subdural
1.2	[G44.881]	Cefaleea atribuită infecțiilor sistemice
1.2.1	[G44.881]	Cefaleea atribuită infecțiilor sistemice bacteriene
1.2.2	[G44.881]	Cefaleea atribuită infecțiilor sistemice virale
1.2.3	[G44.881]	Cefaleea atribuită altor infecții sistemice
1.3	[G44.821]	Cefaleea atribuită HIV/SIDA
1.4	[G44.821 or G44.881]	Cefaleea postinfecțioasă cronică
9.4.1	[G44.821]	Cefaleea cronică postmeningită bacteriană
10.	[G44.882]	Cefaleea atribuită dereglărilor homeostazei
10.1	[G44.882]	Cefaleea atribuită hipoxiei și /sau hipercapniei

1.1.1	[G44.882]	Cefaleea de altitudine
1.1.2	[G44.882]	Cefaleea de scufundare
1.1.3	[G44.882]	Cefaleea la apnee în timpul somnului (sleep apnea)
10.2	[G44.882]	Cefaleea la dializă
10.3	[G44.813]	Cefaleea atribuită hipertensiunii arteriale
1.1.1	[G44.813]	Cefaleea atribuită feocromocitomului
1.1.2	[G44.813]	Cefaleea atribuită crizelor hipertensive fără encefalopatie hipertensivă
1.1.3	[G44.813]	Cefaleea atribuită encefalopatiei hipertensive
1.1.4	[G44.813]	Cefaleea atribuită preeclampsiei
1.1.5	[G44.813]	Cefaleea atribuită eclampsiei
1.1.6	[G44.813]	Cefaleea atribuită răspunsului presor acut la agenți exogeni
10.4	[G44.882]	Cefaleea atribuită hipotiroidismului
10.5	[G44.882]	Cefaleea atribuită foamei
	[G44.882]	Cefalalgii cardiace
	[G44.882]	Cefaleea atribuită altor dereglări homeostazice
11.	[G44.84]	Cefaleea și durerea facială atribuită patologiilor craniului, gâtului, ochilor, urechilor, nasului, sinusurilor, dinților, gurii sau altor structuri faciale
1.1	[G44.840]	Cefaleea atribuită afecțiunilor oaselor craniului
1.2	[G44.841]	Cefaleea atribuită afecțiunilor gâtului
1.2.1	[G44.841]	Cefaleea cervicogenă
1.2.2	[G44.842]	Cefaleea atribuită tendinitei retrofaringiene
1.2.3	[G44.841]	Cefaleea atribuită distoniei craniocervicale
1.3	[G44.8432]	Cefaleea atribuită afecțiunilor ochilor
1.3.1	[G44.843]	Cefaleea atribuită glaucomului acut
1.3.2	[G44.843]	Cefaleea atribuită erorilor de refracție
1.3.3	[G44.843]	Cefaleea atribuită heteroforiei sau heterotropiei (strabismul latent sau manifest)
11.3.4	[G44.843]	Cefaleea atribuită altor afecțiuni oculare în flatorii
1.4	[G44.844]	Cefaleea atribuită afecțiunilor urechilor
1.5	[G44.845]	Cefaleea atribuită rinosinusitei
1.6	[G44.846]	Cefaleea atribuită dinților, mandibulelor și structurilor legate de ele
1.7	[G44.846]	Cefaleea sau durerea facială atribuită afecțiunilor articulației temporomandibulare
11.8	[G44.84]	Cefaleea atribuită altor afecțiuni ale craniului, gâtului, ochilor, urechilor, nasului, sinusurilor, dinților, gurii sau altor structuri faciale

Partea întâi
CEFALEELE PRIMARE

Capitolul I. MIGRENA

UNELE ASPECTELE EPIDEMIOLOGICE ALE MIGRENEI

Toate cercetările statistice efectuate anterior de apariția primei clasificări a tulburărilor cefalalgice au furnizat un spectru larg de date statistice, ce țin de prevalența migrenei în populație. Evident, absența unei clasificări integrale a cefaleelor și diversitatea mare de criterii și metodologii utilizate în cercetările epidemiologice au făcut aproape imposibilă aprecierea realistă a rezultatelor obținute.

Primul studiu epidemiologic cu utilizarea criteriilor de diagnostic ale migrenei elaborate de prima clasificare a tulburărilor cefalalgice din 1988 a fost realizat în Danemarca în 1989 (Rasmussen et al., 1991; Lipton et al., 1992; Lipton et al., 2003). Studiul respectiv a constatat prezența migrenei la 8-16% bărbați și 25% femei, iar prevalența în cursul unui an a fost de 6-10% la bărbați și 15% la femei. Ulterior au fost efectuate numeroase studii în SUA, care au evidențiat prevalența migrenei la 6% bărbați și 18% femei.

În linii generale, datele de prevalență în baza studiilor populaționale recent efectuate în Danemarca (Lipton et al., 1992; Lipton et al., 2003), Franța (Linet et al., 1989; O'Brien et al., 1994; Henri et al., 2002), precum și alte studii din Europa de Vest (Launer et al., 1999; Lipton et al., 2001) au demonstrat o omogenitate relativă a prevalenței migrenei. În medie, prevalența migrenei la adulți pe o durată de un an este de 6-10% la bărbați și 15-18% la femei. Variabilitatea prevalenței pe durata de 1 an constituie 3-10% pentru bărbați și 13-25 % pentru femei (Breslau et al., 1991; Dahlov et al., 2001; Launer et al., 1999).

În Republica Moldova a fost realizată recent o cercetare epidemiologică amplă a cefaleelor în mediul urban și rural în baza unui chestionar detaliat standartizat cu utilizarea noilor criterii de diagnostic ale cefaleelor primare (CITC-II, 2004). Au fost interviuate detaliat la domiciliu 2510 persoane. S-au obținut date preliminare vizând cefaleele primare la adulți la ambele sexe: 22% - prevalența migrenei în mediul rural și 24% - prevalența cefaleei tensionale. În mediul urban prevalența migrenei a constituit 18%, iar a cefaleei tensionale - 26%. De asemenea, s-au estimat parametrii comorbidității algice și afective

- frecvența diverselor sindroame algice asociate durerilor de cap, cât și a tulburărilor afective, care a constituit peste 55%.

A fost analizată preliminar rata erorilor de diagnostic a pacienților cu migrenă episodică și cronică. Doar circa 10-15 % din pacienții cu migrenă au avut un diagnostic adecvat anterior. Cele mai frecvente erori de diagnostic ce au fost scoase în evidență au fost: hipertensiunea intracraniană, osteocondroza cervicală, distonia vegeto-vasculară, insuficiența vertebro-bazilară și consecințe ale traumatismului craniocerebral (Ion Moldovanu et al., 2006).

FIZIOPATOLOGIA MIGRENEI

La mijlocul sec. XX Wolff (1963) a propus *teoria vasculară* pentru a explica fiziopatologia migrenei. Ea a predominat până în anul 1980, prezentând actualmente doar un interes istoric. Conform acestei teorii, migrena se datorează unei perturbări a reglării vasculare cerebrale: aura rezultă dintr-o „ischemie cerebrală tranzitorie” indusă prin vasoconstricție, iar cefaleea migrenoasă apare în consecința unei vasodilatații ulterioare a vaselor intra- și extracerebrale, care activează nociceptorii vasculari. Într-adevăr, efectele vasoconstrictorii ale ergotaminei și triptanilor sunt compatibile cu această teorie, dar în același timp aceste remedii posedă și acțiuni inhibitorie puternică asupra transmisiei nociceptive în sistemul trigemino-vascular (STV).

Ulterior *teoriei vasculare* apare teoria neuronală, care stipulează faptul că la baza apariției migrenei stau mecanisme neuronale, toate evenimentele vasculare fiind doar secundare (Cutrer et al., 1988). Tehnicile moderne de neuroimagerie funcțională au demonstrat o diminuare a debitului sângvin cerebral (fără a atinge pragul ischemic) în cortexul cerebral occipital controlateral în cursul aurei vizuale unilaterale spontane, urmată de o vasodilatație îndată după apariția fazei de cefalee (Aurora et al., 2003). Cu toate acestea, teoria neuronală, ca și cea vasculară, nu permite de a explica toate fenomenele clinice ale migrenei. Este foarte probabil faptul că în cursul crizei de migrenă apar atât fenomene neuronale, cât și vasculare, care interferează concomitent.

Declanșarea crizei de migrenă

Factorii de vulnerabilitate, care fac ca un subiect să fie supus unei crize de migrenă, pot fi considerați anomalia principală a sindromului migrenos. Printre ei se remarcă, în primul rând, hiperexcitabilitatea cortexului cerebral și disfuncția trunchiului cerebral.

Hiperexcitabilitatea cortexului cerebral

Ipoteza unei eventuale hiperexcitabilități a cortexului cerebral a apărut din motivul, că crizele de migrenă sunt ușor induse de un stres sau de stimulări senzoriale intense. Ea a fost verificată prin serii de investigații paraclinice în perioada intercritică la subiecții cu migrenă cu și fără aură:

- stimularea magnetică transcraniană a cortexului vizual a demonstrat, că pragul inducerii fosfenelor este semnificativ mai jos la migrenosi în comparație cu subiecții martori (Ambrosini et al., 2003);
- înregistrarea potențialelor evocate corticale – vizuale, auditive și somestezice – au pus în evidență un deficit de habituare, adică diminuarea amplitudinii potențialelor observate în mod normal, când se repetă încercările de stimulare; aceste anomalii se majorează în zilele precedente unei crize și dispar tranzitor în cursul zilelor următoare. Acest deficit de habituare rezultă dintr-o disfuncție a căilor aminergice cortico-subcorticale (Ambrosini et al., 2003).

Mecanismele responsabile de hiperexcitabilitatea cortexului cerebral și de variabilitatea lui sunt multifactoriale și rămân a fi în continuare studiate și stabilite. Studiile echipei lui Welch (1988) obținute prin spectroscopia prin rezonanță magnetică au demonstrat, că cefalea se asociază cu o scădere a raportului fosfocreatinin/fosfat neorganic doar în crizele de migrenă cu aură, în timp ce pH-ul era normal, sugerând o alterare a metabolismului aerob. Alte lucrări au evidențiat o diminuare a nivelului de magneziu cerebral (Welch, 1992)

Cea mai coerentă ipoteză actuală care explică hiperexcitabilitatea cortexului cerebral este cea a eliberării excesive a glutamatului, care la rândul ei se fondează pe date genetice.

Au fost identificate diverse locusuri genetice pentru migrena fără aură, care este în prezent considerată afecțiune poligenică complexă, dar totuși cel mai bine la ora actuală este cunoscută genetica migrenei hemiplegice familiale (MHF). MHF poate fi considerată o variantă extremă a

migrenici cu aură. Au fost descrise mutațiile a 2 gene în MHF: cea a genei CACNA 1A situată pe cromozomul 19p13, care codifică subunitatea $\alpha 1$ pentru canalele de calciu voltaj-dependente de P/Q (Ophoff et al., 1996) ale genei ATP1A2 situată pe cromozomul 1q23, care codifică subunitatea catalitică $\alpha 2$ a ATP-azei Na/K (De Fusco et al., 2003).

Noțiunea de hiperexcitabilitate neuronală a pacientului migrenos rămâne în prezent controversată. Ea este, de altfel, argumentată printr-o serie de fenomene: intoleranța pacientului migrenos la lumină și la sunete în perioada de criză și frecvent în perioada intercritică, reactivitatea EEG amplificată la stimulare luminoasă intermitentă, amplitudinea majorată a potențialelor evocate vizuale, sensibilitatea excesivă a pacienților migrenoși la anumiți stimuli vizuali, în particular stimuli lineari. Stimularea magnetică transcraniană a cortexului occipital declanșează frecvent și la intensități joase apariția fosfenelor la pacienții cu migrenă în raport cu subiecții martor, fapt care relevă o hiperexcitabilitate corticală occipitală. Această stare de hiperexcitabilitate cerebrală poate fi transmisă genetic în raport fie cu o disfuncție mitocondrială cauzând o producție insuficientă a substanțelor bogate în energie (conform datelor spectroscopiei prin IRM), fie cu o disfuncție a anumitor canale calcice responsabile de instabilitatea membranelor neuronale.

Activarea trunchiului cerebral în cursul crizei de migrenă

Metodele de neuroimaging funcțională au relevat faptul că în timpul crizei de migrenă creșterea debitului sangvin (DS) cortical se poate asocia cu majorarea DS în trunchiul cerebral. Primele studii prin TEP efectuate în cursul crizelor spontane de migrenă fără aură cu cefalee unilaterală au pus în evidență sporirea DS în calota mezencefalică controlateral durerii. La jugularea crizei cu ajutorul unui triptan hiperemia corticală a dispărut, iar cea trunculară a persistat (Veiler et al., 1995).

Grație IRM de perfuzie a mai fost raportată existența unei hiperemii a nucleului roșu și substanței negre în timpul crizei spontane de migrenă cu aură complexă (Welch et al., 1998). Mai recent, prin măsurarea semnalului BOLD (Blood Oxygen Level-Dependent), care caracterizează modificările relative în oxigenarea circulației cerebrale, a fost evidențiată o diminuare a concentrației deoxihemoglobinei, ce reduce influența paramagnetică a Fe-lui asupra semnalului T2. În 10 cazuri din 12 a fost remarcată creșterea semnalului la nivelul trunchiului cerebral, precedând-

o pe cea din cortex, cel mai frecvent bilaterală și cu implicarea în special a următoarelor structuri: nucleul roșu, substanța neagră, locus coeruleus și substanța neagră periapeductală (Cao et al., 2002. Faptul că activarea trunchiului cerebral implică structurile care participă în transmisiunea nociceptivă centrală și că ea precedă activarea cortexului cerebral, a condus la ipoteza existenței unui „centru generator” al crizei de migrenă, situat în trunchiul cerebral (Weiler et al., 1995). Deoarece activarea trunchiului cerebral nu este permanentă, rămâne de a explica cum ar putea ea induce activarea sistemului trigemino-vascular, responsabil de cefalee. Este mai probabil faptul că atunci când ea există, disfuncția trunchiului cerebral are un rol permițator asupra declanșării crizei de migrenă.

Activarea și sensibilizarea sistemului trigemino-vascular

Observațiile efectuate în timpul operațiilor neurochirurgicale pe creier au permis de a releva faptul că meningele și vasele meningeale sunt bogat inervate de fibre senzoriale primare și ar putea fi sursa principală a durerii cefalice de tip pulsatil, pe când stimularea directă a țesutului cerebral nu produce durere (Ray, Wolff, 1940; Penfield, 1935). Neuronii unipolari, care inervează meningele și vasele meningeale, își au originea în ganglionul trigeminal, proiectându-se apoi central spre nucleul trigeminal caudal (NTC) din bulbul rahidian, unde informațiile senzitive sunt integrate. Nucleului trigeminal caudal îi revine un rol-cheie în procesarea durerii cefalice prin transmisia aferențelor algice pe cale ortodromică spre neuronii de ordin superior din talamus și cortex. Aceasta rezultă în perceperea durerii referite, adică pacientul migrenos poate resimți durerea în diverse regiuni ale capului, feței, gâtului.

Diverse date obținute în cursul ultimelor două decenii au permis asocierea cefaleei migrenoase cu activarea sistemului trigemino-vascular (STV), care se produce atunci, când au loc descărcări în terminațiile periferice ale neuronilor nociceptivi, fapt care stimulează terminațiile centrale și provoacă activarea neuronilor de ordin secundar în bulbul rahidian și în măduva cervicală. Moskowitz și col. au demonstrat la șoarece, că stimularea electrică a ganglionului Gasser induce sporierea debitului sangvin cranian (cerebral și extracerebral), de asemenea produce o *inflamație neurogenă* a durei mater, unde se asociază așa fenomene, ca vazodilatarea, extravazarea proteică, degranularea mastocitară și agregarea plachetară (Moskowitz, Macfartani, 1993).

Astfel, Moskowitz a propus teoria *inflamației neurogene* în fiziopatologia migrenei (Marcovitz et al., 1987; Moskowitz et al., 1979; Moskowitz, 1993). Conform acestei teorii durerea migrenoasă este asociată cu inflamația aseptică și dilatarea vaselor sangvine meningeale, în particular ale durei mater în consecința eliberării neuropeptidelor inflamatorii din aferențele primare senzitive.

Goadsby P. et al., stimulând la câine sinusul sagital superior, au constatat o majorare a debitului sangvin cerebral regional, o creștere a valorilor CGRP (prezentă în terminațiunile trigeminale perivasculare) în venele jugulare, internă și externă, cât și activarea neuronilor trigeminali centrali și a neuronilor talamici nociceptivi (Goadsby et al., 2002).

La om au fost, de asemenea, remarcate nivele sporite de CGRP în venele jugulare, externe și interne în timpul crizei migrenoase (Goadsby et al., 2002; Sarchielli et al, 2000). Studiile cu utilizarea metodelor senzitive de cuantificare a proteinelor în lichidul sinovial au documentat extravazarea proteică după infuzia de CGRP. Cercetările mai recente sugerează, că neuropeptidele, în particular substanța P și CGRP, eliberate de aferențele senzoriale capsaicin-sensibile induc inflamația neurogenă (Cambridge, Brain, 1992; Carimean, Fercl, 1994).

Inflamația neurogenă poate, de asemenea, ea însăși diminua pragul nociceptiv. Acest fapt este susținut de rezultatele cercetărilor, care demonstrează o asociere dintre migrenă și alodinia cutanată prezentă în zona periorbitală ipsilateral cu durerea la 79% dintre 42 de pacienți studiați (Burnstein et al., 2000). Propriu-zis, natura pulsatilă a durerii migrenoase este cel mai probabil cauzată de sensibilizarea primară a fibrelor nervoase perivasculare meningeale, în mod normal silențioase, care încep să perceapă pulsația vaselor sangvine ca un stimulent nociv (Strassman et al., 1996).

E de menționat faptul că toate medicamentele abortive recunoscute actualmente ca eficiente în jugularea crizei de migrenă și-au demonstrat efectul inhibitor asupra inflamației neurogene în modelele animale. De altfel, cefaleele migrenoase sunt sensibile atât la antiinflamatoarele non-steroidiene cât și la triptani; ultimii micșorează inflamația neurogenă a durei mater și, pe lângă aceasta, inhibă activitatea neuronilor trigeminali centrali.

Cefaleea migrenoasă este asociată cu o sensibilizare dublă a STV. Prima sensibilizare este *periferică*, ea se referă la terminațiunile trigem-

inale perivasculare, fiind responsabilă de caracterul pulsatil al durerii, cât și de exacerbara durerii în timpul creșterii presiunii intracraniene (tuse, eforturi etc.). Cea de a doua este *centrală*, fiind responsabilă de hiperalgezia/alodinia cutanată, care acompaniază frecvent cefaleea. Burnstein et al. au demonstrat, că alodinia apare la început în regiunea periorbitală homolaterală cefaleei și că ea poate mai apoi să se extindă spre regiunea periorbitală controlaterală și spre membre. Acest fapt poate fi explicat prin sensibilizarea succesivă a neuronilor trigeminali centrali, care recepționează influxuri convergente din meninge (unde se naște durerea) și din tegumentele periorbitale. Această sensibilizare a neuronilor trigeminali a fost bine evidențiată grație studiului „reflexului clipirii nociceptive” (blink reflex) (Kaube et al., 2002).

Un punct important este faptul că activitatea nociceptorilor periferici induce cu ușurință sensibilizarea neuronilor centrali, dar nu intervine (sau intervine foarte puțin) în menținerea ei (Burnstein et al., 1998; Katarava et al., 2002). În mod practic, este, deci, nevoie, de a face să cedeze cefaleea migrenoasă cât mai repede posibil pentru a nu permite sa se dezvolte sensibilizarea centrală, contra căreia nu există încă până acum un tratament eficient; astfel recent a fost demonstrat că efectul triptanilor se „dizolvă” dacă ei sunt administrați după apariția alodiniei cutanate (Burnstein et al., 2004).

Mecanismele activării sistemului trigemino-vascular

Două observații clinice sugerează faptul că în cursul crizei migrenoase activarea STV se naște la nivelul nociceptorilor periferici: creșterea valorilor CGRP (indicatorul inflamației neurogene) în vena jugulară internă și faptul că sumatriptanul este eficient, dar el nu trece sau trece foarte greu bariera hemato-encefalică (Goasby et al., 1990). Această ipoteză este susținută de cercetări de neuroimagică funcțională. În trunchiul cerebral sunt activați atât neuronii trigeminali centrali, cât și cei din nucleul salivar superior; acesta din urmă activează la rândul său ganglionul sfero-palatin, ale cărui eferențe vasculare eliberează acetilcolină și peptidă vaso-intestinală, ceea ce potențează vasodilatarea arterială.

A fost demonstrat faptul că migrena fără aură se asociază cu modificări hemodinamice compatibile cu cele din „depresia corticală răspândită” (cortical spreading depression). Așa, în cursul cefaleelor migrenoase fără aură prealabilă, induse de o stimulare vizuală, Cao și colaborato-

rii (2002) au observat modificări patologice ale semnalului BOLD în cortexul occipital, care precedau cefaleea și erau identice cu cele observate în timpul aurei vizuale (Hadjikhani et al., 2001). Se presupune, deci, că și în migrena fără aură este o „depresie corticală răspândită” cu perturbări ale excitabilității corticale fără corespundere clinică, deoarece este situată într-o zonă clinică silențioasă (lobul frontal drept, cerebel etc.). Acest fapt rămâne a fi demonstrat, iar întrebarea dacă migrena cu și fără aură constituie o entitate clinică unică sau sunt două entități diferite rămâne deschisă. Aceste studii sugerează faptul că aceleași fenomene (inițial neuronal și secundar hemodinamic) preced inițierea cefaleei la toți pacienții, cu diferența doar că ele rămân asimptomatice din punct de vedere clinic în cursul atacului de migrenă fără aură.

Serotonina (5-hydroxytryptamine, 5-HT) și migrena

Mai multe evidențe indirecte au sugerat existența unei relații strânse dintre serotonină și migrenă. Astfel, s-a observat, că excreția urinară a acidului 5-hydroxyindoleacetic, cel mai important metabolit al serotoninei, sporește în atacurile de migrenă (Silberstein, 2002), iar nivelul de 5-HT trombocitar scade brusc la debutul crizei de migrenă (Silberstein, 2002). Mai mult decât atât, epuizarea serotonică poate induce un atac migrenos, pe când introducerea intravenoasă a serotoninei îl poate jugula. În anii ce au urmat observațiilor cu introducerea i/v a 5-HT, Humphrey și colaboratorii au evidențiat diferiți receptori serotoninici (5-HT), inclusiv cei responsabili de vasoconstricția selectivă cerebrală și acest fapt a permis sintetizarea sumatriptanului (Silberstein, 2002). Acum sunt cunoscuți cel puțin 7 clase de receptori 5-HT: 5-HT1, 5-HT2, 5-HT3, 5-HT4, 5-HT5, 5-HT6, 5-HT7. La oameni există cel puțin 5 subtipuri de receptori serotoninici: 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1D, 5-HT1E și 5-HT1F, iar diferiți triptani acționează pe mai multe dintre aceste subtipuri de receptori (Silberstein, 2002). S-a dovedit, că receptorii 5-HT1 inhibă transmisia durerii la nivelul SNC; receptorii 5-HT1D alpha localizați pe terminațiile nervoase ale n. trigemen inhibă eliberarea neuropeptidelor care provoacă inflamația neurogenă.

Factorii genetici în migrenă

Migrena este o maladie predominantă a subiecților tineri. Asocierea familială puternică și debutul precoce (frecvent în copilărie sau puber-

tate) ale afecțiunii sugerează existența unei componente genetice importante. Experiența clinică practică aduce suficiente argumente, că mulți pacienți migrenosi au rude de gradul unu de rudenie care, de asemenea, suferă de migrenă. Numeroase studii publicate până acum au raportat un istoric familial pozitiv de migrenă (Goadsby PJ., 2005).

Studiile perechilor de gemeni sunt metoda cea mai adecvată de cercetare a importanței relative a factorilor genetici și de mediu în migrenă. Un studiu danez a inclus 1013 perechi monozigotice și 1667 perechi dizigotice de gemeni de același gen, obținute din registrul populațional de gemeni. Rata de concordanță a migrenei era semnificativ mai înaltă la perechile monozigotice de gemeni în comparație cu cele dizigotice ($P < 0,05$). Ambele tipuri de studii, bazate pe cercetarea perechilor de gemeni și cele epidemiologice populaționale au confirmat faptul că migrena fără aură este o maladie multifactorială, cauzată de o combinație de factori genetici și de mediu.

Migrena hemiplegică familială (MHF). Această varietate rară de migrenă cu aură se prezintă printr-un deficit motor în cursul aurei, asociat cu cel puțin unul din alte simptome (vizual, senzitiv, afazic) și existența unei migrene hemiplegice la cel puțin una din rudele de gradul I sau II de rudenie. Din 1910 și până în prezent au fost descrise mai mult de 150 de familii cu MHF. În aproximativ 50% dintre familiile raportate MHF a fost atribuită cromozomului 19p13 (11,12).

MHF este eterogenă în aspect genetic, fiind implicate cel puțin 3 gene. Prima genă identificată, CACNA1A este localizată pe cromozomul 19 și codifică subunitatea $\alpha 1A$ a canalelor calcice neuronale voltaj-dependente $Ca_{v}2.1$ (de tip P/Q) (Ophoff et al., 1996). CACNA1A este implicată în 40-50% dintre familiile cu MHF. A doua genă identificată, ATP1A2, este situată pe brațul lung al cromozomului 1 și codifică subunitatea $\alpha 2$ a pompei Na/K ATP-dependentă (De Fusco et al., 2003). ATP1A2 este implicată în aproximativ 20% dintre familiile cu MHF. În sfârșit, 30% din familii nu sunt legate nici cu cromozomul 19, nici cu cromozomul 1, demonstrând existența unei alte gene diferite.

Canalele ionice joacă un rol important în controlul excitabilității celulare. Mutațiile CACNA1A și ale ATP1A2 perturbă această excitabilitate și determină o susceptibilitate mai mare a creierului pacienților cu migrenă la depresiunea corticală răspândită și, deci, la survenirea aurelor complexe și prelungite prin 2 mecanisme distincte:

- eliberarea neuronală excesivă a glutamatului
- captarea astrocitară insuficientă a glutamatului și a K-lui (Segal et al., 2004).

Relația dintre aură și cefaleea migrenoasă

Aura și cefaleea migrenoasă, cu toate că sunt niște fenomene dissociate, se succed, de obicei, în timp. O depresiune corticală răspândită experimentală poate activa sistemul trigemino-vascular ipsilateral. Glutamatul este implicat în fenomenul de depresiune corticală răspândită, iar activarea receptorului glutamatergic (N-methyl-D-aspartate) cauzează formarea monoxidului de azot (NO). Acest gaz poate constitui (le maillon manquant) legătura biochimică dintre fenomenul cortical responsabil de aura neurologică și activarea sistemului trigemino-vascular responsabil de cefaleea migrenoasă.

Sinteza mecanismelor migrenei

Pentru a înțelege mai bine fiziopatologia migrenei trebuie considerate mai multe mecanisme:

- Factorii genetici
- Factorii predispozanți legați cu mediul (environmental)
- Caracteristicile fiziologice și biochimice interictale
- Precipitarea atacurilor
- Patofiziologia centrală și periferică a atacurilor

Acești factori interacționează pentru a manifesta migrena ca o maladie și pentru a iniția un atac individual de migrenă.

Factorii predispozanți legați cu mediul (environmental)

Predispoziția genetică pentru a manifesta migrena nu se realizează întotdeauna. De exemplu, gemenii monozigoti cu migrenă au avut o rată de concordanță doar în 20-50% (Russel MB, Olesen J, 1995). În medie 50% din cei care poartă o predispoziție genetică față de migrenă nu dezvoltă niciodată atacuri din cauza condițiilor de mediu favorabile și invers, 50% din cei care sunt supuși unor condiții nefavorabile de mediu manifestă migrenă chiar în lipsa factorilor genetici.

Printre factorii predispozanți sau triggeri pentru expresia maladiei sunt:

- genul feminin

- stresul psihosocial
- modificările biochimice
- alcoolul

Cel mai important factor predispozant pare a fi mediul hormonal feminin. Rata sexului (sex ratio) este aproximativ egală până la pubertate, pe când femeile suferă de migrenă de 3 ori mai frecvent decât bărbații după pubertate, cu tendințe de ameliorare în menopauză (Lipton RB et al., 2001). Stresul psihosocial este, de asemenea, considerat un factor de mediu de importanță majoră. Medicii centrelor de cefalee remarcă majorarea frecvenței atacurilor de migrenă la pacienții supuși stresului psihosocial, cu reîntoarcere spre paternul obișnuit al maladiei după înlăturarea factorului stresant sau adaptarea la el. Factorul psihosocial poate la fel condiționa primele manifestări ale atacurilor de migrenă la persoanele, care anterior n-au avut-o. Există argumente similare, dar mai puțin convingătoare în privința faptului că unele alimente, alcoolul, modificările biochimice și miogene pot intensifica expresia predispoziției genetice în migrenă. Mai mulți cercetători au discutat existența unui „prag migrenos”, care poate fi înalt sau jos și depinde, în mare măsură, de factorii genetici și cei legați de mediu.

Una din ipoteze stipulează, că pacienții cu migrenă moștenesc lipsa abilității de a se adapta la modificările fiziologice, în particular față de cele de natură senzorială. Stimuli și comportamente, care de obicei nu prezintă probleme pentru persoanele non-migrenose, pot așadar declanșa un atac de migrenă la cele predispuse. Un migrenos își poate precipita o criză dormind prea mult sau puțin, omițând mese, utilizând în exces anumite alimente sau trăind o perioadă de stres sau relaxare după stres (de ex., în weekend). Creierul persoanelor ce suferă de migrenă este mult mai sensibil față de anumite modificări (triggeri), la baza cărora stă procesarea senzorială instabilă condiționată de disfuncția căilor aminergice. Ținând cont de acest specific al creierului, pacienților cu migrenă în terapia pluridimensională a migrenei li se va recomanda anumite modificări ale stilului de viață, cu evitarea factorilor triggeri.

Precipitarea atacurilor de migrenă

Unii pacienți cu migrenă au câte un atac pe an, alții – câte o criză de migrenă pe săptămână, iar alții – nu manifestă defel. De ce oare la un moment oarecare apare o criză la un pacient? Răspunsul une-

ori este cunoscut: de exemplu, consumul vinului roșu sau al unor alimente, stresul, însă de cele mai multe ori nu cunoaștem cauza. Chiar și în cazurile, când se presupune că unul sau mulți factori precipitanți ar putea determina apariția atacului, relațiile dintre ei sunt complicate. Nu fiecare expunere la același factor poate declanșa un atac de migrenă, se pare mai probabil că coincidența unor factori endogeni și exogeni pot cauza manifestarea crizei la pacienți individuali. Acest fapt poate explica de ce unii pacienți au atacuri rare de migrenă. Cum și unde acești factori precipitanți își exercită efectele lor de triggeri ai migrenei? Sunt oare aceste efecte generate în cadrul SNC sau în afara lui? Pot fi ambele posibile? Unii factori, așa ca de exemplu, lumina puternică, stresul psihosocial sau tulburările emoționale acționează indubitabil primordial asupra SNC. Alți factori, așa ca postitul sau unele alimente, se pare să acționeze sistemic. Toate acestea, însă, pot afecta SNC atât prin substanțe, care trec bariera hemato-encefalică, cât și prin impulsurile senzoriale aferente cu proiecții asupra SNC. Descoperirile mai recente ale multor receptori endoteliali localizați în creier și în arterele extracerebrale (Luscher, Vanhouette, 1990) au relevat noi posibilități de modificări ale biochimiei sangvine, așa ca schimbările în nivelul de serotonină (5-HT) plasmatică sau glutamat, pentru a triggera atacurile de migrenă prin afectarea arterelor cerebrale.

Hipersensibilizarea centrală și cefaleea cronică cotidiană

Sensibilizarea neuronilor trigeminali rezultă în intensificarea activării sistemului trigemino-vacular.

Hipersensibilizarea centrală (*central sensitization*) este un fenomen bine descris în cercetările pe animale (Silberstein, 2002). Ea se manifestă prin creșterea descărcărilor de impulsuri spontane, sporirea sensibilității la stimuli periferici nocivi și non-nocivi și extinderea câmpurilor de recepție ale neuronilor nociceptivi. S-a demonstrat pe modele animale, că stimulul inițial activează fibrele C (nemiclinice), ce rezultă în creșterea importantă și prelungită a reflexului de retragere prin flexie la șobolani. În experiențele de modelare a durerii de cap la animale s-a evidențiat o activare *fos* a nucleului trigeminal caudal și coarnelor dorsale la nivelul C1 și C2 (Silberstein, 2002).

Fos este un marker al stimulării și poate fi un semnal pentru răspunsul adaptiv al sistemului nervos la o acțiune nocivă. În prezent se postulează,

că *fos* și *jun*, două produse genice imediate care pot altera proteinele celulare, receptorii și alte peptide, joacă un rol în hipersensibilizarea neuronală în cefalee (Silberstein, 2002).

Stimularea repetitivă a fibrelor primare aferente C cu o intensitate constantă induce **fenomenul de „întețire”** (*wind-up*), care constă în creșterea sensibilității neuronilor nociceptivi din coarnele dorsale atât în amplitudine, cât și în durată, la fiecare stimulare ulterioară superioară unei anumite frecvențe (Silberstein, 2002).

Fenomenul de „întețire” (*wind-up*) este sensibil la antagoniștii receptorilor de glutamat NMDA (N-metil-D-aspartat). Receptorul NMDA este unul din cele patru subtipuri de receptori glutamat. În prezent se consideră că receptorul NMDA este responsabil de „durerea patologică”, acest receptor fiind activat în condițiile unei stimulări persistente și/sau de lungă durată (Mungiu OC, Jaba IM., 2002).

Neuronii care sunt expuși fenomenului de „întețire” sunt mai puțin sensibili la opioizi în comparație cu ceilalți neuroni (Mungiu OC, Jaba IM., 2002).

Fenomenul de „întețire”, mediat de receptorii NMDA și tachkyninici, poate fi blocat de un tratament anterior cu morfină și este asociat cu intrarea calciului prin canalele NMDA. El poate fi triggerul sensibilizării neuronale de durată. Creșterea nivelului de calciu intracelular induce activarea proteinkinazei C și fosforilării canalelor NMDA, cât și producerea substanțelor *fos* și *jun* de către gene, care la rândul lor provoacă creșterea sensibilității glutamatului.

Anestezia locală, antagoniștii NMDA și non-NMDA și gangliozidele (care previn sau reduc activarea proteinkinazelor C) pot întrerupe această cascadă. Oxidul nitric (NO) este produs ca răspuns la activarea receptorilor NMDA și contribuie la activarea *fos* în neuronii complexului trigemino-cervical (Silberstein, 2002).

Așadar, fenomenul de „întețire”, care depinde de activarea receptorilor NMDA, este unul din inițiatorii importanți ai procesului de hipersensibilizare centrală. Hipersensibilizarea centrală reprezintă un mecanism fiziopatologic fundamental al durerii cronice, o susceptibilitate crescută la durere. Se manifestă printr-o creștere a activității spontane, o hiperexcitabilitate, o creștere a capacității de recepție a neuronilor centrali cu profil funcțional multiplu (Mungiu OC, Jaba IM. Repere fiziologice, 2002). Fenomenul de hipersensibilizare centrală stă la baza cronicizării cefaleei.

Concluzii

- Migrena este o patologie a SNC caracterizată prin hiperexcitabilitate neuronală și activare a sistemului trigemino-vascular, care provoacă o vazodilatare și o inflamație neurogenă, non-infecțioasă a vaselor meningeale
- Migrena reprezintă o cascadă complexă succesivă de evenimente neuro-vasculare și biochimice
- Pacienții migrenoși au un prag scăzut de excitare a cortexului occipital în comparație cu subiecții martori
- Hiperexcitabilitatea corticală la pacienții cu migrenă este potențial datorată :
 - hiperactivității neurotransmisiei excitatorii (glutamat, Na⁺, Ca⁺⁺)
 - hipoactivității neurotransmisiei inhibitorii (GABA)
- Imaginile prin tomografie cu emisie de pozitroni au demonstrat o activare a trunchiului cerebral în timpul crizelor de migrenă
 - nucleii raphe dorsal și locus coeruleus din trunchiul cerebral pot fi considerați pacemakers potențiali ai crizei de migrenă
 - nucleii aminergici ai trunchiului cerebral pot modifica procesul algic trigeminal
 - trunchiul cerebral : generator sau modulator
- Simptomele neurologice ale aurei migrenoase pot fi cauzate de depresiunea neuronală corticală răspândită, cu debutul în cortexul occipital
- Triptanii și ergotamina acționează prin activarea receptorilor serotoninergici specifici, care provoacă o constricție selectivă a vaselor meningeale, împiedicând astfel dezvoltarea inflamației neurogene
- Migrena este o maladie evolutivă
- La baza cronicizării migrenei stă fenomenul de hipersensibilizare centrală. Fenomenul de „întețire” (wind-up), care depinde de activarea receptorilor glutamatului de tip NMDA (N-metil-D-aspartat), este unul din inițiatorii importanți ai procesului de hipersensibilizare centrală.

Așadar, studiile efectuate în cursul ultimelor decenii au permis de a înțelege mai bine fiziopatologia complexă a migrenei, dar ea, totuși, nu este nici pe departe elucidată.

MANIFESTĂRILE CLINICE ALE MIGRENEI

Noțiuni generale, clasificarea, fazele atacului migrenos

Migrena este o cefalee primară episodică, caracterizată prin diferite combinații de tulburări neurologice, gastro-intestinale și vegetative.

În ediția a doua a Clasificării Internaționale a Tulburărilor Cefalalgice (CITC, 2004) migrena se definește ca o cefalee recidivantă, care se manifestă prin atacuri cu durata de 4-72 de ore. Caracteristicile tipice ale durerii de cap sunt: localizare unilaterală, caracter pulsatil, intensitate moderată sau severă, agravare în timpul activității fizice de rutină și asociere cu greață și/sau vomă, fotofobie și fonofobie.

OMS a plasat migrena pe locul 19 printre afecțiunile care cauzează dizabilitate (Ediția a doua a Clasificării Internaționale a Tulburărilor Cefalalgice - CITC, 2004).

Diagnosticul migrenei se bazează pe acuzele pacientului și pe informația retrospectivă despre evoluția cefaleei și simptomelor ei asociate. Examenul obiectiv somatic și neurologic, la fel ca și datele de laborator, de regulă, sunt normale și servesc pentru a exclude alte cauze cerebrale sau somatice de cefalee (vezi capitolul 2 și 4). Criteriile sistematizate de diagnostic ale migrenei și al altor cefalalgii au fost publicate pentru prima dată în 1988 de către Societatea Internațională de Cefalee, iar în 2004 a fost editată a doua clasificare precum și criteriile de diagnostic revăzute și completate. Clasificarea prezintă un ghid de diagnostic elaborat pentru practica medicală. Sistemul IHS recunoaște două forme majore de migrenă: *migrena fără aură* (numită și migrena comună) și *migrena cu aură* (migrena clasică). Noul sistem de clasificare asigură criteriile de diagnostic pentru șase subtipuri de migrenă.

Migrena

Migrena fără aură

Migrena cu aură

Aură tipică cu cefalee migrenoasă

Aură tipică cu cefalee de tip nemigrenos

Aură tipică fără cefalee

Migrena hemiplegică familială

- Migrena hemiplegică sporadică
- Migrenă de tip bazilar
- Sindroame periodice ale copilăriei de obicei precursori ale migrenei
 - Voma ciclică
 - Migrena abdominală
 - Vertijul paroxistic benign al copilăriei
- Migrena retiniană
- Complicațiile migrenei
 - Migrena cronică
 - Statusul migrenos
 - Aura persistentă fără ictus
 - Ictusul migrenos
 - Criză comițială declanșată de migrenă
- Migrena probabilă
 - Migrena probabilă fără aură
 - Migrena probabilă cu aură
 - Migrena cronică probabilă

Atacul migrenos și fazele lui

Manifestările migrenei au fost descrise încă în antichitate. Atacul migrenos poate fi divizat în 4 faze: faza premonitorie, care are loc cu câteva ore sau zile înainte de debutul cefaleei; faza cu aură, care, de regulă, este urmată de cefalee. Această fază se întâlnește la 15-20% din pacienții cu migrenă; faza cefaleei propriu-zise; faza de rezoluție a cefaleei.

Deși majoritatea pacienților suportă câteva faze, nu toate sunt necesare pentru stabilirea diagnosticului de migrenă.

Fenomenele premonitorii (prodromul)

La 20% - 60% din pacienții cu migrenă se întâlnesc anumite fenomene, ce preced cu câteva ore sau cu 1-2 zile cefaleea propriu-zisă. Aceste fenomene includ modificări psihologice, comportamentale, neurologice și vegetative. Unii pacienți au o senzație certă că atacul de migrenă va avea loc în curând, dar de multe ori nu sunt în stare să explice ceea ce simt. Fenomenele premonitorii sunt destul de variabile printre pacienți, însă la unul și același pacient ele adesea sunt stabile. Fenomene ca: depresia, disfuncția cognitivă, accesele de foame și de sete, uneori pot fi cu greu recunoscute ca o parte componentă a ansam-

blului migrenos, în special când o anamneză detaliată a lor nu a fost culeasă în contextul legăturii acesteia cu cefaleea. Completarea unei agende de către pacient, în aceste situații, face ca relația dintre fenomenele prodromale și episoadele migrenoase să devină evidente și bine conștientizate de pacient (tabelul 1). Studii speciale (Giffin et al.; citat de Silberstein et al., 2002) au demonstrat că pacienții cu migrenă, care au relatat prezența simptomelor premonitorii, pot prezice atacul în 70% din cazuri. Cele mai frecvente simptome premonitorii sunt: senzația de oboseală, plictiseală (72%), dificultățile de concentrare (51%) și contractura mușchilor gâtului (50%). Faptul că la o parte din pacienți apar fenomene premonitorii, creează anumite oportunități de a începe un tratament anticipator, ce poate preveni atacul migrenos, mai ales în cazurile când fenomenele de prodrom indică un episod inevitabil de migrenă (Luciani et al., 2000).

Tabelul 1. Simptome premonitorii
(după Silberstein et al., 2002)

Starea psihică	Fenomene neurologice	Fenomene generale
Depresie	Fotofobie	Redoarea cefei
Hiperactivitate	Dificultăți de concentrare	Foame
Euforie	Fonofobie	Senzație de frig
Excitare verbală	Disfazie	Anorexie
Iritabilitate	Hipersomnie	Lentoare
Somnolență	Căscat frecvent	Diaree sau constipații
Agitație psiho-motorie		Sete
		Urinare frecventă
		Retenția lichidelor

Aura

Aura migrenoasă (a nu se confunda cu simptomele prodromului) este un simptom neurologic de focar, care se întâlnește la circa 20% din pacienții cu migrenă. Ea constituie semnul distinctiv al migrenei cu aură, numită anterior migrenă clasică. Mai detaliat acest fenomen va fi prezentat la capitolul respectiv.

Faza cefaleei propriu-zise

Faza cefaleei propriu-zise constituie episodul sau atacul migrenos, care are o evoluție totalmente regresivă. Mai frecvent cefaleea migrenosă este unilaterală, localizată în regiunea capului sau a gâtului. În cazurile tipice are caracter pulsatil, este moderată sau severă, se asociază cu greață și/sau vomă și se agreavează în timpul unui efort fizic. Nu toate aceste caracteristici sunt necesare pentru stabilirea diagnosticului de migrenă (vezi criteriile de diagnostic). În 40% din cazuri durerea poate fi bilaterală la debut ori inițial e unilaterală, cu generalizare ulterioară (Selby, Lance, 1960). Cefaleea migrenoasă poate apărea în orice timp al zilei sau al nopții, dar cel mai frecvent survine între orele 5 și 12. Debutul niciodată nu este brutal, durerea se instalează, de regulă, lent, progresiv, (cu excepția când îl trezește pe pacient din somn). Durerea atinge punctul culminant în 2-4 ore, rămâne stabilă ore în șir, deseori dispare în timpul somnului sau descrește lent. Durata medie a unui atac de migrenă netratat este de 24 de ore, cu limitele între 4-72 de ore (netratată sau tratată fără succes) la adulți și 1-48 ore la copii.

Intensitatea medie a durerii este de 7-8 conform scării 0-10 (unde 0 nu este durere, iar 10 - durerea maximă conforma precierii pacientului) (Stewart et al., 1994). Durerea are caracter pulsatil în 85% din cazuri, deși acest caracter al ei este descris și în alte tipuri de cefalee (Stewart et al., 1994). Durerea se agravează la efectuarea unui efort fizic, precum ridicarea greutăților, urcatul scărilor sau la simple mișcări ale capului.

În majoritatea cazurilor, migrena este însoțită de un spectru larg de semne funcționale, cum ar fi anorexia sau foamea. Cel mai frecvent se întâlnește greața (90%) și voma (la 1/3 din pacienți) (Silberstein, 1995), care uneori sunt greșit considerate „crize de ficat” sau alte tulburări gastro-intestinale cu adresări frecvente la gastro-enterologi.

Adesea fenomenele de greață și mai ales de vomă din timpul cefaleelor sunt cronat luate drept „puncte de reper” pentru stabilirea unui diagnostic (evident greșit) de „*hipertensiune intracraniană*”, iar debutul frecvent al cefaleei migrenoase în zona cervico-occipitală sau pur și simplu prezența durerii de cap în timpul accesului de migrenă în zonele occipitală și cervicală sugerează diagnosticul greșit de „*osteochondroză cervicală*” sau „*spondiloză cervicală*”.

Pacienții au o sensibilitate sporită la lumină (fotofobie), la sunete (fonofobie) și la mirosuri (osmofobie). Alte simptome asociate cefaleei,

pot fi: încheșoșarea vederii, congestie nazală ("nas înfundat"), anorexie, foame, tenesme, diaree, crampe abdominale, poliurie (urmată ulterior de oligurie, după atac), paloare (mai rar hiperemia feței), senzație de căldură sau de frig, transpirație. Se mai pot întâlni edeme locale ale feței, pielii capului sau sub ochi, sensibilitatea și durerea la palparea mușchilor pericranieni, proeminența neobișnuită a arterelor sau a venelor în zona tâmplei, contractura și sensibilitatea mușchilor gâtului. Desul de des se întâlnesc tulburări de concentrare și de memorie, depresie, fatigabilitate, anxietate, irascibilitate. Deseori pacientul este deranjat de vertij, ce poate fi istovitor. Membrele pot fi reci și umede. La o serie de bolnavi cefaleea se asociază cu tulburări paroxistice ușoare sau medii de tipul crizelor vegetative (atacuri de panică), bufee de căldură, stări presincopale sau chiar sincope.

Comportamentul pacientului în timpul atacului de migrenă. În majoritatea cazurilor patternul de comportament al pacientului este destul de sugestiv și poate ajuta la stabilirea unui diagnostic corect. Astfel, după administrarea medicamentelor antalgice, pentru a stopa durerea, pacienții preferă să se retragă într-o cameră întunecoasă și calmă, deconectând aparatele de radio și televizorul. Ei încearcă să adoarmă, deoarece somnul poate duce la dispariția cefaleei. Excepție de la această formă de comportament pot face migrenozii, care mai au și un atac de panică ce îi agită, aceștia simt nevoia de aer proaspăt (deschid geamul, ies afară sau la balcon) în cazurile când sindromul de hiperventilație este pronunțat.

Faza de rezoluție (Postdromul)

După un atac sever pacientul se simte obosit, epuizat, iritat, poate avea tulburări de concentrare, sensibilitate a scalpului și modificări de dispoziție, adesea slăbiciuni și dureri musculare, anorexie sau invers - o foame pronunțată. Unii pacienți au o senzație de revigorare și euforie după atac, pe când alții - suferă de depresie și indispoziție.

Migrena fără aură

Descriere: Cefalee recidivantă ce se manifestă prin atacuri cu durata de 4-72 de ore. Caracteristicile tipice ale durerii de cap sunt: localizare unilaterală, caracter pulsatil, intensitate moderată sau severă, este agravată de activitatea fizică de rutină și este asociată cu greață și/sau fotofobie și fonofobie.

Criterii de diagnostic:

- A. Cel puțin cinci atacuri ce corespund criteriilor B-D
- B. Atacurile de cefalee au o durată de 4-72 de ore (fără tratament sau după un tratament fără succes)
- C. Cefaleea are cel puțin două din următoarele caracteristici:
 - 1. localizare unilaterală
 - 2. caracter pulsatil
 - 3. intensitate moderată sau severă
 - 4. agravare de activitatea fizică de rutină (ex., mersul sau urcătul scârilor)
- D. În timpul durerii de cap apare cel puțin unul din aceste simptome:
 - 1. greață și/sau vomă
 - 2. fotofobie și fonofobie
- E. Nu este atribuită altor afecțiuni

În nota explicativă a noilor criterii expuse mai sus se menționează următoarele: "Istoricul bolii, examenul clinic și neurologic nu sugerează nici una din afecțiunile enumerate în grupele 5-12, sau istoricul și /sau examenul fizic și / sau neurologic sugerează aceste afecțiuni, dar ele sunt excluse prin investigații adecvate sau aceste afecțiuni sunt prezente, dar atacurile de migrenă nu apar pentru prima dată în relație temporală strânsă cu aceste afecțiuni."

Deci, în conformitate cu noile criterii de diagnostic prezentate mai sus pentru stabilirea diagnosticului de migrenă fără aură sunt necesare cel puțin cinci atacuri, cu durata de 4-72 de ore, cu cel puțin două din cele patru caracteristici ale durerii și una din două trăsături asociate. Cele patru caracteristici ale durerii includ: localizare unilaterală, caracter pulsatil, intensitate moderată sau severă și agravarea durerii de ac-

tivitatea fizică de rutină. Atacurile trebuie să aibă cel puțin unul din următoarele semne asociate: greață și/sau vomă, fotofobie și fonofobie.

Persistența migrenei mai mult de trei zile, conform primei versiuni a clasificării din 1988 presupunea prezența statusului migrenos în cazurile cefaleelor severe sau prezența cefaleei tensionale. Experiența clinică a demonstrat și noua clasificare (2004) a acceptat faptul că în aceste cazuri este vorba mai des de o *migrenă cronică* și mai rar de un veritabil status migrenos, care are la rândul său trăsături distincte.

Adesea atacul migrenos are loc dimineața, trezind pacientul din somn, cu toate că durerea poate apărea în orice perioadă a zilei sau a nopții.

Frecvența poate varia considerabil, de la un atac pe parcursul vieții până la câteva pe săptămână. Pacienții cu migrenă episodică au în medie 1-2 atacuri pe lună (Stewart et al., 1992; Silberstein, 1995), iar la o bună parte frecvența poate crește până la 1-2 pe săptămână. Dacă cefaleele migrenoase apar 15 sau mai multe zile pe lună, iar investigațiile adecvate exclud o maladie organică (tumoare, ictus cerebral, sinusite, glaucom etc.), atunci cefalalgia corespunde criteriilor de migrenă cronică. Deci, excluderea cefaleei secundare are loc prin două modalități, utilizând criteriile de includere (combinarea specifică a diferitor simptome) și criteriile de excludere a diferitor maladii, care pot cauza cefaleea prezentă.

Migrena cu aură și variantele ei

Migrena cu aură (migrena clasică)

Definiția aurei conform noii clasificări este următoarea : « Aura este un complex de simptome neurologice, ce apar înainte sau la debutul atacului de cefalee migrenoasă. Majoritatea pacienților cu migrenă suferă în mod exclusiv de atacuri fără aură. O mare parte din pacienții, care au frecvente atacuri cu aură, suferă și de atacuri fără aură » .

În noua clasificare migrena cu aură este divizată după cum urmează:

Migrena cu aură

Aura tipică cu cefalee migrenoasă

Aura tipică cu cefalee de tip nemigrenos

Aura tipică fără cefalee

Migrena hemipleagică familială

Migrena hemiplegică sporadică Migrenă de tip bazilar

Cefaleea propriu-zisă ce face parte din migrenă cu aură este identică cu cefaleea migrenei fără aură. Majoritatea pacienților suferinzi de migrenă cu aură au de asemenea și atacuri de migrenă fără aură. **Aura tipică** (conform noii clasificări IHS, 2004) constă cel mai frecvent din **simptome vizuale**. Independent de fenomenele aurei vizuale se mai întâlnesc **simptome senzoriale și / sau tulburări ale vorbirii**. Aura, în general, durează în medie 20-30 minute și se dezvoltă lent, manifestându-se prin simptome pozitive (de ex., scintilații, furnicături) și simptome negative (de ex., scotomul, amorțeli și pierderea sensibilității). Aura tipică a migrenei poate avea loc în asociere cu alte tipuri de cefalee, cum ar fi cefaleea cluster. În principiu, orice simptom sau semn de disfuncție cerebrală poate caracteriza aura, dar în clinică aura cea mai frecvent utilizată este cea vizuală (vezi tabelul 2).

Aura migrenoasă este un simptom neurologic de focar complex (fenomen pozitiv sau negativ), care precedă, însoțește sau survine (mai rar) după atacul migrenos. Majoritatea simptomelor aurei se dezvoltă timp de 5-20 minute și, de obicei, durează mai puțin de 60 min. (Clasificarea IHS, 1988). Aura se caracterizează prin fenomene vizuale, senzitive sau tulburări ale limbajului, dar mai pot fi și alte dereglări precum cele motorii, de asemenea dereglări trunchiare.

Cefaleea, de regulă, apare în 60 min. după încheierea aurei sau poate întârzia cu câteva ore. În unele cazuri, cefaleea migrenoasă poate chiar lipsi (Jensen et al., 1986; Blau, 1992). În studiul prospectiv, efectuat de Jensen et al. (1986), cefaleea a urmat aura doar în 80% din cazuri. La supravegherea timp de 6-15 luni, a unui grup de 64 pacienți cu migrenă cu aură, s-a constatat că la 29,1% din ei se întâlnea adesea doar aura, care nu era urmată de cefalee (Cologno et al., 2000). Majoritatea pacienților nu se simt bine în intervalul dintre sfârșitul aurei și începutul cefaleei. Pot avea senzații de frică, acuze somatice, tulburări de dispoziție, dereglări de vorbire și gândire sau o apatie (indiferență) în comunicarea cu alte persoane. Cefaleea poate începe înainte sau simultan cu aura, sau aura poate să apră izolat. Pacienții pot avea mai multe tipuri de aură, cu trecere de la un simptom la altul. Majoritatea pacienților cu aură senzitivă, de regulă, suferă și de cea vizuală (Olesen, 1978).

Aura poate surveni repetat, de exemplu, de câteva ori în decurs de o oră pentru o perioadă de câteva luni. Această situație a fost numită cu termenul de "status de aură migrenoasă" (Silberstein, Young, 1995).

Noua clasificare a modificat o parte din viziunile clasificării din 1988 și a finalizat, în mare măsură, controversesele publicațiilor ultimilor ani pe această temă. Versiunea noii clasificări e prezentată în continuare.

Criterii de diagnostic ale migrenei cu aură:

Termenii utilizați anterior: migrena clasică, oftalmică, hemiparestatică, hemiplegică sau migrena afazică, migrena acompaniată, migrena complicată.

Descriere: Afecțiune recurentă manifestată prin atacuri de simptome neurologice de focar reversibile cu dezvoltare graduală în 5-20 minute, cu durata mai mică de 60 minute. Cefaleea cu trăsăturile migrenei fără aură, de obicei, urmează după simptomele aurei. Mai rar, cefaleea poate fi lipsită de caracteristicile migrenei sau chiar poate fi absentă.

A. Cel puțin două atacuri ce corespund criteriului B

B. Aura migrenoasă corespunde criteriilor B și C pentru una din subformele 1.2.1 - 1.2.6

C. Nu este atribuită altor maladii

Anamneza și examenul fizic și neurologic nu sugerează nici una din maladiile specificate în grupurile 5-12, ori anamneza și / sau examenul fizic și / ori neurologic sugerează această patologie, dar ea este exclusă prin investigații adecvate, sau această patologie este prezentă, dar primul atac nu se dezvoltă în relație temporală strânsă cu patologia respectivă.

Aura migrenoasă este un complex de simptome neurologice, ce traduce o disfuncție cerebrală și apar înainte sau la debutul atacului de migrenă. Doar 20% din numărul pacienților cu migrenă suferă de atacuri cu aură, restul 80% nu au aură. Mulți pacienți, care au frecvente atacuri cu aură, suferă și de atacuri fără aură. *A nu se confunda simptomele premonitorii sau prodromul*, care apar de la câteva ore până la 1-2 zile anterior unui atac migrenos (cu aură sau fără aură) cu fenomenul aurei. (vezi mai sus compartimentul «prodromul»).

Aura migrenoasă mai frecvent se întâlnește la pacienții cu migrenă, dar aceasta nu e o regulă absolută. Aura migrenoasă a mai fost descrisă

în asociere cu alte cefalee bine definite, inclusiv cu cefaleea cluster. Combinarea aurei migrenoase cu diverse forme non-migrenoase de cefalee nu este deocamdată suficient studiată.

Cercetări recente (Russel et al., 2002), efectuate pe un lot impunător de gemeni, au sugerat ideea că migrena cu aură este, din punct de vedere genetic, o entitate aparte și probabilitatea evidențierii unei gene comune pentru migrena cu aură și cea fără aură este puțin probabilă.

Cercetările moderne au demonstrat că la o mare parte dintre pacienți cu aură vizuală apar ocazional și simptome senzitive în extremități. Și dimpotrivă, pacienții cu simptome în extremități adesea au și fenomene ale unei aure vizuale. O distincție între migrena cu aură vizuală și migrena hemiparestezică este în mare măsură convențională și nu este recunoscută în noua clasificare

Cu totul alta este situația pacienților cu simptome motorii. Simptomele motorii se întâlnesc la circa 18% din pacienți, mai frecvent fiind asociate cu simptome senzitive (Jensen et al. 1986). Cu toate acestea, parezele adevărate sunt rare și întotdeauna unilaterale (Manzoni et al., 1985). Se mai întâlnesc fenomene ca ataxia senzitivă, hiperkinezii, inclusiv coreea (Silberstein, Young, 1995). Spectrul acestor fenomene motorii va fi analizat mai jos în formele de migrenă hemiplegică.

Aura tipică cu cefalee migrenoasă

Descriere: Aura tipică constă din simptome vizuale și/sau simptome senzoriale și/sau de vorbire. Dezvoltarea graduală, durata nu mai mult de o oră, combinația de trăsături pozitive și negative și reversibilitatea completă caracterizează aura, care este asociată cu cefaleea ce corespunde criteriilor pentru migrena fără aură.

Criterii de diagnostic:

A. Cel puțin două atacuri ce corespund criteriilor B-D

B. Aura constă din cel puțin una din următoarele caracteristici, dar fără slăbiciune motorie:

1. simptome vizuale absolut reversibile, inclusiv fenomene pozitive (ex., sclipiri, pete și linii) și / sau fenomene negative (ex., pierderea vederii)
2. simptome senzitive absolut reversibile ce includ fenomene pozitive (ex., înțepături) și/ sau fenomene negative (ex., amorțală)

3. disfazie complet reversibilă
- C. Cel puțin două din următoarele:
1. Simptome vizuale omonime¹ și / sau simptome senzitive unilaterale
 2. Cel puțin un simptom al auri se dezvoltă treptat în ≥ 5 minute și /sau simptome diferite apar în succesiune ≥ 5 min
 3. Fiecare simptom durează ≥ 5 minute și ≤ 60 minute
- D. Cefaleea care corespunde criteriilor B-D pentru 1.1 Migrena fără aură începe în timpul auri sau după aură pe parcursul a 60 minute
- E. Nu este atribuită altor afecțiuni¹

¹ Poate avea loc pierderea suplimentară a vederii sau încetșoșarea vederii centrale.

² Anamneza, examenul fizic și neurologic nu sugerează nici una din maladiile clasate în grupurile 5-12, sau anamneza și/ori examenul fizic și/sau neurologic sugerează această patologie, dar ea este exclusă prin investigații adecvate sau această patologie este prezentă, dar primul atac nu se dezvoltă în relație temporală strânsă cu patologia respectivă.

Aura tipică cu cefalee de tip migrenos este cea mai răspândită formă de migrenă asociată cu aură. Diagnosticul este evident, de obicei, după examinarea cu grijă a anamnezei, deși există și afecțiuni rare, care o mimează, cum ar fi: disecția de carotidă, malformațiile arterio-venoase și convulsiile.

Aura vizuală este cea mai frecvent întâlnită, adesea prezentându-se ca spectru de fortificație, de ex., în formă de zigzag lângă punctul de fixare, care se poate extinde la dreapta sau la stânga, luând o formă convexă laterală, cu o margine unghiulară sclipitoare, lasând la dispariție grade variabile de scotom absolut sau relativ. În alte cazuri, poate apărea scotom fără fenomene pozitive; acesta este adeseori perceput ca fiind cu debut acut, dar de fapt se extinde în mod gradual. Scotoamele pot apărea repetat, chiar schimbându-și lateralitatea. De asemenea, pot să apară cicluri repetate de migrare a auri senzitive (Sacks, 1985). Tulburările vizuale elementare includ: scotoame, scânteieri simple (fosfene), pete, puncte sau forme geometrice, sfere sau filamente luminoase. Ele pot să

se deplaseze lent în câmpul vizual, iar imaginile pot să unduleze și să vibreze. Aceste tulburări vizuale minore se pot manifesta mai frecvent în timpul cefaleei decât înaintea ei (Selby, Lance, 1960).

Deoarece aura este un fenomen bilateral, se consideră că ea este legată cu cortexul occipital. Formele de aură mai complexe includ teichopsia (imagini complexe, așa-numitul spectru fortificat). Posibil să apară imagini de tipul “dinților de ferestru” sau scotoame centrale de tipul “geamului înghețat”, micropsii și metamorfopsii (sindromul “Alice în Țara minunilor”) etc.

Unele caracteristici ale aurei vizuale migrenoase sunt prezentate în tabelul 2 (Silberstein et al., 2002).

Tabelul 2. Caracteristicile aurei vizuale

<i>Fenomene pozitive, fenomene negative, combinarea lor</i>	Fiecare poate fi izolat; fenomenele pozitive adesea apar în primul rând și sunt urmate de fenomene negative
<i>Câmpul vizual</i>	Scotoamele deseori apar central și migrează spre periferie
<i>Forma</i>	Spectru fortificat sub formă de litera “C”, formă de fasole/bob
<i>Mișcarea</i>	Obiectele se pot roti, oscila sau „fierbe” (clocoti)
<i>Tremorul</i>	Frecvența a 10 cicluri/sec.; se poate schimba în cursul aurei
<i>Culoarea</i>	Gri, roșie, verde, aurie, galbenă, albastră, purpurie; adesea nu există o culoare specifică, cu excepția culorii albe strălucite
<i>Claritatea</i>	Poate fi cețoasă sau pufoasă / scămoasă
<i>Strălucirea</i>	Uneori foarte strălucită
<i>Expansiunea (extinderea)</i>	Construcții complexe pot fi atât în spectrul fortificat, cât și în scotoame
<i>Migrația</i>	Spectrul poate “avansa” de la zona centrală spre periferie, iar uneori invers

În unele cazuri apar distorsiuni vizuale și halucinații, care se întâlnesc mai des la copii și pot include fenomene ca micropsia, macropsia, metamorfopsia, vedere de tipul zoom (“zoom vision”) sau viziune mozaică

(fragmente de diverse imagini). Pot fi fenomene de apraxie și agnozie vizuală, tulburări de vorbire și limbaj, fenomene "déjà vu" sau "jamais vu", vise elaborate, coșmaruri, stări delirante (Silberstein, 1995).

Aura senzitivă, paresteziile, situate pe locul II după frecvența fenomenului aurei, de obicei încep cu mâna, migrează în sus spre braț, apoi implică fața, buzele și limba. Picioarul este mai rar implicat (Manzoni, et al., 1985). La fel ca aura vizuală (cu simptome pozitive urmate de cele negative), paresteziile pot fi urmate de amorțeli și în unele cazuri de pierderea simțului de poziție. În jumătate din cazuri paresteziile pot fi bilaterale. Aura senzitivă rar este izolată, de regulă ea urmează fenomenele aurei vizuale (Lipton, Stewart, 1993; Silberstein, Lipton, 1994; Silberstein et al., 2001; Selby, Lance, 1960; Manzoni et al., 1985).

Aura verbală, adică dereglările de vorbire, de obicei disfazice, sunt mai puțin frecvente și adesea sunt dificil de depstat. Mai frecvent, ele sunt discrete și se manifestă prin lipsa unui cuvânt, prin dificultăți de citire. Aura afazică a fost raportată la 17-20% din migrenosi (Jensen et al., 1986; Manzoni, et al., 1985).

Simptomele, de obicei, se instalează succesiv, începând cu cele vizuale, apoi urmează cele senzoriale și disfazia, dar sunt cunoscute cazuri când ordinea este inversă sau poate fi o altă consecutivitate. Deseori, pacienților le este greu să descrie simptomele, ei trebuie să fie instruiți privind înregistrarea timpului lor de apariție. După asemenea observații prospective, tabloul clinic devine mai clar. Printre erorile cele mai frecvente sunt raportarea incorectă a lateralizării cefaleei, a debutului brusc când este în realitate treptat, a dereglărilor monoculare de vedere, care sunt omonime, la fel ca și durata incorectă a aurei și interpretarea greșită a dereglărilor senzitive drept slăbiciune motorie. După o consultație inițială, folosirea unei agende pentru aură poate elucida diagnosticul.

S-au constatat anumite particularități ale patternului migrenos la pacienții cu aură spre deosebire de cei fără aură. Cefaleea este mai des însoțită de fotofobie, fiind mai frecvent unilaterală și relativ scurtă în cazul pacienților cu migrenă cu aură, iar cei fără aură mai frecvent simt greață (Kallela et al., 1999).

Aura tipică cu cefalee de tip nemigrenos

Descriere: Aura tipică constă din simptome vizuale și/sau senzoriale și/sau de vorbire. Dezvoltarea graduală, cu durată nu mai mult de o oră, reversibilitatea completă și asocierea fenomenelor pozitive și negative caracterizează aura, care este asociată cu cefaleea ce nu corespunde criteriilor pentru migrena fără aură.

Criterii de diagnostic:

- A. Cel puțin două atacuri ce corespund criteriilor B-D
- B. Aura include cel puțin una din următoarele caracteristici, dar fără slăbiciune motorie:
 - 1. simptome vizuale absolut reversibile, inclusiv fenomene pozitive (ex., scipiri, pete și linii) și / sau fenomene negative (ex., pierderea vederii)
 - 2. simptome senzitive absolut reversibile ce includ fenomene pozitive (ex., înțepături) și / sau fenomene negative (ex., amorțeală)
 - 3. disfazie complet reversibilă
- C. Cel puțin două din următoarele :
 - 1. Simptome vizuale omonime¹ și/sau simptome senzitive unilaterale
 - 2. Un simptom se dezvoltă treptat în ≥ 5 minute și / sau simptome diferite apar în succesiune ≥ 5 minute
 - 3. Fiecare simptom durează ≥ 5 minute și ≤ 60 minute
- D. Cefaleea care nu corespunde criteriilor B-D pentru 1.1 Migrena fără aură începe în timpul aurei sau după aură timp de 60 minute.
- E. Nu este atribuită altei maladii²

¹ E posibilă pierderea suplimentară a vederii sau încețoșarea vederii centrale.

² Anamneza, examenul fizic și neurologic nu sugerează nici una din maladiile clasate în grupurile 5-12, sau anamneza și/ori examenul fizic și/sau neurologic sugerează această patologie, însă ea este exclusă prin investigații adecvate sau această patologie este prezentă, dar primul atac nu se dezvoltă în relație temporală strânsă cu patologia respectivă.

În absența cefaleei care corespunde criteriilor pentru 1.1. *Migrena fără aură* diagnosticul exact al aurei și distincția ei de alte maladii se-

vere ce o pot mima(ex., atac ischemic tranzitor) devin mult mai importante.

Aura tipică fără cefalee

La unii pacienți cu migrenă aura tipică nu este însoțită întotdeauna de cefalee. Un număr mic de pacienți au exclusiv *aură tipică fără cefalee*. Pe măsură ce pacienții cu *aură tipică cu cefalee migrenoasă* înaintează în vârstă, cefaleea poate pierde caracteristicile migrenei sau poate dispărea complet, chiar dacă aura continuă. Unii indivizi, în special bărbații, suferă de *aură tipică fără cefalee* chiar de la debut.

În absența cefaleei, diagnosticul exact de aură condiționează adesea probleme de diagnostic în vederea distincției lor de eventuale atacuri ischemice tranzitorii, mai ales după vârsta de 40 de ani. O investigație amplă și o supraveghere de durată pot stabili diagnosticul cu un mare grad de certitudine. Cefaleele, care au loc în asociere cu simptomele auri, ajută la confirmarea diagnosticului. Aura fără cefalee se poate manifesta și la pacienții care au migrenă fără aură (Silberstein et al., 2001).

Odată cu înaintarea în vârstă, după cum s-a menționat mai sus, aura migrenoasă tot mai rar este urmată de cefalee. Fisher (1980) a descris detaliat aceste **acompaniamente migrenoase** care, fiind în esența lor fenomene neurologice tranzitorii, deseori neasociate cu cefaleea, creează adesea probleme de diagnostic la pacienții de vârstă avansată (tabelul 3).

Tabelul 3. Criterii majore pentru diagnosticul acompaniamentelor migrenoase la pacienții de vârstă înaintată

- Scintilații (sau alte fenomene vizuale, parestezii, afazii, disartrii și paralizii)
- Scintilații cu structură complexă. Nu se întâlnesc în maladiile cerebro-vasculare
- "Marș" al paresteziilor. Nu se întâlnesc în maladiile cerebro-vasculare
- Evoluția de la un tip de acompaniere la altul după o perioadă de timp
- Două sau mai multe atacuri similare contribuie la excluderea embolismului
- Cefaleea se întâlnește în 50% din atacurile auri

- Episoadele durează 15-20 minute
- Evoluție, de regulă, benignă
- Angiografia normală: exclude tromboza
- Tromboza cerebrală, embolismul și disecția, epilepsia, trombocitemia și trombocitopenia sunt excluse

Adaptat de Silberstein după Fisher (1980)

Fisher consideră că scotomul scintilant este un indice de diagnostic al migrenei, chiar dacă el apare izolat, în timp ce alte simptome neurologice (paresteziile, afazia, simptomele senzitive și motorii) cer o evaluare cu mult mai atentă (tabelul 3).

Fenomenele migrenoase vizuale, care se întâlnesc la populația generală cu o prevalență de 1,33% la femei și 1,1% la bărbați, de regulă, sunt benigne. Acompaniamentele migrenoase tranzitorii pot apărea pentru prima dată după vârsta de 45 de ani și pot fi ușor confundate cu AIT.

Noua clasificare a cefaleelor a propus următoarea definiție și următoarele criterii de diagnostic al aurei tipice fără cefalee:

Aură tipică constă din simptome vizuale și/sau senzoriale cu /și fără tulburări de vorbire. Dezvoltarea graduală, durata maxim o oră, un amestec de trăsături pozitive și negative și reversibilitatea completă caracterizează aura care nu este asociată cu cefalee.

Criterii de diagnostic:

- A. Cel puțin două atacuri care corespund criteriilor B-D
- B. Aura include cel puțin una din următoarele simptome, cu sau fără tulburări de vorbire, dar fără slăbiciune motorie:
 1. simptome vizuale absolut reversibile, inclusiv fenomene pozitive (ex., sclipiri, pete și linii) și / sau fenomene negative (ex., pierderea vederii)
 2. simptome senzitive absolut reversibile ce includ fenomene pozitive (ex., înțepături) și/ sau fenomene negative (ex. amorțeală)
- C. Cel puțin două din următoarele:
 1. simptome vizuale omonime¹ și/sau simptome senzoriale unilaterale
 2. cel puțin un simptom se dezvoltă treptat ≥ 5 minute și/sau diferite simptome apar în succesiune timp de ≥ 5 minute

3. Fiecare simptom durează ≥ 5 minute și ≤ 60 minute

D. Cefaleea nu apare în timpul aurei sau nu o succede în 60 minute.

E. Nu este atribuită altor maladii²

¹ Poate avea loc pierderea suplimentară a vederii sau încetșare a vederii centrale.

² Anamneza, examenul fizic și neurologic nu sugerează nici una din maladiile clasate în grupurile 5-12, sau anamneza și/ori examenul fizic și/sau neurologic sugerează această patologie, dar ea este exclusă prin investigații adecvate sau această patologie este prezentă, dar primul atac nu se dezvoltă în relație temporală strânsă cu patologia respectivă.

Migrena hemiplegică

Ambele clasificări, atât cea din 1988, cât și cea recentă (2004), divizează migrena hemiplegică în două forme: sporadică și familială, ambele având un debut tipic în copilărie și frecvent dispar în perioada adultă. Dacă anterior separarea acestor două forme nu părea justificată (Bradshaw, Parsons, 1965), actualmente specialiștii au condiționat separarea celor două forme prezentate în ultima clasificare.

Vârsta de debut a migrenei hemiplegice este, de obicei, mai precoce decât la migrena tipică. Atacurile sunt adesea provocate de o leziune cerebrală minoră. O trăsătură a migrenei hemiplegice, mai ales în copilărie, este modificarea de conștiență, de la confuzie până la comă.

Hemiplegia poate fi o parte componentă a aurei și poate dura mai puțin de 1 oră (*migrenă cu aură tipică*), sau posibil până la 24 de ore. Cefaleea poate precede hemipareza sau nu e exclus să fie chiar absentă. Debutul hemiparezei poate fi brusc, simulând ictusul. Prevalența migrenei hemiplegice variază, conform diferitor autori, de la 0,01% la populația generală (Tomsen et al., 2002 Const) la 4 - 30% la pacienții migrenozși (Selby, Lance, 1960). Diagnosticul diferențial include: ictusul cerebral, homocisteinuria, accese focale, sindromul MELAS.

Migrena hemiplegică familială

Migrena hemiplegică familială este o formă de migrenă cu aură, are o transmitere autosomal-dominantă, genetic heterogenă, cu penetrație variabilă. Aura se caracterizează prin slăbiciuni motorii reversibile de diferită intensitate. Tabloul clinic include atacuri de migrenă fără aură,

cu aură tipică și episoade severe de aură până la 24 de ore, febră, meningism și tulburări de conștiență de la confuzii până la comă profundă.

Migrena hemiplegică familială are un tip autosomal-dominant de transmitere ereditară, cu penetranță variabilă. În 60% din familiile afectate gena a fost localizată pe brațul scurt al cromozomului 19p13. Datele genetice noi au permis definirea mult mai exactă a migrenei hemiplegice familiale (MHF). Au fost identificate subtipuri genetice specifice MHF: în MHF1 mutația este în gena CACNA1A de pe cromozomul 19 și în MHF2- în gena ATP1A2 de pe cromozomul 1.

S-a demonstrat că MHF 1 se manifestă frecvent prin simptome tipice bazilare, suplimentar la simptomele de aură tipică și în mod virtual întotdeauna este prezentă cefaleea. În timpul atacurilor de MHF1 pot apărea *dereglări de conștiență până la comă, cu febră, pleocitoză în lichidul cefalo-rahidian*. Atacurile MHF 1 pot fi declanșate de traumatisme cranio-cerebrale minore. În circa 50% din familiile cu MHF 1 apare o ataxie cerebeloasă cronică progresivă, independent de atacurile de migrenă. Ataxia cerebeloasă poate avea loc înainte de primul atac migrenos hemiplegic și posibil să progreseze independent de frecvența și severitatea atacurilor.

Definiția și criteriile migrenei hemiplegice familiale, conform noii clasificări, sunt următoarele:

Criteriile de diagnostic ale migrenei hemiplegice familiale:

Descriere: Migrenă cu aură, inclusiv slăbiciune motorie, în familie unde cel puțin una din rudele de gradul I sau II are aură migrenosă, inclusiv slăbiciune motorie.

A. Cel puțin două atacuri ce corespund criteriilor B-C

B. Aura include slăbiciune motorie complet reversibilă și cel puțin unul din următoarele simptome :

1. simptome vizuale complet reversibile, inclusiv fenomene pozitive (ex. sclipiri, pete și linii) și / sau fenomene negative (ex. pierderea vederii)
2. simptome senzitive complet reversibile ce includ fenomene pozitive (ex. înțepături) și / sau fenomene negative (ex. amorțeală)
3. disfazie complet reversibilă

C. Cel puțin două din următoarele:

1. Cel puțin unul din simptomele aurei se dezvoltă gradual ≥ 5 minute și/sau simptome diferite apar în succesiune timp de ≥ 5 minute

2. Fiecare simptom al aurei durează de la 5 min. până la 24 de ore
 3. Cefalcea care corespunde criteriilor B-D pentru 1.1 Migrena fără aură începe în timpul aurei sau urmează după aură timp de 60 minute
- D. Cel puțin o rudă de gradul I sau II suferă de atacuri ce corespund criteriilor A- E
- E. Nu este atribuită altor maladii¹

¹ Anamneza, examenul fizic și neurologic nu sugerează nici una din maladiile clasate în grupurile 5-12, sau anamneza și/sau examenul fizic și/sau neurologic sugerează această patologie, dar ea este exclusă prin investigații adecvate, sau această patologie este prezentă, dar primul atac nu se dezvoltă în relație temporală strânsă cu patologia respectivă.

Migrena hemiplegică sporadică

Cercetările epidemiologice au arătat că prevalența și manifestările clinice ale migrenei hemiplegice sporadice, comparativ cu migrena hemiplegică familială sunt în mare măsură identice.

Evident, diagnosticul cazurilor sporadice este cu mult mai dificil și necesită investigații neuroimagistice și o serie de alte teste (lichidul cefalorahidian, dopplerografia etc.), pentru a exclude alte cauze neurologice.

Criteriile clinice ale migrenei hemiplegice sporadice:

Migrenă cu aură, inclusiv slăbiciune motorie, dar fără ca cineva din rudele de gradul I sau II să aibă aură, inclusiv slăbiciune motorie.

A. Cel puțin două atacuri ce corespund criteriilor B –C

B. Aura include slăbiciune motorie complet reversibilă și cel puțin unul din următoarele simptome :

1. simptome vizuale complet reversibile, inclusiv fenomene pozitive (ex., sclipiri, pete și linii) și / sau fenomene negative (ex., pierderea vederii)
2. simptome senzitive complet reversibile, ce includ fenomene pozitive (ex., înțepături) și / sau fenomene negative (ex., amorțeală)
3. disfazic complet reversibilă

C. Cel puțin două din următoarele:

1. Cel puțin unul din simptomele aurei se dezvoltă gradual ≥ 5 minute și/sau simptome diferite apar în succesiune timp de ≥ 5 minute

2. Fiecare simptom al aurei durează ≥ 5 minute până la 24 de ore
 3. Cefaleea care corespunde criteriilor B-D pentru 1.1 *Migrena fără aură* începe în timpul aurei sau urmează după aură pe parcursul a 60 minute
- D. Nici o rudă de gradul I sau II nu suferă de atacuri ce corespund criteriilor A-E
- E. Nu este atribuită altor maladii¹
1. Anamneza, examenul fizic și neurologic nu sugerează nici una din maladiile clasate în grupurile 5-12, ori anamneza și/sau examenul fizic și/sau neurologic sugerează această patologie, dar ea este exclusă prin investigații adecvate, sau această patologie este prezentă, dar primul atac nu se dezvoltă în relație temporală strânsă cu patologia respectivă.

Studiile epidemiologice au demonstrat apariția cazurilor sporadice cu aproximativ aceeași prevalență ca și în cazurile familiale. Atacurile au aceleași caracteristici clinice ca la migrena hemiplegică familială.

Cazurile sporadice necesită investigații neuroimagingistice și un șir de alte teste pentru a exclude alte cauze. O puncție lombară este de asemenea necesară pentru a exclude o pseudomigrenă cu simptome neurologice temporare și pleocitoză limfocitară. Această stare este mai frecvent întâlnită la bărbați, descori fiind asociată cu hemipareză tranzitorie și afazie.

Migrena de tip bazilar

În 1961, Bickerstaff a descris 34 de pacienți, majoritatea fiind adolescente care sufereau de migrenă cu simptome de prodrom, ce indicau o disfuncție a trunchiului cerebral, a cerebelului și a cortexului occipital – regiuni alimentate de artera bazilară sau ramurile ei. El a emis ideea unei entități noi, care deosebește acești pacienți de alții cu migrenă și a numit-o "Migrena Arterei Bazilare" (MAB).

Inițial s-au utilizat termenii de migrenă a arterei bazilare sau migrenă bazilară, dar, deoarece implicarea teritoriului arterei bazilare nu este sigură (ex. poate fi biemisferică), se dă preferință noțiunii de migrenă de tip bazilar. Migrenă de tip bazilar a fost numită migrenă bazilară (clasificarea IHS, 1988) sau *migrena Bickerstaff* (Bickerstaff, 1961). Termenul de migrenă bazilară induce în eroare, presupunând implicarea unui mecanism vascular, în timp ce fenomenul se consideră a fi de natură neurogenă, și nu vasculară.

Migrena de tip bazilar afectează atât vârstnicii, cât și copiii, fiind totuși mai răspândită la adulții tineri de ambele sexe, cu o predominanță feminină caracteristică migrenei în general. Aura, de regulă, durează mai puțin de o oră, de obicei este urmată de cefalee și este mai mult decât o migrenă ca atare, cu simptomele aurei de nivel troncular. Mulți pacienți cu atacuri de tip bazilar au atacuri cu aură tipică. În migrena de tip bazilar aura hemianopsică tipică poate implica ambele câmpuri de vedere, provocând o pierdere temporară a vederii. Această aură vizuală, de regulă, este urmată de ataxie, vertij, tinitus, diplopie, greață și vomă, nistagmus, disartrie, parestezii bilaterale sau modificarea nivelului de conștiență. Mai multe din simptomele enumerate mai sus (criteriul B al clasificării) pot fi greșit interpretate, deoarece pot să fie condiționate de anxietate și mai ales de hiperventilație.

De menționat că accesele de migrenă bazilară pot prezenta un tablou clinic complex și confuz. Pacienții cu *migrenă hemiplegică familială* au simptome de tip bazilar în 60 % de cazuri. Unii autori (Haan J, 1995) consideră că migrena de tip bazilar și migrena hemiplegică au mecanisme fiziopatologice comune, care constau în tulburări (genetic determinate) ale fluxului sangvin în artera bazilară. Cercetările genetice recente (D'Onofrio et al., 2004), ce au constatat mutațiile genei 1q23 - *ATP1A2*, par să confirme acest punct de vedere.

Criteriile de diagnostic ale migrenei de tip bazilar:

Descriere: Migrenă cu aură, unde simptomele au origine clară în trunchiul cerebral și/sau apar prin afectarea simultană a ambelor emisfere, dar fără slăbiciune motorie.

A. Cel puțin două atacuri ce corespund criteriilor B-D

B. Aura constă din cel puțin două din următoarele simptome complet reversibile, dar fără slăbiciune motorie:

1. disartrie
2. vertij
3. tinitus
4. hipoacuzie
5. diplopie
6. ataxie
7. reducere a nivelului de conștiență
8. simptome vizuale bilaterale simultane în ambele câmpuri nazale și temporale ale ambilor ochi

9. paretezii bilaterale simultane

C. Cel puțin unul din următoarele simptome:

1. un simptom al aurei se dezvoltă gradual în 5 minute și/sau diferite simptome ale aurei se dezvoltă succesiv în 5 minute

2. fiecare simptom al aurei durează între 5 min și 60 de minute

D. Cefaleea care corespunde criteriilor B-D pentru 1.1 Migrena fără aură începe în timpul aurei sau urmează după aură timp de 60 minute

E. Nu este atribuită altor maladii¹

1. Anamneza, examenul fizic și neurologic nu sugerează nici una din maladiile clasate în grupurile 5-12, ori anamnestical și/sau examenul fizic și/sau neurologic sugerează această patologie, dar ea este exclusă prin investigații adecvate sau această patologie este prezentă, dar primul atac nu se dezvoltă în relație temporală strânsă cu patologia respectivă.

MIGRENA RETINIANĂ

Migrena retiniană este o formă aparte și foarte rară de migrenă (grupul 1.4 al noii clasificări, a nu se confunda cu migrena cu aură). Se caracterizează prin atacuri repetate de cefalee precedată sau e însoțită de tulburări vizuale, de pierderea unilaterală a vederii. Dereglările vizuale durează mai puțin de o oră. Cel mai frecvent cefaleea apare după tulburările vizuale, dar poate evolua concomitent. Unii pacienți cu acuze la dereglări vizuale monoculare au, de fapt, o hemianopsie laterală omonimă, care ar putea fi ușor observată, dacă pacienții ar închide consecutiv un ochi, apoi celălalt. S-au semnalat și câteva cazuri fără cefalee, dar natura lor migrenoasă nu poate fi confirmată. Trebuie excluse alte cauze de cecitate monoculară tranzitorie (*amaurosis fugax*), cum ar fi neuropatia optică sau disecția de carotidă. Se mai cere de exclus ischemia cerebrală, precum și alte maladii organice. Cele mai frecvente metode suplimentare de diagnostic sunt CT, IRM și dopplerografia ultrasonoră carotidiană.

Criteriile migrenei retinale sunt următoarele:

Descriere: Atacuri repetate de fenomene vizuale monoculare, inclusiv scintilații, scotoame sau cecitate asociate cu cefalee migrenoasă.

A. Cel puțin două atacuri ce corespund criteriilor B-C

B. Fenomene pozitive vizuale, monoculare, complet reversibile, pozitive și/sau negative (scintilații, scotoame ori cecitate), confirmate prin exa-

- minarea în timpul atacului sau (după instructajul respectiv) de desena-
rea de către pacient a defectului de câmp monocular în timpul atacului
- C. Cefaleea care corespunde criteriilor B-D pentru I.1 Migrena fără
aură începe în timpul simptomelor vizuale sau urmează după acestea
pe parcursul a 60 minute
 - D. Rezultate normale ale examinării oftalmologice în perioadele dintre
atacuri
 - E. Nu este atribuită altor maladii¹

¹ Investigațiile adecvate exclud alte cauze de cecitate monoculară
tranzitorie.

Unii pacienți cu acuze de dereglări vizuale monoculare au de fapt
hemianopsie. S-au semnalat câteva cazuri fără cefalee, dar natura lor
migrenoasă deocamdată nu poate fi demonstrată. Alte cauze de cecitate
monoculară tranzitorie (amaurosis fugax), cum ar fi neuropatia optică
sau disecția de carotidă, trebuie să fie excluse.

MIGRENA ȘI FACTORUL ENDOCRIN LA FEMEI

Există o legătură bine argumentată științific dintre migrenă și hor-
monii sexuali feminini, estrogen și progesteron (Selby, Lance, 1960;
Epstein et al., 1975; Goldstein, Chen, 1982; Raskin, 1988; Silberstein,
Merriam, 1991). În articolul de sinteză „Fiziologia ciclului menstrual”,
publicat în 2000, în revista “Cephalalgia”, Silberstein și Merriam fac o
analiză amplă a acestei probleme atât de importantă pentru experiența
clinică. Se știe (Waters, O'Connor, 1971, Goldstein, Chen, 1982), că în
perioada prepubertară la copii, atât băieții, cât și fetițele suferă în ace-
eași măsură de migrenă, atingând prevalența de 4%. Deosebirea devine
evidentă la adulți, rata femeilor fiind de două-trei ori mai mare (18% la
sexul feminin și 6% la cel masculin). Migrena debutează, cel mai frec-
vent, în a doua decadă cu vârful frecvenței (incidenței) în adolescență
(Selby, Lance, 1960; Epstein et al., 1975). La 33% din femeile suferin-
de de migrenă legată cu menstruația, debutul migrenei a avut loc anume
în perioada de menarhe (Epstein et al., 1975).

Pubertatea

Migrena, la circa 20% din femeile cu migrenă începe în perioada pu-
bertății și probabilitatea migrenei la aceste femei de a fi hormonal-sen-
sibile este mare. 60% din femeile la care migrena a debutat în perioada

pubertății au ulterior crize de migrenă în perioada perimenstruală, spre deosebire de 20% din femei, la care migrena nu a debutat la pubertate (Russel et.,1996).

Migrena și menstruația

Migrena menstruală

Legătura dintre menstruație și atacurile migrenoase este bine cunoscută. Aproximativ 60% din femeile ce suferă de migrenă relatează că cefaleea lor este asociată cu ciclul menstrual (Silberstein, Merriam, 1991; MacGregor, 1996; Kornstein, Parker, 1996).

Migrena poate avea loc înainte, în timpul și după menstruație sau în timpul ovulației (Silberstein, Merriam, 1997). Când migrena are loc înainte de menstruație, ea poate fi asociată cu diverse fenomene caracteristice sindromului premenstrual(vezi tabelul 46). De la 7 până la 14% din femeile cu migrenă afirmă că migrena apare exclusiv în perioada premenstruală (Kornstein, Parker, 1996).

Tabelul 4. Sindromul premenstrual

Depresie	Dureri în spate
Anxietate	Sensibilitatea sporită a sânilor
Crize de plâns	Edeme
Dificulități în gândire	Greață
Letargie	

Prevalența migrenei menstruale depinde de definiția utilizată și de populația studiată. La 26-60% dintre pacienții din clinicele de cefalee (Johannes, 1989). Russell et al., (1991) perioada menstruală este considerată ca un factor declanșator anume al migrenei fără aură, dar nu al celei cu aură, de aceea accesele de migrenă la femei au tendința să fie mai frecvente în timpul menstruației. Femeile cu sindrom premenstrual suferă mai des de cefalee înainte de începutul menstruației, deși majoritatea au cefalee chiar înainte de menstruație. Cercetări populaționale, bazate pe agenda pacienților, au demonstrat că riscul atacurilor de migrenă crește substanțial cu 1 zi înainte de menstruație - până la a 2-a zi după menstruație (Johannes et al.,1995; Stewart et al.,2000). Acest fapt oferă

pubertății au ulterior crize de migrenă în perioada perimenstruală, spre deosebire de 20% din femei, la care migrena nu a debutat la pubertate (Russel et.,1996).

Migrena și menstruația

Migrena menstruală

Legătura dintre menstruație și atacurile migrenoase este bine cunoscută. Aproximativ 60% din femeile ce suferă de migrenă relatează că cefaleea lor este asociată cu ciclul menstrual (Silberstein, Merriam, 1991; MacGregor, 1996; Kornstein, Parker, 1996).

Migrena poate avea loc înainte, în timpul și după menstruație sau în timpul ovulației (Silberstein, Merriam, 1997). Când migrena are loc înainte de menstruație, ea poate fi asociată cu diverse fenomene caracteristice sindromului premenstrual(vezi tabelul 46). De la 7 până la 14% din femeile cu migrenă afirmă că migrena apare exclusiv în perioada premenstruală (Kornstein, Parker, 1996).

Tabelul 4. Sindromul premenstrual

Depresie	Dureri în spate
Anxietate	Sensibilitatea sporită a sânilor
Crize de plâns	Edeme
Dificulități în gândire	Greutăți
Letargie	

Prevalența migrenei menstruale depinde de definiția utilizată și de populația studiată. La 26-60% dintre pacienții din clinicele de cefalee (Johannes, 1989). Russell et al., (1991) perioada menstruală este considerată ca un factor declanșator anume al migrenei fără aură, dar nu al celei cu aură, de aceea accesele de migrenă la femei au tendința să fie mai frecvente în timpul menstruației. Femeile cu sindrom premenstrual suferă mai des de cefalee înainte de începutul menstruației, deși majoritatea au cefalee chiar înainte de menstruație. Cercetări populaționale, bazate pe agenda pacienților, au demonstrat că riscul atacurilor de migrenă crește substanțial cu 1 zi înainte de menstruație - până la a 2-a zi după menstruație (Johannes et al.,1995; Stewart et al.,2000). Acest fapt oferă

posibilitatea terapeutică de a preveni sau de a reduce esențial frecvența și severitatea cefaleelor, utilizând un scurt tratament profilactic cu triptani, în special sumatriptan și naratriptan (Newman et al., 1998; Newman et al., 2001).

Unele femei au migrenă (de obicei, fără aură) odată cu menstruația. Atacurile migrenoase, care au loc cu 2-7 zile înainte de menstruație, sunt numite "premenstruale", cele care au loc cu o zi înainte de menstruație și continuă patru zile pe parcursul menstruației propriu-zise (-1 până la +4) sunt incluse în "migrenă menstruală". Această periodizare este convențională și, în viziunea unor autori, factorul hormonal este un trigger al migrenei la pacientele biologic vulnerabile, migrena menstruală nefiind considerată de ei un tip aparte de migrenă (Silberstein et al., 2002).

Noua clasificare a acordat o importanță mare factorului endocrin, în special, factorului menstrual, ținând cont de realitatea clinică, de publicațiile în acest domeniu, de legătura dintre menstruație și declanșarea acceselor migrenoase. În anexa clasificării sunt prezentate situații frecvente de interacțiune a acestor două fenomene: migrena și menstruația. Au fost elaborate criteriile și sistematizată terminologia, acceptată de experții noii clasificări. A fost propusă următoarea clasificare: *migrena menstruală pură fără aură*, *migrena fără aură asociată cu menstruația* și *migrena nemenstruală fără aură*.

Migrena menstruală pură fără aură

Criterii de diagnostic:

- A. Atacurile, la o femeie cu menstruație, corespund criteriilor pentru 1.1 Migrena fără aură
- B. Atacurile apar exclusiv în ziua 1 ± 2 (adică zilele $-2 + 3$)¹ ale menstruației² în cel puțin două din trei cicluri menstruale, dar nu apar în alte perioade ale ciclului.
 - 1. Prima zi a menstruației este ziua 1 și ziua precedentă este ziua -1, ziua 0 nu există.
 - 2. Pentru scopurile acestei clasificări, menstruația este considerată a fi o sângerare endometrială rezultată fie din ciclul menstrual normal, fie din suspendarea progestogenelor exogene, ca în cazul contraceptivelor orale combinate și a terapiei hormonale de substituție.

Migrena fără aură în legătură cu menstruația

Criterii de diagnostic:

- A. Atacurile, la o femeie cu menstruație, corespund criteriilor pentru
- 1.1 Migrena fără aură
- B. Atacurile apar în ziua 1 ± 2 (adică zilele $-2 + 3$)¹ ale menstruației² în cel puțin două din trei cicluri menstruale și, suplimentar, pot să apară în alte perioade ale ciclului.
1. Prima zi a menstruației este ziua 1, iar ziua precedentă este ziua -1 , ziua 0 nu există.
 2. Pentru această clasificare, menstruația este considerată a fi o sângerare endometrială, rezultată fie din ciclul menstrual normal, fie din suspendarea progestogenelor exogene, ca în cazul contraceptivelor orale combinate și a terapiei hormonale de substituție.

Este important de a diferenția *Migrena menstruală pură fără aură* și *Migrena fără aură în legătură cu menstruația*, deoarece profilaxia hormonală este probabil mai eficientă în migrena menstruală pură.

Pentru confirmarea diagnosticului este necesară evidența prospectivă înregistrată documentar, timp de cel puțin trei cicluri, deoarece multe femei supraraportează asocierea dintre atacuri și menstruație.

Majoritatea atacurilor din timpul menstruației fac parte din migrena fără aură. La o femeie care suferă de migrenă cu aură și fără aură, migrena cu aură nu apare în asociere cu menstruația.

Mecanismele migrenei pot fi diferite în cazul sângerării endometriale rezultate din ciclul menstrual normal și a sângerării datorate suspendării progestogenelor externe (cum apare în cazul contraceptivelor orale combinate sau al terapiei hormonale de substituție). Ciclul menstrual endogen este rezultatul unor schimbări hormonale complexe în axul hipotalamo-hipofizaro-ovarian, având loc ovulația, care este inhibată de contraceptivele orale combinate. De aceea, în cadrul investigațiilor trebuie să se facă o distincție între cele două grupe de paciente. Strategiile de abordare, de asemenea, pot fi diferite.

Există dovezi că atacurile menstruale de migrenă, la unele femei, rezultă din suspendarea estrogenilor, deși alte schimbări hormonale și biochimice la acest moment al ciclului pot fi de asemenea relevante. Dacă migrena menstruală pură sau migrena fără aură în legătură cu

menstruația este considerată a fi asociată cu suspendarea estrogenilor exogeni, atunci trebuie să fie aplicate codurile *Migrena menstruală pură fără aură* sau *Migrena fără aură în legătură cu menstruația* și *Cefaleea indusă de întreruperea utilizării estrogenilor*.

Migrena și sarcina

Studii retrospective au demonstrat că aproximativ la 60-70% din femeile însărcinate migrena se atenuează în special în trimestrul II și III al sarcinii. Circa 25% din paciente nu au modificări ale migrenei în timpul sarcinii, iar la 10% din femei primele atacuri de migrenă din viața lor apar în această perioadă (Somerville, 1972; Lance, Anthony, 1966; Ratinahirana et al., 1990).

De ce depinde și care ar fi factorii ce influențează evoluția migrenei în timpul sarcinii, rămâne deocamdată o problemă nerezolvată. Publicațiile anterioare considerau că migrena menstruală pare a fi un predictor al unei eventuale ameliorări a migrenei în perioada gravidității. Astfel, s-a demonstrat că în timpul sarcinii se constată o ameliorare la 60% din pacientele cu migrenă menstruală și doar la 48% din pacientele cu migrenă, ce nu era legată cu ciclul menstrual (Lance, Anthony, 1966). În publicația lui Marcus și coautorii (1999) migrena s-a redus semnificativ doar în 41% din cazuri, iar o serie de factori considerați favorabili predictivi (migrena menstruală, prima graviditate, ameliorarea migrenei în sarcinile precedente) nu au jucat un rol important. Oricum, la o parte din paciente ameliorarea are loc și mecanisme par să fie legate cu creșterea pragului la durere (Iwasaki, Namiki, 1997; Cogan, Spinato, 1986; Wipple et al., 1990), condiționată de mărirea nivelului de estrogen (Dawson-Basoa, Gintsler, 1993). Estrogenul blochează durerea prin alterarea nivelului de neurotransmițători ce joacă un rol important în dezvoltarea durerii precum serotonina, norepinefrina, dopamina și endorfinele (Marcus, 1993).

Diverse teste de diagnostic, eventual nocive pentru făt, trebuie evitate pe cât este posibil. EEG nu este dăunătoare, dar ea este utilizată rar, cu excepția suspiciunii de convulsii, encefalopatii, pierderii conștienței, prezenței fenomenelor neurologice tranzitorii. Se va evita IRM și CT, dar în anumite circumstanțe ele vor fi realizate.

Problema cea mare în tratamentul migrenei la gravide este evident legată de efectul potențial teratogen al drogurilor asupra fătului. Se re-

comandă a evita, pe cât e posibil, tratamentul medicamentos în timpul sarcinii și în perioada de concepție.

Metoda de relaxare și biofeedback-ul pot fi foarte valoroase și sunt indicate în anumite cazuri. Unii autori, cu o experiență mare în tratamentul cefaleelor, preferă utilizarea acetaminofenei sau a opioizilor ori combinarea lor. Greața și voma pot fi tratate cu metoclopromid, trimetopenzamidă, clorpromazină, proclorperazină și prometazină. Medicatia profilactică, în general, se va evita, dar blocanții beta-adrenergici și antidepresivele triciclice pot fi indicate. Propranololul și metoprololul se vor indica la migrena fără aură și se vor evita la cea cu aură pentru a evita complicațiile.

Migrena asociată cu utilizarea contraceptivelor orale

Contraceptivele hormonale steroide sunt utilizate ca medicamente pentru uz oral, sub formă de implant subcutan, injecții-depo, iar în unele țări – ca medicamente vaginale. De asemenea, unii autori recomandă utilizarea plasturelui estrogenic transdermal (transdermal estrogen patch).

Utilizarea contraceptivelor orale poate duce la modificarea evoluției migrenei preexistente (Kudrow, 1975; Ryan, 1978). Înrautățirea migrenei, adică creșterea frecvenței și intensității se poate întâlni în 15 – 50% din cazuri. Migrena preexistentă este exacerbată mai frecvent în timpul săptămânii fără pastile. Dacă cefaleea se agravează, starea contraceptivelor nu întotdeauna duce la o ameliorare imediată a cefaleei. Dispariția ei, uneori, poate avea loc peste câteva luni. Alteori, o migrenă poate debuta de la primele cicluri de utilizare a contraceptivelor. La 30 – 40% din femeile ce suferă de migrenă, patternul cefalgic nu se schimbă semnificativ, iar la unele (5-10%) starea chiar se ameliorează (Silberstein 1992; Boussier, Massiou, 1993; Boussier, 1999).

Estrogenii, ca parte componentă a contraceptivelor orale utilizate de pacientele cu migrenă, au condiționat controverse în legătură cu riscul mărit al ictusului cerebral la aceste paciente. Studiile recente (Lidegaard 1995; Tzorio et al. 1995; Carolei et al. 1996) au demonstrat că migrena prezintă un factor de risc pentru ictusul ischemic cerebral la femeile până la 45 de ani. De menționat, că riscul ictusului este de două ori mai mare la femeile care au migrenă cu aură și utilizează contraceptive orale, iar tabagismul asociat prezintă încă un factor de risc suplimentar pentru ictus.

Contraceptivele orale nu sunt recomandate pacientelor cu migrenă, tabagism, HTA, hiperlipidemie și cu alți factori de risc. Deoarece probabilitatea ictusului este mai mare la femeile care au migrenă cu aură, raportul risc-beneficiu trebuie să fie examinat cu atenție. Dacă la femeia care utilizează contraceptive orale de generație veche apar simptome neurologice noi sau crize cu aură, sau se agravează aura preexistentă – se cere stoparea contraceptivelor orale. Dozele mici de contraceptive orale monofazice, cel puțin, nu vor agrava migrena.

Ținând cont de datele existente despre riscul relativ mic al unui AVC, în urma discuțiilor, s-a ajuns la concluzia că migrena nu reprezintă o contraindicație pentru utilizarea contraceptivelor orale cu condiția respectării unor reguli (Annequin et al., 1998):

1. pacienta cu migrenă, utilizatoare de contraceptive orale (estrogen-progesteron) nu trebuie să fumeze;
2. în cazul agravării migrenei sub influența contraceptivelor orale, mai ales a crizelor cu aură, este necesar de a întrerupe consumul de contraceptive.

Tratamentul migrenei la pacienta care utilizează contraceptive orale nu se deosebește, în principiu, de tratamentul obișnuit. Deoarece crizele sunt legate cu perioada perimenstruală, utilizarea estradiolului percutan este eficientă (de Lignieres, 1991). În majoritatea cazurilor, estradiolul este prescris în săptămâna întreruperii pastilelor.

Migrena, hormonii sexuali feminini și ictusul cerebral

Acesta este titlul unui articol al profesoarei Marie-Germaine Bousser, publicat în 1999 în revista „Cephalalgia”. Autoarea, expert internațional, atât în problema cefaleelor, cât și a accidentelor vasculare cerebrale, face o trecere în revistă și o analiză a relației dintre migrenă și ictus, menționând rolul contraceptivelor orale, al sarcinii, menopauzei și al terapiei hormonale de substituție. Recent, în cadrul Societății Internaționale de Cefalee, au fost realizate trei cercetări independente în diferite țări (Franța, Danemarca și Italia), care au confirmat datele anterioare, că migrena este un factor de risc al infarctului cerebral la femeile tinere, cu riscul relativ 3, mai sporit la migrena cu aură decât la migrena fără aură. În studiul francez s-a mai demonstrat că riscul crește odată cu utilizarea contraceptivelor orale și la pacientele care fumează.

Rezultatele acestor cercetări au fost discutate de participanții la studiile menționate (M-G. Bousser, G. Conard, S. Kittner, B. de Lignieres, E.A. MacGregor, H. Massiou, S.D. Silberstein, C. Tzourio). Analizând toate aspectele acestei probleme, autorii au publicat în 2000 (în revista „Cephalalgia”) „Recomandări privind riscul ictusului ischemic asociat cu utilizarea contraceptivelor orale și a terapiei hormonale de substituție la femeile cu migrenă”. Unele aspecte ale problemei migrenei și ictusului cerebral vor fi expuse în acest ghid, ulterior, la compartimentul „Comorbiditatea în migrenă”. Aici sunt prezentate recomandările acestor experți pe tema nominalizată.

Utilizarea contraceptivelor orale combinate (COC) la femeile cu migrenă

Nu sunt contraindicații pentru utilizarea COC la femeile cu migrenă, în absența aurei migrenoase sau a altor factori de risc. E necesar să li se dea femeilor sfaturi și să se evalueze prezența factorilor de risc suplimentari (*compartimentul 1*).

Există un potențial de risc mărit al ictusului ischemic la femeile cu migrenă, care utilizează COC, având factori de risc suplimentari, care nu pot fi ușor controlați, inclusiv migrena cu aură. Aceștia trebuie estimați pentru fiecare femeie, în particular. E necesar a evalua gradul de risc, în funcție de acest lucru utilizarea contraceptivelor poate fi contraindicată. Identificați și evaluați factorii de risc prezentați mai jos.

Compartimentul 1

Factorii de risc suplimentari pentru ictusul ischemic la femeile cu migrenă utilizatoare de COC:

- Vârsta > 35 ani
- Patologie cardiacă ischemică sau cu potențial emboligen
- Diabetul zaharat
- Antecedente heredocolaterale de maladii cardiace < 45 ani
- Hiperlipidemia
- Hipertensiunea arterială
- Aura migrenoasă
- Obezitatea (indexul masei corpului > 30)
- Fumatul

- Maladii sistemice asociate cu ictus, inclusiv siclemia (*sickle cell disease*) și patologia țesutului conjunctiv

Migrena în menopauză și tratamentul hormonal de substituție

Menopauza este un proces fiziologic ce se caracterizează prin încetarea definitivă a menstruației. La femei, în perioada postmenopauzală, nivelul hormonilor sexuali steroizi este redus, iar nivelul gonadotropinei este crescut. Bufecele de căldură, modificările vasomotorii, corelate cu majorarea activității neuronilor pacemaker-ului hipotalamic, duc la pulsarea hormonului gonadotropin-release și a celui luteinizant.

Vârsta medie de instalare a menopauzei este între 51 – 52 ani cu limite cuprinse între 40- 60 ani. Timpul apariției menopauzei, depinde atât de factorii genetici, cât și de factorii mediului extern. Femeile care fumează au un debut al menopauzei mai precoce cu doi ani decât nefumătoarele (Mishell, Stenchever, 1997) (după Silberstein, de Ligniures, 2000).

Terapia de substituție cu estrogeni, izolată sau în combinație cu progesteron (terapia hormonală de substituție), se utilizează frecvent în tratamentul simptomelor menopauzale și în prevenirea osteoporozei. Această terapie adesea poate condiționa apariția cefaleelor. Deși punctul culminant al prevalenței migrenei este în jurul vârstei de 40 de ani, în menopauză, de asemenea, pot fi exacerbări, dar și ameliorări ale cefaleei.

La femei, în perioada de menopauză, cefaleea se întâlnește în 14% din cazuri. Majoritatea (62%) au migrenă fără aură, 2/3 din femeile cu migrenă anterioară remarcă o ameliorare odată cu menopauza fiziologică, în contrast cu cele care se află în menopauză secundară chirurgicală, la care se evidențiază înrăutățirea migrenei în 2/3 din cazuri (Neri et al., 1993).

Tratamentul cefaleelor în perioada menopauzală poate fi dificil, deoarece femeile care urmează un tratament de substituție cu estrogeni pentru tratamentul simptomelor de menopauză pot avea, în același timp, cefalee indusă de acest tratament (Silberstein et al 2002).

Există anumite strategii empirice (Silberstein, de Ligniures, 2000, Silberstein et al., 2002), care pot fi utilizate în aceste cazuri (tabelul 5). Reducând doza de estrogeni sau utilizând forme combinate cu estradiol pur sau estron pur ori prin estradiol (ethinilestradiol) se poate obține reducerea considerabilă a cefaleei.

Progesteronele utilizate pentru prevenirea hiperplaziei endometrialului pot cauza cefalee asociată cu alte simptome ale sindromului premen-

strual, mai ales dacă se utilizează în mod ciclic. Dacă se administrează doze mici de progestine (medroxyprogesteron, 2,5 mg vs. 7,5 mg) în mod continuu situația poate fi controlată.

Altă strategie terapeutică este utilizarea țintită a drogului (targeted drug delivery). Noile geluri vaginale adezive conțin progesteron micronizat (micronised) într-un sistem de emulsie, cu rol de a maximaliza efectul terapeutic al progesteronului asupra uterului, minimalizând, în același timp, efectele adverse. Călea vaginală este tradițional utilizată pentru terapie locală sau ca o cale alternativă pentru administrarea sistemică a medicamentelor. Absorbția gelului vaginal progesteronic are un timp de înjumătățire de 25-50 ore și o semiperioadă de eliminare de 5-20 min. Acest medicament se găsește în prezent sub denumirea de Crinone de 4% (45 mg) și 8% (90 mg) și trebuie administrat o dată la două zile.

Tabelul 5. Managementul cefaleei condiționate de tratamentul hormonal de substituție (după Silberstein și de Ligniures, 2000).

ESTROGENI

- reducerea dozei de estrogeni
- utilizarea formelor de estrogen conjugat cu estradiol pur, estron pur
- modificarea tipului de tratament din ciclic în continuu
- trecerea de la tratamentul oral la cel parenteral
- adăugarea androgenilor
- switch to selective oestrogen receptor modulator (schimbarea modulatorului receptorilor de estrogeni selectivi)

PROGESTINE

- trecerea de la tratamentul ciclic la tratament continuu cu doze mici
 - schimbarea tipului de progestină
 - schimbarea modului de administrare (de la utilizare orală la cea vaginală)
 - modalitatea discontinuă a utilizării progestinei (biopsie endometrială periodică sau ultrasonografie vaginală)
-

MIGRENA CRONICĂ, ICTUSUL MIGRENOS ȘI ALTE COMPLICAȚII ALE MIGRENEI

Complicațiile migrenei

Migrena cronică

Statusul migrenos

Aura persistentă fără ictus

Ictusul migrenos

Convulsiile induse de migrenă

Migrena cronică

Pacienții cu migrenă cronică prezintă frecvent un istoric de migrenă episodică cu debut la vârsta de 20-30 ani (Silberstein et al., 1996). Majoritatea sunt femei, 90% din ele au o anamneză de migrenă fără aură. Cefaleea devine mai frecventă (pe parcursul unor luni sau ani) și simptomele asociate de fotofobie, fonofobie și greață devin mai puțin severe și mai puțin frecvente în comparație cu accesele de migrenă tipică (Mathew, 1993; Saper et al., 1999). Pacienții dezvoltă foarte des un tablou clinic de cefalee zilnică sau aproape zilnică, asemănătoare fenomenologic cu cefaleea de tip tensional cronică. Astfel, durerea poate fi ușoară sau moderată și nu întotdeauna este asociată cu fonofobie, fotofobie sau simptome gastro-intestinale. Pot fi prezente și alte trăsături ale migrenei: unilateralitatea, simptomele gastro-intestinale, agravarea în timpul menstruației, precum și la alți triggeri. O mare parte din pacienți suferă de atacuri de migrenă tipică suprapuse pe cefalee mai puțin severe.

Cercetările clinice constată că, în medie, 80% din pacienții cu migrenă cronică abuzează de medicamentele simptomatice (Mathew, 1993; Mathew et al., 1982; Mathew et al., 1987; Saper et al. 1983; Saper et al., 1993). Frecvența cefaleelor poate să crească dacă se face abuz de medicamente. Stoparea abuzului de medicamente duce frecvent la ameliorarea stării pacienților, deși uneori e nevoie de câteva zile sau luni pentru ca acest lucru să se manifeste. În studiile populaționale, aproape 1/3 din pacienții cu migrenă cronică fac abuz de medicamente (Castillo et al., 1999). Astfel, abuzul medicamentos nu este condiția necesară absolută pentru dezvoltarea CCC.

Aproximativ 80% din pacienții cu migrenă cronică au depresie (Mathew, 1993; SaperJR, 1983). Depresia, de regulă, încetează atunci când

e întrerupt abuzul medicamentos și cefaleea cotidiană se remite. Au fost propuse criterii pentru așa-numita "migrenă transformată". Perioada de transformare era caracterizată de creșterea frecvenței migrenei și diminuarea severității ei, cât și a simptomelor asociate migrenei.

Discuțiile și controversele ultimilor ani referitor la cefaleea cronică au pus în circulație o serie de termeni ca „cefaleea cronică cotidiană”, „migrena transformată”, „migrena cronică”. Din aceștia doar termenul de *migrenă cronică* a fost acceptat în cadrul noii clasificări a cefaleelor. Fiind absentă în clasificarea din 1988, această nouă entitate clinică a deschis în 2004 un capitol nou în problema cefaleelor și, în special, a migrenei.

Criteriile de diagnostic pentru migrena cronică includ următoarele elemente:

Descriere: Cefalee migrenoasă ≥ 15 zile / lună pentru ≥ 3 luni în absența abuzului medicamentos

A. Cefaleea corespunde criteriilor C și D pentru 1.1. *Migrena fără aură* ≥ 15 zile / lună pentru >3 luni

B. Nu este atribuită altor maladii ^{1 2}

¹ Anamneza, examenul fizic și neurologic nu sugerează nici una din maladiile specificate în grupurile 5-12 sau anamnesticul și / sau examenul fizic și / sau neurologic sugerează această patologie, dar ea este exclusă prin investigații adecvate sau această patologie este prezentă, dar primul atac nu se dezvoltă în relație temporală strânsă cu patologia respectivă.

² Când este prezent abuzul medicamentos și este îndeplinit criteriul B pentru oricare din subformele 8.2 *Cefaleea de abuz medicamentos*, nu este clar dacă criteriul B pentru 1.5.1 *Migrena cronică* este realizat până la două luni după ce medicația a fost suspendată fără ameliorare (vezi comentarii).

Majoritatea cazurilor de migrenă cronică încep ca 1.1 *Migrena fără aură*. Astfel, cronicizarea poate fi considerată o complicație a migrenei episodice.

Pe măsură ce se cronicizează, cefaleea tinde să-și piardă caracterul de atacuri (episodic), dar nu este demonstrat că aceasta se întâmplă permanent.

În cazul abuzului medicamentos (îndeplinit criteriul B pentru oricare din subformele 8.2 *Cefaleea de abuzmedicamentos*), acesta consituie

motivul cel mai probabil al simptomelor cronice. Astfel, regula prevede codificarea pacienților respectivi conform subtipului de migrenă antecedent (de obicei, 1.1 *Migrenă fără aură*, plus 1.6.5 *Migrena cronică probabilă*, plus 8.2.7 *Cefaleea de abuz medicamentos probabilă*). Când aceste criterii sunt realizate peste două luni după suspendarea abuzului medicamentos, 1.5.1 *Migrena cronică*, plus subtipul de migrenă antecedent trebuie diagnosticate și 8.2.7 *Cefaleea de abuz medicamentos probabilă* este înlăturată. Dacă aceste criterii nu sunt îndeplinite în mai puțin de două luni (a survenit ameliorarea), trebuie codificată 8.2 *Cefaleea de abuz medicamentos*, plus subtipul de migrenă antecedent, fiind înlăturată 1.6.5 *Migrena cronică probabilă*.

Aceste criterii necesită investigații mai detaliate.

Statusul migrenos

Statusul migrenos este un atac de migrenă, la care faza de cefalee durează mai mult de 72 de ore, tratată sau netratată. Mai detaliat el este expus în capitolul „Cefaleea cronică și cefaleele de abuz medicamentos. Statusul migrenos”.

Aura persistentă fără ictus

Dacă aura migrenoasă durează mai mult de 60 minute și nu depășește șapte zile, ea se referă la aura prelungită (*care nu este prezentă în noua clasificare*). Uneori aura vizuală migrenoasă nu este reversibilă în șapte zile (Welch, Levine, 1990). În aceste cazuri, studiile neuroimagistice pot evidenția un infarct migrenos în ariile respective (Welch, Levine, 1990). Aură migrenoasă, ce durează mai mult de o săptămână, este definită de noua clasificare ca *aură persistentă*. În cazul publicat de Luda et al. (1991), tomografia computerizată cu emisie de fotoni (SPECT) a evidențiat o arie de hipoperfuzie în zona occipitală stângă, la un pacient cu migrenă, la care aura a persistat mai mult de 12 luni după un acces cefalgic. Nici un tratament, inclusiv cu carbamazepină, diazepam, flunarizină, nimodipină, nu a redus simptomele aurei vizuale. Cercetările ulterioare (Liu et al., 1995; Buchholz, Reich, 1996) au confirmat rezistența aurei migrenoase persistente (care în unele cazuri se asocia, iar în altele - nu, cu hipoperfuzia occipitală la SPECT) la tratamentul realizat. În unele situații aura persistentă ceda în urma administrării valproatului de sodiu (Rothrock, 1997). În cazurile relatate

de Chen și coautorii (2001), aura vizuală, ce persista timp de trei luni la o pacientă de 45 de ani și la altă pacientă de doi ani (vârsta – 24 ani) cu hipoperfuzie occipitală la SPECT, în ambele cazuri, a dispărut complet (atât aura, cât și hipoperfuzia) după două luni de tratament cu lamotrigină în doze de 100 mg pe zi. Autorii consideră că hipoperfuzia constatată în zonele occipitale este o manifestare a depresiei electrice corticale răspândite (spreading electrical cortical depression), considerată ca mecanismul subiacent al aurei migrenoase (Lauritzenm, 1994). Acest fenomen trădează o hipoperfuzie în cortexul occipital și reflectă o reducere a activității neuronale, care este reversibilă la tratamentul cu valproat de sodiu și lamotrigină. Nu este, deci, în aceste cazuri vorba de o ischemie sau de un infarct cerebral, ci de o *aură persistentă migrenoasă*.

În concluzie, fenomenele vizuale migrenoase persistente sunt rare, benigne și prezintă complicații reversibile ale migrenei cu aură.

Noua clasificare evocă următoarea definiție și criterii de diagnostic:

Criterii de diagnostic ale aurei persistente fără ictus:

Descriere: Simptomele de aură persistă mai mult de o săptămână, fără confirmarea neuroimagistică a infarctului cerebral.

A. Atacul apare la un pacient cu 1.2 *Migrenă cu aură*, este tipic atacurilor precedente, cu excepția că unul sau mai multe dintre simptomele aurei persistă mai mult de o săptămână

B. Nu este atribuită altor maladii

Simptomele de aură persistente sunt rare, dar la momentul actual bine documentate. Ele sunt adesea bilaterale și pot dura luni de zile sau ani la rând. Tratamentul eficient nu este cunoscut, dar în unele cazuri au fost benefice acetazolamida și acidul valproic.

Se exclude leucoencefalopatia posterioară prin IRM cu difuzie și *Ictusul migrenos* prin IRM.

Ictusul migrenos

Ictusul migrenos veritabil, din cauza unei hipoperfuzii severe, are loc destul de rar. În aceste cazuri e necesar de utilizat criterii stricte pentru diagnostic (vezi mai jos). În general, unele din cele mai frecvente cauze de ictus ischemic la tineri sunt disecțiile de arteră carotidă și de arteră vertebrală. Recent (D'Anglejan-Chatillon et al. (1989) a demonstrat că migrena, ca și contraceptivele orale, este un factor de risc pentru

însăși disecția arterială. Există un număr de observații, care au arătat că ischemia cerebrală, mai ales condiționată de stenoza arterei carotidiene, survenită din cauza disecției, poate declanșa aura migrenoasă. Olesen și coautorii (1993) au sugerat că migrena indusă ischemic se întâlnește mai frecvent decât infarctul migrenos. Sunt patologii care predispun la ambele maladii: migrena sau cel puțin simptomele migrenoase, și ictusul, cum ar fi antifosfolipidic, lupusul eritematos, citopatiile mitocondriale, ca MELAS, trombocitemia esențială, telangiectazia hemoragică ereditară și CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy). Această maladie (CADASIL) este caracterizată prin mici infarcte cerebrale profunde, în 40% din cazuri rezultate în urma atacurilor de migrenă cu aură, care preced cu circa 10 ani apariția ictusului (Tournier-Lassevre et al., 1993; Chabreat et al., 1996).

Utilizând criteriile restrictive ale Societății Internaționale de Cefalee, și anume că ictusul cerebral are loc în timpul atacului de migrenă la un pacient cu migrenă cu aură, identitatea simptomelor sau semnelor ictusului cu cele din timpul atacurilor lui obișnuite, excluderea altor cauze, toate acestea duc la faptul că ictusul migrenos este o maladie rară și nu poate explica riscul mărit de ictus ischemic la migrenoși (Tzourio et al., 1993; Tzourio et al., 1995; Carolei et al., 1996). Ictusurile migrenoase pot exista și în afara criteriilor restrictive ale Societății Internaționale de Cefalee (Tzourio et al., 2000). Studiul realizat în cadrul programului OMS a modificat abordarea redefinind ictusul migrenos ca un ictus precedat în perioada de trei zile până la debutul cefaleei. Utilizând acest criteriu, s-a demonstrat că până la 40% din ictusuri la femeile cu migrenă sunt ictusuri migrenoase (Chang et al., 1999). Viitoare cercetări vor determina frecvența exactă a migrenei ca factor de risc pentru ictusul cerebral.

Studiul *Nurse Health Study*, orientat spre estimarea efectelor utilizării estrogenilor și progesteronului în perioada postmenopauzală, a demonstrat (Grondstein et al., 1996) o creștere semnificativă a ictusului ischemic asociat cu terapia hormonală de substituție cu estrogeni, iar gradul de risc al ictusului crește în funcție de doza de estrogeni utilizată. Faptul că terapia hormonală de substituție mărește riscul trombozei venelor profunde, argumentează posibilitatea unei diateze protrombotice asociată cu administrarea preparatelor hormonale.

Noile cercetări în cadrul trialurilor randomizate *The Women's Health Initiative*, ce se vor încheia în 2007 și care vor studia 27000 de femei cu vârsta cuprinsă între 50-79 ani, aflate sub supraveghere pe o perioadă de 9 ani, vor aduce probabil noi date importante. *Studiul The Women's Oestrogen For Stroke Trial* (Kernan et al., 1998) va elucidă, în mare măsură, viziunile controversate ale specialiștilor, dintre care una pune la îndoială legătura dintre terapia hormonală de substituție, migrenă și ictusul cerebral în perioada postmenopauzală la femei (Tzourio et al., 1993).

Criteriile de diagnostic ale ictusului migrenos:

Descriere: Unul sau mai multe simptome de aură migrenoasă, ce se asociază cu o leziune ischemică cerebrală în regiunea respectivă, demonstrată prin investigație neuroimagică.

- A. Atacul prezent la un pacient cu *Migrena cu aură* este tipic, cu excepția că unul sau mai multe simptome ale aurei persistă mai mult de 60 minute
- B. Neuroimagică demonstrează infarctul ischemic într-o zonă relevantă
- C. Nu este atribuită altor maladii

Ictusul ischemic cerebral la un pacient cu migrenă poate fi considerat ca infarct cerebral, având o altă cauză asociată cu migrena. Infarctul cerebral poate surveni și din alte motive, manifestându-se cu simptome similare migrenei cu aură, ori este prezentă situația de infarct cerebral, care survine în cursul unui atac de migrenă tipică cu aură. Doar ultima corespunde criteriilor pentru 1.5.4 *Ictusul migrenos*.

Riscul sporit pentru ictus la pacienții migrenosi a fost demonstrat în câteva studii la femeile mai tinere de 45 ani. Nu există o argumentare certă a asociației dintre migrenă și infarctul cerebral la femeile de vârstă înaintată și la bărbați.

Convulsiile induse de migrenă

Criteriile de diagnostic ale crizei comițiale declanșată de migrenă:

Descriere: Convulsie provocată de aura migrenoasă.

- A. Migrena corespunde criteriilor pentru *Migrena cu aură*
- B. Criza comițială corespunde criteriilor de diagnostic pentru unul din tipurile atacurilor epileptice, care apare în timpul sau la o oră după aura migrenoasă

Migrena și epilepsia sunt exemple prototipice de dereglări paroxis-

lice cerebrale. Cefaleea asemănătoare migrenei se observă frecvent în perioada postictală, uneori o convulsie apare în timpul sau după un atac migrenos. Acest fenomen, numit *migralepsie*, a fost descris la pacienții cu migrenă cu aură.

Maladiile asociate migrenei

Comorbiditatea este mai mult decât o asociere întâmplătoare a două sau mai multe maladii la același subiect. Cercetările ultimilor ani au demonstrat, că migrena are o anumită afinitate față de o serie de maladii neurologice și neuropsihiatrice. Aceasta include ictusul cerebral, epilepsia, depresia, tulburările de anxietate, tulburările de personalitate, sindromul Raynaud, tremorul esențial, precum și alte posibile constelații. Înțelegerea comorbidității migrenei este importantă nu numai din punct de vedere clinic (diagnostic și tratament). Cercetările epidemiologice au demonstrat o asociere importantă între migrenă și depresie, migrenă și tulburări de panică, fobii etc. (Breslau, 1991, 1994, 1995; Lipton, 1997; Shechter, 2001).

Migrena și ictusul cerebral

Asocierea dintre migrenă și stroke este complexă. Migrena are trăsături comune cu anumite forme de ictus cerebral. Actualmente, migrena se consideră un factor de risc pentru ictusul ischemic la femeile tinere, mai ales la fumătoare și la consumatoare de contraceptive orale cu conținut crescut de estrogeni. Mecanismele genetice pot avea o anumită influență asupra migrenei asociată cu infarctul cerebral.

Welch (1994) evocă patru tipuri de relații între migrenă și ictus. Ele includ: coexistența ictusului și a migrenei (1); ictusul cu trăsături clinice de migrenă (2); migrena care induce apariția ictusului (3); cazuri cu relație incertă dintre aceste două patologii (4). Tipul de *coexistență a ictusului și migrenei* reprezintă un sindrom de ictus, care survine la distanță în timp de un atac migrenos tipic. În unele cazuri, relatate în publicații, se presupun factori de risc comuni (prolapsul valvei mitrale, prezența anticorpilor antifosfolipidici etc.).

În tipul de relație *ictus cu trăsături clinice de migrenă* există o leziune structurală, care nu este legată de patogeneză migrenei, dar se manifestă sub forma unui atac migrenos. Un subtip poate fi numit simptomatic, iar altul "imitator al migrenei" sau *simularea migrenei*.

În *forma simptomatică* leziunea structurală cauzează episoade de migrenă cu aură tipică, un exemplu în acest sens poate fi o malformație arterio-venoasă. În subtipul "imitatorul migrenei" ictusul este însoțit de cefalee și fenomene neurologice, care imită migrena.

În relația *ictusului indus de migrenă* deficitul neurologic al ictusului este identic cu simptomele neurologice ale atacurilor de migrenă anterioare, ictusul survenind în timpul unui atac tipic de migrenă. În această situație nu sunt excluse și alte cauze posibile.

În cazurile cu *relație incertă dintre ictus și migrenă* relația cauzală este dificil de apreciat. Factorii intrinseci și extrinseci pot juca un rol important, ca de exemplu, utilizarea excesivă a medicamentelor vasoconstrictoare, prezența vasculitelor sistemice, a sindromului de anticorpi antifosfolipidici, encefalopatiilor mitocondriale, utilizarea contraceptivelor orale și a.

Deci relația dintre migrenă și ictus cerebral rămâne deocamdată incertă. Migrena este un factor de risc al ictusului, dar statistic este dificil de apreciat acest lucru. Studii populaționale controlate sugerează prezența unei legături foarte strânse între migrenă și ictus la femeile sub 45 de ani, mai ales la cele cu migrenă cu aură, în special la fumătoare și utilizatoare de contraceptive orale.

Variați factori externi pot contribui la mărirea riscului de producere a ictusului la pacienții cu migrenă. Aceștia includ: hemoconcentrația, hipercoagulabilitatea, utilizarea contraceptivelor orale, tabagismul plus alte cauze, care deteriorează endoteliul, cum ar fi diabetul zaharat, HTA, colesterolul mărit, fumatul și a. Contraceptivele orale cu conținut redus de estrogeni par să nu fie factori de risc pentru ictus (Petitti, 1996).

Sindromul de anticorpi antifosfolipidici se poate manifesta prin cefalee, fenomene neurologice ischemice recurente, insuficiență cardiacă stângă, tulburări neuropsihice, evenimente trombotice recurente (cerebrale și în alte zone), livedo reticularis și avorturi spontane. Pacienții cu concentrație mărită a anticorpilor antifosfolipidici prezintă un risc crescut pentru maladiile vasculare ocluzive. Anticorpicii antifosfolipidici sunt, de fapt, imunoglobuline circulante, care includ anticorpi cardioli-pinici și anticoagulanți lupici.

Rolul anticorpilor antifosfolipidici în migrenă este controversat.

Anticorpicii antifosfolipidici provoacă leziunea endoteliului, de aceea ei sunt un factor de risc confirmat în apariția ictusului ischemic. La

pacienții cu migrenă și cu anticorpi antifosfolipidici s-au constatat ictusuri ischemice mai frecvente decât la subiecții non-migrenosi. Semne de focar tranzitorii și cefalee sunt asociate frecvent cu sindromul de anticorpi AFL.

Alt factor de risc al migrenei și ictusului cerebral este patologia imunologică de natură genetică, și anume CADASIL (vezi capitolul respectiv).

Migrena și epilepsia

Prevalența epilepsiei la pacienții cu migrenă este de 5,9% (Andermann, Andermann; 1987), pe când în populație – de 0,5% (Hauser et al., 1991). Prevalența migrenei la pacienții cu epilepsie variază de la 8 la 23% (Andermann, Andermann; 1987).

Riscul migrenei la pacienții cu epilepsie nu este legat cu vârsta debutului epilepsiei, dar cu prezența convulsiilor parțiale și generalizate și în special la pacienții cu epilepsie posttraumatică. Dar riscul de migrenă la pacienții cu epilepsie idiopatică este, de asemenea, înalt. Factorii genetici în aceste cazuri nu pot explica pe deplin această comorbiditate, deoarece riscul de migrenă este înalt și la probanzii cu și fără anamneză de epilepsie familială.

Posibil că alterarea stării funcționale a creierului mărește probabilitatea apariției atât a migrenei, cât și a epilepsiei și deci aceasta are un rol patogenetic (Ottman, Lipton, 1994). Factorii genetici și ai mediului ambiant pot mări pragul pentru ambele forme de accese (migrenos și epileptic). Reducerea magneziului cerebral sau tulburările de neurotransmițători pot fi substratul potențial în tulburarea excitabilității neuronale (Welsh et al, 1991; Olesen, 1993).

Asocierea dintre migrenă și epilepsie are importanță mare pentru experiența clinică. La tratamentul unui pacient cu una din maladiile menționate este important de menținut indicele de suspiciune înalt referitor la cealaltă maladie.

Diagnosticul diferențial dintre epilepsie și migrenă poate fi dificil, deoarece ambele maladii se caracterizează prin episoade de disfuncție neurologică. Cefaleea fără alte tulburări neurologice este o manifestare rară a epilepsiei. Cea mai mare problemă de diagnostic o constituie diferențierea migrenei cu aură de convulsii complexe parțiale. Dacă aura este scurtă (<5 min) și este asociată cu tulburări de conștiență, auto-

matisme și alte fenomene motorii pozitive (fenomene tonico-clonice), probabilitatea epilepsiei este mare. Dacă aura este de durată lungă (>5 min) și este asociată cu fenomene neurologice pozitive (scintilații, furnicăături) și negative (pierderea vederii, amorțeli), probabilitatea migrenei este înaltă (Jensen et al., 1994).

De menționat că în ediția a doua a Clasificării Internaționale a Cefaleelor publicată în revista *Cefalalgia*, în ianuarie 2004 (1) a fost introdusă o entitate clinică nouă *1.5.5. Convulsiile induse de migrenă*. Convulsiile de regulă sunt provocate de aură în cadrul episoadelor de migrenă. Convulsiile epileptice apar în decurs de o oră după aura migrenoasă. Migrena și epilepsia sunt exemple prototipice de dereglări paroxistice cerebrale, menționează autorii noii clasificări a cefaleelor. Cefaleea de tip asemănător migrenei se observă des în perioada postictală, uneori o convulsie apare în timpul sau după o migrenă. Acest fenomen denumit *migrালেপ্সি* a fost descris la pacienții cu migrenă cu aură.

Tratamentul pacienților cu ambele maladii va fi ghidat de prezența comorbidității epilepsie-migrenă. De exemplu, în tratamentul migrenei se vor evita medicamentele, care micșorează pragul convulsiv, ca de exemplu antidepresivele triciclice, inhibitorii recaptării serotoninei și neurolepticele. Pe de altă parte, sunt anumite avantaje în tratamentul ambelor maladii, utilizând doar un singur medicament, ca de exemplu valproatul de sodiu (Jensen et al., 1994).

Migrena și sindromul Raynaud

Există o prevalență înaltă a migrenei la pacienții cu maladii reumatologice, inclusiv sindromul Sjögren, lupus eritematos sistemic (Pal et al., 1989; Isenberg et al., 1982). O serie de cercetări au demonstrat că migrena se întâlnește mai frecvent la pacienții cu fenomenul Raynaud (Miller et al., 1981 și a.). Pe de altă parte, s-a constatat o prevalență mărită a fenomenului Raynaud la pacienții cu migrenă. O'Keeffe et al. (1992) au constatat o creștere a migrenei și a durerilor toracice la pacienții cu boala Raynaud. Unele cercetări au evidențiat o legătură genetică dintre migrenă, fenomenul Raynaud și retinopatia vasculară la o familie mare din Olanda. Cercetările genetice ulterioare vor scoate în evidență mecanismele genetice comune ale acestor maladii.

Migrena și tremorul esențial

Cercetările populaționale au găsit o legătură între tremorul esențial și migrenă (Biary et al., 1990). Prevalența migrenei la pacienții cu tremor esențial a fost de 36% în comparație cu 23% în grupa de control.

Tremorul esențial la pacienții cu migrenă s-a întâlnit în 17%, în comparație cu 6% în lotul martor.

Beta-blocantele sunt preparatele de elecție în ambele patologii.

Migrena și tulburările afective

Asocierea tulburărilor afective (anxietatea, fobiile, panica) la pacienții cu migrenă este bine cunoscută de clinicieni. Dar și o serie de cercetări populaționale (Breslau et al., 1991) au demonstrat frecvența înaltă a tulburărilor afective la pacienții migrenosi. Astfel, tulburările de panică se întâlneau la 11% din pacienții cu migrenă, spre deosebire de populație (2%), tulburările anxioase la 10% (în populație respectiv – 2%) și tulburările obsesiv-compulsive la 9% (în populație – 2%). În studii populaționale speciale (Stewart et al., 1989) în populația (10.000 persoane) cu vârsta de 12-29 ani cea mai înaltă rată a migrenei a fost la persoanele cu tulburări de panică, având un risc relativ de 4-7 ori mai înalt decât la cele fără tulburări de panică. În cercetările ulterioare ale aceleiași lot de populație (Stewart et al., 1992) s-au confirmat rezultatele anterioare.

Una din formele de comorbiditate frecventă a migrenei este abuzul de medicamente analgetice, care are loc, de obicei, într-un context de legături complexe cu tulburările afective. În acest sens, cercetarea efectuată de Radat et al. (1999) într-un studiu comparativ dintre pacienții cu migrenă cu și fără abuz de medicamente demonstrat convingător, că depresia, tulburările de panică și fobiile sociale se întâlneau semnificativ mai frecvent în grupul de migrenosi cu abuz de medicamente.

Legătura "cauză-efect" dintre abuzul medicamentos și prezența tulburărilor afective rămâne deocamdată incertă.

Una dintre abordările recente, care ar încerca să explice comorbiditatea afectivă și în special anxietatea cu migrena, este utilizarea conceptului de "neputință însușită" (learned helplessness) propus de Seligman (1975), care postulează legătura dintre neputința sau neajutorarea însușită a subiectului și anxietate. Anxietatea rezultă dintr-un șoc imprevizibil și ea este mai mare decât în cazul unei traume predictibile. Capacitatea de a controla fenomenul ostil (în cazul dat durerea migrenosă) reduce

gradul de anxietate. Acest mecanism poate fi unul comun și la alte forme de comorbiditate psihiatrică la migrenă (Sheftell, Atlas, 2002).

Tratamentul bine ajustat al tulburărilor anxioase și de panică pot reduce considerabil (prin mecanisme neelucidare deocamdată) atât tulburările afective, cât și frecvența, intensitatea migrenei.

Migrena și depresia

Depresia este cea mai frecventă formă de comorbiditate asociată migrenei. În cadrul cercetărilor epidemiologice s-a constatat (Lipton et al., 2000), că depresia majoră se întâlnește la 47% din pacienții cu migrenă, pe când în populația generală – doar la 17%. Depresia la migrenă nu este doar o reacție psihologică la durere, după cum adesea se consideră, dar are mecanisme patologice, neurochimice comune (Breslau et al., 2000). Relația depresie-migrenă este bilaterală. S-a mai constatat și importanța altor factori, care influențează legătura durere-depresie la pacienții migrenosi, așa ca de exemplu, toleranța la durere, stilul individual de a confrunta durerea, gradul de disabilitate, etc (Mattsson, Ekselius, 2002).

Diagnosticul depresiei, în special al variantelor ei mascate în fiecare caz concret de migrenă, are importanță mare, deoarece în afară de mecanismele comune patogenetice, tratamentul specific al depresiei va reduce uneori foarte semnificativ manifestările ambelor maladii asociate.

Migrena și isteria

Cercetări populaționale, care ar fi studiat în mod special comorbiditatea migrenei cu isteria, după cât se pare, nu au fost deocamdată efectuate. Dar experiența clinică vorbește despre asemenea asocieri (LaWall, Oommen, 1978; Sviridova et al., 1990, Moldovanu et al., 2003). A fost raportat un caz de pierdere a vederii (amavroză) la câțiva membri ai unei familii (maturi și copii), care era asociată cu cefalee identică migrenei (Ziegler, Schlemmer, 1994), dar care s-a dovedit a fi (amavroza) fenomen de conversie isterică.

Câteva momente importante necesită a fi menționate.

Acuzele de cefalee ale pacienților cu isterie sunt adesea neobișnuite, expuse într-un mod foarte metaforic și expresiv, cu lux de amănunte și subtilități.

E necesar de diferențiat fenomenul migrenos algic propriu-zis de influențele comportamentului demonstrativ al persoanelor cu trăsături isterice. Discrepanța dintre fenomenul algic, intensitatea înaltă a căruia

este evocată verbal de pacient, și alte reacții ale lui (vegetative, comportamentale) poate sugera prezența mecanismelor isterice în cazul dat.

La acești pacienți, de regulă, se mai constată și alte fenomene, care măresc gradul de suspiciune a prezenței tulburărilor isterice, și anume: paretezii, hemipareze sau plegii funcționale și pasagere, ataxii și tulburări de mers, hiperkineze tranzitorii și neobișnuite, care de asemenea sugerează ideea despre originea lor psihogenă, fiind numite în publicațiile științifice ca "fenomene de conversie" (Diukova, Golubjev, 1994; Golubjev, Diucova, 1994; Crimlisk et al., 1998).

Uneori scoaterea în evidență a unor probleme psihologice importante la acești pacienți poate duce la înțelegerea faptului, în ce măsură fenomenul algic migrenos este inclus ca o parte componentă și indispensabilă în "scenariul" psihologic al pacientului. Altfel spus, elucidarea nu numai a factorului biologic, dar și a mecanismului psihologic, adică înțelegerea sensului (uneori înconștient) a simptomului algic poate crea perspectivele unei strategii terapeutice adecvate. Și din contra, dacă aceste subtilități psihologice îi scapă medicului, atunci pacientul riscă să devină un pacient cronic, dificil, insensibil la tratament și poate pune în fața medicului mari probleme nu numai terapeutice, ci și de diagnostic, soldate cu investigații repetate inutile și costisitoare.

Cel mai bun tratament în aceste cazuri este depistarea radicalului isteric în manifestările clinice ale pacientului cu migrenă, estimarea rolului acestui mecanism în suferința pacientului concret și alegerea unei terapii medicamentoase și psihoterapeutice adecvate.

Migrena și tulburările vegetative

Tulburările vegetative suprasedgmentare permanente și paroxistice (crizele vegetative), paroxismele de hiperventilație, sincopel vazo-vagale etc. sunt adesea asociate migrenei. Experiența noastră demonstrează, că circa 50% din pacienții cu migrenă au una sau mai multe manifestări ale sindromului psiho-vegetativ sau neuro-vegetativ. Adesea aceste tulburări sunt umbrite de cefaleea pronunțată și se cere un interogatoriu special al pacientului la acest capitol.

Crizele vegetative (sau "atacurile de panică" în formula Clasificării DSM-IV și CIM-10) sunt asociate adesea cu migrenă. E important de menționat că în anexa noii clasificări (2004) a cefaleelor este propusă o nouă entitate clinică – *Cefaleea atribuită atacului de panică*. De

asemenea, frecvent se constată fenomenele de hiperventilație (dispnee, sufocare, lipsă de aer, nod în gât etc.) și tetanie (parestezii, amorțeli, furnicăături, spasme, crampe musculare), care pot fi atât în cadrul crizelor vegetative, cât și ca un sindrom aparte (Vein, Moldovanu, 1998; Moldovanu 2003; Odobescu, 2000; Moldovanu, Odobescu, 2005).

Tratamentul tulburărilor vegetative va ține cont de componentele patogenetice ale acestor dereglări. Preparatele psihotrope se vor indica în funcție de sindromul afectiv dominant (panică, anxietate, depresie, ipohondrie), dar și de aspectele vegetative prezente în clinică. Medicamentele vegetotrope mai frecvent utilizate sunt beta-blocanții, medicamentele Belladonei. Prezența sindromului de hiperventilație persistent și insensibil la tratamentul cu medicamente psihotrope și vegetotrope va cere utilizarea treningului respirator sau metodei de biofeedback respirator (Odobescu, 2000). Simptomele de tetanie, subiective și obiective (simptomul Chvostek, proba Trousseau-Bonsdorf pozitivă), ce denotă o excitabilitate neuro-musculară mărită, vor necesita indicarea preparatelor de calciu și magneziu.

MIGRENA ȘI ALTE MANIFESTĂRI MIGRENOASE LA COPII

Specificul clinic al migrenei la copii

Aproximativ 40-70% din copii suferă, ocazional, de cefalee. Unii autori consideră că cea mai mare parte a durerilor de cap la copii sunt forme ale migrenei.

Studii populaționale sistematizate de A.D. Rothner (2002) și prezentate mai jos sugerează rata înaltă a prevalenței cefaleelor și a migrenei în rândul populației infantilă și adolescentă.

Cefalee în general

3-8% - la vârsta de 3 ani

20% - la vârsta de 5 ani

37%-52% - la 7 ani

57%-82% - la vârsta cuprinsă între 7-15 ani

Migrenă

1%-3% - la vârsta de 7 ani

4%-11% - la 7-15 ani

Uneori, migrena la copii este similară cu cea a adultului și criteriile de diagnostic pot fi aceleași ca și pentru maturi. O parte din autori au scos în evidență și alte particularități ale manifestărilor clinice ale migrenei la copii.

- Frecvent, atacul migrenos este mai scurt decât la adult, durata cefaleei poate fi de o oră și, foarte rar, chiar mai mică de o oră (Abu-Arafeh, Callaghan, 2004).
 - Cefaleea este mai frecvent frontală, bilaterală (în 2/3 din cazuri).
 - În timpul crizelor, mai bine de 1/2 din copii plâng, 2/3 apreciază cefaleea lor ca fiind maximală, 96% din ei au nevoie să se culce. Durerile abdominale, adesea prezente în timpul crizei migrenoase, diverse tulburări digestive din cadrul cefaleei pot eclipsa uneori cefaleea.
 - Somnul foarte frecvent stopează criza și este aproape întotdeauna recuperator.
 - Aura vizuală este frecvent prezentă. Unele forme de aură vizuală sunt prezente doar la copii (metamorfopsii, macro- sau micropsii, halucinații vizuale de tipul sindromului "Alice în Țara minunilor" etc.).
 - Unele sindroame rare de migrenă debutează frecvent în timpul copilăriei: migrena confuzională, migrena bazilară, migrena hemiplegică familială și migrena oftalmoplegică.
 - Cefaleea cluster și alte cefalee trigeminal-vegetative, cefaleele indometacin-sensibile se întâlnesc rar la copii și adolescenți.
 - Deseori migrena are un pattern evolutiv cronic. În 60% din cazuri adulții relatează despre debutul cefaleei intermitente în copilărie sau adolescență. Transformarea migrenei episodice în cronică are loc la adulți, în medie, pe parcursul a 10 ani, la copii – în decurs de doi ani.
- Specificul clinic al migrenelor la copii este un subiect de cercetare, criteriile clinice nu au fost încă pe deplin elaborate. Cum s-a menționat mai sus, atacurile pot avea o serie de particularități importante în comparație cu migrenosul matur.

Noua clasificare (2004) subliniază următoarele diferențe ale unui atac migrenos la copil față de cel la adulți:

- La copii, atacurile pot dura de la 1 până la 72 de ore (deși dovada pentru durata atacurilor, fără tratament de mai puțin de două ore la copii, trebuie să fie confirmată prin studii prospective cu agendă).
- Cefaleea migrenoasă la copiii mici este adesea bilaterală. Un pattern de tip adult de durere unilaterală apare în adolescența tardivă sau la începutul vârstei adulte.
- Cefaleea migrenoasă este, de obicei, fronto-temporală. Prezența la copii a *durerii occipitale*, unilaterală sau bilaterală, este de obicei

rară și necesită precauții diagnostice; în majoritatea cazurilor această durere este condiționată de leziuni structurale.

- La copiii mici, fotofobia și fonofobia pot fi deduse din comportamentul lor.

Publicațiile din ultimii ani au confirmat faptul că în perioada copilăriei pot să apară două fenomene majore ale migrenei: fie separate atacurile de migrenă (cu anumite particularități, menționate mai sus), fie ca *precursori* ai migrenei, adică *sindroamele periodice ale copilăriei*, care și-au găsit locul lor argumentat în noua clasificare, iar în anexa noii clasificări sunt prezente și *hemiplegia alternantă a copilăriei*, și *torticolisul paroxistic benign*.

Cu toate acestea, alte fenomene ce țin de mecanismele migrenei nu sunt menționate în noua clasificare. Unul din ele este *migrena confuzională*.

Migrena confuzională. Tulburările de conștiență și cele ale funcțiilor cognitive din timpul atacului migrenos au sugerat diverși termeni: *migrena bazilară*, *migrena disfrenică*, *migrena psihică*, *stupoare migrenoasă*, *migrena cu amnezie globală tranzitorie*. Gascon și Barlow (1970) au fost primii care au atras atenția asupra asocierii neobișnuite a atacurilor de migrenă la adolescenții cu o stare confuzională acută. Migrena confuzională acută se caracterizează prin aură atipică, cefalee (care poate fi moderată) și confuzii, ce pot precede cefaleea sau o pot urma. De menționat, că aceasta nu este decât o manifestare a aurei, care afectează centrii responsabili de nivelul de conștiență. Starea confuzională se caracterizează prin lipsa sau scăderea atenției, dificultatea de menținere a limbajului, precum și a altor activități motorii. Cercetările EEG par să nu scoată în evidență un pattern specific.

Cefaleea cronică la copil

Spre deosebire de maturi, la care cefaleea cronică are o prevalență între 1,5 și 7% , prevalența acesteia la copii se întâlnește la 0,2 – 0,9% din populația infantilă . Cefaleea cronică printre pacienții care se adresează la neuropediatri constituie 15 – 20% (Guidetti et al., 2000). Conform publicațiilor (Holden et al., 1994; Herchey et al., 2001) predominarea migrenei în grupul de cefalee cronice este evidentă, iar vârsta medie a pacienților care se adresează este de 11 ani (Espozito, Gherpelli, 2004).

Abuzul medicamentos, după părerea lui Galli et al., (2004), este foarte rar întâlnit; autorul a constatat că din cei 59 de copii de 7 – 14

ani investigați pentru cefalee cronică, abuzul de analgezice a prezentat doar unul. Se consideră că la copii abuzul de medicamente nu este implicat în transformarea unei migrene episodice în una cronică, mai ales că într-un procent important (58%) migrena la copii debutează direct cu forma cronică. Și dacă alți autori (Hershey et al.; 2001; Abu-Arefeh, 2001; Coeng et al., 2002) constată o rată de 4,3 – 44% de abuz medicamentos, acesta s-ar putea explica doar prin influența factorului cultural (Galli et al., 2004).

Toți autorii au aceeași părere despre influența factorului psihic și a tulburărilor psihopatologice în procesul de cronicizare a migrenei, la marea majoritate din copiii afectați. Astfel, din cei 58 de adolescenți (13 – 15 ani) investigați (Juang et al., 2004) majoritatea au fost influențați de factori psihologici nefavorabili (atmosfera de ostilitate în familie, abuzul fizic, divorțul părinților), care s-au produs în perioada copilăriei lor. La o bună parte din acești pacienți transformarea migrenei episodice în migrenă cronică a avut loc sub influența stresului psiho-social, iar prezența dereglărilor psihopatologice, mai ales anxietatea, s-a constatat la 22,6 – 31,6% din pacienții cu cefalee cronice (Lanzi et al., 1991; Abu-Arefeh, 2001).

Diagnosticul cefaleei cronice, mai ales al migrenei cronice la copil, prezintă una din cele mai stringente probleme în experiența clinică. Este foarte important un zilnic al durerilor de cap la copilul bolnav, care, fiind completat regulat, furnizează medicului o informație prețioasă pentru diagnostic. Dificultățile diagnostice, după excluderea certă a unei patologii organice, sunt diverse. De exemplu, prezența unor mituri și clișee diagnostice rigide de largă circulație, ca „hipertensiunea intracraniană”, „patologia” coloanei cervicale, prezintă un impediment major în calea unui diagnostic corect, însă nu ultimul rol îl joacă și cunoașterea insuficientă de către medici a noilor criterii diagnostice internaționale de migrenă cronică, la care se mai adaugă și specificul clinic al evoluției migrenei la copii.

Sindroamele periodice infantile precursoare ale migrenei

Noua clasificare prezintă următoarele sindroame periodice infantile, ce sunt precursorii migrenei:

Voma ciclică

Migrena abdominală

Vertijul paroxistic benign al copilăriei

Voma ciclică

Voma ciclică este o stare specială, ce se manifestă cu precădere în copilărie, cu perioade absolut normale între episoadele de vomă. De regulă, voma ciclică se caracterizează prin accese explozive de vomă, care au un caracter stereotipic la același pacient. Debutul episodului este brusc, mai frecvent în timpul nopții sau dimineața devreme, accesesele se pot repeta la fiecare 10-15 min., asociindu-se cu greață, eructații, pirosis, dureri abdominale, stări de letargie, anorexie, paloare (pallor - paloare, paliditate - wanness), ce au o rezoluție rapidă. Media debutului acestui sindrom este de 5 ani și în majoritatea cazurilor dispare la vârsta de 10 ani (Lombard 1861, Gee 1882.; Li Buk Balint, 2000). Etiologia vomei ciclice rămâne neelucidată. Se discută rolul factorilor neurogeni, mitocondriali, cardiovasculari și gastro-intestinali (Buk Balint, 2000). Factorul genetic a fost recent evocat în lucrarea lui Haan și colegii (2002), care au descris sindromul vomei ciclice familiale, ce a afectat 4 membri (3 de gen feminin și 1 - masculin) a trei generații ale unei familii. Autorii sugerează existența în cazul analizat a unei „gene a vomei”, care ar putea, teoretic, juca un rol în migrenă.

Aproximativ 40% din pacienții cu vomă ciclică au cefalee în timpul crizelor, iar 82% din ei au antecedente familiale de migrenă. La 27% din pacienții cu sindromul vomei ciclice a copilăriei boala progresează, transformându-se odată cu vârsta în migrena adultului (Li Buk Balint, 2000; Withers et al., 1998; Li BUK et al., 1999; cit. după Haan et al., 2002). Această afecțiune nu a fost inclusă ca sindrom periodic al copilăriei în prima ediție a clasificării IHS din 1988. Publicațiile ultimilor ani au demonstrat că trăsăturile clinice ale acestui sindrom sunt similare cu cele depistate în cazul asocierii cu cefaleea migrenoasă, sugerând că voma ciclică este o stare patologică în relație patogenică cu migrena.

Criteriile de diagnostic al vomei ciclice:

Descriere: Atacuri episodice recurente, de obicei stereotipice la unul și același pacient, cu vomă și greață intensă. Atacurile sunt asociate cu paloare și letargie, cu dispariția completă a simptomelor între atacuri.

A. Cel puțin cinci atacuri care corespund criteriilor B și C

B. Atacuri episodice cu vomă și greață intensă, stereotipice la unul și același pacient, cu durată de la 1 oră până la cinci zile

- C. Vomă în timpul atacului cel puțin de patru ori / oră pentru cel puțin o oră
- D. Disparația completă a simptomelor între atacuri
- E. Nu este atribuită altor maladii¹

¹ În particular, istoricul bolii și examinarea clinică nu arată semne de boli gastro-intestinale.

Migrena abdominală

“Este oare durerea abdominală viitoarea migrenă a adultului?”, așa și-au intitulat articolul lor din 1995, în revista americană “Headache”, J. N. Blau și McGregor de la Clinica de Migrenă din Londra. La întrebarea dacă durerea recurentă abdominală la copii se va transforma ulterior în migrenă la adulți, autorii au răspuns negativ la această întrebare. Concept controversat „migrena abdominală” a stârnit discuții aprinse în rândurile specialiștilor de cefalee.

Alți autori (Symon et al., 2003) consideră migrena abdominală o entitate nosologică certă, bine definită, prezentată clar în manualele de cefalee existentă, descrisă încă în 1921 de Buchanan și denumită „migrenă abdominală” în 1922 de către Brams.

Durerea abdominală ciclică este un fenomen complex, care poate avea loc la sugari, copii și mai rar la adolescenți și maturi. Durerea, de regulă, este severă și poate perturba activitățile cotidiene. Între atacuri copiii sunt practic sănătoși. Copiilor le este dificil să distingă anorexia de greață. Paloarea tegumentelor este adesea însoțită de cearcăne sub ochi. La unii pacienți hiperemia feței este fenomenul vasomotor predominant.

La majoritatea copiilor cu migrenă abdominală se va dezvolta mai târziu, în cursul vieții, cefaleea migrenoasă. Aceasta este concluzia comitetului de experți al noii clasificări publicate în 2004.

Criteriile de diagnostic ale migrenei abdominale:

Descriere: O afecțiune idiopatică, recurentă, observată mai mult la copii, ce se manifestă prin durere abdominală episodică, localizată pe linia mediană, prin atacuri cu durată de la 1 până la 72 de ore, cu normalizare între episoade. Durerea este de intensitate moderată până la severă și asociată cu simptome vasomotorii, greață și vomă.

A. Cel puțin cinci atacuri ce corespund criteriilor B-D

- B. Atacuri de durere abdominală cu durată de 1-72 ore (netratate sau tratate fără succes)
- C. Durerea abdominală are următoarele caracteristici:
 1. localizare pe linia mediană, periombilical sau prost localizată
 2. caracterul durerii surd, vag, monoton sau "doar simplă durere" („just sore”)
 3. intensitatea durerii este moderată sau severă
- D. În timpul durerii abdominale se manifestă cel puțin două din următoarele simptome:
 1. anorexie
 2. greață
 3. vomă
 4. paloare
- E. Nu este atribuită altor maladii¹

¹ Anamneza bolii și examinarea clinică nu sugerează maladii gastro-intestinale sau renale, sau astfel de afecțiuni au fost excluse prin investigațiile adecvate.

Vertijul paroxistic benign al copilăriei

Vertijul paroxistic benign la copii a fost descris ca o entitate clinică aparte de Bassrl în 1964. Manifestarea tipică este apariția bruscă a unui atac de vertij fără semne prevestitoare și fără nici un factor provocant. Durata poate fi de la câteva secunde până la câteva ore. Concomitent cu vertijul, mai apar și alte fenomene: pacientul devine palid, transpiră, are vărsături și adesea nistagmus. Copilul nu întotdeauna este în stare să se miște, să-și mențină poziția verticală, are nevoie de suport pentru a-și menține ortostațiunea. Conștiința este păstrată. Copilul își revine totalmente după atac. Vârsta de debut este în primii patru ani de viață, dar pot fi cazuri cu debut mai tardiv. Perioada cu frecvența cea mai mare a atacurilor de vertij este în primele luni de la debut, având ulterior o tendință de rărire ca apoi să dispară spontan, deși uneori e posibil să persiste câțiva ani. Cercetările ulterioare au scos în evidență existența unei relații dintre vertijul paroxistic benign și migrenă (Fenichel 1967; Coehler, 1980; Mira et al., 1984, Lanzi et al., 1986., Lindscog et al., 1999).

O investigație populațională, efectuată de Abu-Arafah și Russell (1995) la copii de vârstă cuprinsă între 5 – 15 ani, a constatat că 45 din

cei 2165 (2,6%) aveau loc vertijie paroxistice. La cei 45 de elevi crizele se întâlneau cu frecvența medie de 11 ori pe an, având o durată de la 10 sec. până la două ore, 24% din copii prezentau o migrenă tipică.

Vertijul paroxistic benign al copilăriei este o maladie relativ rar întâlnită și insuficient cunoscută, cu toate că datorită simptomelor tipice este ușor de diagnosticat. Oricum, două maladii neurologice severe cer a fi excluse în aceste cazuri: o tumoră de fosă posterioară și epilepsia. De regulă, în cazul vertijului paroxistic benign examenul somatic și neurologic, EEG, audiometria, electronistagmografia, testul caloric sunt normale.

Vertijul paroxistic benign evoluează, de obicei, în migrenă fără aură, în copilăria târzie sau în perioada de adolescență.

Criteriile de diagnostic ale vertijului paroxistic benign al copilăriei:

Descriere: Această afecțiune, probabil heterogenă, este caracterizată prin atacuri episodice scurte recurente de vertij fără semne premonitoare, ce se remit în mod spontan la copii, de altfel sănătoși.

- A. Cel puțin cinci atacuri care corespund criteriului B
- B. Episoade multiple de vertij sever, fără semne de avertizare, ce se remit spontan în câteva minute sau ore
- C. Examinarea neurologică, funcțiile audiometrice și vestibulare între atacuri sunt normale
- D. EEG este normală
 - 1. Deseori vertijul este asociat cu nistagmus sau vomă; o cefalee unilaterală pulsatilă poate surveni în timpul unor atacuri.

Alte două forme de manifestări patologice, întâlnite frecvent în copilărie, *hemiplegia alternantă a copilăriei* și *torticolisul paroxistic benign* intră în anexa noii clasificări.

Hemiplegia alternantă a copilăriei

Hemiplegia alternantă a copilăriei este considerată o afecțiune heterogenă care aparține bolilor neurodegenerative. Observațiile clinice au sugerat o relație cu migrena. Posibilitatea prezenței unui mecanism comițial sau a unei forme neobișnuite de epilepsie, deocamdată, nu poate fi exclusă.

Criteriile de diagnostic ale hemiplegiei alternante a copilăriei:

Descriere: Atacuri de hemiplegie infantilă, ce implică fiecare parte alternativ, asociate cu o encefalopatie progresivă, fenomene paroxistice și deteriorare mintală.

- A. Atacuri recurente de hemiplegie alternantă între două părți ale corpului
- B. Debutul până la vârsta de 18 luni
- C. Cel puțin unul din fenomenele paroxistice este asociat cu atacurile de hemiplegie sau apar independent, cum ar fi: convulsii tonice, posturi distonice, mișcări coreoatetozice, nistagmus sau alte anomalii oculomotorii, dereglări autonome
- D. Evidențierea deficitului mintal și / sau a deficitului neurologic
- E. Nu este atribuită altor maladii

Este o maladie heterogenă, care se include în maladiile neurodegenerative. O relație cu migrena este sugerată pe bază clinică. Posibilitatea unei forme neobișnuite de epilepsie nu poate fi exclusă.

Torticolisul paroxistic benign

În timpul fenomenelor de torticolis paroxistic încercarea de a readuce capul copilului pe linia mediană întâmpină o anumită rezistență, dar care poate fi depășită. Autorii subcomisiei respective a noii clasificări consideră, că observațiile formei descrise necesită o validare ulterioară prin agende înregistrate de pacient, interogări structurate și colectări de date pe longitudinală.

Diagnosticul diferențial include: reflux gastroesofagian, distonie idiopatică de torsiune și accese parțiale complexe. O atenție deosebită trebuie acordată fosei craniene posterioare și joncțiunii craniocervicale – locul unde anomaliile congenitale sau dobândite pot cauza torticolis.

Cercetările realizate sugerează anumite posibilități de evoluție a entității descrise mai sus. Astfel, experții clasificării consideră că *tortico-*

lisul paroxistic benign poate evolua ulterior în *Vertij paroxistic benign al copilăriei* sau într-o posibilă variantă a migrenei : *Migrena cu aură* (în particular *Migrena de tip bazilar*)

Criteriile de diagnostic ale torticolisului paroxistic benign:

Descriere: Episoade recurente de deviere a capului într-o parte, posibil cu o rotație ușoară, care se remit spontan. Starea apare la sugari și copii mici, cu debutul în primul an de viață. Poate evolua în *Vertij infantil paroxistic benign* sau *Migrena cu aură*, sau se poate remite totalmente.

A. Atacuri episodice, la un copil mic, cu toate caracteristicile următoare și care corespund criteriului B

1. devierea capului într-o parte (nu întotdeauna în aceeași parte), cu sau fără rotație ușoară
2. durata - de la minute până la câteva zile
3. se remit spontan și au tendința de a apărea lunar

B. În timpul atacurilor apar unul sau mai multe din următoarele simptome și semne:

1. paliditate
2. iritabilitate
3. stare de rău general
4. vomă
5. ataxie¹

C. Examinare neurologică normală între atacuri

D. Nu este atribuită altei maladii

¹ Ataxia este mai probabilă la copiii mai mari din grupa de vârstă afectată.

Chestionarul „ID Migraine” – screening diagnostic rapid al migrenei

Un instrument performant pentru diagnosticul rapid (screening) și destul de sigur al migrenei în rețeaua primară medicală este Chestionarul „ID Migraine”.

Pornind de la binecunoscuta afirmație „că în pofida faptului prevalenței înalte a migrenei asociată cu durere incapacitantă rata diagnosticului rămâne joasă”, profesorul Richard Lipton, MD, de la Colegiul Medical „Albert Einstein” din New York împreună cu coautorii (D. Dodick, R. Sadovsky, K. Kolodner, J. Endicott, J. Hettiarachchi și W. Harrison)* au condus un studiu important pentru a găsi cele mai revelatoare simptome ale migrenei, care ar putea fi suportul unui chestionar diagnostic scurt pentru o testare rapidă, dar și sigură a migrenei la nivelul medicului de familie.

Studiul a fost realizat și validat în 27 puncte (cabinete) ale medicilor de familie din rețeaua primară cu consultul ulterior al experților specialiști în problema cefaleelor din 12 centre de cefalee din SUA. Pacienților în număr de 563, care se adresau la medicul de familie și aveau cefalee în ultimele 3 luni, li se propune să completeze un chestionar din 9 întrebări la tema durerilor de cap. O parte din ei – 451 pacienți (80%) după completarea chestionarului erau consultați detaliat de experți independenți pentru o evaluare diagnostică. Standardul de aur pentru diagnosticul de migrenă a fost bazat pe criteriile IHS utilizate sub forma unui interviu semistructurat.

Din 9 întrebări ale testului screening, 3 (incapacitatea, greața și sensibilitatea la lumină) au fost cele mai informative. Formularea acestor întrebări era următoarea:

(1) A limitat durerea de cap activitatea D-voastră o zi sau mai multe în cursul ultimelor 3 luni?

(2) Aveți D-voastră greață sau disconfort stomacal (gastric) în timpul durerii de cap?

(3) Vă deranjează lumina atunci când aveți dureri de cap?

Diagnosticul stabilit de expert a fost comparat cu răspunsurile date la completarea anterioară a chestionarului de către pacient. Cele trei

* *Neurology*, 2003, 61:375-382

întrebări identificate au avut cea mai mare capacitate predictivă a diagnosticului de migrenă. Pacienții care au răspuns „da” la două sau trei întrebări menționate ale chestionarului au avut o coincidență de 93% cu diagnosticul de migrenă stabilit de expert.

Sensibilitatea celor 3 elemente din acest test screening a fost 0.81 (95%, intervalul de siguranță) [CI], 0.77 - 0.85), specificitatea a fost 0.75 (95% CI, 0.64 - 0.84), valoarea pozitivă predictivă a fost 0.93 (95% CI, 89.9 - 95.8), autenticitatea retestării a fost bună (kappa, 0,68; 95% CI, 0.54 - 0.82). Sexul, vârsta, prezența altor maladii comorbide cefaleei și diagnosticul anterior nu au afectat sensibilitatea și specificitatea acestui screening.

Deoarece pacienții cu migrenă se adresează în serviciile medicale primare, autorii testului screening speră că chestionarul **ID Migraine** să ajute medicului verigii primare în identificare a migrenei ușor și repede, iar tratamentul eficient va fi un pas important în reducerea poverii acestor maladii.

Consortiul din SUA pentru guidelines în cefalee recomandă utilizarea chestionarului prescurtat pentru diagnosticul screening al migrenei în condițiile serviciilor medicinei primare. Chestionarele cu număr mare de întrebări au un dezavantaj de a împovăra utilizarea lor în experiența clinică cotidiană în cadrul medicinei primare și ele nu au fost validate în raport cu standardul de aur.

Acest studiu multicentric comparativ de amploare al chestionarului cu 3 elemente (ID migraine), care a fost redus pornind de la 9 întrebări prevăzute în debutul investigațiilor, a fost adus către standardul de aur al abordării experților specialiști în cefalee ce utilizează criteriile IHS.

Testul ID migraine, considerat ca o perlă pentru practica medicală, este, de fapt, un instrument de diagnostic prezumtiv, iar confirmarea diagnosticului de migrenă necesită a fi realizată de către medicul de familie sau specialistul în cefalee.

Au fost întreprinse mai multe cercetări, care au confirmat sensibilitatea și validitatea testului **ID Migraine** (Lipton et al., 2003; Kim ST, Kim CY, 2006; Brighina et al., 2005).

Capitolul II. CEFALEEA DE TIP TENSIONAL

Introducere

Cefaleea de tip tensional (CTT) este cel mai răspândit tip de cefalee, cu prevalență în populația generală, variind în diferite studii de la 30% până la 78%. Totodată, CTT este cea mai puțin studiată dintre cefaleele primare, în pofida faptului că are cel mai înalt impact socio-economic. Prevalența CTT în Danemarca este estimată la circa 69% din bărbați și la 88% din femei (Rasmussen et al., 1991). În Israel prevalența CTT este de 65% la bărbați și de 66% la femei (Abramson et al., 1980). În SUA prevalența CTT este în medie de 40%, cu o ușoară preponderență la femei.

CTT variază în frecvență și severitate, de la episoade rare, scurte până la cefalee continui, incapacitante. În Danemarca, 59% din populație au câte o zi sau mai puțin de o zi cu cefalee de tip tensional în fiecare lună, iar 3% au mai mult de 15 zile /lună cu CTT (Iversen et al., 1990). CTT este mai frecventă la femei decât la bărbați;prevalența ei scade odată cu vârsta în ambele sexe. E de remarcat faptul că doar 16% dintre subiecții cu cefalee de tip tensional din Danemarca au consultat cândva medicul în legătură cu acuzele lor (Waters, 1971).

Manifestările clinice ale cefaleei de tip tensional

După dezbateri, polemizări și controverse clasificarea Societății Internaționale a Cefaleelor (IHS) a utilizat termenul *cefalee de tip tensional* (tension-type headache) pentru cefaleele, care erau anterior numite cefalee tensională, cefalee de contracție musculară, cefalee de stres sau cefalee ordinară. Clasificarea SIC a divizat cefaleea tensională în 2 forme: episodică și cronică, iar fiecare entitate – în 2 tipuri, în funcție de prezența sau nu a sensibilității mușchilor pericranieni. Cefaleea de tip tensional episodică se deosebește de cea cronică primordial prin frecvența atacurilor: CTT episodică survine nu mai frecvent de 15 zile/lună, pe când cea cronică – mai frecvent de 15 zile/lună.

CTT clasică nu are, de obicei, semne premonitorii sau aură. Calitatea durerii este surdă, non-pulsatilă, cu senzație de strângere, presiune sau constricție. Pacienții relatează o senzație de „capișon strâns”, „bențită strânsă în jurul capului”, un cerc sau panglică ce apasă. Intensitatea

cefaleei este, de obicei, ușoară sau moderată, în contrast cu durerea moderată ori severă din migrenă. Intensitatea durerii crește odată cu frecvența acceselor (Drummond, 1987). Majoritatea pacienților au dureri bilaterale, dar localizarea cefaleei variază considerabil printre pacienți și chiar la unul și același pacient, cu implicarea regiunii frontale, temporale, occipitale sau parietale, separat sau asociat. Cefaleea frecvent își poate schimba localizarea în timpul atacului (Iversen, 1990). Unii pacienți manifestă un disconfort în regiunea gâtului, mandibulei sau articulației temporo-mandibulare (Iversen, 1990), alții se plâng de furnicături, senzații de înțepături sau arsuri sub pielea scalpului.

Unii pacienți punctează cu degetul locul sau locurile dureroase, de obicei în regiunile temporale sau mai spre creștet. Durerea poate iradia în glabelă, spre rădăcina nasului sau spre mandibulă. Localizarea unilaterală a cefaleei la pacienții cu CTT se întâlnește în 10-20% din cazuri (Drummond PD, 1987; Rasmussen BK, 1992). Sensibilitatea regiunii scalpului este mai frecventă și mai severă la pacienții cu migrenă și la cei cu CTT în timpul atacurilor în comparație cu subiecții-control (fără cefalee); fiind pronunțată pe partea durerii de cap poate persista câteva zile după slăbirea cefaleei (Silberstein SD, 1990).

Unii pacienți au puncte sensibile și noduli dureroși localizați în mușchii pericranieni și cervicali, ce pot fi detectați prin palpate manuală. În general, pacienții, care suferă de CTT, au o sensibilitate mai mare a mușchilor atât în timpul accesului, cât și în perioada liberă de simptome în comparație cu subiecții - control fără cefalee (Hatch et al., 1992). Majoritatea pacienților cu CTT n-au, de obicei, simptome asociate, deși totuși unii autori menționează o ușoară fotofobie, fonofobie sau nausee (Iversen et al., 1990).

Lipsa somnului este un factor precipitant comun al cefaleei de tip tensional, ce provoacă survenirea cefaleei la 39% din voluntarii sănătoși după privațiunea somnului (Blau JN, 1990). În genere, subiecții cu CTT au mai multe probleme cu somnul decât subiecții-control fără cefalee (Rasmussen BK, 1993; Paiva et al., 1995). Factorii cauzali psihologici și psihiatrici ar putea fi mai mult consecința decât cauza durerii recurente. Un studiu populațional a demonstrat, că cefaleea non-migrenoasă moderată sau severă este un factor de risc pentru depresie (Breslau et al., 2000).

Pacienții cu CTT nu se refugiază în pat, într-o încăpere întunecoasă, ca

în migrenă. Cefaleea de tip tensional, de obicei, nu influențează activitățile zilnice, iar activitatea fizică, în mod normal, nu acționează asupra intensității cefaleei (Rasmussen et al., 1991). Simptomele durează luni și ani fără deteriorarea stării generale de sănătate. Această durere de cap devine mai supărătoare, când subiectul este obosit, sub presiunea unei activități sau în fața unor stresuri survenite pe diverse planuri ale vieții personale.

Prognosticul și evoluția clinică a CTT este variabilă. Pacienții cu CTT episodică frecventă au risc sporit de a dezvolta în decurs de câțiva ani CTT cronică (Schiffman et al., 1995). Rămâne controversată părerea, dacă pacienții cu TTH severă vor dezvolta mai probabil o migrenă, sau invers, migrenoșii mai ușor vor evolua în CTT frecventă și severă.

Cefaleea de tip tensional episodică

Cefaleea de tip tensional episodică rară

Criterii de diagnostic:

- A. Cel puțin 10 episoade de cefalee ce corespunde criteriilor B-D și apare cu frecvența < 1 zi /lună (în medie < 12 zile/an)
- B. Cefaleea durează de la 30 minute – până la 7 zile
- C. Cefaleea are cel puțin două din următoarele caracteristici:
 - 1. localizare bilaterală
 - 2. caracter de presiune / încordare (nepulsatilă)
 - 3. intensitate ușoară sau moderată
 - 4. nu este agravată la activități fizice de rutină, ca mersul sau urcarea scârilor
- D. Două din următoarele:
 - 1. nu este greață sau vomă (anorexia poate avea loc)
 - 2. fotofobia și fonofobia sunt absente, dar una sau alta separat pot fi prezente
- E. Nu este atribuită altor maladii¹

¹Anamneza și examenul fizic și neurologic nu sugerează nici una din maladiile specificate în grupurile 5-12 sau anamneza și / ori examenul fizic și / sau neurologic sugerează această patologie, dar ea este exclusă prin investigații adecvate sau această patologie este prezentă, dar debutul cefaleei nu este în relație temporală strânsă cu patologia respectivă.

Cefaleea de tip tensional episodică rară asociată cu sensibilitate pericraniană

Criterii de diagnostic:

- A. Episoadele corespund criteriilor A-E pentru 2.1 Cefaleea de tip tensional episodică rară
- B. Sensibilitate pericraniană majorată la palparea manuală

Cefaleea de tip tensional episodică rară neasociată cu sensibilitate pericraniană

Criterii de diagnostic:

- A. Episoade care corespund criteriilor A-E pentru 2.1 Cefaleea de tip-tensional episodică rară
- B. Nu este o sensibilitate pericraniană majorată

Sensibilitatea pericraniană depistată la palparea manuală este cel mai important indice patologic la pacienții cu cefalee de tip tensional; aceasta crește odată cu intensitatea și frecvența cefaleei, precum și în momentul prezenței cefaleei. Valoarea diagnostică a EMG și a algometriei de presiune este limitată și de aceea aceste înregistrări au fost omise în ediția prezentă. Sensibilitatea pericraniană poate fi ușor constatată la palparea manuală prin mișcări de rotație ușoare, cu aplicarea presiunii (de preferință cu utilizarea palpometrului) cu al doilea și al treilea deget deasupra mușchilor frontali, temporali, maseteri, pterigoidieni, sternocleidomastoidian, splenius și trapez. Gradul de sensibilitate de la 0 până la 3 pentru fiecare mușchi se adaugă și se obține scorul total al sensibilității pentru fiecare pacient. S-a demonstrat, că utilizarea dispozitivelor pentru controlul presiunii face examinarea clinică mai validă și reproductibilă. Însă un asemenea echipament nefiind în general disponibil pentru clinicieni, este recomandată efectuarea palpării simple ca o investigație clinică tradițională. Palparea este un indicator util și pentru strategia de tratament. De asemenea, ea adaugă valoare și credibilitate explicațiilor date pacientului.

Cefaleea de tip tensional episodică frecventă

Criterii de diagnostic :

- A. Cel puțin 10 episoade ce corespund criteriilor B-D și apar cu frecvența ≥ 1 zi / lună și < 15 zile / lună pentru cel puțin 3 luni (≥ 12 zile < 180 zile / an)

- B. Cefaleea durează de la 30 de minute până la 7 zile
- C. Cefaleea are cel puțin două din următoarele caracteristici ale durerii:
1. localizare bilaterală
 2. caracter de presiune / încordare (nepulsatilă)
 3. intensitate ușoară sau moderată
 4. nu este agravată la activități fizice de rutină, ca mersul sau urcarea scării
- D. Două din următoarele:
1. nu este greață sau vomă (anorexia poate avea loc)
 2. fotofobia și fonofobia sunt absente, dar una sau alta separat pot fi prezente
- E. Nu este atribuită altor maladii¹

¹ Anamneza și examenul fizic și neurologic nu sugerează niciuna din maladiile specificate în grupurile 5-12 sau anamneza și / ori examenul fizic și / sau neurologic sugerează această patologie, dar ea este exclusă prin investigații adecvate ori această patologie este prezentă, dar debutul cefaleei nu este în relație temporală strânsă cu patologia respectivă.

Cefaleea de tip tensional frecventă este asociată adesea cu migrena fără aură. Coexistența cefaleei de tip tensional la migrenosi poate fi identificată prin intermediul unui zilnic al cefaleei. Tratamentul migrenei diferă considerabil de tratamentul cefaleei de tip tensional și este important ca pacienții să fie educați pentru a deosebi aceste două tipuri de cefalee cu scopul alegerii tratamentului corect și evitării cefaleei provocate de abuz medicamentos.

Cefaleea de tip tensional episodică frecventă asociată cu sensibilitate pericraniană

Criterii de diagnostic:

- A. Episoade ce corespund criteriilor A-E pentru 2.2 Cefaleea de tip tensional episodică frecventă
- B. Sensibilitate pericraniană majorată la palpare manuală.

Cefaleea de tip tensional episodică frecventă neasociată cu sensibilitate pericraniană

Criterii de diagnostic:

- A. Episoade ce corespund criteriilor A-E pentru 2. 2 Cefaleea de tip tensional episodică frecventă
- B. Nu este o sensibilitate pericraniană majorată

Cefaleea de tip tensional cronică

Criterii de diagnostic:

- A. Cefaleea survine în ≥ 15 zile / lună pentru > 3 luni (≥ 180 zile/an) și corespunde criteriilor B-D
- B. Cefaleea durează ore sau poate fi continuă
- C. Cefaleea are cel puțin 2 din următoarele caracteristici:
 - 1. localizare bilaterală
 - 2. caracter de presiune / încordare (nepulsatilă)
 - 3. intensitate ușoară sau moderată
 - 4. nu este agravată de activitate fizică de rutină, ca mersul sau urcarea scării
- D. Două din următoarele:
 - 1. nu mai mult decât unul din următoarele: fotofobie, fonofobie sau greață ușoară
 - 2. nici greață moderată sau severă, nici vomă
- E. Nu este atribuită altor dereglări ¹

¹ Cefaleea tensională cronică evoluează din cefaleea tensională episodică; când criteriile A – E sunt îndeplinite de cefaleea ce în mod sigur este zilnică și constantă pe parcursul a 3 zile de la primul atac, de codificat *Cefaleea cotidiană de novo persistentă*. Când modul de debut nu a fost memorizat de pacient sau el este incert, de codificat *Cefaleea de tip tensional cronică*.

Cefaleea de tip tensional cronică asociată cu sensibilitate pericraniană

Criterii de diagnostic:

- A. Cefaleea care corespunde criteriilor A-E pentru 2.3 Cefaleea de tip tensional cronică
- B. Sensibilitate pericraniană majorată la palpare manuală

Cefaleea de tip tensional cronică neasociată cu sensibilitate pericraniană

Criterii de diagnostic:

- A. Cefaleea care corespunde criteriilor A-E pentru 2.3 Cefaleea de tip tensional cronică
- B. Nu este sensibilitate pericraniană majorată

Diagnosticul diferențial al cefaleei de tip tensional

Diagnosticul oricărei cefalee primare cere excluderea altor maladii organice. CTT este cea mai frecventă, dar și cea mai puțin distinctă și clară dintre cefaleele primare. Diagnosticul ei clinic se bazează preponderent pe absența simptomelor, ce caracterizează migrena (unilateralitatea, caracterul pulsatil, agravarea prin activități fizice, prezența simptomelor asociate etc.). Nu există teste diagnostice specifice pentru CTT. Pacienții cu cefalee secundară organică au frecvent trăsături, care mimează CTT (Forsyth et al., 2000). Sensibilitatea mușchilor pericranieni poate fi, de asemenea, depistată și la pacienții cu alte forme de cefalee primare (de ex., migrena) cât și în cefaleele simptomatice, de exemplu, în leziunile intracerebrale, așa ca tumoră, meningită sau hemoragia subarahnoidiană. Iată de ce prezența acestui sindrom trebuie să trezească vigilența clinicianului în direcția cercetării simptomelor atipice sau a modificărilor la examinarea neurologică.

Mecanismele cefaleei de tip tensional

Deși CTT anterior era considerată ca fiind primar psihogenă, un număr considerabil de studii, ce au apărut după prima ediție a clasificării, au sugerat o bază neurobiologică pentru ea.

Opinia, că CTT apare din cauza contracției majorate a mușchilor pericranieni, posibil în urma emoțiilor, tensiunii, a determinat faptul că această formă de cefalee a fost numită "cefalee de contracție musculară". Se considera, că contracția musculară tonică poate conduce la ischemia tisulară și la o cefalee "vasculară". Nu au fost, însă, depistate semne de ischemie în CTT, iar fluxul sangvin cerebral în mușchiul temporal în repaus și în timpul "încheștării" dinților era normal la pacienții cu CTT cronică (Martin et al., 1978; Langedark et al., 1990; Silberstein et al., 1994). De asemenea, nu s-a relevat vreo corelare între contracția musculară, sensibilitatea mușchilor și prezența cefaleei (Arena et al., 1991).

Patogenia CTT este complexă și multifactorială, cu contribuția atât a mecanismelor centrale, cât și a celor periferice. În trecut au fost sugerate diferite mecanisme de dezvoltare cu implicarea factorilor vasculari, musculari (hipertonus al mușchilor scalpului) și psihogeni. Cea mai probabilă cauză a acestui tip de cefalee este considerată în prezent sensibilitatea patologică a neuronilor nucleului caudal trigeminal și fa-

cilitarea durerii, dar nu contracția musculară perturbată. Variate studii au relevat faptul că în CTT, ca și în migrenă, se evidențiază o supresie exteroceptivă, concentrație diminuată a serotoninei plachetare și a beta-endorfinei din lichidul cefalorahidian, activitate simpatică patologică (nivel scăzut de adrenalină, noradrenalină, dopamină plasmatică în cursul cefaleei), un nivel mai înalt de GABA plachetar.

Câteva mecanisme patofiziologice concurente pot fi responsabile de CTT, în concordanță cu Jensen (2001), nocicepția extracraniană miofascială este unul din ele. Dar apariția cefaleei nu este direct legată cu contracția musculară, ci influențată de hipersensibilitatea neuronilor nucleului trigeminal caudal. Bendtsen (1996) a descris *senzitivizarea centrală* la nivelul coarnelor posterioare ale măduvei spinării și nucleului trigeminal, cauzată de influxuri nociceptive prelungite din țesuturile miofasciale pericraniene, și a demonstrat, că pacienții cu cefalee de tip tensional cronică au o percepție algică alterată calitativ. Modificările neuroplastice centrale afectează reglarea mecanismelor periferice și pot conduce la o activitate majorată a mușchilor pericranieni sau la eliberarea neurotransmițătorilor în țesuturile miofasciale, neurotransmițători care participă activ în transmisia durerii - NO, substanța P, neuropeptida Y, polipeptida intestinală vasoactivă și altele. Această senzitivizare centrală se menține chiar și după ce factorii provocatori inițiali au fost înlăturați, rezultând în conversia CTT episodice în CTT cronică.

Numeroase cercetări au demonstrat, că oxidului nitric NO îi revine un rol foarte important în patofiziologia durerii în cefaleea de tip tensional cronică (Ashina et al., 1999; 2000; 2004; 2005). NO este o moleculă mesageră implicată în variate funcții biologice, fiind sintetizată de un complex de enzime – sintetaze ale oxidului nitric. NO a fost identificat în sistemul nervos central și periferic. În sistemul nervos central NO este prezent exclusiv în neuroni, în special în cei ai nucleului trigeminal spinal, cornului posterior al măduvei spinării. A fost elucidat, că senzitivizarea căilor durerii în măduva spinării poate fi cauzată sau asociată cu activarea sintetazelor NO și cu generarea oxidului nitric (Meller et al., 1993; Wu et al., 1998; Ashina, 2004). De asemenea, s-a depistat că majorarea prelungită a concentrației oxidului nitric în coarnele spinale posterioare joacă un rol important în menținerea senzitivizării centrale (Lin et al., 1999). Un inhibitor al sintetazei NO a redus cefaleea și hipertonusul mușchilor pericranieni (Ashina et al., 1999), iar o substanță

donatoare de NO, glyceryl trinitratul, a provocat statistic semnificativ mai multe episoade de cefalee la pacienții cu CTT cronică în comparație cu subiecții sănătoși din lotul martor (Ashina et al., 2000). Ultimele cercetări au determinat utilizarea glyceryl trinitratului în calitate de valoros model experimental de provocare a CTT în studierea senzitivizării centrale și a altor mecanisme patofiziologice (Asina et al., 2000). Efectul antinociceptiv al inhibitorilor NO a sugerat, că inhibiția sintetazelor oxidului nitric poate deveni în viitor un principiu nou de tratament al cefaleei de tip tensional cronică (Ashina, 2004). Astfel, în prezent NO este considerat un generator și transmițător important al durerii, ce contribuie la dezvoltarea și menținerea senzitivizării centrale la nivel spinal.

În pofida multiplelor studii efectuate, patofiziologia continuă să rămână o temă controversată în cefalee. Trăsăturile clinice similare ale cefaleei de tip tensional și migrenei cu/fără aură au provocat discuții, dacă CTT și migrena au același suport fiziopatologic (Pryse-Philips et al., 1992). În prezent, există 2 concepte diferite referitoare la patofiziologia migrenei și cefaleei de tip tensional. Unul din ele acceptă, că aceste două tipuri de cefalee sunt entități separate, iar altul susține, că ele sunt capetele opuse ale unui unic *continuum* (Rasmussen, 1996; Raskin et al., 1989; Leston, 1996; Cady et al., 2002). Acei cercetători, care susțin că cefaleea de tip tensional și migrena sunt entități separate, sugerează, că diferențele epidemiologice, așa ca vârsta, distribuția pe sexe, vârsta de debut și factorii de risc, sunt în favoarea mecanismelor patofiziologice diferite și împotriva ipotezei de *continuum* (Rasmussen et al. 1992; 1994; Pryse-Philips et al., 1992). Într-adevăr, în contrast cu observările clinice, cercetările epidemiologice documentează că migrena și cefalea de tip tensional sunt diferite afecțiuni, deși ele coexistă la un mare număr de pacienți (Rasmussen, 1993, 1996; Olesen, 1992). Faptul că episoadele de cefalee tensională sunt mai frecvente și mai pronunțate la subiecții cu migrenă, în comparație cu cei nonmigrenozii (Rasmussen et al., 1992; Ulrich et al., 1996), indică, că migrena poate fi, probabil, unul din numeroșii factori precipitanți ai cefaleei de tip tensional la indivizii predispuși genetic. A fost relatată predispoziția genetică față de cefaleea de tip tensional cronică, reflectată prin riscul de 3,18 ori mai sporit la rudele de prim grad de rudenie în comparație cu populația generală (Østergaard et al., 1997; Russel et al., 1999), dar modul de transmitere pare

să fie complex. Conform ipotezei de *continuum*, cefaleea de tip tensional episodică este capătul mai moderat, iar migrena – capătul mai sever al unui *continuum* de severitate variată. Suportă această ipoteză rezultatele unor cercetări referitoare la manifestările clinice, biologia și mecanismele durerii în cefalee (11-15, de introdus autorii). Cady și col. (2002) au evocat faptul că acei pacienți cu CTT episodică, care au manifestat trăsături migrenoase, au răspuns foarte bine la sumatriptan (medicament antimigrenos specific), iar pacienții cu migrenă moderată au demonstrat trăsături clinice tipice pentru cefaleea de tip tensional. Alte cercetări au evidențiat, că și migrena, și cefaleea de tip tensional pot fi declanșate de triggeri asemănători, de asemeni pot avea semne premonitorii similare. Karli și col. (2005), analizând un șir variat de factori triggeri (în număr total de 18) ai acestor două tipuri de cefalee, au ajuns la concluzia, că majoritatea factorilor au fost comuni. Foamea, mirosurile și unele alimente s-au dovedit a fi specifice doar pentru migrenă, iar pentru cefaleea de tip tensional mișcările capului și gâtului au constituit cei mai importanți și specifici factori provocatori. Progresul în înțelegerea mecanismelor cefaleei de tip tensional va contribui la apariția și implementarea ulterioară a unor medicamente mai specifice și mai eficiente.

Fibromialgia, sindromul de durere miofascială și cefaleea de tip tensional

Fibromialgia este o afecțiune cronică de durere răspândită și de sensibilitate musculo-scheletală în tot corpul (Wolfe et al., 1990), care afectează în special femeile (90%). Simptomele asociate includ: tulburări de somn (75%), încordare musculară matinală (77%), oboseală (81%), paretezii, cefalee (52,8%) și anxietate (47,8%) sau depresie (31,5%). Din cauza asocierii fibromialgiei cu un prag algic scăzut, durerea din alte afecțiuni poate fi exagerată (Wolfe, 1990). Disfuncția motorie (pierderea inervației reciproce a mușchilor în cursul activității voluntare) (Makashima et al., 1991), punctele dureroase, eliberarea de durere prin injectarea punctelor trigger și în cazurile cronice – asocierea cu anxietate și depresie, toate acestea pot fi prezente atât în CTT, cât și în fibromialgie. Sindromul de durere miofascială diferă de fibromialgie prin faptul că este o afecțiune localizată, periodică, cu autolimitare intrinsecă, asociată cu puncte trigger.

Relația cefalee de tip tensional și depresie

Unii autori au încercat să prezinte CTT ca o afecțiune psihologică primară (Martin et al., 1967). Această concluzie bazată pe studiile cefaleei cronice cotidiene (sub forma CTT cronice), adesea complicată de abuz medicamentos, nu se referă la CTT episodică. Merikangas et al. (1992), cercetând un grup de pacienți cu CTT episodică, nu au constatat evidența prezenței la ei a anxietății și depresiei, în contrast cu asocierea frecventă a anxietății și depresiei cu migrena, sau a distresului psihologic cu cefaleea cronică cotidiană. Unii autori consideră, că CTT cronică poate masca depresia sau alte tulburări emoționale serioase. Relația dintre depresie și cefalee este complicată. Cefaleea în depresie a fost descrisă în detalii. În unele loturi de pacienți cu depresie, 84% din ei acuzau cefalee. Dar nu este clar, dacă cefaleea precedează depresia, o urmează sau este o maladie comorbidă. Depresia ar putea fi o consecință, dar nu o cauză a durerii cronice. De asemenea, depresia, anxietatea și cefaleea cronică pot fi afecțiuni comorbide cu un suport biologic comun, după cum este adevărat pentru migrenă, anxietate și depresie. Anterior debutului CTT cronice sau migrenei, pacienții relatează sporirea evenimentelor stresante ale vieții. Este cunoscut faptul că serotonina este implicată în geneza migrenei, depresiei și tulburărilor de anxietate și, posibil, constituie o bază neurobiologică a comorbidității lor.

Sumar

CTT este, probabil, o manifestare clinică a sindromului de sensibilitate neuronală patologică și de facilitare a durerii, dar nu a contracției musculare patologice: sensibilitatea la durere crește, iar sensibilitatea musculară, cât și activitatea EMG, sunt mărite în unii mușchi pericranieni și variază independent una de alta. Așadar, cefaleea nu este direct legată cu contracția musculară și sensibilitatea musculară locală.

Tratamentul cefaleei de tip tensional

Tratamentul acut al cefaleei de tip tensional

Terapia acută de stopare sau de reducere a severității unui atac individual de CTT constă în utilizarea unui analgezic separat sau în combinație cu cafeină, anxiolitice ori codeină, sau a remediilor din grupul antiinflamatoarelor nonsteroidiene (AINS) (vezi tabelul 6). Alegerea medicamentelor depinde de severitatea și frecvența cefaleelor, de pre-

zența simptomelor asociate și a maladiilor coexistente, cât și de profilul de tratament al pacientului. Medicația orală, cu analgezice, AINS sau componente adjuvante cu cafeină, este utilă pentru pacienții cu cefalee tensională ușor-moderată, necomplicată cu nausee. Se va începe cu simple analgezice la pacienții cu cefalee ușor-moderată. Mai mulți pacienți constată stoparea cefaleei de la așa analgezice, ca naproxen sodium, ibuprofen, aspirină, acetaminofen (paracetamol), exclusiv sau combinate cu cafeină.

Analgezicele simple și AINS sunt eficiente în tratamentul acut al CTT. Aspirina, analgezicul cel mai frecvent utilizat, este mai eficientă decât placebo și decât acetaminofenul.

În tratamentul CTT episodice au fost relatate rezultate certe ale eficienței miorelaxantelor (baclofen, dantrolen, diazepam, tizanidin, ciclobenzaprin etc.).

Se utilizează diferite combinații de sedative cu analgezice (Mathew et al., 2000), în special butalbital-aspirin-phenacetin. Combinarea analgezicelor cu cafeină, sedative sau tranchilizante poate fi mult mai eficientă decât analgezicele simple sau AINS. Cafeina (130 sau 200 mg) majorează eficiența analgezicelor simple și a ibuprofenului (Migliardi et al., 1994; Diamond et al., 1997).

Pacienții pot abuza de medicamentele pe care le administrează pentru cefaleea acută. Atunci când medicația acută pentru cefaleea episodică este efectuată mai frecvent de 2 zile pe săptămână, aceasta poate conduce la apariția cefaleei cotidiene sau aproape cotidiene (Mathew et al., 1990). Medicamentele supradozate eliberează pacientul temporar de durere, dar când efectul trece și cefaleea parțial se reîntoarce tendința naturală a pacientului este să mai administreze repetat droguri. Acesta este motivul frecvent întâlnit de transformare a CTT episodice sau migrenei în CTT cronică ori migrenă cronică (Mathew et al., 1990; Solomon et al., 2001). Astfel, medicația acută ar trebui administrată nu mai mult de 2 ori în săptămână.

Tabelul 6. Medicația acută a cefaleei tensionale*
(După Saper et al.,1999)

Medicamentul	Denumirea	Eficiența	Efecte adverse
Analgzice	Aspirină	2+	2
	Acetaminofen (paracetamol)	2+	1
AINS	Indometacină	3	2
	Ibuprofen	2+	2
	Naproxen	3+	2
	Fenoprofen	2	2
	Ketoprofen	2	2
	Ketorolac	3	3
	Combinare	Aspirină și/sau acetaminofen plus cafeină	3+
	Aspirină sau acetaminofen plus butalbital cu cafeină	3+	3
Relaxanți musculari	Orfenadrin	0 (?)	3
	Carisoprodol	0 (?)	3
	Metocarbamol	0 (?)	3
	Diazepam	0 (?)	3
	Clorfenezin	0 (?)	3
	Cloroxazon	0 (?)	3

* Rata scării: 1-3

Tratamentul preventiv al cefaleei de tip tensional

Dacă CTT survine mai frecvent de 2 ori în săptămână, atunci este nevoie de a recurge la un tratament preventiv. Tratamentul preventiv are scopul de a reduce frecvența și severitatea atacurilor și este justificat atunci, când frecvența episoadelor cefalalgice este mai mare de 2 ori în săptămână, durata lor fiind mai mare de 3-4 ore, iar severitatea cefaleelor determină o dizabilitate semnificativă a pacientului sau abuzul medicamentos. Este preferabil de a începe cu antidepressive triciclice (ADT) sau cu inhibitori ai recaptării selective a serotoninei (IRSS).

În multiple trialuri randomizate placebo-controlate a fost demonstrată eficiența terapeutică a antidepresivelor triciclice, în special a amitriptilinei, în profilaxia cefaleei de tip tensional cronice. Mecanismele exacte, prin intermediul cărora amitriptilina își exercită acțiunea analgezică, nu sunt deplin cunoscute. Pe lângă alte efecte, amitriptilina blochează recaptarea neuronală a serotoninei (5-hydroxytryptaminei [5-HT]) și noradrenalinei, contribuind astfel la creșterea concentrației acestor neurotransmițători în sinapsa neuronală. S-a presupus, că anume acest fapt joacă rolul esențial în asigurarea efectului analgezic al amitriptilinei (Bendtsen et al., 2004). Diamond și Baltes (2000) au testat 2 diapazoane diferite de doze ale amitriptilinei (10-60 mg 3ori/zi și 25 și 150 mg zilnic) versus placebo. Diapazonul de doze joase a fost mai eficient decât placebo și nu s-a evidențiat efectul semnificativ al dozelor mari de amitriptilină. Majoritatea cercetărilor placebo-controlate au sugerat, că amitriptilina are efect statistic semnificativ și clinic relevant în tratamentul CTT cronice (Mathew et al., 2000; Holroyd et al., 2001).

Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) au fost testați în diferite sindroame algice cronice, inclusiv în CTT cronică, în special din motivul puținelor reacții adverse evidențiate în cursul administrării lor de durată. Într-un studiu controlat, fluoxetina (20-40 mg) a fost mai eficientă decât placebo în tratamentul pacienților cu CTT cronică (Saper et al., 1994). Langemark și Olesen au comparat paroxetina (20-30 mg zilnic) cu sulpiridul (Eglonil), agonist dopaminergic utilizat ca un neuroleptic (Langemark M, Olesen J, 1994). Starea pacienților cu CTT cronică s-a ameliorat sub influența ambelor medicamente, dar totuși o tendință spre eficiență mai bună a demonstrat-o sulpiridul.

Mirtazapine este un antidepresiv relativ nou, cu acțiune atât noradrenergică, cât și specific serotoninergică, care și-a demonstrat eficiența în terapia de prevenție a CTT cronice într-un studiu recent publicat (Bendtsen et al., 2004). Drogul a fost mai specific ca amitriptilina și mai bine tolerat de pacienți.

Alte antidepresive, așa ca doxepinul, notriptilina sau protriptilina, au fost, de asemenea, utilizate.

Relaxanții musculari pot fi eficienți în tratamentul preventiv al CTT. Tizanidina comparată cu placebo într-un studiu randomizat, dublu-orb, a 37 de femei de vârsta 20-59 ani cu CTT cronică a demonstrat rezultate statistic semnificativ mai bune decât placebo (Mathew et al., 2000).

Au mai fost utilizate cu succes și alte medicamente în tratamentul CTT cronice, așa ca propranololul sau combinarea dintre propranolol și amitriptilină (Mathew NT, 1981).

Terapia preventivă a CTT trebuie începută cu doze mici, creștere graduală lentă până la doza terapeutică necesară sau până la doza maximă (de "vârf") a remediei. Amitriptilina este utilizată în doze mari de 100-200 mg/zi pentru tratamentul depresiei, pe când doar 10-25 mg/zi sunt adesea suficiente pentru tratamentul de prevenție al cefaleei de tip tensional. În cazul fluoxetinei se începe cu 10 mg/zi, doza fiind majorată treptat la necesitate. Trialul terapeutic complet de prevenție poate dura 2-6 luni și mai mult.

Tratamentul nonfarmacologic al cefaleei de tip tensional

Pacienții trebuie instruiți referitor la menținerea unor deprinderi și conduite ale modului de viață sănătos, așa ca obținerea somnului suficient și adecvat, utilizarea produselor alimentare proporționale, efectuarea exercițiilor fizice regulate, cât și excluderea tabagismului, abuzului de alcool. Se va ține cont și de factorii psihologici. Terapia psihologică include managementul stresului, terapia de relaxare (training progresiv de relaxare și training autogen), terapia cognitiv-comportamentală și biofeedback. Biofeedback-ul prin EMG permite pacienților să-și controleze tensiunea musculară prin furnizarea informației continue despre starea de tensiune a unuia sau a mai mulți mușchi, mușchiul frontal fiind cel mai frecvent utilizat (Bogaards et al., 1994). Biofeedback-ul poate fi auditiv (un "clic" care variază în ritm) sau vizual (de ex., bare care variază în lungime). Sesiunile durează circa 1 oră și includ faza de adaptare, faza de fond, faza de training și cea de autocontrol (Holroyd et al., 2000). Eficiența sesiunilor crește atunci, când pacienți reușesc să majoreze sau să micșoreze activitatea electromiografică a mușchilor pericranieni (Philips et al., 1981).

Terapia fizică și manipulările vertebrale, acupunctura, masajul sunt justificate pentru pacienții, care au CTT asociată cu sensibilitatea mușchilor pericranieni (Hammill et al., 1996). Terapia fizică include diferite modalități de tratament: căldură, pachete reci, ultrasunet, magnetoterapie etc. Se mai utilizează: injectarea punctelor trigger sau infiltrații ale nervului occipital, exerciții, tracții, instrucții ergonomice (Silberstein et al., 1994).

Capitolul III. CEFALEEA CRONICĂ ȘI CEFALEELE DE ABUZ MEDICAMENTOS. STATUSUL MIGRENOS

Cefaleea cronică, în ultimii ani denumită mai frecvent „cefalee cronică cotidiană” (CCC), este durerea de cap care survine zilnic sau aproape zilnic. Pacienții cu cefalee frecventă (> 15 zile/lună), care nu se referă la o maladie structurală sau sistemică, pun adesea în fața clinicianului probleme de diagnostic și tratament. Acești pacienți constituie majoritatea adresărilor la specialiștii în domeniul cefaleelor sau în centrele specializate (Schwartz et al., 1998). Fiind un grup neomogen, s-a constatat totuși, că cele mai frecvente forme de cefalee cronică (CC) sunt migrena cronică, cefaleea de tip tensional cronică și cefaleele de abuz medicamentos, care, de altfel, se combină frecvent între ele.

Cefaleea cronică

Migrena cronică

În pofida faptului că „migrena cronică” a fost acceptată ca entitate clinică aparte doar în anul 2004 (CITC-II 2004.) și că în publicațiile din ultimii ani era abordată în componența categoriei integrale de CCC, conceptul de migrenă cronică este raportat în publicațiile clinice deja de câteva secole. Thomas Willis (autorul poligonului anastomotic ce îi poartă numele) a fost probabil primul, care a descris în 1672 un caz clinic de migrenă cronică la pacienta Anna, Contesa din Conway. Au urmat și alte publicații ale lui Collier, în anul 1922, ale lui von Storch, în anul 1937, și ale lui Baleyeat, în anul 1933, despre cazuri similare de migrenă foarte frecventă sau chiar constantă (Boes, Capobianco, 2005).

Pacienții cu migrenă cronică pot avea frecvent în antecedente pusee de migrenă episodică, care la un moment dat își mărește frecvența, devenind cronică deci, atingând limita de 15 sau mai multe zile pe lună (Silberstein et al., 1996). Majoritatea pacienților sunt femei, iar 90% din acestea au o anamneză de migrenă fără aură. Uneori factorii ce condiționează cronicizarea sunt evidenți, mai des, însă, ei sunt doar presupuși.

Cefaleea devenind mai frecventă (în cursul unor luni sau ani), poate scădea din intensitatea algică, iar simptomele asociate de fotofobie, fonofobie și greață devin mai puțin severe și mai puțin frecvente în comparație cu accesele de migrenă tipică (Mathew, 1993; Saper et al.,

1999). Tabloul clinic de cefalee foarte frecventă sau aproape zilnică poate se asemeni fenomenologic cu cefaleea de tip tensional cronică. Astfel, durerea poate deveni ușoară sau moderată și nu totdeauna este asociată cu fonofobie, fotofobie sau cu simptome gastro-intestinale asociate. Această migrenă transformată, însă, nu-și pierde așa trăsături ca unilateralitatea, simptomele de greață/vomă, agravarea la menstruație, cât și alți factori trigger. Adesea migrena cronică, având un tablou fenotipic de cefalee de tip tensional, poate induce în eroare medicul, care e pus în fața unei dileme: este oare vorba de o migrenă cronică transformată, ce aparent sugerează o cefalee tensională, sau e cazul unei asocieri a 2 forme de cefalee primare. Problema rămâne în mare măsură nesoluționată, mai ales că o parte din acești pacienți sunt receptivi la administrarea triptanilor.

Cercetările clinice au atestat, că în medie 80% din pacienții cu migrenă cronică fac abuz de medicamente simptomatice (Mathew, 1993; Mathew et al., 1982; Mathew et al., 1987; Saper et al. 1983; Saper et al., 1993), iar frecvența puseelor de cefalalgie se poate chiar majora prin acestea și din contra, stoparea abuzului de medicamente duce frecvent la ameliorarea stării pacienților, deși uneori sunt necesare zile sau luni pentru ca acest lucru să se manifeste.

Discuțiile și controversele din ultima vreme referitor la cefaleea cronică au pus în circulație o serie de termeni pentru aceasta: „cefaleea cronică cotidiană”, „migrena transformată”, „migrena cronică”. Doar ultimul termen - *migrena cronică* - a fost acceptat de noul clasament al cefaleelor. Fiind absentă în clasificarea din 1988, această nouă entitate clinică a deschis în 2004 un capitol nou în cunoașterea cefaleelor și în special a migrenei.

Criteriile pentru migrena cronică și migrena cronică probabilă includ următoarele elemente:

Migrena cronică

Descriere: Cefalee migrenoasă prezentă în 15 zile / lună timp de ≥ 3 luni în absența abuzului medicamentos

Criteriile de diagnostic:

- A. Cefaleea corespunde criteriilor C și D pentru 1.1. *Migrena fără aură* în 15 zile / lună timp de >3 luni
- B. Nu este atribuită altor maladii ^{1 2}

¹ Anamneza, examenul fizic și neurologic nu sugerează nici una din maladiile specificate în grupurile 5-12 sau anamneza și / ori examenul fizic și / sau neurologic sugerează această patologie, dar ea este exclusă prin investigații adecvate, ori este prezentă, dar primul atac nu se dezvoltă în relație temporală strânsă cu patologia respectivă.

² Când este prezent abuzul medicamentos și este îndeplinit criteriul B pentru oricare din subformele *Cefaleea de abuz medicamentos*, nu este clar dacă criteriul B pentru *Migrena cronică* este realizat până la 2 luni după ce medicația a fost suspendată fără ameliorare.

Majoritatea cazurilor de migrenă cronică încep ca *Migrena fără aură*. Astfel, cronicizarea poate fi considerată o complicație a migrenei episodice.

Pe măsură ce se cronicizează, cefaleea tinde să-și piardă caracterul de atacuri (episodic), dar nu este demonstrat că aceasta se întâmplă permanent.

În cazul abuzului medicamentos este îndeplinit criteriul B pentru oricare din subformele 8.2 *Cefaleea de abuz medicamentos*, iar acesta constituie motivul cel mai probabil al simptomelor cronice. Astfel, regula prevede codificarea pacienților respectivi, conform subtipului de migrenă antecedent (de obicei, 1.1 *Migrena fără aură*, plus 1.6.5 *Migrena cronică probabilă*, plus 8.2.7 *Cefaleea de abuz medicamentos probabilă*). Când aceste criterii sunt realizate peste 2 luni după suspendarea abuzului medicamentos, 1.5.1 *Migrena cronică*, plus subtipul de migrenă antecedent trebuie diagnosticate, iar 8.2.7 *Cefaleea de abuz medicamentos probabilă* este anulată. Dacă aceste criterii nu sunt îndeplinite în mai puțin de 2 luni (a survenit ameliorarea), trebuie codificată 8.2 *Cefaleea de abuz medicamentos*, plus subtipul de migrenă antecedent, fiind înlăturată 1.6.5 *Migrena cronică probabilă*.

Toate aceste criterii necesită investigații mai detaliate.

Migrena cronică probabilă

Criteriile de diagnostic :

- A. Cefaleea corespunde criteriilor C și D pentru 1.1. *Migrena fără aură* prezentă în ≥ 15 zile pe lună peste 3 luni
- B. Nu este atribuită altor maladii¹, dar în ultimele 2 luni este prezent sau a avut loc un abuz medicamentos, care corespunde criteriului B pentru oricare din subformele 8.2 *Cefaleea de abuz medicamentos*.

¹ Anamneza și examenul fizic și neurologic nu sugerează nici una din maladiile specificate în grupurile 5-12 (altele decât 8.2 *Cefaleea de abuz medicamentos*) sau anamneza și / ori examenul fizic și / sau neurologic sugerează această patologie, dar ea este exclusă prin investigații adecvate sau această patologie este prezentă, dar primul atac nu se dezvoltă în relație temporală strânsă cu patologia respectivă.

Cefaleea cronică de tip tensional

Cefaleea cronică de tip tensional prezintă o problemă de ordin clinic și teoretic (mai detaliat despre cefaleea de tip tensional acută și cronică, precum și despre noile criterii – vezi capitolul 2). Anterior sau făcut referiri la asocierea migrenei cronice cu cefaleea de tip tensional acută sau cronică. Într-un studiu efectuat pe un număr mare de pacienți (Lipton et al., 2000) autorii au pornit de la postulatul că migrenoșii suferă de un spectru larg de senzații neplăcute. Astfel au fost supuși tratamentului cu Sumatriptan (50 mg, peroral) 1110 pacienți cu durere de migrenă, 103 – cu durere „migrenoasă” (clasificarea din 1988, de care s-au condus autorii, „cefalee migrenoasă” migrena probabilă) și 363 de pacienți cu durere prin cefaleele de tip tensional. Pacienții cu migrenă aveau un scor mare de dizabilitate. Cel mai neașteptat a fost faptul să Sumatriptanul, care în general este considerat remediu specific pentru migrenă, a fost la fel de eficient în toate grupele. Una din ipotezele puse în discuție de autori (Lipton et al 2000) este cea prin care cefaleele de tip tensional ar fi de fapt migrene, de aici și discrepanța fenotipico-fiziopatologică și modificărilor biologice eventual comune pentru ambele entități.

Cefaleea de abuz medicamentos și cefaleea de sevraj

Expunerea la unele substanțe și prezența concomitentă a tulburărilor cefalalgice nu este o condiție suficientă pentru a atribui durerilor de cap o legătură cauzală cu substanța utilizată. Mai jos prezentăm aspecte ale capitolului 8 al noii clasificări *Cefaleea atribuită unei substanțe sau sevrajului acesteia*.

Pacienții migrenosi, din punct de vedere fiziologic și, probabil, psihologic, sunt hipersensibili la o varietate mare de stimuli interni și externi. Alcoolul, alimentele și aditivii alimentari, ingestia de substanțe chimice și medicamentoase, precum și abținerea de la ele – toate au fost raportate că provoacă sau stimulează migrena la indivizii susceptibili. Asocierea dată este deseori bazată pe cazuri unice și pe rapoarte despre reacțiile adverse ale medicamentelor.

Faptul că acești stimuli sunt asociați cu cefaleea nu este dovada unei legături cauzale și nu elimină necesitatea de a considera alte etiologii. Deoarece fenomenele relevate se întâmplă frecvent, asocierea dintre cefalee și expunerea la o substanță poate fi o coincidență pură. Cefaleea poate apărea doar din întâmplare și poate fi, totodată, un simptom al unei maladii sistemice, iar medicamentele folosite pentru tratamentul acesteia vor fi asociate cu cefaleea. În trialurile de studiere a tratamentului acut al migrenei, cefaleea, ca și simptomele asociate, este enumerată printre efectele adverse ale medicamentelor în pofida faptului că este un simptom al maladiei tratate și nu rezultatul tratamentului. Unele maladii pot predispuce la cefalee în legătură cu diverse substanțe. De sine stătător, nici medicamentul și nici starea medicală nu vor produce cefalee. Un medicament antiinflamator nesteroidian poate produce cefalee prin inducerea unei meningite aseptice la indivizii susceptibili.

În final, expunerea acută sau cronică la unele substanțe s-a dovedit a fi în relație cauzală cu cefaleea.

Cefaleea de abuz medicamentos

Spre deosebire de migrena cronică, cefaleea de abuz medicamentos a fost istoric descrisă doar cu câteva decenii în urmă. Astfel, Lennox, cunoscut specialist în epilepsie, menționa în 1934 că frecvența cefaleelor crește odată cu utilizarea mai frecventă a ergotaminei. Mărirea frecven-

ței cefaleelor la pacienții cu migrenă în tratamentul lor cu ergotamină a mai fost descrisă de O'Sullivan în 1936 și de Peters și Horton în 1951.

În conformitate cu noua clasificare, *Cefaleea de abuz medicamentos este o interacțiune între un agent terapeutic folosit excesiv și un pacient susceptibil*. Setul de criterii necesită să fie frecvent ($\geq 10 - 15$ zile pe lună -în funcție de drogul concret), pentru cel puțin 3 luni, și cefaleea să fie cronică (≥ 15 zile pe lună), ea dezvoltându-se sau agravându-se considerabil în timpul abuzului medicamentos. Cefaleea trebuie să dispară sau să revină la patternul anterior în 2 luni după stoparea medicamentului simptomatic.

Cefaleea de abuz medicamentos se întâlnește la 50-80% din pacienții cu CC, care se adresează în centre specializate de cefalee (Matthew et al., 1982; Rappoport, 1998). Analiza medicamentelor, care au provocat abuzul simptomatic la 456 de pacienți cu migrenă transformată (cronică), studiați în cadrul mai multor centre de cefalee din SUA (Bigal et al., 2004), a precizat lista medicamentelor inculpate:

- Butalbitol – 48%
- Acetaminofen – 46,2%
- Opioizi – 33,3%
- Acid acetilsalicilic-32,0%
- Tartrat de ergotamină – 11,8%
- Sumatriptan – 10,7%
- Antiinflamatoare nonsteroidiene – 9,8%
- Tolmitriptan – 4m6%
- Rizatriptan – 1,9%
- Naratriptan – 0,6%
- Triptani - 17,8%

De regulă, în marea majoritate a cazurilor, cel mai frecvent cefaleea de abuz medicamentos (CAM) e condiționată de opioizi, analgezice, ergotamină și triptani (Katzarava et al., 2000).

Abuzul medicamentos are o serie de consecințe. Acestea sunt:

- Transformarea migrenei episodice (ME) și cefaleei de tip tensional (CTT) episodice în migrenă cronică (MC) și, respectiv, în cefalee de tip tensional cronică.
- Abuzul medicamentos interacționând cu tratamentul preventiv, îi poate reduce eficiența, ceea ce condiționează, de obicei, apariția cefaleelor refractare
- La stoparea abuzului pot apărea fenomene de sevraj.

Aceste consecințe ale abuzului medicamentos exacerbează cefaleea și în pofida cercetărilor multiple în acest domeniu mecanismele instalării abuzului medicamentos, cât și consecințele lui rămân, deocamdată, incerte. Alte consecințe ale abuzului decât cele enumerate anterior vor fi: toxicitatea hepatică, toxicitatea renală, dependența de medicamente, creșterea toleranței la medicamente (Saper et al, 1999).

Abuzul medicamentos – factor de cronicizare a cefaleei

Apariția abuzului medicamentos și factorii de risc, care duc la aceasta, vor fi discutați mai jos, dar este cert, că declanșarea abuzului inițial este legată de dorința pacienților de a-și trata durerea de cap. Și dacă ulterior consumul excesiv de medicamente la o parte de pacienți poate avea și alt scop (încercarea de a diminua suferința distimică), ei oricum justifică acest exces prin necesitatea tratamentului cefaleei.

Abuzul medicamentos adesea se consideră a fi unul din cei mai frecvenți factori de transformare a cefaleelor primar episodice în cronice (Matthew et al., 1982; Capobianco et al., 2001; Linton-Dahlov et al., 2000). Dar acest fapt nu este cert și rolul abuzului medicamentos în procesul de cronicizare rămâne a fi încă elucidat (Dodick, 2002).

O altă părere sugerează ideea, că abuzul medicamentos este, de fapt, un răspuns la durerea cronică (Bowdeer, Kilian, 1998). Se știe, că unii pacienți dezvoltă migrena cronică și CTT cronic fără factorul de abuz medicamentos, iar alții continuă să aibă cefalee cronică după stoparea abuzului. În urma unei cercetări (Pini et al., 2001) s-a demonstrat, că pacienții suferinzi de CC și utilizatorii cronici de analgezice au avut o calitate mai înaltă a vieții decât cei cu CC fără abuz medicamentos. În editorialul revistei, unde a fost publicat acest articol, Young și Silberstein (2002) au criticat tezele evocate de autorii citați.

Un argument clinic în favoarea rolului abuzului medicamentos în dezvoltarea CC este ameliorarea cefaleei după stoparea medicamentelor simptomatice suspectate în cauzarea CAM (Rappoport et al., 1986).

Încă un moment interesant în problema abuzului medicamentos ar fi și riscul de reducere a răspunsului la tratamentul preventiv al pacienților cu CC (Mathew et al., 1982, Rappoport, 1998; Mathew et al., 1990; Saper, 1987; Saper, 1989).

Una din concluziile cercetătorilor este, că dezvoltarea CC poate avea loc la un grup sensibil și vulnerabil de pacienți cu cefalee primare

episodice (Bahra et al., 2003; Martignoni, Solomon, 1993; Micieli et al., 1998).

Cefaleea de abuz medicamentos constituie, după cum s-a menționat un capitol important al noii clasificări (CITC - II, 2004) mai ales din prisma problematicei cefaleei cronice. Termenii utilizați anterior au fost: *cefaleea de rebound*, *cefaleea indusă de medicamente*, *cefaleea la folosirea eronată a medicamentelor*.

Așadar, cefaleea de abuz medicamentos este o interacțiune dintre un agent terapeutic folosit excesiv și un pacient susceptibil. Exemplul cel mai bun este abuzul de medicamente simptomatice care cauzează cefalee la pacienții sensibili.

Cea mai frecventă cauză de cefalee de tip migrenos care apare ≥ 15 zile pe lună și a unui tablou mixt de cefalee de tip migrenos și de tip tensional ≥ 15 zile pe lună este abuzul de medicamente simptomatice pentru migrenă și/sau analgezice.

Cefaleea cronică de tip tensional este mai rar asociată cu abuzul medicamentos, dar, în special la pacienții observați în centrele de cefalee, cefaleea episodică de tip tensional devine frecvent cronică prin abuz de analgezice.

Pacienților cu cefalee primară preexistentă, care dezvoltă un tip nou de cefalee sau la care migrena sau cefaleea de tip tensional sunt agravate semnificativ în timpul abuzului medicamentos, trebuie să li se stabilească ambele diagnostice de cefalee preexistentă și diagnosticul 8.2. *Cefalee de abuz medicamentos*. Mai mult decât atât, cefaleea asociată cu abuzul medicamentos deseori are un pattern special, fiind variabilă pe parcursul zilei de la caracteristicile de migrenă până la cele de cefalee de tip tensional (un nou tip de cefalee).

Diagnosticul de cefalee de abuz medicamentos este important din punct de vedere clinic, întrucât pacienții răspund rar la medicația profilactică în timpul abuzului medicamentos.

Mai jos sunt prezentate criteriile de diagnostic din același subcapitol 8.2 *Cefaleea de abuz medicamentos* al noii clasificări (CITC - II, 2004). De menționat, că acest subcapitol a mai suportat modificări ulterioare apărute în revista „Cephalalgia”.*

* Silberstein, etc., *Cephalalgia*, 2005, v.25, (6): 460 - 465

Seminarul Științific Internațional în domeniul cefaleelor ce a avut loc la Copenhaga în martie 2004, a revizuit criteriile cefaleei de abuz medicamentos. Cele mai importante modificări au fost următoarele: (I). eliminarea din setul de criterii anterioare a caracteristicilor clinice ale cefaleelor și II introducerea unei noi subforme (8.2.6 *Cefaleea de abuz medicamentos atribuită combinării de medicamente pentru tratamentul acut*), ce ia în calcul pacienții care fac abuz de medicamente de diferite clase și nu numai de una.

Iată versiunea revăzută:

8.2 *Cefaleea de abuz medicamentos*

8.2.1 Cefaleea de abuz de ergotamină

8.2.2 Cefaleea de abuz de triptani

8.2.3 Cefaleea de abuz de analgezice

8.2.4 Cefaleea de abuz de opioizi

8.2.5 Cefaleea de abuz în combinarea analgezicelor

8.2.6 Cefaleea de abuz medicamentos atribuită combinării de medicamente pentru tratament acut

8.2.7 Cefaleea atribuită abuzului altor medicamente

8.2.8 Cefaleea de abuz medicamentos probabilă

Criteriile de diagnostic a cefaleei de abuz medicamentos:

- A. Cefaleea¹ prezentă ≥ 15 zile/lună și corespunde criteriilor C și D
- B. Abuz² regulat de > 3 luni a unui sau mai multor medicamente care pot fi utilizate ca tratament acut și /sau simptomatic³
- C. Cefaleea s-a dezvoltat sau s-a agravat semnificativ în timpul abuzului de medicamente
- D. Cefaleea se remite sau revine la patternul precedent în 2 luni după excluderea medicamentului consumat în exces

¹ Cefaleea asociată cu abuz medicamentos este variată și are uneori un pattern specific cu modificări caracteristice chiar în aceeași zi, de la cefaleea asemănătoare migrenei până la cea de tip tensional.

² Abuzul este definit în termene de zile de tratament pe săptămână. Este important ca el să fie administrat frecvent și regulat, adică 2 sau mai multe zile în fiecare săptămână. Alternarea zilelor de tratament cu perioade îndelungate fără ingestie medicamentoasă, practică de unii

pacienți, cu o probabilitate mai mică va determina cefalee prin abuz medicamentos și nu îndeplinește criteriul B

³ Cefaleea de abuz medicamentos poate avea loc la pacienții predispuși către cefalee (headache-prone) atunci când lor li se administrează medicamente pentru tratament acut pentru alte indicații.

Cefaleea de abuz de ergotamină

Criterii de diagnostic:

A. Cefaleea corespunde criteriilor A, C și D pentru 8.2 *Cefaleea de abuz medicamentos*

B. Ingestia de ergotamină ≥ 10 zile/lună în mod regulat > 3 luni

Biodisponibilitatea alcaloizilor de ergot este atât de variabilă, încât o doză minimă nu poate fi stabilită.

Cefaleea de abuz de triptani

Criterii de diagnostic:

A. Cefaleea corespunde criteriilor A, C și D pentru 8.2 *Cefaleea de abuz medicamentos*

B. Ingestia de triptani (orice formulă) ≥ 10 zile/lună în mod regulat > 3 luni

Abuzul de triptani poate crește frecvența migrenii până la statutul de migrenă cronică. Datele sugerează, că aceasta se întâmplă mai curând de la abuzul triptanilor decât de la abuzul ergotaminei.

Cefaleea de abuz de analgezice

Criterii de diagnostic:

A. Cefaleea corespunde criteriilor A, C și D pentru 8.2 *Cefaleea de abuz medicamentos*

B. Ingestia de analgezice simple ≥ 15 zile/lună 4 pentru > 3 luni

După părerea experților, dar nu și conform datelor formale sugerate, sunt necesare ≥ 15 zile/lună mai degrabă decât ≥ 10 zile/lună pentru a induce cefaleea de abuz cu analgezice.

Cefaleea de abuz de opioizi

Criterii de diagnostic:

A. Cefaleea corespunde criteriilor A, C și D pentru 8.2 *Cefaleea de abuz medicamentos*

B. Ingestia de opioizi ≥ 10 zile/lună pentru > 3 luni

Studiile prospective arată, că pacienții care fac abuz de opioizi au cea mai mare rată de recidive după tratamentul de sevraj.

Cefaleea de abuz în combinarea analgezicelor

Criterii de diagnostic:

- A. Cefaleea corespunde criteriilor A, C și D pentru 8.2 *Cefaleea de abuz medicamentos*
- B. Ingestia unor combinații de medicamente ≥ 10 zile/lună pentru > 3 luni

Combinațiile de medicamente implicate de obicei sunt acelea care conțin analgezice simple și opioizi, butalbital și/sau cofeină.

Cefaleea de abuz medicamentos atribuit combinării de medicamente pentru tratament acut

Criterii de diagnostic:

- A. Cefaleea corespunde criteriilor A, C și D pentru 8.2 *Cefaleea de abuz medicamentos*
- B. Ingestia oricărei combinații de ergotamină, triptani, analgezice și/sau opioizi ≥ 10 zile/lună pentru > 3 luni fără abuzul unei singure clase de medicamente

Subforma sau subformele specifice 8.2.1 - 8.2.5 pot fi diagnosticate, dacă criteriul B se confirmă cu una sau mai multe clase ale acestor medicamente.

Cefaleea atribuită abuzului altor medicamente

Criterii de diagnostic:

- A. Cefaleea corespunde criteriilor A, C și D pentru 8.2 *Cefaleea de abuz medicamentos*
- B. Abuzul regulat pentru > 3 luni al unor medicamente, altele decât cele descrise mai sus

Definiția de abuz în termenele zilelor de tratament pe săptămână este variabilă în funcție de natura medicamentelor

Cefaleea de abuz medicamentos probabilă

Criterii de diagnostic:

- A. Cefaleea corespunde criteriilor A și C pentru 8.2 *Cefaleea de abuz medicamentos*

B. Abuzul medicamentos corespunde criteriului B pentru vreuna din subformele 8.2.1 – 8.2.7

C. Una din condițiile următoare:

1. Medicamentele de care se face abuz nu au fost încă stopate
2. Abuzul medicamentos a fost întrerupt în ultimele 2 luni, dar cefaleea nu a dispărut sau nu a revenit la patternul precedent

Mulți pacienți care corespund criteriilor pentru 8.2.8 *Cefaleea de abuz medicamentos, probabilă* corespund, de asemenea, criteriilor pentru 1.6.5 *Migrena cronică, probabilă* sau pentru 2.4.3 *Cefaleea de tip tensional, probabilă*. Ei trebuie să fie codificați conform ambelor diagnostice până este stabilită legătura causală după excluderea medicamentului de care s-a făcut abuz. Pacienții cu 1.6.5 *Migrena cronică probabilă* trebuie să fie codificați suplimentar pentru subtipul anterior de migrenă (de obicei, 1.1 *Migrena fără aură*).

Cefaleea de sevraj medicamentos

O serie de termeni utilizați (*withdrawal, rebound, sevrage*)* cu mici nuanțe lingvistice au aproximativ aceeași semnificație: apariția unui fenomen de tipul abstenenței la stoparea utilizării unei substanțe sau a unui medicament. Modelul de sistare a consumului de cafeină și consecințele apărute par a fi un model emblematic pentru conceptul de sevraj sau rebound. O cercetare populațională bine cunoscută efectuată în SUA (Kudrow, 1981) a constatat, că din 11 112 persoane interogate telefonic 61% erau consumatori de cafea. La 11% din consumatorii de cafea se întâlneau anumite simptome la încetarea consumului ei cotidian. Dacă stoparea era bruscă, 1/3 din interogați aveau cefalee și oboseală.

După cum menționează majoritatea autorilor, studii riguroase, ce ar demonstra cert rolul cafeinei în fenomenele de sevraj, deocamdată nu au fost efectuate și cefaleea de sevraj de cafeină, conform unor autori, pare a fi rară (Sjaastad, Bakketeig, 2004). Cefaleea de sevraj este o cefalee, ce începe după un interval predictibil, urmând după ultima doză de medicament (de ex., cefaleea în fiecare dimineață la trezire) și care

* *withdrawal (engl)*: 1) extragere, înlăturare, îndepărtare, și 2) abstenență; *rebound (engl)* – recul, ricoșet, săritură, destindere; *sevrage (fr.)* – înțarcare, dezobșnuire.

se ameliorează la administrare reluată (Tietgen, 202). Cu timpul, dacă abuzul continuă, acest fenomen de sevraj duce la un consum medicamentos în cantități mai mari cu intervale regulate, asociat cu creșterea frecvenței durerilor.

Cefaleea de sevraj se întâlnește mai frecvent la utilizarea analgezicelor singure sau în combinație cu barbiturice ori cafeină, narcotice, ergotamină și mai recent – triptani.

Cefaleea de sevraj prezintă un obstacol în stoparea utilizării abuzive a medicamentelor. Paralel cu exacerbarea cefaleelor, greața, voma, starea de nervozitate, tulburările de somn și chiar convulsiile sunt manifestări clinice ce necesită un efort din partea pacientului de a se reține de la abuz în contextul unui tratament ambulatoriu ori staționar. Sindromul de sevraj are anumite trăsături distinctive care trebuie depistate activ, deoarece pot atenționa medicul în comunicarea cu pacientul (Saper et al., 1999):

- creșterea insidioasă a frecvenței cefaleelor
- utilizarea irezistibilă a cantităților tot mai mari de agenți farmacologici
- eșecul terapiei preventive
- dezvoltarea dependenței psihice și fiziologice
- începutul predictibil al cefaleei în câteva ore (până la 24 de ore), ce urmează după ultima doză de medicament simptomatic
- trezirea cu dureri de cap în același timp în fiecare zi, ce nu exista anterior la pacientul respectiv

Urmează criteriile de diagnostic ale noii clasicări referitor la sevrajul de medicamente.

Criteriile de diagnostic a cefaleei atribuită de sevrajului de substanțe:

- A. Cefalee bilaterală și/sau pulsatilă și care corespunde criteriilor C și D
- B. Consumul de ≥ 200 mg/zi cafeină în curs > 2 săptămâni ce a fost întrerupt sau întârziat
- C. Cefaleea se dezvoltă în 24 de ore după ultimul consum de cafeină și este ameliorată în 1 oră de 100 mg de cafeină
- D. Cefaleea se remite în 7 zile după excluderea totală a cafeinei

Cefaleea de sevraj de opioizi

Criterii de diagnostic:

- A. Cefalee bilaterală și/sau pulsatilă care corespunde criteriilor C și D
- B. Consumul zilnic de opioizi în curs de > 3 luni care este întrerupt
- C. Cefaleea se dezvoltă în 24 de ore după ultimul consum de opioizi
- D. Cefaleea se remite în 7 zile după excluderea totală a opioizilor

Cefaleea de sevraj de estrogeni

Criterii de diagnostic:

- A. Cefaleea sau migrena corespunde criteriilor C și D
- B. Utilizarea zilnică a estrogenilor exogeni pentru ≥ 3 săptămâni care este întreruptă
- C. Cefaleea sau migrena se dezvoltă în 5 zile după ultima utilizare a estrogenilor
- D. Cefaleea sau migrena se remite în 3 zile

Excluderea estrogenilor care urmează după întreruperea unui curs de estrogeni exogeni (în perioada liberă în timpul utilizării contraceptivelor orale combinate sau după o perioadă de substituție) poate induce cefalee și/sau migrenă.

Cefaleea de sevraj de alte substanțe utilizate cronic

Criterii de diagnostic:

- A. Cefalee bilaterală și/sau pulsatilă care corespunde criteriilor C și D
- B. Utilizarea zilnică a unei alte substanțe decât a celei descrise mai sus curs de > 3 luni care este întreruptă
- C. Cefaleea se dezvoltă în relație temporală strânsă cu excluderea substanței
- D. Cefaleea se remite în 3 luni după excludere

S-a sugerat, dar fără dovezi suficiente, că excluderea următoarelor substanțe: corticosteroizi, antidepresive triciclice, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, antiinflamatoare nesteroidiene poate cauza cefalee.

Cefaleea ca efect advers în tratamentul medicamentos

Pe lângă faptul că cefaleea poate fi indusă de abuzul medicamentelor simptomatice sau de stoparea consumului lor cefaleea de sevraj, mai există o situație de apariție a cefalalgiei. Cefaleea poate apărea ca efect

advers la consumul sistematic de medicamente în situații diverse, ca de exemplu în cazul unei maladii asociate la pacientul cu cefalee.

Noua clasificare a elaborat un set de criterii la acest subiect:

Cefaleea ca efect advers atribuit medicației cronice

Criterii de diagnostic:

- A. Cefaleea prezentă > 15 zile/lună care corespunde criteriilor C și D
- B. Folosirea cronică a medicamentelor¹ pentru orice indicații terapeutice
- C. Cefaleea se dezvoltă în timpul tratamentului
- D. Cefaleea se remite după excluderea medicației²

¹ Definiția dozei și duratei variază în funcție de medicație.

² Timpul pentru remitere poate varia în funcție de medicație, dar poate dura luni de zile.

Cefaleea poate fi datorată unui efect farmacologic direct al medicamentelor, precum vasoconstricția ce ar produce hipertensiune malignă și cefalee, sau unui efect secundar ca hipertensiunea intracraniană indusă de medicamente. Ultima este o complicație pe termen lung recunoscută după utilizarea steroizilor anabolici, amidaronei, carbonatului de litiu, acidului nalidixic, substituției de hormoni tiroidieni, tetraciclinei sau minociclonei.

Cefaleea indusă de hormoni exogeni

Criterii de diagnostic:

- A. Cefaleea sau migrena care corespunde criteriilor C și D
- B. Folosirea regulată a hormonilor exogeni
- C. Cefaleea sau migrena s-a dezvoltat ori s-a agravat semnificativ în 3 luni de la începutul administrării de hormoni exogeni
- D. Cefaleea sau migrena se remite ori revine la patternul precedent în 3 luni după excluderea hormonilor exogeni

Utilizarea regulată a hormonilor exogeni, tipici pentru contracepție sau pentru terapia de substituție, poate fi asociată cu creșterea frecvenței ori cu apariția cefaleei ori migrenei.

Când o femeie suferă de cefalee sau migrenă asociată cu excluderea estrogenilor exogeni, de codificat 8.3.1 *Cefaleea indusă de hormoni exogeni* și 8.4.3 *Cefaleea de sevraj de estrogeni*.

Patogeneza cefaleei cronice și a cefaleei de abuz medicamentos

Factorii de risc ce pot condiționa dezvoltarea cefaleei cronice

Cauzele apariției cefaleei cronice constituie o problemă complexă și deocamdată nerezolvată, conform afirmațiilor majorității cercetătorilor în acest domeniu. Sunt evocați un șir de factori de risc, care ar putea deține eventual un anumit rol în apariția și dezvoltarea ulterioară a CC. Un aspect practic al problemei vizează anume transformarea cefaleelor episodice (migrena și cefaleea de tip tensional) în cefalee cronice. O serie de mecanisme, ca apariția hiperexcitabilității neuronale periferice și centrale, fenomenul kindling, factorii infecțioși, în special, virali, abuzul de medicamente, ar putea declanșa această transformare (Scher et al., 2002). Anumiți factori demografici (de ex. sexul feminin și rata de migrenă) ce corelează invers proporțional cu durata studiilor efectuate de populația cercetată pot juca un anumit rol. Tipul de cefalee și anume migrena, predispune la cronicizare mai frecvent decât alte forme. Anumite clase de medicamente simptomatice utilizate, apariția abuzului medicamentos sunt de asemenea factorii de cronicizare cei mai discutați în publicațiile recente. Tulburările de somn în special, sforăitul și apneea sau hipopneea de somn, la fel ca și creșterea masei corporale, sunt considerați factori de risc în transformarea durerii de cap în cefalee cronică. S-ar mai putea adăuga rolul comorbidității psihiatrice, traumatismului cranio-cerebral și al neuroinfecțiilor suportate. Mecanismele fiziopatologice ale CC sunt complexe și au fost prezentate în capitolul *fiziopatologia migrenei*. Aici ne vom opri doar la unele aspecte ce țin de mecanismele legate de cefaleele cauzate de abuzul medicamentos.

Fiziopatologia cefaleelor de abuz medicamentos

Faptul că abuzul de analgezice, barbiturice, opiozi, derivate ale ergotaminci și triptani se întâlnește frecvent la pacienții cu migrenă cronică și la cei cu cefalee tensională nu suscită îndoieli. Este o diferență importantă între prevalența pacienților cu cefalee cronică asociată cu abuzul medicamentos în populația generală și rata acestora în centrele specializate de cefalee.

Societatea Internațională de Cefalee în noua clasificare (CITC II, 2004) a elaborat criteriile certe de diagnostic al cefaleelor de abuz medicamentos, prezentate anterior.

În pofida publicațiilor numeroase și a criteriilor de diagnostic, un șir de aspecte rămân obscure. Care este rolul real al abuzului medicamentos în apariția CC? Cât de frecvent abuzul medicamentos condiționează transformarea cefaleelor episodice în cefalee cronice?

Una din cele mai importante probleme, nesoluționate deocamdată, este dacă abuzul de medicamente simptomatice este realmente responsabil de evoluția spre cronicizare a cefaleei (Dodick, 2002).

Un șir de observații clinice și experimentale au demonstrat, că administrarea prelungită a opioizilor poate provoca durere paradoxală, ce ar putea explica de ce un nivel adecvat de analgezice va crește odată cu prelungirea administrării de opioizi, generând o manifestare comportamentală a toleranței antinociceptive (Arner et al., 1988, Foley, 1999).

Studii recente demonstrează, că durerile patologice induse de opioizi și toleranța antinociceptivă pot fi, parțial, rezultatul activizării celulelor ce facilitează durerea (celule-on), localizate în zona rostrală, ventro-medială a medulei. Această zonă este critică pentru integrarea procesării nociceptive și modulării descendente a durerii (Vanderah et al., 2001).

Alt mecanism, care ar explica durerile anormale induse de medicamente, este cel legat cu producerea dynorphinei spinale, care are un efect pronociceptiv, după administrarea repetată a opioizilor analgezici (Vanderah et al., 2000,). Acesta poate juca același rol ca substanța P sau CGRP (Claude et al., 1999).

Un alt model experimental legat cu administrarea cronică a paracetamolului a constatat, că acesta reduce receptorii 5-HT_{2A} și sporește numărul de seturi 5-HT în cortexul frontal al rozătoarelor (Srikiatkachom et al., 2002). Autorii au dedus, că această plasticitate a sistemului de neurotransmițători 5-HT poate produce o stare de durere asociată cu analgezicele, inclusiv cefaleea indusă medicamentos.

Deci, există câteva mecanisme experimentale plauzibile, ce susțin conceptul că utilizarea continuă a analgezicelor poate cauza durere cronică și toleranță antinociceptivă cu diminuarea eficienței analgezicelor. Chiar dacă relația dintre modelul de tratament simptomatic al toleranței de opioizi și cefaleea indusă de analgezice nu este suficient de clară, posibilitatea modificărilor plastice, ce au loc în rețelele nociceptive, poate explica de ce un mare procent de pacienți cu CC au dureri continue și utilizează cotidian analgezice.

Abuzul medicamentos în durerea cronică

Există o discrepanță între statisticile prevalenței abuzului medicamentos în populația pacienților cu migrenă cronică în general și rata abuzului la pacienții centrelor de cefalee. Circa 80% din pacienții care se adresează la centrele specializate în cefalee din SUA pentru CC utilizează aproape zilnic analgezice. În schimb, o cercetare populațională efectuată în 3 țări diferite a estimat, că prevalența migrenei cronice a constituit 1-2,4%, iar abuzul medicamentos s-a depistat doar la 1/3 din acești pacienți. În India abuzul medicamentos s-a observat doar la 5% din pacienții cu migrenă cronică.

Aceste date denotă, că abuzul cu analgezice nu este absolut necesar pentru a iniția și menține migrena cronică și sugerează o posibilă existență și a altor mecanisme, ce pot fi implicate în progresarea migrenei spre cronicizare. Rate înalte de abuz medicamentos se întâlnesc în centrele specializate de cefalee la pacienții cu o durată și severitate mare a suferinței, ei adesea având o comorbiditate psihiatrică.

Migrena cronică - maladie cerebrală cronică progresivă recidivantă?

Asemenea altor afecțiuni recidivante ale creierului (scleroza multiplă, epilepsia), la indivizii susceptibili migrena se poate prezenta ca o maladie cronică progresivă, cu recăderi, ale cărei manifestări clinice reflectă evoluția alterărilor fiziologice și biochimice în sistemele nociceptive centrale și cele de modulare ale durerii. La aceste persoane creșterea frecvenței atacurilor și persistența durerii determină utilizarea terapiei simptomatice zilnice sau aproape în fiecare zi. După aspect sugerează, că migrena cronică poate fi consecința hipersensibilizării centrale sau insuficiența controlului inhibitor al neuronilor cornului dorsal medular (nucleus caudalis al nervului trigemen), sau a ambelor circumstanțe, ce facilitează transmiterea ascendentă nociceptivă trigeminală (Dodick, 2002).

Abordarea biocomportamentală

O abordare interesantă a mecanismelor fiziopatologice ale cefaleei de abuz medicamentos este cea biocomportamentală (Saper et al., 2005), care privește problema nu numai din punctul de vedere al fiziologiei durerii, ci și dincolo de frontierele ei. Uneori boala addictivă

– maladie recidivantă ce se caracterizează prin căutări compulsive de medicamente, poate sta la baza cefaleei de abuz medicamentos, dar nu la toți acești pacienți se dezvoltă cefaleea de abuz. Astfel de factori, ca frica de cefalee (*cefalalgofobie*) (Saper et al. 1999), anxietatea anticipatorie, dependența psihologică de medicamente și diverse tulburări psihice, pot juca un rol important în dezvoltarea eventualului abuz medicamentos. Saper și coaut. (2005) consideră, că maladia addictivă, manifestându-se printr-un comportament specific ce poate cauza CAM, într-un procent mic, este subestimată sau trecută cu vederea.

Adesea pacienții cu abuz de ergotamină, având o anxietate anticipatorie, iau medicamente chiar până la apariția cefaleei. Unii pacienți obișnuiau o medicație ritualică în fiecare seară înainte de somn și repetau administrarea ergotaminei dimineța, pentru a preveni dezvoltarea cefaleei. Faptul că mulți pacienți cu CAM au tulburări anxioase, poate explica situația, că printre medicamentele utilizate în exces cele cu efect sedativ și anxiolitic se întâlnesc cel mai frecvent (opioizii și analgezicele mixte conțin butalbitol, un barbiturat cu acțiune prelungită). Pentru pacienții anxioși opioizii și alte remedii de acest gen sunt foarte atractive. Dinamica comportamentului pacientului poate fi un element central în dezvoltarea abuzului medicamentos, evident realizându-se prin mecanismele sistemului limbic (Rome, Rome, 2000) și trunculare (Tracey et al., 2002).

Conceptul biocomportamental evocat mai sus necesită distingerea situațiilor concrete, ce țin de problema biologică sau de comportament ca aspect preponderent psihologic. Dacă această distincție ar fi recunoscută la nivel clinic de "cefaleea de abuz medicamentos simplă" și „cefaleea de abuz medicamentos complexă” (în care influența comportamentală este minimă), tratamentul acestor două forme s-ar deosebi fundamental.

Diener et al. (2005) consideră, că cefaleea de abuz medicamentos depinde și de tradițiile restrictive sau mai liberale de prescriere a medicamentelor opioide în diferite țări. Astfel, în majoritatea țărilor Europei medicii mai rar administrează pacienților cu cefalee primare medicamente cu conținut de opioizi și barbiturice decât aceasta se întâmplă în SUA.

Tratamentul și profilaxia cefaleei cronice și cefaleelor de abuz medicamentos

Tratamentul cefaleelor cronice se află în câmpul aceleiași abordări terapeutice a formelor episodice de migrenă și cefalee de tip tensional, dar cu anumite particularități. La o parte din pacienți cefaleele cronice sunt asociate cu abuzul medicamentos și cu cefaleea de abuz, care adesea este refractară și frecvent are loc în contextul unei comorbidități psihiatrice (afective și motivaționale) sau mai este prezentă una ori mai multe forme de comorbiditate algică.

În continuare vom evoca câteva principii în abordarea terapeutică la pacienții cu CC.

Excluderea unei cefalee secundare. O maladie organică cu sindrom cefalalgic suprapusă unei cefalee primare preexistente determină transformarea și cronicizarea cefaleei primare și apariția unui profil clinic modificat. O cefalee, mai ales de tip migrenos, după 40 de ani, de evoluție cronică chiar din debut, prezintă un moment de alertă pentru medic în vederea unei cefalee secundare. Cele mai frecvente cauze ale cefaleelor cronice secundare sunt: sinusitele sfenoidale, malformația Arnold-Chiari, modificarea tensiunii intracraniene (hipertensiune sau hipotensiune), tumoarea cerebrală, anevrismul intracranian nerupt, hipertensiunea arterială, apneea de somn și tulburările endocrine.

Diagnosticul diferențial al cefaleelor primare cronice. Câteva întrebări necesită un răspuns și anume: este oare cazul unei migrene cronice, a unei cefalee de tip tensional cronice sau are loc combinarea lor? Aceste 2 entități clinice constituie marea majoritate a pacienților cu cefalee cronice. O altă întrebare este, dacă cefaleea cronică nu prezintă cumva una din formele mai rare, cum ar fi cefaleea cotidiană de novo persistentă sau hemicrania continuă.

Diagnosticul maladiilor și stărilor asociate cefaleei cronice. Este esențial de a depista prezența sau absența abuzului medicamentos, a altor forme de comorbiditate algică, psihiatrică sau somatică. Uneori fenomenele algice extracefalice pot să denote prezența *alodiniei* – un simptom întâlnit frecvent în migrena cronică, care adesea este dificil de apreciat, sau *fibromialgia* – o patologie ce se manifestă prin dureri corporale difuze și care necesită un diagnostic în conformitate cu criteriile existente. Comorbiditatea relevată are importanță pentru tratamen-

tul ulterior și succesul lui. Depresia și anxietatea, întâlnite frecvent în cefaleele primare cronice, necesită agenți farmacologici comuni, așa ca antidepressivele triciclice.

Prevenția cefaleei de abuz medicamentos

Deoarece riscul utilizării în exces a medicamentelor simptomatice la pacienții cu migrenă și cefalee de tip tensional este mare, o serie de măsuri de prevenție sunt binevenite (Tiedjen, 2002).

Limitarea medicației simptomatice. Respectarea unor reguli simple referitor la consumul de analgezice poate diminua riscul cronicizării cefaleelor primare asociate cu abuz medicamentos. Este necesar de a aduce la cunoștința unui public larg, că dozele maxime de administrare a analgezicelor nu trebuie să depășească 2 zile pe săptămână. Cu toate că aceste recomandări au la bază observări clinice empirice, 2 zile pe săptămână de utilizare a analgezicelor fac puțin probabilă dezvoltarea toleranței, dependenței de medicamente sau apariția cefaleei cronice. Utilizarea de către pacienți a unui calendar al cefaleelor și medicamentelor folosite permite medicului o evidență certă a consumului de analgezice, mai ales că marea majoritate a acestora pot fi cumpărate fără rețeta medicului.

Evitarea medicamentelor cu risc înalt de apariție a obișnuinței. Fiecare medicament simptomatic utilizat în tratamentul cefaleelor comportă un anumit risc de a genera dependență, de aceea se vor evita remediile care pot declanșa dependență și cefalee de abuz medicamentos. Gradul cel mai înalt de medicație addictivă îl au analgezicele în combinație cu opiatoarele (de ex. codeina, propoxyphenul, hydrocodonul, meperidina și butorphanolul intranasal), la fel ca și combinațiile analgezicelor cu butalbitolul și cafeina. Dacă, totuși, utilizarea acestor medicamente este necesară sau pacientul le utilizează deja de rutină, se cere o evidență și monitorizare riguroasă.

Se consideră, că cele mai eficiente remedii în tratamentul acut al migrenei sunt triptanii, dar și acestia, fiind folosiți în exces pot provoca CAM și cefalee de rebound. Triptanii pot dezvoltă mai rapid și în doze mai mici CAM, spre deosebire de ergotamină și analgezice.

Ca medicație de alternativă se folosesc unele remedii eficiente în cazul cefaleelor, dar care nu se asociază cu crearea dependenței medicamentoase. Este vorba de utilizarea parenterală a dihidroergotaminei (DHE) (0,5 – 1 mg i/v sau i/m), valproatului de sodiu (500-1000 mg

i/v) ketorolacului (30 mg i.v ori 60 mg i/m), clorpromazinei (25 mg (1ml) dizolvată în 4 ml soluție fiziologică administrată i/v foarte lent), sulfatului de magneziu (1g i/v), solu-medrolului (500 mg i/v) sau de combinare (Tietjen, 2000).

Declanșarea unei strategii complexe de tratament profilactic. Pacienții, care au o tendință de sporire a frecvenței acceselor de cefalee, au un risc sporit și de abuz medicamentos. Instituirea unui program profilactic complex până la utilizarea frecventă și la exces de analgezice implică dezvoltarea abuzului medicamentos. Asemenea strategii medicamentoase, ca evitarea triggerilor, normalizarea stilului de viață, respectarea regimului alimentar, de activitate fizică și somn, utilizarea metodelor de biofeedback, relaxare, terapie fizică ș.a. – toate acestea sunt eficiente cu condiția ca pacientul să fie instruit atent despre necesitatea și eficiența acestora.

Este important de a iniția un tratament farmacoterapeutic profilactic, ce va micșora riscul unei escaladări a consumului de analgezice – calea cea mai frecvent urmată, cu regret, de pacienții din afara câmpului de supraveghere medicală. Evident, că acest lucru poate fi realizat în condiția unui diagnostic corect, ținând cont de comorbiditate, de profilul efectelor adverse, de utilizarea altor medicamente. Mai detaliat tratamentul profilactic – este expus mai jos.

Tratamentul simptomatic al cefaleei cronice

Adesea tratamentul abortiv al cefaleei cronice, în special al migrenei, depinde de un șir de factori, în primul rând, de prezența sau absența CAM. Alegerea remediilor pentru un pacient cu cefalee cronică fără abuz medicamentos fa vi mai degrabă în favoarea medicamentelor cu risc redus de declanșare a abstenenței (ca DHE și triptanii) decât a analgezicelor (ergotaminei și opioizilor). Pentru cefaleea cronică de tip tensional și cefaleea persistentă de novo se va administra un tratament nespecific, iar în cazul hemicraniei continue – indometacina.

Tratamentul preventiv al cefaleei cronice

Există anumite principii de tratament (Silberstein, Lipton, 1994, Silberstein et al., 2002) al cefaleei cronice, a căror respectare sporește șansele succesului terapeutic:

- se vor alege medicamentele de primă linie, în funcție de profilul

- efectelor adverse, de maladiile asociate și indicațiile specifice (de ex., indometacina pentru hemicrania continuă);
- doze mici la începutul tratamentului;
- creșterea treptată a dozei până la obținerea rezultatului bun, apariția efectelor nedorite sau atingerea dozelor maxime;
- pacientului i se va explica, că efectul tratamentului se dezvoltă în decurs de săptămâni și că el nu va fi pe deplin eficient, până când manifestările sevrajului nu vor fi eliminate;
- dacă un medicament nu este eficient și eficiența altora este identică, se va alege un remediu din altă grupă farmacologică;
- este preferabilă monoterapia, deși poate fi utilizată și terapia combinată;
- i se vor explica pacientului expectații realiste.

În tabelul 7 sunt prezentate medicamentele cel mai frecvent utilizate în tratamentul preventiv al migrenei cronice (vezi și tabelul plasat în paragraful beta-blocantelor).

Tabelul 7. Medicamente utilizate în tratamentul preventiv al migrenei și al altor cefalee cronice
(după Tietjen, 2002, cu modificări)

Grupul medicamentos	Dozele	Comentarii
Antidepresive triciclice <i>Amitriptyline</i> <i>Nortriptyline</i>	25 - 150 mg/zi 25-100 mg/zi	Sedare, hipotensiune ortostatică, creștere ponderală, alopecie
Inhibitorii recaptării selective a serotoninei <i>Sertaraline</i> <i>Fluoxetine</i>	Doza de debut 50 mg/zi Doza de debut 20 mg/zi	Tulburări digestive

Blocante beta-adrenergice		
Propranolol	60-240 mg/zi	Se vor evita la pacienții cu depresie, TA joasă, astm bronșic, insuficiență cardiacă
Nadolol	80-240 mg /zi	
Metoprolol	100-200 mg/zi	
Blocatorii canalelor de calciu		
Verapamil	240-360 mg/zi	Poate provoca edeme la glezne, constipații, hipotensiune
Anticonvulsivante		
Acid valproic	De la 250 mg de 2 ori în zi până la 500 mg de 3 ori în zi	Căderea părului, creștere ponderală, disfuncție hepatică
Gabapentină	De la 300 mg de 3 ori în zi până la 600 mg de 4 ori în zi	Somnolență
Topiromate	De la 25 până la 100 mg de 2 ori în zi	Parestezii, pierdere ponderală
Derivatele ergotaminei		
<i>Methysergide</i>	Se va începe cu 2 mg de 3 ori în zi	Fibroză retroperitoneală

Antidepresivele sunt frecvent utilizate în tratamentul cefaleelor cronice, mai ales cu comorbiditatea afectivă (depresia, anxietatea, atacurile de panică) fiind asociată frecvent cefaleelor. Cele mai utilizate sunt amitriptilina, nortriptilina și doxepina. Fluoxetina, deși mai rar, își găsește locul în tratamentul cefaleelor cronice (Saper et al., 1994).

Betablocantele (propranololul, nadololul și altele) ocupă un loc important în tratamentul profilactic al migrenei cronice, însă eficiența lor în tratamentul cefaleei de tip tensional cronice nu este totdeauna convingătoare. Pentru a evita apariția depresiei adesea ele sunt asociate cu remedii antidepresive tricilice.

Printre *blocatorii canalelor de calciu* verapamilul este cel mai utilizat, cu toate că o argumentare convingătoare a eficienței lui, deocamdată, nu există (Silberstein et al., 2002).

Anticonvulsivantele (valproatul de sodiu, gabapentina, topiramatul) devin medicamente tot mai des folosite în tratamentul cefaleelor cronice, mai ales al migrenei. În ultimii ani, gabapentina și topiramatul tind să devină medicații de primă intenție în tratamentul migrenei cronice.

Derivatele de ergot, în special *methysergide*, un medicament eficient, dar tot mai rar folosit, pot fi utilizate în combinație cu antidepresivele (tricyclice și IRSS) sau cu blocatorii canalelor de calciu.

Toxina botulinică de tip A (Botox) este pe larg utilizată în tratamentul cefaleei de tip tensional cronice, precum și al migrenei cronice.

Tratamentul nemedicamentos al cefaleei cronice

Vezi capitolele respective: „Tratamentul migrenei” și „Tratamentul cefaleei de tip tensional”.

Tratamentul cefaleei de abuz medicamentos

Tratamentul pacientului cu abuz medicamentos este dificil și responsabil. Varianta optimă este, desigur, tratamentul în centrele specializate de cefalee. Abordarea terapeutică a acestor pacienți necesită respectarea anumitor etape și acțiuni pentru a obține un rezultat pozitiv.

Stoparea sau întreruperea medicației abortive. Evident, că acesta este primul pas și o condiție necesară pentru lansarea tratamentului. Există 2 strategii de abandonare a medicamentelor, care au condiționat abuzul și cefaleea cronică. Prima strategie constă în reducerea treptată a medicației simptomatice, substituind-o la fel de treptat cu AINS cu acțiune de lungă durată în calitate de terapie preventivă. A doua strategie este o întrerupere bruscă a medicamentelor, înlocuindu-le cu remedii de tranziție, care, la rândul lor, vor fi lent îndepărtate și ele. Ambele strategii pot fi realizate atât în regim de ambulatoriu, cât și în staționare. Alegerea strategiei și a condițiilor de tratament va considera gradul de dizabilitate, produs de cefalee, cantitatea consumului de medicamente, gravitatea simptomelor de sevraj la sistarea medicamentelor și motivația pacientului.

Pregătirea psihologică a pacientului referitor la o eventuală înrăutățire a tulburărilor cefalalgice (cu apariția și a altor simptome ce însoțesc sevrajul) adesea este decisivă pentru obținerea rezultatului pozitiv.

Durata perioadei de la întreruperea completă a medicamentelor

simptomatice până la însănătoșire diferă mult și poate varia de la 3 până la 10 zile (sau chiar mai mult – uneori până la 1 an). Cel mai frecvent, intensitatea simptomelor crește între ziua a doua și a patra. O parte din pacienți nu pot tolera simptomele de sevraj și necesită spitalizare pentru realizarea programului terapeutic prevăzut pentru condiții de staționar.

Regimul de tranziție. Câteva modalități sunt frecvent folosite, una din ele fiind administrarea prednisolonului, ce va continua 6 zile după cum urmează: 60 mg/zi – 2 zile, 40 mg/zi – 2 zile, 20 mg/zi – 2 zile asociind și un blocator histaminic pentru profilaxia ulcerului. Altă cale constă în utilizarea tizanidinei (startul fiind cu 2 mg/zi) cu creșterea ulterioară a dozei cu 2 mg la fiecare 3-5 zile (până la 16 mg/zi) în conjuncție cu AINS de acțiune lungă.

Reducerea simptomelor de sevraj. Simptomele de sevraj (intensificarea cefaleei, greață, vomă, anxietate etc.), mai pronunțate la sistarea opioizilor, vor fi reduse în primele zile cu clonidină (*catapress patch*) x 2 ori/săptămână, iar în cazul butalbitolului se va utiliza fenobarbital (30 mg x 4 ori/zi, timp de 3 zile). Constipațiile și crampele abdominale pot fi lichidate cu doze mici de hydroxyzină (atarax) sau benzodiazepine. Pacienții, care nu pot tolera simptomele de sevraj în condiții de ambulatoriu, necesită, după cum am mai menționat, spitalizare și administrare parenterală de DHE,neuroleptice și steroizi. Se mai recomandă tratamentul de substituție cu DHE, sumatriptan, naproxen și prednisolon pentru câteva zile.

Dezintoxicarea. Termenul de *dezintoxicare* are câteva conotații. Toate strategiile terapeutice expuse mai sus într-un anumit sens țin de aspectul dezintoxicației, deoarece prevăd tratamentul excesului de medicamente prin înlocuirea cu altele (medicamente de tranziție) la întreruperea remediilor „vinovate” de abuz. Deci, nu este vorba de situația tradițională de utilizare a antidoșilor sau de folosirea în regim de urgență a perfuziilor cu ser fiziologic, a hemodezei etc. Mai degrabă, s-ar putea spune, că se încearcă a reduce fenomenul abstenenței medicamentoză, ce se manifestă prin simptome de sevraj. Pe de altă parte, termenul de *dezintoxicare* este frecvent folosit în contextul protocolului de DHE,utilizat și în cazul unui status migrenos, care nu s-a declanșat neapărat, condiționat de abuzul medicamentos.

Protocolul de DHE. (Vezi capitolul Derivatele de ergotamină)

Decizia de a spitaliza sau nu pacientul se află în funcție de anumite

condiții (Silberstein et al., 2001), mai ales când tratamentul de ambulatoriu eșuează și nu este o siguranță sau pacientul mai are vreo maladie asociată (somatică sau psihiatrică). Există unele contraindicații pentru tratamentul în ambulatoriu: la pacientul cu risc sporit de simptome de sevraj în timpul nopții, care se tratează cu perfuzii medicamentoase în condiții de ambulatoriu, sau în cazul când medicamentul de abuz a fost utilizat o perioadă mare ori medicamentul utilizat are o activitate farmacologică foarte înaltă. La fel este și cazul pacienților cu tulburări psihice, care se află sub tratament cu psihotrope, ce ar putea interacționa cu medicamentele utilizate în combaterea cefaleei. Aceeași situație este și în cazul pacienților cu maladii asociate somatice, care necesită o monitorizare mai în de aproape a evoluției curative.

Debutul medicației profilactice. Medicamentele utilizate cu scop de tratament preventiv sunt expuse în tabelul 7. Se va iniția un tratament preventiv, luând în calcul specificul cefaleei, contraindicațiile și efectele adverse ale medicației indicate. Efectul nu va fi, probabil, suficient atâta timp, cât stoparea agenților cauzali ai cefaleei de abuz medicamentos nu a fost pe deplin realizată.

Eficiența rezultatelor obținute în tratamentul cefaleei de abuz medicamentos

În pofida faptului că marea majoritate a pacienților cu abuz medicamentos tratați au o ameliorare, care survine îndată după retragerea medicamentelor, ce au indus abuzul medicamentos, atât medicii, cât și pacienții se confruntă ulterior cu o mare problemă. Studii de supraveghere îndelungată au indicat 30-45% de recăderi ale cefaleelor de abuz medicamentos (Granella et al., 1987; Diener et al., 1989; Pini et al., 2001). Pe parcursul primului an după tratament rata recidivelor este de 22-44% (Granella et al., 1987; Pini et al., 1996; Linton-Dahlof et al., 2000; Katzarava, 2005). Studiile de durată mai lungă de până la 6 ani au demonstrat recăderi la 24 - 43% (Tfelt-Hansen, Krable, 1981, Schnider et al., 1996; Grazzini et al., 2002), ce au indicat că majoritatea reaparițiilor cefaleelor de abuz medicamentos au loc în primul an după sistarea medicamentelor. Însă aceste concluzii nu au fost încă confirmate printr-un studiu prospectiv longitudinal.

Un studiu prospectiv longitudinal recent efectuat de Katzarava și

coaut. (2005) a supravegheat pacienții cu cefalee de abuz medicamentos după sistarea obișnuinței. În primele 6 luni au fost 31% de recidive, apoi rata a crescut la 41% după un an, atingând 45% după 4 ani de la întreruperea medicamentelor. Acest fapt a demonstrat cert gradul înalt de ineficiență în tratamentul pacienților cu CAM. Autorii menționează, că recidiva abuzului medicamentos după 4 ani a fost mai mare la pacienții cu cefalee tensională cronică comparativ cu migrena (91% vs. 32%) și la fel mai frecventă decât la asocierea migrenei cu cefaleea de tip tensional (70% vs. 32%). A avut importanță și tipul de medicamente utilizate – cauza abuzului. Mai joasă era rata recăderilor la abuzul de triptani (21%) decât de analgezice (71%). Autorii consideră, că 2 predictorii ai riscului de recidive (ce urmează din studiul menționat) sunt tipul de cefalee primară și proprietățile farmacologice ale medicației utilizate în exces. Un alt predictor al recidivelor se consideră comorbiditatea psihică.

Deci, faptul că cea mai mare rată de recidive a CAM are loc în perioada primului an după stoparea utilizării medicamentelor ce au provocat CAM necesită intensificarea programului de supraveghere pentru diminuarea riscului recidivei anume în primul an.

Statusul migrenos

Statusul migrenos este un atac de migrenă, la care faza de cefalee durează mai mult de 72 de ore, tratată sau netratată. El se caracterizează prin cefalee severă, persistentă, adesea asociată cu greață și vomă. Factorii responsabili de declanșarea statusului migrenos includ: stresul emoțional, depresia, abuzul de medicamente, anxietatea, triggerii alimentari, factorii hormonalni și o multitudine de factori nespecifici (Couch, Diamond, 1983).

Fiind o situație destul de rară, crizele migrenoase în cadrul unui status migrenos pot dura până la 8 – 10 zile. Cu toate că, în marea majoritate a cazurilor, o patologie severă cerebrală este absentă, au fost totuși semnalate cazuri excepționale de patologie cerebrală, cum ar fi o stenoză sau o dilatare segmentară vasculară vizualizată angiografic, și cauzată de o angiopatie inflamatorie (Schulman, Hershey 1991), Bruera și coaut (1999) au descris un caz de abces cerebral, ce a provocat un status migrenos și deces ulterior la o femeie de 51 ani, care suferea

de migrenă de 37 de ani. La fel a fost descrisă o asociere a sindromului Adie ipsilateral la o pacientă cu status migrenos (Jacome, 2002).

Pacienții cu status migrenos au nevoie de un tratament urgent și activ. De obicei, ei se prezintă la serviciul de urgență, dar pot fi tratați și în poli-clinică, în condiții ce permit efectuarea de perfuzii (staționarul de zi).

Criteriile de diagnostic ale statusului migrenos:

Descriere: Atacuri epuizante de migrenă cu durata mai mare de 72 de ore.

A. Atacul corespunde criteriilor pentru *Migrena fără aură*, cu excepția duratei

B. Cefaleea are ambele din următoarele caracteristici:

1. durează > 72 de ore
2. intensitate severă

C. Nu este atribuită altor maladii

Întreruperea în timpul somnului nu se ia în considerare. Calmarea de scurtă durată oferită de medicație, de asemenea, nu se ia în considerare. Statusul migrenos poate fi adesea cauzat de abuzul de medicamente și trebuie să fie codificat ca atare. Atacurile neepuizante cu durata >72 de ore, dar care corespund acestor criterii, se codifică la *Migrena probablă fără aură*.

Protocolul de administrare intravenoasă a dihidroergotaminei (DHE) în statusul migrenos

Statusul migrenos va fi tratat în concordanță cu protocolul modificat (Tfelt-Hansen, Saxena, 2000) al lui Raskin (1990). Pacientul inițial necesită hidratare, i se va administra și un antiemetic i.v., ca de exemplu 10 mg de metoclopramid în 50 ml de dextroză de 5 % în timp de 30 min. Dacă vor fi semnificate efecte adverse extrapiramidale, el va fi substituit cu ondansertron.

Doza-test de 0,5 mg de DHE administrată i.v. va dura 1 minut. Semnele de intoleranță a DHE se vor manifesta prin creșterea TA și prin apariția durerilor toracice. În aceste cazuri, întâlnite, de altfel, destul de rar, DHE va fi sistată. Marea majoritate a pacienților suportă bine medicamentul. Experiența specialiștilor în tratarea cefaleelor la copii și adolescenți menționează o anumită probabilitate de intensificare a cefaleei la dozele standard, impunând reducerea dozelor în aceste cazuri.

Pacienții cu ameliorare a cefaleei pot continua administrarea metoclo-

pramidei cu 0,5 mg de DHE, iar următoarea doză de DHE poate fi redusă cu 0,25 mg. Pacienților, la care cefaleea persistă, iar greața a dispărut, li se va administra DHE în doză de 1 mg în 60 min. după doza-test de 0,5 mg. Pacienților care continuă tratamentul li se vor administra la fiecare 8 ore DHE până ce durerea va fi eliminată, apoi ei vor fi trecuți la un alt orar de 12 ore cu administrare de 1-2 doze de DHE, iar în caz de necesitate și de metaclopramidă. De regulă, tratamentul durează 72 de ore.

Tabelul 8. Protocolul standard de administrare intravenoasă a dehidroergotaminei (DHE)

- 0,25 – 0,5 mg i.v. “push” (doză-test) timp de 2 min. utilizând dispozitivul pentru introducerea heparinei
- dacă este bine tolerată DHE, se introduce i.v. 0,25-1mg “push” la fiecare 8 ore timp de 3-5 zile
- se administrează 10 mg de metoclopramide (i.v.* sau i.m) înainte de administrarea DHE în cazul apariției nuseei
- dacă este bine tolerat programul poate fi repetat încă o dată

Conduita de utilizare:

1. Metoclopramida se va administra înainte de DHE, dacă se impune controlul nuseei. La necesitate se va întrerupe.
2. DHE se va administra timp de 1-2 minute, încet, “push”.
3. Majoritatea pacienților se stabilizează la sfârșitul zilei a treia, dar în caz de necesitate programul poate fi prelungit încă pentru 2-3 zile.
4. Administrarea DHE în timpul zilelor 1-3 se realizează prin reducere treptată, dacă pacientul nu mai are dureri timp de 2 zile sau dacă rezultatul tratamentului a fost absent după 3 zile.
5. Tratamentul impune condiții de staționar, în care se va monitoriza TA, iar în prezența durerilor cardiace, a nuseei etc. poate fi realizată și o terapie alternativă, inclusiv un program preventiv de tratament.
6. În caz de greață severă, dureri cardiace pronunțate, crampe severe în picioare sau alte efecte adverse, se va reduce sau se va stopa tratamentul.

* 10 mg lent i.v. “push” sau în 50 min. 5% dextroză în apă (D5W) timp de 20-30 minute

Eficiența protocolului prezentat atinge 70 -90% (Couch, Zagami, 2006).

Mai există și un protocol de tratament al statusului migrenos prin perfuzie i.v. de *valproat de sodiu* (VPA) cu eficiența estimată la 70% (Edvarts et al.,2001):

- administrare în diverse doze: până la 500 mg/oră sau 750- 1000 mg în 24 de ore.
- menținerea nivelului seric de VPA mai jos de 100 µg/ml

Mai sunt utilizate și alte protocoale adiționale ca *droperidolul* i.v. (Wang et al.,1997), ce atinge o rată de ameliorare de 70-90%, agoniștii dopaminici, perfuzia de *lidocaină* i.v.(Jauslin et al., 1991).

Capitolul IV. CEFALEEA CLUSTER ȘI ALTE CEFALALGII TRIGEMINAL-VEGETATIVE

Conceptul cefaleelor trigeminal-vegetative

Cefaleele trigeminal-vegetative (CTV) reprezintă un grup distinct de cefalee primare, marcate prin episoade ciclice de durere de cap severă unilaterală în ariile de distribuție ale nervului trigemen, asociată cu semne de activare vegetativă craniană pe partea ipsilaterală (Goadsby, Lipton, 1997). Acest grup de cefalee include cefaleea cluster, hemicrania paroxistică și SUNCT. În pofida unor similitudini, aceste tulburări diferă după manifestările clinice și răspunsul la terapie. Cefaleea cluster este forma cea mai frecvent întâlnită de CTV. Deși apare mai rar, în comparație cu alte cefalee primare, prevalența cefaleei cluster este similară cu cea a sclerozei multiple în țările cu climat nordic (Dodick et al., 2000).

Cefaleele trigeminal-vegetative sunt un grup de cefalee fenotipic legate de activarea reflexului trigemino-vegetativ, prin intermediul căruia stimulii dureroși ating complexul trigemino-cervical și activează nucleul superior salivar al n. facial cu influxurile sale parasimpatice prin ganglionul pterigopalatin. Aceasta cauzează lacrimație, rinoree, obstrucție nazală, eliberarea peptidei intestinale vasoactive și a oxidului nitric (NO), care produc vasodilatare, precum și creșterea fluxului sangvin în arterele meningeele și extracerebrale, se dilată artera carotidă internă. Este disfuncționat plexul simpatic pericarotidian, rezultând ptoză și mioză. Simptomele acestui reflex nociceptiv survin și în alte circumstanțe de durere craniofacială intensă, sugerând faptul că, componenta vegetativă a cefaleelor este condiționată de activarea trigeminală.

Unele relatări din literatură, care susțin că atacurile cluster se pot înregistra și fără durere, denotă că diferite componente ale tulburării pot fi activate separat, argumentând astfel *teoria modulară* a cefaleei (Young et al., 2001). Teoria modulară conceptualizează faptul că diferite simptome ale cefaleilor primare sunt legate cu rețele neuronale (module), ce au o identitate anatomo-fiziologică specifică. În cefaleea cluster sunt recunoscute cel puțin 3 module independente: 1) modulul generator și responsabil de periodicitatea afișării sindromului și inițierea atacurilor, localizat în substanța cenușie a hipotalamusului posterior inferior homolateral; 2) complexul trigemino-cervical, responsabil de durerea unilaterală; 3) nucleul salivator superior parasimpatic ce pro-

duce manifestări vegetative. Primul modul este legat preferențial cu nucleul trigeminal, de aici nucleul salivator superior este activat, așa cum se întâmplă în diferite forme de CTV. Activarea nucleului trigeminal, însă, poate să nu se răspândească spre nucleul salivator superior. În aceste cazuri se vor înregistra atacuri cluster fără simptome vegetative craniene unilaterale (Martins et al., 2004).

Noua clasificare (CITC-II, 2004) propune sistematizarea și criteriile diagnostice a trei entități clinice distincte de cefalee trigeminal-vegetative. Ele fac parte din grupul 3 al clasificării:

Cefaleea cluster și alte cefalalgii trigeminal-vegetative

Cefaleea cluster (cefaleea „în ciorchine”)

Cefaleea cluster episodică

Cefaleea cluster cronică

Hemicrania paroxistică

Hemicrania paroxistică episodică

Hemicrania paroxistică cronică

Cefaleea neuralgiformă unilaterală de durată scurtă cu hiperemie conjunctivală și lacrimație (SUNCT– *short-lasting unilateral headache with conjunctival injection and tearing*)

Cefalalgia trigeminal-vegetativă probabilă

Cefaleea cluster probabilă

Hemicrania paroxistică probabilă

SUNCT probabil

Cefaleea cluster

Introducere

Cefaleea cluster este un sindrom dureros devastator, relativ bine caracterizat din punct de vedere clinic, a cărui primă prezentare datează cu sute de ani în urmă. În prezent, cefaleea cluster reprezintă o entitate clinică și epidemiologică distinctă, fiind denumită astfel de Friedman și Mikropoulos în anul 1958. Termenii utilizați anterior pentru cefaleea cluster au fost: *eritrozopozalgia Bing*, *neuralgia ciliară*, *neuralgia migrenoasă Harris*, *eritromelalgia capului*, *cefaleea Horton*, *cefalalgia histaminică*, *neuralgia sfenopalatină*, *neuralgia pietroasă Gardner*, *neuralgia Vidian*, *neuralgia Sluder* și *hemicrania angioparalitică* (Silberstein et al., 2002).

Cefaleea cluster a fost numită astfel, întrucât atacurile de cefalee survin în grupuri sau "ciorchine", sau clustere (din engleză "cluster" - grup, grămadă, mănunchi, roi), separate de perioade de remisiune lipsite de simptome. Spre deosebire de migrenă, cefaleea cluster afectează în primul rând bărbații. Deși fiecare atac este relativ scurt (30-90 min.), durerea este însoțită de frică și comportament de disperare la majoritatea suferinzilor.

În literatura de specialitate se relatează o prevalență a cefaleei cluster de 0,1-0,3% în populație (D'Alessandro et al., 1986; Ekbom et al., 1978), deși unele estimări sunt mai înalte. Atacurile pot debuta la orice vârstă, mai frecvent, totuși, între 20 și 40 de ani, relativ rar (18%) - sub 18 ani și mai rar (2%) la copiii mai mici de 10 ani. Predominanța masculină este certă (70-90%), rata afectării bărbați/femei fiind de 3,5-6,7:1 (Kudrov, 1980; Manzoni, 1997). Evidențele recente au constatat, că cefaleea cluster, ca și migrena, poate avea o predispoziție familială, la 3-4% de subiecți o asemenea cefalee se constată a avea suport familial (Russel et al., 1996).

Particularități clinice ale cefaleei cluster

Cefaleea cluster este un sindrom idiopatic, care constă din atacuri recurente instalate brusc, durerea fiind severă, periorbitală, unilaterală, de scurtă durată (15-180 min). Aproximativ 50% din pacienți pot relata o sensibilitate locală a joncțiunii occipito-cervicale ipsilaterale.

Imaginea suferindului chinuit de cefalee, care se leagănă și se plimbă încontinuu prin întuneric, cu lacrimi ce izvorăsc dintr-un singur ochi, cu fața schimonosită de durere acerbă, insuportabilă, este specifică și tradițională. Un atac de cefalalgie cu asemenea caractere, ce durează în medie 60-90 min., este numit cefalee cluster sau atac cluster. Atacurile survin în serii timp de săptămâni sau luni (numite perioade cluster), cu o frecvență diferită - de la un atac în zi până la 8 pusee diurne. Perioadele cluster sunt separate de remisiuni, care, de obicei, durează luni sau ani (Dodick et al., 2000). În medie, o perioadă cluster se poate continua 6-12 săptămâni, cu o remisiune de 12 luni (Kudrow L., 1980; Ekbom K., 1970). Variații considerabile sunt caracteristice, atât între pacienți, cât și individual.

Sunt distinse două forme ale cefaleei cluster: *episodică* și *cronică*. Forma episodică este cea mai frecventă, ea afectând 80-90% din paci-

enți. Aproximativ 10% din pacienți au simptome cronice fără perioade semnificative de remisiune.

Criteriile Societății Internaționale de cefalee (2004) prevăd pentru cefaleea cluster prezența a cel puțin 5 atacuri de durere severă, unilaterală, orbitală, periorbitală și/sau temporală, ce durează 15-180 min (dacă nu este tratată), fiind asociată cu cel puțin 1 din următoarele simptome: injectarea conjunctivei, lacrimație, congestie nazală, rinoree, transpirație a frunții și feței, mioză, ptoză sau edem al pleoapei.

Cefaleea cluster (“în ciorchine”)

Termenii utilizați anterior:

Nevralgia ciliară, eritromelalgia capului, eritroprosopalgia Bing, hemicrania angioparalitică, hemicrania nevralgiformă cronică, cefalalgia histaminică, cefaleea Horton, maladia Harris-Horton, nevralgia migrenoasă Harris, nevralgia pietrosală (Gardner).

Descriere: Atacuri de cefalee severă, strict unilaterală resimțită, în zona orbitală, supraorbitală, temporală sau în orice combinație a acestor zone, cu durata de 15-180 minute, care apar cu o frecvență de o dată în două zile până la 8 ori în zi. Atacurile se asociază cu unul sau mai multe din următoarele fenomene, toate fiind ipsilaterale: injecție conjunctivală, lacrimație, congestie nazală, rinoree, transpirația frunții și feței, mioză, ptoză, edem palpebral. Majoritatea pacienților sunt neliniștiți sau agitați în timpul atacului.

Criterii de diagnostic:

- A. Cel puțin 5 atacuri ce corespund criteriilor B-D
- B. Cefalee severă sau foarte severă unilaterală orbitală, supraorbitală și/sau temporală cu durata de 15-180 minute fără tratament¹
- C. Cefaleea este asociată cu cel puțin unul din simptomele sau semnele ce urmează:
 - 1. injecție conjunctivală, lacrimație sau ambele ipsilateral
 - 2. congestie nazală sau rinoree sau ambele ipsilateral
 - 3. edem palpebral ipsilateral
 - 4. transpirația frunții și feței ipsilaterale
 - 5. mioză sau ptoză sau ambele ipsilateral
 - 6. cefaleea este asociată cu neliniște sau agitație
- D. Frecvența atacurilor: de la 1 în 2 zile până la 8 în zi²
- E. Nu poate fi atribuită altor tulburări³

- Pe parcursul unui fragment din perioada cluster (dar mai puțin de jumătate) atacurile pot fi mai puțin severe sau / și mai scurte sau mai lungi.
 - Pe un segment din perioada cluster (mai puțin de jumătate) atacurile pot fi mai rare.
 - Anamneza și examenul fizic și neurologic nu sugerează niciuna din maladiile clasate în grupurile 5-12 sau anamneza și/ori examenul fizic și/sau neurologic sugerează această patologie, dar ea este exclusă prin investigații adecvate sau aceasta este prezentă, dar primul atac nu se dezvoltă în relație temporală strânsă cu patologia respectivă.
- În atacurile acute este implicată activarea hipotalamusului posterior. Cefaleea cluster poate fi autosomal-dominantă în aproape 5% din cazuri.

Atacurile au loc în serii de săptămâni sau luni (așa-numitele perioade cluster), separate prin perioade de remisiune ce durează luni sau ani. Circa 10-15% din pacienți au simptome cronice fără remisiuni.

În serii mari cu supraveghere bună, până la 27% din pacienți au numai o singură perioadă cluster. Ei trebuie codificați 3.1. *Cefaleea cluster*.

Pe parcursul perioadei cluster și în subtipul cronic atacurile se dezvoltă regulat și pot fi provocate de alcool, histamină sau nitroglicerină. Durerea este maximă în regiunea orbitală, supraorbitală, temporală sau în orice combinație a acestor zone, dar se poate răspândi și spre alte teritorii. De aceeași parte a capului ea revine, de obicei, în timpul unei perioade cluster individuale. În timpul celor mai severe atacuri, intensitatea durerii este insuportabilă. Pacienții sunt incapabili să stea liniștiți și în mod caracteristic traversează camera.

Vârsta de debut este, de obicei, între 20-40 de ani. Din motive necunoscute, bărbații sunt de 3-4 ori mai des afectați decât femeile.

Cefaleea cluster se combină și cu nevralgia trigeminală (sindromul tic-cluster).

Unii pacienți au descris că au ambele afecțiuni : 3.1 *Cefalee cluster* și 13.1 *Nevralgie trigeminală*. Se vor considera ambele diagnostice, pentru a fi tratate concomitent.

O trăsătură distinctă a cefaleei cluster, în afară de evoluția ciclică, este asocierea sa cu simptome vegetative. Ele pot aminti fie o activare craniană parasimpatică (lăcrimația, congestia nazală), fie o disfuncție simpatică (mioza și ptoza, sugestive pentru sindromul Horner). Siste-

mul de clasificare al IHS recomandă, ca acest sindrom cefalalgic să fie diagnosticat în cazul, când nu sunt alte maladii care ar putea fi responsabile de cefaleea cluster.

De obicei, atacurile cluster sunt stereotipice, fiind, în genere, mai scurte decât cele din migrenă. Durerea este aproape invariabil unilaterală și foarte severă, localizată în jurul ochiului sau în regiunea temporală. Este frecvent descrisă cu așa termeni, ca "sfredelitoare", „arzătoare", de rupere", cu metafore descriptive ca "senzația de nisip fierbinte în ochi" sau ca "ochiul este împins în afară". Pacienții care au și migrenă, și cefalee cluster afirmă, că atacurile lor de cefalee cluster sunt mult mai severe decât migrenele. Indivizii cu cefalee cluster, care au suportat alte experiențe dureroase, precum mobilizarea unor concremente renale sau nașterea, afirmă că durerea cluster este și mai violentă.

Pacienții relatează, că în cursul perioadei cluster atacurile individuale pot fi declanșate de ingestia alcoolului sau a altor vasodilatatoare, în special după administrarea nitroglicerinei sau histaminei (Ekbom K., 1968). În același timp, alcoolul doar rareori poate declanșa un atac de cefalee cluster în perioada de remisiune. E de menționat faptul că în cefaleea cluster aura tipică migrenoasă se întâlnește la aproape 15% din pacienți (Silberstein et al., 2000; Bahra et al., 2002). Ea survine odată cu durerea și nu trebuie să se considere un criteriu de excludere a diagnosticului de cefalee cluster. Sunt raportate chiar și atacuri de cefalee cluster asociate cu hemiplegie (Bahra et al., 2002).

Simptomele gastro-intestinale nu par să fie tipice pentru atacurile de cefalee cluster; vomelile sunt rare, dar nauseea se înregistrează la 40% din pacienți. În unele cazuri nauseea poate fi secundară administrării remediilor farmacologice. Frecvența fotofobiei variază de la 5 până la 72%, în timp ce fonofobia a fost înregistrată ocazional doar la 12-39% din cazurile de cefalee cluster (Ekbom K., 1970; Nappi et al., 1992). Estimările de ansamblu sugerează, că pacienții cu cefalee cluster sunt sensibili la lumină și mirosuri, la fel ca și pacienții cu migrenă, însă, statistic, sunt semnificativ mai sensibili decât lotul martor (Vingen et al., 1998).

În contrast cu pacienții cu migrenă, cei cu cefalee cluster devin neliniștiți, agitați și uneori chiar violenți în timpul atacurilor. Majoritatea se agită continuu prin odaie sau se leagănă înainte și înapoi. Unii își presează aria dureroasă cu mâna, își aplică bucățele de gheață; alții se izolează de membrii familiei sau părăsesc casa pentru a respira aer cu-

rat și rece. Uneori se remarcă un comportament violent, autodistructiv, cu provocare de leziuni propriului corp. Au fost semnalate și cazuri de comitere a actelor de sinucidere în timpul atacurilor de cefalee cluster. Cefaleea cluster cronică poate deveni o problemă existențială disperată, ce poate duce subiecții suferinzi la gesturi extreme și incontrolabile, cu impact distructiv asupra calității vieții profesionale, sociale și familiale (Ertsey et al., 2004).

În studiul clinic prospectiv, efectuat de Bahra et al. (2002) pe un lot considerabil de 230 de pacienți cu cefalee cluster, s-au constatat următoarele particularități clinice ale afectului: durerea este strict unilaterală, predominant retro-orbitală (92%) și temporală (70%), asociată frecvent cu nausee (50%), fotofobie (56%), fonofobie (43%). Din simptomele vegetative craniene lacrimația (91%) era cel mai des relatată, la fel ca și senzația de agitație sau neliniște (93% dintre pacienți). Aura tipică migrenoasă a fost evidențiată la 14% din pacienții lotului studiat. Raportul bărbați/femei în acest studiu a fost de 2,5:1, fiind menționat și faptul că asemenea factori hormonalți ca utilizarea contraceptivelor orale, menstruația, menopauza sau terapia hormonală de substituție nu au influențat substanțial evoluția cefaleei cluster la femei, spre deosebire de migrenă [Bahra A., et al., 2002].

Asemeni migrenei, cefaleea cluster poate avea prezentări clinice variate. Au fost descrise cazuri de cefalee cluster cu aură, cu acuze prodromice și premonitorii (Raimondi, 1999; Figuerola et al., 2001), de cefalee cluster reflexă sau indusă de anumiți factori, cum ar fi manevra Valsalva, tusea (*Valsalva-induced and cough-induced cluster headache*) sau vizionarea emisiunilor televizate (*cluster triggered by viewing television*) (Perini, 1998; Rozen, 2002). Au fost evocate cazuri de cefalee cluster periodică sau intermitentă, când atacurile se înregistrau o dată în an pe parcursul a mai mulți ani sau o dată pe lună în ultimul an etc. (Rozen, 2002), de asemenea, accese care durau mai mult de 3 ore (van Vliet et al., 2001). Sunt descrise forme rare de cefalee cluster fără simptome vegetative, apoi și atacuri de simptome vegetative fără durere (Martins et al., 2005), autorii considerând că durerea și simptomele craniene vegetative pot fi disociate la unii pacienți.

Coexistența cefaleei cluster și migrenei a fost constatată la 15-26% din pacienții cu cefalee cluster (Steiner TJ et al., 1999 ; Bahra A. et al., 2002). Prevalența familială mai înaltă a migrenei la pacienții prezen-

tând cefalee cluster sugerează o predispoziție genetică pentru diverse forme de cefalei primare (Rasmussen BK et al., 1991; Stewart WF et al., 1992). Printre alte asociații comorbide pot fi menționate tulburările de somn, în special apneea obstructivă în somn, care, de altfel, pot incita un acces nocturn de cefalee cluster [Chervin RD, Zallek SN, 2001; Lüdemann P, 2001] și tulburările afective, în particular reacțiile depresive. Pacienții cu cefalee cluster și cu tulburări afective bipolare asociate pot avea trăsături comune, așa ca patternul temporal similar, modificări în secreția melatoninei în ambele entități, concentrația alterată de colină eritrocitară, cât și un răspuns pozitiv la același tratament farmacologic (Luttmann RJ et al., 2001). Gabor și colab. (2003) au raportat un caz de cefalee cluster, care apărea episodic în relație temporală strânsă cu menstruația, iar prevenirea apariției regulilor prin administrarea continuă de contraceptive orale a permis stoparea cefaleei.

Clasificația IHS a divizat cefaleea cluster în 2 forme: episodică și cronică, în funcție de periodicitatea atacurilor. Cefaleea cluster episodică are un interval cert de remisiune între perioadele cluster de cel puțin o lună, pe când în forma cronică acest interval lipsește sau remisiunea durează mai puțin de o lună.

Cefaleea cluster episodică

Descriere: Apare în perioade cu durata de la 7 zile până la 1 an, separate prin intervale fără durere cu durata de 1 lună sau mai mult.

Criteriile de diagnostic:

- A. Atacurile corespund criteriilor A–E pentru *Cefaleea cluster*
- B. Cel puțin 2 perioade cluster cu durata de la 7 până la 365 de zile¹ și separate prin intervale de remisiune de ≥ 1 lună
Perioadele cluster, de obicei, durează între 2 săptămâni și 3 luni.

Cefaleea cluster cronică

Descriere: atacuri care apar mai mult de 1 an fără remisiuni sau cu remisiuni mai scurte de o lună.

Criteriile de diagnostic:

- A. Atacurile corespund criteriilor A-E pentru *Cefaleea cluster*
- B. Lipsa perioadelor de remisiune timp de 1 an sau mai mult ori perioadele de remisiune durează mai puțin de 1 lună

Cefaleea cluster cronică poate apărea *de novo* (fiind denumită anterior *cefalee cluster cronică primară*) sau poate merge din forma episodică (anterior cunoscută ca *cefalee cluster cronică secundară*). Unii pacienți pot trece spre forma de cefalee cluster cronică în formă de cefalee cluster episodică.

Semnele fizice ale pacienților cu cefalee cluster

Graham (Graham JR, 1969) a remarcat trăsăturile tipice masive, dure, "grele" ale multor pacienți cu cefalee cluster. Brazdele nazolabiale profunde, pielea în "coajă de portocală" ("peau d'orange") și telangiectaziile au generat descrierea "feței leonine" ("față de leu") la acești pacienți. Femeile cu cefalee cluster au deseori o aparență masculină (Kudrow, 1993). Majoritatea acestor trăsături faciale, considerate tipice subiecților cu cefalee cluster, sunt mai frecvent condiționate probabil de abuzul nicotinic (tabagism), de altfel foarte frecvent remarcat în cefaleea cluster. Kudrow (1979), într-un șir de cercetări a relevat, că 2/3 din pacienții cu cefalee cluster aveau ochi căprui și erau de statură înaltă.

Mecanismele patofiziologice ale cefaleei cluster

Mecanismele patofiziologice ale cefaleei cluster nu sunt încă clar elucidate. Cercetările în acest domeniu susțin drept cauză de bază a cefaleei cluster procesul inflamator aseptice al sinusului cavernos și al venelor tributare, care poate oblitera destul de sever drenajul venos (Hardebo et al., 1994; Moskowitz et al., 1988). De altfel, inflamația alterează și fibrele simpatiche ipsilaterale, ce traversează peretele arterei carotide interne în regiunea sinusului cavernos ce inervează globul ocular, pleoapa inferioară, vasele orbitale și retroorbitale. Rinoreea, congestia nazală și lacrimația sunt semne sugestive de activare a fibrelor vegetative parasimpatice.

Astfel, ganglionul sfenopalatin și sinusul cavernos se află printre structurile, ce se considerau anterior structuri implicate în patogenia cefaleei cluster. Sinusul cavernos este chiar punctul de intersecție al primei ramuri a nervului trigemen (ramura oftalmică) și a nervilor simpatici și parasimpatici cranieni. Luând în considerare durerea (nervul trigemen), semnele de disfuncție simpatică (sindromul Horner – ptoză, mioză) și hiperactivitatea parasimpatică (lacrimație, congestie nazală,

injectarea ochiului), situarea anatomică a sinusului cavernos ar putea explica multe din simptomele prezente în timpul accesului. Diferite procedee de imagistică cerebrală efectuate pacienților în timpul accesului au depistat o îngustare carotidiană la angiografie (Ekbom, 1970) sau modificări supraorbitale (Waldenlind, 1993). Recent, neuroimagistica cu ajutorul tehnicilor de scanare PET a evidențiat rolul patogenetic al hipotalamusului în cefaleea cluster, fiind depistate arii activate specific doar în această formă de cefalee, și nu în alte cazuri de durere cefalică, în special *substanța cenușie hipotalamică posterioară* (May et al., 1998). Funcția serotoninergică, care reglează ritmurile biologice, poate fi de asemenea implicată (Leone, 1997). Disponibilitatea recentă a angio-IRM și imagierii TEP (tomografi prin emisie de pozitroni) poate elucidă aspecte noi ale cefaleei cluster. Finalmente, mai mulți autori sunt predispuși să considere, că cefaleea cluster este o afecțiune cerebrală primară cu modificări secundare ale circulației craniene, ce rezultă din activarea trigeminal-vegetativă.

Aproape patognomonică pentru cefaleea cluster este apariția atacurilor nocturne de cefalee, survenite în cursul primei faze de somn, când apar și mișcări rapide ale globilor oculari. În același timp, s-a depistat diminuarea nivelului de melatonină secretată la pacienții cu cefalee cluster (Peres și Rozen, 2001). Descreșterea secreției melatoninei, a cărei reglare este efectuată de nucleul suprahiasmatic al hipotalamusului, poate predispuie pacientul cu cluster la atacuri nocturne (Waldenlind et al., 1987), iar Leone și colab. (1996) au constatat, că administrarea melatoninei alină rapid atacurile de cefalee cluster, fiind propusă spre utilizare în profilaxia cefaleei cluster (Leone et al., 1996; Perez și Rozen, 2002).

Inervația durei mater și a vaselor ei de către nervul trigemen joacă un rol important în mecanismele cefaleei cluster. Nociceptina, o neuropeptidă opioidă, este un ligand endogen al receptorului OP-4, cu două proprietăți – atât algezică, cât și analgezică – în funcție de locul acțiunii. Nociceptina și receptorul ei sunt în interdependență cu celulele ganglionului trigeminal, unde ei colocalizează cu *peptida calcitonin-gene dependentă (calcitonin gene-related peptide – CGRP)*, un marker al neuronilor sistemului trigemino-vascular. Nociceptina inhibă *vasodilatarea durală neurogenă*, care este un fenomen condiționat de activarea trigemino-vasculară. Ertsey și colab. (2004) au studiat nivelul nociceptinei la pacienții cu cefalee cluster episodică în perioada cluster și au demonstrat

valori statistice semnificativ inferioare celor apreciate la subiecții de sex și vârstă similară din lotul martor. La sfârșitul perioadei cluster valorile parametrilor nociceptinei nu se deosebeau statistic în grupele comparate. Autorii consideră, că nivelul scăzut de nociceptină în timpul perioadei cluster poate determina o reglare deficitară a activității trigeminale, care, în final, poate influența apariția unui nou atac (Ertsey et al., 2004).

Spectroscopia prin rezonanță magnetică cu fosfor a evidențiat deficiențe ale metabolismului energetic cerebral și muscular (respirație mitocondrială) la pacienții cu migrenă cu și fără aură în timpul atacurilor și intercritic (Welch, 1989; Barbiroli, 1992; Montagna, 1994), precum și la pacienții cu cefalee cluster când au accese și în perioada postaccusală (Montagna, 1997). Metabolismul patologic al celulelor excitatorii (în creier și mușchi) pot sugera verigi de patogenie comună a migrenei și cefaleei cluster (Dodick și Campbell, 2001).

S-au constatat, de asemenea, modificări patologice în procesarea corticală a informației senzoriale măsurată prin intermediul potențialelor auditive corticale evocate la pacienții cu cefalee cluster atât în timpul atacurilor, cât și în afara lor. Patternul modificărilor potențialelor evocate auditive este similar cu cel depistat la pacienții cu migrenă, fapt care ar putea fi explicat prin disfuncția căilor raphe dorsalis-cortex (Afra J et al., 2005).

Diagnosticul diferențial al cefaleei cluster

Cefaleea cluster este o cefalee primară cu criterii diagnostice bine definite. O problemă de diagnostic pentru clinician devine excluderea durerii de cap secundare asemănătoare cu cefaleea cluster (*cluster-like*). Simptomele și semnele clinice atipice, care pot sugera o cefalee cluster simptomatică includ: absența periodicității tipice, prezența cefaleei de fond între exacerbările periodice, durerea refractară la tratamentele specifice pentru cefaleea cluster, prezența semnelor neurologice, altele decât mioza sau ptôza etc. (Mathew, 1992; Mathew, 1993). Au fost raportate cazuri de cefalee cluster secundară la pacienți cu: siringomieli cervicală în asocieră cu malformația Arnold-Chiari tip I (Seijo-Martinez et al., 2004), meningiom cervical superior (Kuritzky, 1984), infarct medular unilateral cervical (De la Sayette et al., 1999) sau infarct bulbar lateral (Cid et al., 2000), precum și un caz rar de asocieră cu paralizia nervului oculomotor ipsilateral cefaleei (Cariga et al., 2004). În medie 3-5% din cazurile de cefalee cluster sunt secundare unor diverse leziuni

cerebrale. Scorticati și colab. (2002) au raportat un caz clinic de cefalee de tip cluster secundară unui corp străin inclavat în sinusul maxilar ipsilateral (s-a dovedit a fi un amalgam dental).

Înainte de a stabili diagnosticul de cefalee cluster, e necesar să se țină cont și de alte maladii primare, care pot fi confundate cu aceasta, apoi și de cefaleele secundare care o mimează (vezi tabelul 9).

Tabelul 9. Cefaleele secundare în diagnosticul diferențial al cefaleei cluster (după Silberstein et al., 2002)

Afecțiuni vasculare

Disecție sau anevrism de arteră vertebrală

Pseudoanevrism intracavernos de arteră carotidă

Anevrism al arterei comunicante anterioare

Anevrism de carotidă

Malformație arterio-venoasă de lob occipital

Malformație arterio-venoasă în teritoriul arterei *cerebri media*

Arterită a celulelor gigantice

Afecțiuni ale bulbului rahidian caudal sau ale măduvei cervicale

Meningiom cervical înalt

Infarct spinal cervical unilateral

Infarct medular lateral

Leziuni intracraniene

Adenom pituitar (prolactinom)

Meningiom de aripă a osului sfenoidal

Leziuni faciale

Traumă facială

Aspergiloză orbitosfenoidală

Leziuni ale orbitei sau ale sinusului

Sindromul Tolosa-Hunt

Sinuzita maxilară

Leziuni ale capului și gâtului

Nevralgie paratrigeminală Raeder

Sindromul SUNCT *

* SUNCT – *short lasting unilateral nevralfiform headache attacks with conjunctival injection and tearing* – atacuri de cefalee unilaterală nevralfiformă de scurtă durată cu injectare conjunctivală și lacrimație.

Examinarea neurologică a pacientului cu cefalee cluster este, ca regulă, normală, cu excepția modificărilor în cursul atacului, ca ptoză, schimbările pupilare etc. De asemenea, pot fi prezente simptome neurologice senzitive ușoare pe zonele inervate de ramurile *n.trigemen*. Nu există investigații specifice de diagnostic pentru cefaleea cluster, deși provocarea cu alcool (care, ca regulă, precipită un atac de cefalee cluster în 20-30 min.) poate fi considerată un test suplimentar.

Cele mai multe confuzii, referitoare la cefaleea cluster, apar din cauza simptomelor de activare vegetativă craniană, așa ca lacrimația sau injectarea conjunctivală. Din punct de vedere fiziologic s-a constatat, că aferențele trigeminale nociceptive semnificative activează fluxul cranian parasimpatic printr-un mecanism reflex în trunchiul cerebral (Goadsby et al., 1987; May et al., 2001). Recunoașterea acestui fapt conduce la o sesizare mai adecvată a mecanismelor ce stau la baza fenomenelor vegetative. Migrena se poate prezenta printr-o cefalee unilaterală recurentă cu simptome vegetative unilaterale, în particular în timpul atacurilor severe. Totuși, frecvența și durata atacurilor de migrenă diferă de cefaleea cluster. Atacurile de cefalee cluster durează mai puțin (90-120 min.) în comparație cu cele migrenoase, care se pot prelungi 4-72 de ore. Atacurile cluster sunt aproape întotdeauna unilaterale, frecvent nocturne, și pot survini de câteva ori în zi, fiind mai puțin asociate cu nausee, vome și aură decât migrena.

Cefaleea cluster trebuie diferențiată cu alte forme de cefalee trigeminal-vegetative, în particular cu hemicrania paroxistică, dacă atacurile sunt relativ scurte, iar frecvența – de câteva crize în zi. În practica clinică se recomandă a iniția un tratament cu indometacină pentru pacienții care au cefalee cluster episodică și nu răspund prompt la tratamentele specifice pentru cefaleea cluster, precum și pentru toți pacienții cu cefalee cluster cronică. Hemicrania continuă poate fi confundată cu cefaleea cluster în cazul când atenția medicului este axată doar pe exacerbările cefalalgice de scurtă durată și este omisă prezența durerii constante, dar de intensitate mai redusă între exacerbări.

Principiile de tratament ale cefaleei cluster

Strategia primară de tratament constă în prevenirea atacurilor de cefalee cluster. Tratamentul simptomatic este complementar. Din cauza duratei scurte a atacurilor, terapia simptomatică nu este, în genere,

punctul de suport. În cazul cefaleei cluster trebuie prevăzută o strategie terapeutică eficientă și activă, atât preventivă, cât și simptomatică. În cazul episoadelor severe, rezistente la tratament sau când pacientul devine absolut disperat, apare necesitatea spitalizării pentru efectuarea procedurilor parenterale (fluide i.v., dihidroergotamină parenteral, remedii sedative, psihotrope etc.). Pacienții cu cefalee cluster trebuie să evite utilizarea alcoolului și fumatul în perioadele ciclice de cluster, fapt ce, de asemenea, poate fi mai bine realizat în staționar. Din experiența unor specialiști cefaleea cluster pare să răspundă mai bine decât alte forme de cefalee primare la intervențiile de terapie intensivă în condiții de staționar.

Tratamentul simptomatic al cefaleei cluster include:

1. Inhalatii cu oxigen (100% O₂ prin mască, 7 l/min. timp de 10-15 min., dar preferabil chiar de la debutul atacului)
2. Dihidroergotamină (spray nazal sau parenteral)
3. Sumatriptan (subcutanat sau în spray nazal) sau alți triptani
4. Blocade sfenopalatine
5. Lidocaină intranazal
6. Capsaicină intranazal
7. Indometacină (supozitorii rectale, eficiente ocazional)
8. Opiozi (rectal/Stadol spray nazal; a se evita utilizarea frecventă)

Tratamentul preventiv

Cele mai potrivite medicamente pentru prevenirea cefaleei cluster:

1. Verapamilul este preparatul de elecție în prevenirea atacurilor de cefalee cluster, deși uneori este nevoie de câteva săptămâni până se stabilizează starea pacientului. Sunt eficiente dozele relativ înalte de verapamil – 120-160 mg – 2-4 prize în zi.
2. Eficiența steroizilor a fost confirmată(80-90%), în repetate rânduri, prin prevenirea atacurilor de cefalee cluster în cadrul terapiei intensive. Deși nu sunt potriviți pentru terapia preventivă prelungită, steroizii pot fi utilizați:
 - a. în exacerbările rezistente la tratament;
 - b. la începutul unui ciclu pentru a permite altor medicamente să-și manifeste efectul;
 - c. în calitate de “tratament de asigurare” pentru întreruperea atacurilor

în timpul călătoriilor sau altor evenimente, când pacientul nu poate fi consultat de medic.

Riscurile terapiei cu steroizi trebuie să fie explicate cu prudență. Nu se va utiliza un tratament steroid continuu. O administrare repetată (cu un interval între ele) va fi aplicată doar pentru cazurile rebele la alte tratamente.

3. Litium
4. Metisergid/metilergonovină
5. Divalproat de sodiu
6. Unele neuroleptice, ca clorpromazina, poate avea importanță în cazuri rare
7. Clonidin introdus transdermal sau oral (beneficii posibile raportate de d' Andrea, 1995)
8. Tartrat de ergotamină, dihidroergotamină, sumatriptan sau alți triptani zilnic (Din cauza riscurilor utilizarea zilnică a acestor droguri pentru clusterelor prelungite poate fi recomandată doar în cazuri foarte dificile, intratabile).
9. Utilizarea zilnică a opioizilor (această cale trebuie rezervată pentru cazurile extreme, în care alte tratamente rezonabile au eșuat).
10. Există relatări recente despre eficiența topiramatulului în profilaxia cefaleei cluster în doza de 50-125 mg/zi (Leone, Dodick et al., 2003).
11. La unii pacienți cu cefalee cluster refractari la tratamentul administrat pot fi utilizate infiltrațiile cu toxină botulinică (BOTOX), care s-au dovedit a fi destul de eficiente (Robbins, 2001).
12. Melatonina poate fi utilizată în tratamentul de prevenție al cefaleei cluster cronice, fiind administrată cu 30 min. înainte de somn (Perez, Rozen, 2002).

Blocadele neurale și tratamentul neurochirurgical în cefaleea cluster

În tratamentul unor pacienți cu cefalee cluster a fost raportată eficiența blocadelor ganglionului sfenopalatin (Saunders, 1997). Controlul atacului acut de cluster se poate obține și cu ajutorul aplicațiilor locale de cocaină sau alți aneestezici. Blocadele nervului occipital cu steroizi, mai ales în asociere cu administrarea unui triptan de acțiune lungă, sunt recomandate la pacienții cu cefalee cluster episodică rebelă la tratament (Vigl et al., 2001). Altă opțiune modernă cu efect benefic este stimularea n. occipital cu un generator permanent.

În cefaleea cluster sunt aplicate diferite variante de abordare neurochirurgicală:

- rizotomie trigeminală prin radiofrecvență
- injectare retrogasseriană cu glicerol
- injecție cu alcool în nervul supra- și infraorbital, ganglionul gasserian
- secțiuni ale rădăcinii n. trigemen
- decompresie microvasculară a n. trigemen +/- secțiunea sau decompresia microvasculară a n. *intermedius*
- secțiunea n. petros superficial major sau n. *intermedius*
- secțiunea sau cocainizarea ganglionului sfenopalatin
- chirurgie *gamma knife*

Cea mai populară tehnică aplicată este rizotomia percutanată stereotaxică sau radiologică (*radiofrequency rhizotomy*). Tahu și Tew (1995) au evidențiat rezultate durabile ale radio-rizotomiei practicate la 7 pacienți cu cefalee cluster. Toți pacienții au remarcat dispariția simptomelor imediat după intervenție. Doi pacienți n-au mai avut atacuri timp de 5 și chiar 20 de ani. Trei pacienți au notat recurența durerilor ușoare la 6-12 luni postoperatorii. Alți doi pacienți au avut rezultate insatisfăcătoare. Unele autorități în domeniul cefaleelor apreciază succesul tratamentului chirurgical la relativ 50% din cazuri, dar și cu complicațiile semnificative ce urmează în timp (recurența cefaleelor, sindroame de deafe-rentare persistente), astfel că îl recomandă doar în cazuri extreme când alte opțiuni au fost deja explorate. Ford și colab. (2002) au prezentat rezultate pozitive ale *gamma knife* radio-chirurgiei nervului trigemen la 5 din 6 pacienții tratați. Rezultatele definitive ale acestei intervenții vor fi elucidate în cercetările ulterioare.

Matthew (1999) sugerează următoarele criterii pentru intervenția neurochirurgicală în cefaleea cluster:

1. Cefaleea cluster cronică fără remisiune a durerii pentru cel puțin 1 an la pacienții, care sunt totalmente rezistenți la managementul medical activ și insistent în cursul unei perioade îndelungate de timp
2. Durerea strict unilaterală
3. Pacienți stabili din punct de vedere fiziologic, care nu sunt înclinați spre supradozare medicamentoasă și în afara cefaleei cluster sunt sănătoși din punct de vedere medical și mintal

Pentru cazurile de cefalee cluster cronică intratabilă, în unele clinici

de cefalee din țările occidentale se practică stimularea cerebrală profundă cu implantarea electrozilor permanent în substanța cenușie hipotalamică (Leone, 2002).

Sindromul tic-cluster

Sindromul tic-cluster(SCT) se manifestă prin atacuri de durere cranio-facială unilaterală, cu trăsături ce specifică cefaleea cluster și ticul dureros, adică nevralgia trigeminală. A fost descris pentru prima dată de Medina și Diamond (1981) și categorisit de ei ca „variantă a cefaleei cluster”. Sindromul tic-cluster include simptomele cefaleei cluster cu componente nevralgiforme asociate sub aspect de împunsături, străpungeri, “junghi” în regiunea ochiului, feței, mandibulei. Acest sindrom rămâne frecvent nedagnosticat. De obicei, durerea ardentă este asociată cu semne vegetative ipsilaterale tipice pentru cefaleea cluster. Mai mult decât atât, serii paroxistice de durere lancinantă caracteristice pentru nevralgia trigeminală, cu o durată de câteva secunde sau minute, care survin în ariile de distribuție ale ramurii maxilare sau mandibulare de n.trigemen, uneori cu tendință de răspândire spre ramura oftalmică a nervului, care pot fi provocate de o atingere superficială (Solomon et al., 1985). Uneori aceste manifestări ale nevralgiei trigeminale survin independent de cele ale cefaleei cluster, dar cel mai frecvent, totuși, se asociază cu aceasta (Green et al., 1978; Kunkle, 1982; Lance, 1982; Solomon et al., 1985). În calitate de triggeri se pot manifesta inclusiv stimuli cutanați sau ai membranelor mucoase și lejeri, ceea ce nu se întâmplă niciodată în cefaleea cluster (Watson și Evans, 1985).

Nevralgia trigeminală veritabilă poate, de asemenea, coexista cu cefaleea cluster.Alberca și Ochoa (1994) au cercetat 37 de cazuri de sindrom tic-cluster, notând o repartizare egală pe sexe și remarcând faptul că nevralgia trigeminală, de obicei, apărea prima. Unele atacuri asociau concomitent simptomatologie de cefalee cluster și de nevralgie trigeminală, fiind provocate de atingerea buzei superioare ipsilaterale. Tratamentul medicamentos frecvent a fost inefficient, deși o combinație a terapiei cefaleei cluster cu cea pentru nevralgia trigeminală deseori devenea utilă. A fost raportat un caz rar de sindrom tic-cluster cauzat de adenom pituitar, care a dispărut complet după extragerea tumorii (Leone et al., 2004).

În tratamentul sindromului tic-cluster sunt recomandabile unele

droguri antinevralgice, cum ar fi: carbamazepina, fenitoina, valproatul, clonazepamul etc. Recent a fost demonstrat efectul gabapentinei în tratamentul afecțiunilor algice neuropatice. În unele cazuri au fost întreprinse și intervenții neurochirurgicale pentru decompresia nervului trigemen (compresia n. V prin vascularizare aberantă), în urma cărora componenta nevralgică a dispărut.

Hemicrania paroxistică

Introducere

Hemicrania paroxistică (HP) este o formă mai rară de cefalee trigeminal-vegetativă, descrisă pentru prima dată de Sjaastad și Dale în 1974. HP este considerată uneori o variantă clinică a cefaleei cluster, cu care este frecvent confundată. Ea afectează primordialmente femeile, raportul femeii/bărbați fiind de 1,6-2,4/1 (Newman et al., 1997; Antonaci et al., 1989; Boes et Dodick, 2002).

Activarea parasimpatică, tipică pentru HP, poate cauza edemul peretelui arterei carotide interne și compresia consecutivă a nervilor simpatici cervicali, care trec prin baza craniului. Iată de ce atacurile de HP, spre deosebire de cefaleea cluster, pot fi declanșate prin stimulare mecanică: flexia și, ocazional, rotația gâtului. Hemicrania paroxistică rareori este sensibilă la medicamentele eficiente în cefaleea cluster.

Manifestările clinice descrise inițial includeau atacuri de cefalee multiple, unilaterale, de scurtă durată, ce survineau zilnic și fără remisiune. Ulterior, Kudrow et al. (1997) au descris și o formă episodică, în care crizele de cefalee erau separate de remisiuni prelungite. Această formă a fost atribuită la hemicrania paroxistică episodică. Patternul cefalgic poate evolua de la forma intermitentă la cea continuă (cronică). Forma cronică de HP este mult mai frecvent întâlnită decât cea episodică. Deși inițial se considera că HP afectează preponderent persoanele tinere, vârsta celor mai multe din cazurile depistate se înscrie în limite foarte largi între 6 și 81 de ani (Antonaci et al., 1989; Newman, 1997), fiind relatate și cazuri de HP la copii (Benzecry et al., 2004). În general, antecedente familiale de HP n-au fost constatate, deși la unii membri ai familiilor se întâlneau cazuri de migrenă. E de menționat, în general, lipsa factorilor precipitanți ai atacurilor de HP.

Particularitățile clinice ale hemicraniei paroxistice

Fenotipul clinic al HP este foarte specific, durerea fiind, de obicei, strict unilaterală și localizată în regiunea temporală, frontală, oculară, auriculară sau maxilară. Au fost relatate și cazuri de durere occipitală, precum și cazuri mai rare de proliferare a durerii spre partea opusă. Cefaleea este descrisă de pacienți ca fiind pulsatilă, arzătoare, înțepătoare sau în "junghi", alteori sfredclitoare, de intensitate moderată sau severă; este posibilă și o durere persistentă în perioada dintre atacuri. Atacurile durează 2-30 de minute, în medie 10-15 minute. În timpul episoadelor algice o jumătate dintre pacienți preferă liniștea și odihna; o altă jumătate se agită, așa ca în cefaleea cluster (Antonaci et al., 1989; Boes et al., 2002). Frecvența atacurilor poate fi de la 2 până la 40 de atacuri/zi, dar în medie se produc 10-20 atacuri/zi. În forma episodică cefaleea durează de la 2 zile până la 4,5 luni, iar remisiunea se poate prelungi 1-30 luni. Paroxismele de durere survin regulat în cursul zilei fără o periodicitate circadiană sau o preponderență nocturnă. Cu toate acestea, în literatură au fost descrise și cazuri de atacuri nocturne de HP asociate cu faza REM (*rapid eye movement*) a somnului (Kayed et al., 1978).

Caracteristică pentru HP este asocierea cefalalgiei cu simptome vegetative ipsilaterale, similare celor din cefaleea cluster, cel mai frecvent raportate fiind lacrimația, injectarea conjunctivală, congestia nazală sau rinoreea. Mai rar se întâlnesc edemul palpebral, mioza, ptoza sau transpirația feței (Matharu et al., 2005). Fotofobia și fonofobia pot însoți atacurile de HP, uneori se mai pot asocia nausea și vomă (Boes, Dodick, 2002). Modificările ritmului cardiac, hipersalivația, transpirația exagerată nu sunt tipice pentru HP, dar au fost semnalate (Benoliel et al., 1998).

În literatura de specialitate au fost descrise și unele cazuri mai puțin tipice de HP, așa ca HP fără semne vegetative craniene ipsilaterale (Newman et al., 1992; Boes et al., 2002), HP cu atacuri anticipate de aură tipică migrenoasă (Bahra et al., 2002; Silberstein et al., 2000; Matharu et al., 2001) sau atacuri de HP fără unilateralitate strictă, dar sensibile la indometacină (Bingel et al., 2005).

Majoritatea atacurilor de HP sunt spontane, dar în 10% din cazuri cefaleea poate fi provocată de mișcarea capului, de presiunea exercitată asupra regiunii cervicale, în special pe C₄-C₅, rădăcina C₂ sau nervul occipital major. Uneori (7% din cazuri), atacurile pot fi provocate prin ingerare de alcool.

Deși unii pacienți cu HP recurg la utilizarea aspirinei sau ibuprofenului pentru calmarea durerii, medicamentul de elecție este indometacina, care stopează absolut și în cel mai scurt timp accesul de cefalee.

Urmează criteriile noi de diagnostic ale hemicraniei paroxistice:

Criterii de diagnostic ale hemicraniei paroxistice

Descriere: Atacuri cu caracteristici ale durerii și simptome, semne asociate similare cu cele ale cefaleei cluster, dar, mai frecvente cu durata mai scurtă, apar mai des la femei și răspund cu eficacitate absolută la indometacină.

- A. Cel puțin 20 de atacuri ce corespund criteriilor B-D
- B. Atacuri de cefalee severă, unilaterală, orbitală, supraorbitală sau temporală, cu durata de 2-30 minute
- C. Durerea este asociată cu cel puțin unul din următoarele fenomene:
 - 1. Injecție conjunctivală, lacrimație sau ambele ipsilaterale
 - 2. Congestie nazală, rinoree sau ambele ipsilaterale
 - 3. Edem palpebral ipsilateral
 - 4. Transpirația frunții și feței ipsilateral
 - 5. Mioză sau ptoză ori ambele ipsilateral
- D. Frecvența atacurilor este de circa 5 ori în zi, dar pot fi și perioade cu atacuri mai rare
- E. Cefaleea dispare complet la administrarea indometacinei în doze terapeutice¹
- F. Nu este atribuită altor maladii²
 - 1. Pentru a exclude răspunsul incomplet, indometacina trebuie folosită în doze de ≥ 150 mg pe zi per os sau rectal sau ≥ 100 mg injectabile, pentru întreținere sunt de obicei suficiente și doze mai mici.
 - 2. Anamneza și examenul fizic și neurologic nu sugerează nici una din maladiile specificate în grupurile 5-12 sau anamneza și/ori examenul fizic și/sau neurologic sugerează această patologie, dar ea este exclusă prin investigații adecvate sau este prezentă, dar primul atac nu se dezvoltă în relație temporală strânsă cu patologia respectivă.

Nu există predominanță masculină. Debutul survine de obicei la o vârstă adultă, dar sunt cunoscute și cazuri ce au apărut în copilărie.

În prima ediție toate hemicraniile paroxistice au fost referite la compartimentul *Hemicranii paroxistice cronice*, dar între timp au fost

acumulate suficiente evidențe clinice pentru subtipul episodic spre a fi separate în mod asemănător cu cefaleea cluster.

Hemicrania paroxistică poate coexista cu nevralgia trigeminală (sindromul de hemicranie paroxistică cronică-tic).

Pacienții ce prezintă criteriile de diagnostic pentru ambele maladii se vor considera cu ambele diagnostice. Această diferențiere este importantă, deoarece ambele sindroame necesită tratament. Mecanismul patofiziologic al acestei asocieri nu este încă clarificat.

Diagnosticul diferențial al hemicraniei paroxistice

Diagnosticul diferențial al HP se va trasa cu alte cefalei primare de scurtă durată și cauze secundare de HP (vezi tabelul 10). Deoarece formele secundare de HP au fost frecvent raportate, clinicianul este obligat să efectueze investigații pentru a identifica sau a exclude diferite cauze de HP, în special maladiile intracraniene de tip structural sau infiltrativ, infecțios, cum ar fi: anevrismul arterei oftalmice, tumorile pituitare și de altă localizare intracraniană, sinuzita sfenoidală, leziunea postchirurgicală a nervilor simpatici cu fistulă arterio-venoasă etc.

Au fost descrise variante mai rare de asocieri clinice, așa ca hemicrania paroxistică-tic sindrom (asociere dintre HP și nevralgia trigeminală) (Hannerz, 1993; Caminero et al., 1998; Martinez-Salio et al., 2000), precum și coexistența HP cronice cu cefaleea benignă la tuse (Mateo și Pascual, 1999). În asemenea cazuri trebuie tratate concomitent ambele afecțiuni.

Noua clasificare prezintă două forme de hemicranie paroxistică: episodică și cronică

Criteriile de diagnostic a hemicraniei paroxistice episodice

Descriere: Atacuri de hemicranie paroxistică care apar în perioade cu durată de la 7 zile până la 1 an, separate de intervale fără durere de 1 lună sau mai mult.

- A. Atacuri care corespund criteriilor A-F pentru 3.2 *Hemicrania paroxistică*
- B. Cel puțin 2 perioade de atacuri cu durată de la 7 până la 365 de zile și separate prin remisiuni de 1 lună

Criteriile de diagnostic a hemicraniei paroxistice cronice

Descriere: Atacuri de hemicranie paroxistică care apar timp de peste 1 an fără remisiuni sau cu remisiuni mai puțin de 1 lună.

- A. Atacuri care corespund criteriilor A-F pentru 3.2 Hemicrania paroxistică
- B. Atacurile apar timp de 1 an sau mai mult fără perioade de remisiune sau perioadele de remisiune durează mai puțin de 1 lună

Hemicrania paroxistică cronică ridică, de obicei, mari probleme de diagnostic cu diverse cefalee, atât primare, cât și, mai ales, secundare. În tabelul 10 este prezentată lista maladiilor, ce trebuie luată în considerare pentru diagnosticul diferențial.

Tabelul 10. Hemicrania paroxistică cronică secundară și asocierile clinice (Silberstein et al., 2002)

-
- Gangliocitom al regiunii sella turcica
 - Maladii vasculare colagenoase
 - Tumoare de lob frontal
 - Maladii cerebro-vasculare
 - Meningiom de sinus cavernos
 - Epidermoid parotidian
 - Coexistența cu alte cefalee primare
 - Creșterea presiunii licvoriene intracraniene
 - HP-tic sindrom
 - Cefalee cluster
 - Migrena
-

Se recomandă efectuarea următoarelor cercetări diagnostice:
CT cerebrală cu și fără contrast, dar preferabil – IRM cerebrală;
puncția lombară, în cazurile suspecte, pentru a exclude un proces inflamator;

angiografia sau angio-IRM în cazurile necesare;

evaluarea oftalmologică când se indică excluderea glaucomului, pseudotumorii orbitale etc.

Luând în considerare eficiența majoră a indometacinei în tratamentul HP, administrarea ei poate fi utilizată și în scop diagnostic. Deoarece

ce răspunsul la indometacină este elementul fundamental în stabilirea diagnosticului de HP și efectuarea diagnosticului diferențial cu cefaleea cluster, este extrem de important ca acest test farmacologic să fie efectuat în mod adecvat și optim. A fost propus un test parenteral cu indometacină – Indotest, ce presupune administrarea a 100 mg indometacină i.m., la fiecare 12 ore, timp de 2 zile consecutive (Antonaci et al., 2003). Testul se consideră pozitiv, dacă se constată o dispariție completă a atacurilor de cefalee. Nu se efectua INDOTEST-ul în cazurile, când frecvența atacurilor este mai mică decât 1 /24 de ore. La pacienții cu 3-4 și mai multe atacuri în zi cu ajutorul INDOTEST-ului se poate obține un răspuns prompt și sigur pentru diagnosticul diferențial. Diagnosticul corect al hemicraniei paroxistice și cefaleei cluster este deosebit de important, ținând cont de faptul că primul implică un tratament de durată cu un drog eficient, dar și cu multiple efecte adverse, în primul rând gastro-intestinale (Antonaci et al., 2003). În țările, unde nu există indometacină parenterală, testul va impune o strategie orală sau rectală de administrare a indometacinei la doze ≥ 150 mg/zi.

Tratamentul hemicraniei paroxistice:

- 1) Indometacină, 25-50 mg de 3 ori/zi (doze mari pot fi ocazional necesare).
- 2) Lipsa răspunsului la doze suficiente de indometacină pune întrebări de diagnostic.
- 3) Terapia de durată va fi indicată sub protecție gastrică.
- 4) Blocanții canalelor de Ca, steroidii, cât și alte medicamente din grupul antiinflamatoarelor nonsteroidiene, de exemplu piroxicamul, deseori sunt utile.

Cu timpul, 42% din pacienții cu HP cronică, care administrează în continuu indometacină, pot diminua doza medicamentului până la 60% din cea recomandată inițial pentru a menține o stare liberă de simptome (Pareja et al., 2001).

Cefaleea nevralgiformă unilaterală de scurtă durată cu injectare conjunctivală și lacrimație – SUNCT

SUNCT este acronimul pentru “short lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing” care descrie niște atacuri de cefalee unilaterală nevralgiformă de scurtă durată cu injectare conjunctivală și lacrimație. Această formă de cefalee de scurtă durată este inclusă printre sindroamele cefalalgice rare cu asocieri vegetative semnificative, fiind pentru prima dată descrisă de Sjaastad și colab. în 1989. Câteva criterii clinice diferențiază SUNCT de alte cefalee de scurtă durată.

Criteriile de diagnostic ale cefaleei SUNCT

Descriere: Sindromul este caracterizat prin atacuri de scurtă durată de cefalee unilaterală, care durează cu mult mai scurt decât cele observate în orice altă cefalee trigeminal vegetativă și foarte frecvent se asociază cu lacrimație și injectia ochiului ipsilateral.

- A. Cel puțin 20 de atacuri ce corespund criteriilor B-D
- B. Atacuri de cefalee unilaterală, orbitală, supraorbitală, temporală, înțepătoare sau pulsatilă cu durată de la 5 până la 240 de secunde
- C. Frecvența atacurilor de la 3 până la 200 în zi
- D. Durerea este asociată cu injectare conjunctivală și lacrimație
- E. Nu este atribuită altor maladii¹

¹ Anamneza, examenul fizic și neurologic nu sugerează nici una din maladiile specificate în grupurile 5-12 sau anamneza și / ori examenul fizic și / sau neurologic sugerează această patologie, dar ea este exclusă prin investigații adecvate sau este prezentă, deși primul atac nu se dezvoltă în relație temporală strânsă cu patologia respectivă.

Particularitățile clinice ale cefaleei SUNCT

SUNCT se întâlnește predominant la bărbați (Pareja et al., 1997; Cohen et al., 2004), vârsta medie de debut este în jur de 50 de ani, fiind raportate și câteva cazuri cu debut după 70 de ani (D’Andrea et al., 2001; May et al., 1999; Cohen et al., 2004). Cefaleea survine sub formă de paroxisme scurte de durere ce înțepă, este localizată în regiunile orbitală, periorbitală, frontală și la tâmplă, are debut insidios, este

asociată de manifestări vegetative craniene ipsilaterale, de lacrimație și injectare conjunctivală. Pacienții apreciază durerea ca fiind severă și nevralgiformă. Durata accesului este de 5-250 de secunde (Pareja et al., 1996), uneori și mai lungă. A fost remarcată și prezența unei dureri surde interictale. Există evidența a 2 cazuri cu atacuri ce a durat până la 2 ore (Matharu et al., 2002).

Deși unii pacienți pot avea până la 30 de episoade cefalgice pe oră, totuși, mai frecvent survin 5-6 atacuri/oră. Un studiu sistematic al frecvenței atacurilor a demonstrat o frecvență medie de 28 atacuri/zi, cu un diapazon de la 6 până la 77 (Pareja et al., 1996). Au fost descrise forme episodice și cronice de SUNCT. Atacurile au o distribuție bimodală, predominant diurnă, doar 1,2% de accese survin noaptea. Unele paroxisme de SUNCT pot evolua într-un status clinic. Remisiunea poate dura câteva luni, dar pentru publicațiile de domeniu prezintă intervale de acalmie de la 1 săptămână până la 8,5 ani.

În SUNCT simptomele vegetative întotdeauna sunt foarte proeminente. Cercetările clinice au constatat că toate (100%) atacurile sunt însoțite de injectare conjunctivală și lacrimație (94%). Rinoreea ipsilaterală (54%), congestia nazală (48%), edemul palpebral (26%), ptoza (12%), mioza (4%), transpirația facială (8%) și hiperemia feței (2%), de asemenea, au fost prezente.

Deși considerat o patologie a vârstei adulte, SUNCT a fost descris și la copii (D'Andrea et al., 2002), iar publicațiile recente au menționat și cazuri de SUNCT familial, sugerând, că nu numai cefaleea cluster, dar și SUNCT poate avea determinism genetic (Gantenbein et al., 2005). La unii pacienți cu SUNCT a fost evidențiat un pattern clusterian, cu faze active de cefalee alternante cu remisiuni. În cursul perioadelor simptomatice frecvența atacurilor variază de la mai puțin de 1/zi până la 30 pe oră.

Patofiziologia sindromului SUNCT nu este suficient elucidată. Examenul IRM funcțional, efectuat în timpul atacurilor spontane de SUNCT, apreciind o activare a substanței cenușii în hipotalamusul posterior ipsilateral, similară cu cea evidențiată la pacienții cu cefalee cluster (Matharu M.S. și Goadsby PG, 2002; May et al., 2005).

Diagnosticul diferențial al sindromului SUNCT se va trasa cu: nevralgia trigeminală, cefaleea cluster, hemicrania cronică paroxistică, cefaleea "ice-pick", sinuzita sfenoidală, precum și alte maladii. Sunt

absolut necesare de cercetări imagistice detaliate (în special când debutul a survenit la o vârstă avansată) ale fosei cerebrale posterioare și nervului trigemen, pentru a detecta orice leziune de volum sau vasculară responsabilă de durere (Cohen et al., 2004). Publicațiile recente evocă cea mai comună mimare a SUNCT prin leziunea de fosă cerebrală posterioară sau leziunea care implică hipofiza. Există SUNCT ce se combină cu nevralgia trigeminală (Cowacs et al., 2001; Zidverc et al., 2005). Relaționarea leziunilor de trigemen și SUNCT a fost sugerată în cazurile cu SUNCT simptomatic ce asociază malformații vasculare localizate în regiunea unghiului ponto-cerebelos, cu hemangiom cavernos al părții anterolaterale a trunchiului cerebral în proximitate cu zona de intrare a rădăcinii trigeminale și compresia n. V prin artera cerebelară anterioară inferioară în cisterna prepontină. În aceste cazuri compresia vasculară a primei ramuri de trigemen constituie o stimulare aferentă periferică pentru reflexul trigemino-vegetativ. Stimularea permanentă poate condiționa o dezinhibiție centrală a acestui reflex prin activare hipotalamică (Zidverc et al., 2005).

Au fost relatate câteva cazuri de SUNCT la pacienți suferizi de scleroză multiplă, cu o eventuală demielinizare a căilor trigeminale implicată în apariția simptomatologiei și cu răspuns dramatic la lamotrigină (Davey et al., 2004).

Deși este bine identificat din punct de vedere clinic, sindromul SUNCT este tratat, deocamdată, inefficient. El este refractar la variate medicamente și infiltrații anestezice, care de altfel s-au dovedit eficiente în terapia altor cefalee trigeminal-vegetative și cefalalgii de durată scurtă (Pareja et al., 2002). Droguri antiepileptice, precum carbamazepina, lamotrigina și gabapentina, corticosteroizii sau procedurile chirurgicale, pot realiza efecte benefice în terapia atacurilor SUNCT (Pareja et al., 1997; Goadsby et al., 1997; Pareja et al., 2002; Hunt et al., 2002; Hannerz et al., 2002). Matharu și colab. (2002), Rossi și col. (2003) au raportat câteva cazuri de SUNCT sensibile la topiramate (Topamax, Epitomax), ce au răspuns pozitiv pe termen lung la utilizarea dozelor mai mici (50-75 mg/zi) decât cele necesare pentru tratamentul epilepsiei. Au fost publicate și câteva cazuri de SUNCT sensibil la verapamil (Narbone et al., 2005). Lidocaina administrată i.v. poate fi o opțiune terapeutică utilă în managementul acestor atacuri devastatoare.

SUNA (short lasting unilateral neuralgiform headache attacks with cranial autonomic symptoms) - Atacurile de cefalee nevralgiformă unilaterală de durată scurtă cu simptome craniene vegetative

Clasificarea curentă pentru SUNCT impune unele probleme deosebite. În primul rând, denumirea care anunță, că toți pacienții trebuie să prezinte injectare conjunctivală și lăcrimație, ceea ce în practica clinică nu se întâmplă în mod invariabil. Este posibil ca SUNCT să fie o subformă a unei condiții medicale mai vaste, și anume SUNA. Propunerea respectivă necesită validare, iată de ce ea nu a fost introdusă în clasificarea de bază a cefaleelor, ci relatată ca anexă. Totodată, atacurile de durere din SUNCT sunt dificil de diferențiat de cele din nevralgia trigeminală, care afectează ramura oftalmică. O distincție sugerată este absența unei perioade refractare la stimularea cutanată în SUNA. De asemenea, criteriul pentru frecvența atacurilor în SUNCT admite o limită de variație mare și pentru că atacurile se produc, cel puțin zilnic, poate fi necesară o simplificare pentru frecvența apariției lor. Trăsăturile vegetativecraniene trebuie să fie proeminente pentru a distinge această patologie de nevralgia trigeminală a ramurii oftalmice.

Următoarele criterii propuse de Societatea Internațională a cefaleelor pentru SUNA (ca o alternativă celor pentru SUNCT) sunt prezentate în anexa clasificării tulburărilor cefalgice, deoarece necesită o cercetare ulterioară pentru a fi testate și validate. Este posibil ca în viitoarea revizuire a clasificării criteriile respective din anexă să se încadreze în textul de bază al clasamentului.

Criteriile de diagnostic ale SUNA:

SUNA — atacurile de cefalee nevralgiformă unilaterală sunt de scurtă durată, cu simptome craniene vegetative

A. Cel puțin 20 de atacuri ce corespund criteriilor B-E

B. Atacuri de durere unilaterală, orbitală, supraorbitală sau temporală cu caracter de înțepare ori durere pulsatilă cu durata de la 2 sec. până la 10 min.

C. Durerea este însoțită de:

1. Injectare conjunctivală și/sau lăcrimație
2. Congestie nazală și/sau rinoree
3. Edem palpebral

D. Atacurile apar cu o frecvență de ≥ 1 în zi pentru mai mult decât jumătate din timp

E. Nici o perioadă refractară nu urmează după atacurile induse din zonele trigger

F. Nu este atribuită altei maladii

Există 2 forme de SUNA: episodică și cronică.

SUNA episodic - atacurile de SUNA apar periodic, pe parcursul a 7 zile până la un an, fiind separate prin intervale fără durere, ce se prelungește 1 lună și peste

Criteriile de diagnostic:

A. Atacurile corespund criteriilor A-F pentru A. 3.3 SUNA B. Cel puțin 2 perioade de atacuri (netratate) cu durata de la 7 zile până la 1 an și separate prin intervale fără durere de ≥ 1 lună

SUNA cronic - atacurile de SUNA survin peste 1 an, fără intervale remisive sau cu remisiuni ce durează mai puțin de 1 lună

Criteriile de diagnostic:

A. Atacurile corespund criteriilor A-F pentru SUNA

C. Atacurile se repetă timp de > 1 an fără perioade acalmice sau cu remisiuni de < 1 lună

Capitolul V. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS AL MIGRENEI ȘI AL ALTOR CEFALIEI PRIMARE ȘI MEDICAMENTELE UTILIZATE

Există două modalități de tratament al migrenei: tratamentul simptomatic (acut) și tratamentul profilactic (preventiv)

Termenii de tratament "acut, "abortiv" sau "simptomatic" pot fi într-un anumit context sinonime, dar uneori sunt atribuiți la două situații diferite: a) în cazul de stopare sau întrerupere a unui atac de migrenă deja pornit și b) pentru a desemna acei agenți farmacologici, care au doar un efect specific asupra mecanismelor cefaleei, cum ar fi sumatriptanul sau dihidroergotamina.

TRATAMENTUL ATACULUI MIGRENOS

Obiectivul tratamentului simptomatic este reducerea intensității și duratei durerii, cât și a fenomenelor asociate ei. Alegerea medicamentelor pentru tratamentul simptomatic (Saper et al., 1999, Silberstein et al., 2001) este determinată de:

- severitatea atacurilor
- rapiditatea escaladării simptomelor
- necesitatea unui efect rapid
- frecvența cefaleei
- prezența sau absența grețurilor și /sau vomei
- preferințele pacientului
- debutul, peak-ul și durata acțiunii medicamentului
- biodisponibilitatea medicamentului
- calea de administrare
- comorbiditatea prezentă
- profilul reacțiilor adverse ale medicamentului
- experiența utilizării anterioare a medicamentelor de către pacient

În mod general (există și excepții), utilizarea medicamentelor simptomatice (în particular, a acelor care pot cauza efectul rebound) nu trebuie să depășească 2, cel mult 3 zile pe săptămână. Medicamentele simptomatice sunt frecvent folosite împreună cu cele preventive. Ele sunt utilizate, independent de medicația preventivă, în următoarele cazuri:

- Atacurile nu sunt frecvente (2 sau mai puțin pe săptămână);
- Medicația preventivă este contraindicată;
- Medicația preventivă nu este eficientă;
- Tratamentul simptomatic este eficient.

Pentru atacurile frecvente, de regulă, este necesară combinarea medicamentelor preventive și simptomatice.

Calea de administrare poate avea un rol important în eficiența tratamentului abortiv. De exemplu, evacuarea gastrică retardată (gastropareza), fiind un fenomen obișnuit în timpul atacurilor migrenoase și cefaleelor înrudite, necesită o administrare a medicamentelor rectală, nazală, parenterală. Reducerea gastroparezei și stimularea motilității gastrice poate fi obținută prin tratament prealabil cu metoclopramid.

TRATAMENTUL NESPECIFIC ACUT AL MIGRENEI

Analgezicele simple sau combinațiile lor cu alte produse

Noțiuni generale

Analgezicele sunt utile și potrivite în tratamentul cefaleei periodice, de intensitate ușoară și moderată. Ele mai pot fi indicate ca tratament auxiliar în asociere cu medicamente specifice simptomatice sau profilactice. Analgezicele opioide sunt utilizate pentru cefaleele severe care nu răspund la alți agenți farmacologici sau atunci când alte terapii sunt contraindicate.

Utilizarea periodică a analgezicelor nu prezintă pericol. Riscul constă în abuzul de analgezice cu apariția ulterioară a cefaleei de rebound. Majoritatea pacienților utilizează câteva analgezice, care le scad intensitatea durerii, cum ar fi aspirina sau acetaminofenul, în mod independent sau în combinație cu cofeina sau alți adjuvanți (excipienți). Asocierile de analgezice au anumite avantaje: 1) două analgezice cu diferite mecanisme de acțiune pot amplifica efectul antialgic; 2) cofeina, utilizată frecvent, nu doar amplifică efectul antialgic al aspirinei, acetaminofenului sau ibuprofenului, dar ea însăși are efect analgezic; 3) administrarea dozelor mici scade frecvența efectelor adverse; 4) asocierea diverselor analgezice oferă farmaceuticului anumite priorități; 5) majorarea absorbției gastro-intestinale (cofeina) (Saper et al, 1999, Silberstein et al., 2002).

Eficiența combinării analgezicelor cu barbiturice și benzodiazepine este discutabilă. Unii cercetători consideră că o astfel de combinație poate fi responsabilă de apariția dependenței și abuzului medicamentos. Părtașii (susținătorii) combinației de analgezice cu barbiturice și benzodiazepine justifică utilizarea lor prin efectul de diminuare a anxietății, prin efectul tranchilizant și prin efectul primar al barbituricelor asupra mecanismelor durerii.

Într-un studiu controlat (Lipton, 1997) a fost demonstrată eficiența *Excedrin-ului*, formulă populară în SUA, în tratamentul cefaleei moderate sau severe, care corespunde criteriilor IHS pentru migrenă cu și fără aură. Această combinație (acetaminophen 250 mg, aspirină 250 mg, cofeină 65 mg) a fost, de asemenea, eficientă și în tratamentul simptomelor asociate migrenei. Din acest studiu au fost excluse cazurile ce provoacă dizabilitate severă, cu necesitate absolută de imobilizare la pat în timpul atacurilor, asocierea vomei în cel puțin 20% din atacuri. Combinarea acetaminophenului, aspirinei și cofeinei, poate avea, după părerea autorului, o valoare semnificativă în tratamentul migrenei intermitente ușoare sau moderate, în calitate de agent de primă linie sau ca un medicament complementar, supliment la utilizarea lor pentru cefaleele de tip tensional.

În grupul așa-numitor analgezice simple sunt frecvent utilizate și opioidele, care intră în doze mici în componența anumitor medicamente și nu necesită prescripție medicală. Sunt destul de populare în SUA și țările Europei de Vest sub formă de pastile de Butorphanol, Hydrocodone, Oxycodone, Meperidine ș.a.

Mecanisme de acțiune

Aspirina – inhibă sinteza prostaglandinelor și leukotrienelor (prostaglandinele pot sensibiliza nociceptorii și pot produce hiperalgezia), poate reduce inflamația mediată neurogenic (aseptică), poate influența neurotransmisiunea 5-HT.

Acetaminophenul - inhibă sinteza prostaglandinelor în sistemul nervos central, inhibă activitatea nociceptivă mediată prin receptorii 5-HT, se consideră că acționează asupra sistemului endorfin/opioid

Opioidele – stimulează receptorii opioizi endogeni.

Cafeina – stimulează adenosin-receptorii, intensifică analgezia și absorbția gastro-intestinală, poate avea și un efect analgezic primar.

Recomandări și principii de utilizare

Analgezicele simple sau combinațiile de analgezice pot fi administrate pacienților cu diferite forme de cefalee și dureri faciale cu frecvență redusă, implicând restricții în cazul utilizării mai frecvente decât 2 zile/săptămână. Se va evita utilizarea aspirinei la copii, luând în considerare faptul că cefaleea poate fi un component precoce al unui sindrom virotic, care ar putea constitui preludivul sindromului Reye.

În linii generale, analgezicele nu se recomandă a fi utilizate în mod regulat și din cauza "fenomenului de rebound", pe care îl pot provoca. O utilizare uzuală poate fi justificată în cazul episoadelor limitate și definite de cefalee, cum ar fi perioada menstruală. Eficiența analgezicelor simple poate fi amplificată prin administrare asociată cu agenți farmacologici ca metoclopramidul, antagoniștii dopaminergici.

În general, analgezicele nu trebuie utilizate regulat, adică mai frecvent de 2 ori/săptămână, ideal ar fi – mult mai rar, din cauza efectului "rebound" (vezi capitolul 3). La un număr limitat de pacienți, utilizarea frecventă a analgezicelor, inclusiv a opioizilor, poate fi justificată de asocierea altor maladii sau de dureri severe, rezistente la tratamentul uzual. Asocierea unor agenți, ca metoclopramidul, care majorează motilitatea și absorbția gastro-intestinală, mărește eficiența analgezicelor. Analgezicele pot fi folosite și în calitate de tratament complementar pentru a intensifica eficiența medicamentelor antimigrenoase specifice.

Medicamentele din acest grup (vezi tabelul 11)

Utilizarea periodică, simptomatică a opioizilor în tratamentul durerii de cap benigne este controversată. Totuși, există circumstanțe clinice, în care indicarea opioizilor este justificată. Aceste droguri pot fi utilizate la pacienții fără istoric de utilizare excesivă sau dependență/adicție, cu dureri severe, istovitoare sau care sunt rezistente la variantele alternative de tratament. Pacienții cu sindroame algice severe sau cei cu alcoolism, care nu au utilizat demult alcool, pot lua opioizi ocazional (se recomandă monitorizarea) (Dunbar, 1996).

Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS)

Comentarii generale

Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) sunt potențial utile atât în tratamentul simptomatic, cât și profilactic al cefaleelor, dar se recomandă de a evita terapia prelungită și frecventă din motive de siguranță.

În prezent, o multitudine de agenți din grupul AINS sunt disponibili în rețeaua farmaceutică. Deși similare în multe privințe, efectul analgezic al acestor medicamente poate să difere. Modificările gastro-intestinale ar putea fi prevenite prin administrarea concomitentă a *miso-prostolului* și probabil a inhibitorilor pompei de protoni (Koch, 1996). Modificările patologice renale constituie un risc doar în cazurile administrării de durată a AINS.

Mecanisme de acțiune cunoscute.

Mecanismul principal al acțiunii AINS este inhibiția diferențială a unuia din cele 2 subtipuri de ciclooxigenază (COX1 și COX2), inhibând sinteza prostaglandinelor. Actualmente, AINS pot fi diferențiate în funcție de acțiunea lor asupra COX1 sau COX2. Pe lângă aceasta unele AINS (ketoprofen, indometacin, diclofenac) diminuează sinteza leucotrienelor, inhibând 5-lipo-oxigenaza. Unul din AINS (meclofenamatul) poate fi considerat antagonist direct al receptorilor prostaglandinei. AINS mai interacționează cu diferite procese la nivel de membrane. La fel, ele pot interacționa cu moleculele celulelor adezive și au un efect antinociceptiv direct asupra neuronilor (Wolff). Rezumând cele expuse mai sus, putem distinge cele mai importante mecanisme de acțiune ale AINS:

- a. Inhibiția ciclooxigenazei (inhibă sinteza prostaglandinelor);
- b. Inhibiția lipoxigenazei (inhibă sinteza leucotrienelor);
- c. Antagonism în relație cu receptorii prostaglandinelor;
- d. Interferența cu procesele legate de membranele celulare;

Recomandări de utilizare

- Migrena ușoară și moderată, cât și cefaleea de tip tensional
- Cefaleea de efort și cea menstruală
- Cefaleea benignă de orgasm (benign orgasmic headache)
- Hemicrania cronică paroxistică (indometacină)
- Hemicrania continuă (indometacină)

- Sindroamele "vârfului de aisberg" (indometacina)
- Migrena acută sau intratabilă, când este necesar tratamentul parenteral (ketorolac).

Acești agenți trebuie administrați la apariția primelor semne de cefalee. În mod obișnuit, nu se recomandă ca administrarea AINS să depășească 3 zile de utilizare pe săptămână, cu excepția situațiilor menționate (cefalee menstruală, în hemicranie cronică paroxistică, hemicranie continuă, sindroamele "icepick" etc.).

Principii de utilizare (vezi tabelul 11)

Aceste medicamente trebuie luate la apariția primelor semne de cefalee. În mod obișnuit, administrarea nu va depăși 3 zile pe săptămână, cu anumite excepții menționate.

Tabelul 11. Medicamentele selectate: antiinflamatoare non-steroidiene (după Saper, 1999 cu modificări)

Tipul	Doza potrivită (mg)
Acizi carboxilici	
Acetilați	
Acid acetilsalicilic	325/500
Non-acetilați	
Choline magnezium trisalicylate (Trilisate)	500/750/1000
Salsalate (Salflex, Disalcid)	500/750
Derivați de acizi propionici	
Ibuprofen (Motrin, Advil)	200/400/600/800
Naproxen (Naprosyn)	250/375/500
Fenoprofen (Nalfon)	200/300/600
Naproxen sodium (Anaprox)	275/550
Ketoprofen (Orudis)	25/50/75
Dexketoprofen (Dexalgin)	25/50/75
Oxaprozin (Daypro)	600
Derivați de acizi arilici și heterociclici	
Tolmetin (Tolectin)	200/400/600
Indomethacin (Indocin)	25/50/75
	50 rectal
Diclofenac (Voltaren)	25/50/75
Sulindac (Clinoril)	150/200

Derivați de sulfanilidă

Nimesulid (Nimesil) 100/200/300

Fenamați

Acid mefenamic (Ponstel) 250

Meclofenamate (Meclomen) 50/100

Oxicami

Piroxicam (Feldene) 10/20

Pyrrolo-pyrrole

Ketorolac (Toradol) (PO, IM, IV) Utilizarea lor ar trebui limitată și/sau evitată la pacienții cu factori de risc renal și gastro-intestinal

Reacții adverse majore și contraindicații

Riscul tratamentului cu agenții AINS crește odată cu vârsta și se manifestă preponderent la persoanele predispuse la maladii gastro-intestinale și renale. O importanță mare are durata tratamentului și dozele administrate.

Reacții adverse majore:

- ulcere gastro-intestinale/hemoragii
- ulcere orale
- acutizarea / agravarea colitei
- cefalee, vertij
- somnolență
- tinnitus
- retenție de lichide
- acutizarea/agravarea astmului bronșic
- agravarea hipertensiunii arteriale
- nefrotoxicitate

Contraindicații și recomandări de precauție:

- boala ulceroasă activă
- gastrită
- afecțiune renală
- maladii sangvine
- astm bronșic sensibil la aspirină
- hipertensiune arterială severă
- colită (activă sau în remisiune – contraindicație relativă)
- deshidratare severă, pacienții de vârstă înaintată și cei cu maladii renovasculare și/sau diabet zaharat

Considerații speciale

Ketorolacul s-a dovedit la fel de eficient ca și opioidele în tratamentul migrenei acute (Davis, 1995; Duarte, 1992, Shrest, 1996). Totuși, riscul e mare, chiar și în cazul utilizării de scurtă durată. Luând în considerare disponibilitatea altor agenți farmacologici cu un risc mai mic, în tratamentul acut al cefaleelor, ketorolacul ar trebui să fie considerat remediu de rezervă, în calitate de agent de linia a doua sau a treia. Dozele parenterale de 30-60 mg i.m. sau 7,5-10 mg administrate i.v. vor fi indicate pacienților fără riscuri renale semnificative, pentru care alți agenți sunt contraindicați sau ineficienți. Factorii de risc includ: maladiile reno-vasculare, gastro-intestinale, deshidratarea moderată sau severă, diabetul zaharat sau vârsta avansată.

Utilizarea frecventă a AINS, administrate pe cale orală sau rectală, impune monitorizarea funcțiilor renale și a presiunii arteriale, pentru detectarea unor eventuale hemoragii gastro-intestinale. Doza terapeutică poate varia de la un pacient la altul. În caz de eșec al unui agent, se va utiliza altul.

Isometepten (Isometheptene)

Cel mai cunoscut agent farmaceutic care conține isometepten este **Midrinul**, de asemenea - **Isocomul**.

Midrinul reprezintă combinația a 3 ingrediente activi: isometheptene mucate 65 mg, acetaminophen 325 mg și dichloralphenazone 100 mg. Această asociere este eficientă pentru tratamentul simptomatic al cefaleei ușoare și moderate, uneori chiar și al cefaleei severe (migrena, cefaleea tensională), este inofensiv (safe) și bine tolerat de către pacienți. Mai multe autorități în domeniul cefaleelor consideră Isometheptene remediu de elecție în tratamentul migrenei ușoare și moderate, grație riscurilor minime și eficienței de durată. Isometepten este foarte util pentru pacienții la care nu pot fi administrați derivați de ergot, AINS, produse farmaceutice ce conțin aspirină sau triptani, dar necesită un medicament inofensiv administrat pe cale orală pentru tratamentul cefaleei migrenoase sau tensionale.

Mecanisme de acțiune propuse

Mecanismul de acțiune reflectă componentele individuale. Isometeptenul Mucate este un agent vasoactiv simpatomimetic, care are, probabil, o influență centrală în cefalee. Acetaminophenul are proprietăți analgezice, iar dichloralphenazone – un agent tranchilizant – poate influența central mecanismele durerii.

Recomandări de utilizare:

- Migrena ușoară și moderată
- Cefaleea de tip tensional
- Migrena menstruală

Principii de utilizare

Isometheptene ar trebui să fie utilizat pentru tratamentul simptomatic al cefaleelor. El poate fi asociat cu agenții AINS pentru a obține o eficiență maximă. Utilizarea zilnică, de scurtă durată, în jurul perioadei de menstruație sau pentru o cefalee prelungită este uneori acceptabilă. Trebuie luată în considerare probabilitatea apariției fenomenului de "rebound".

Reacții adverse majore și contraindicații

Remediile cu conținut de Isometheptene sunt contraindicate pacienților care utilizează inhibitori de monoaminoxidază (MAO) și pacienților cu leziuni spinale parțiale. La pacienții cu leziuni spinale se pot manifesta fenomene provocate de acțiunea simpatomimetică și reacții hipertensive severe. Midrin nu va fi utilizat concomitent cu triptanii.

Reacții adverse frecvente:

vertij tranzitor
fenomene de sedare

Contraindicații/recomandări de precauție:

glaucom
afecțiune renală severă
hipertensiune severă
maladii severe ale ficatului sau cordului
terapia cu inhibitori de MAO
pacienți cu leziuni ale măduvei spinării

Opiodele

„Opioizii” este termenul utilizat pentru toți agoniztii sau antagoniztii cu acțiune similară morfinei (morphine-like), așa ca opiatele sau peptidele opioidice endogene sau sintetice (Reisinem, Pasternak, 1996). Termenul de narcotic este derivat din cuvântul grec „stupoare”, dar din cauza conotațiilor nelegale nu se mai utilizează în farmacologie. Există 3 familii de peptide opioide endogene, fiecare derivând din diferiți precursori polipeptidici:

- enkefaline
- endorfinele
- dinorfinele

Morfina endogenă și codeina. Substanțele morfinice și codeinice (morphin-like și codeine-like) au fost izolate din creierul diferitor specii și la mamifere au fost demonstrate căi biosintetice de producere a morfinei, similară cu cea produsă de macul de opium (Silberstein, McCaory, 1995).

Saper și col. (2000) a realizat un studiu prospectiv cu durata de 5 ani, ce a vizat utilizarea opioidelor pentru tratamentul a 300 de pacienți cu cefalee cronică. Din 160 pacienți tratați de la 3 la 5 ani, doar la 23% s-a constatat o ameliorare semnificativă, deși un grup mai mare de pacienți a demonstrat o ameliorare ușoară, dar fără evidență confirmată, cum ar fi reducerea medicației preventive sau creșterea activității cotidiene. Până la 40% au demonstrat comportamente de non-complianță (ajustarea independentă a dozelor în primul an de tratament, în pofida unui program structurat, care prevedea vizite lunare sau bilunare în perioada intrării în studiu). Autorii au constatat că doar pacienții la care au eșuat toate metodele rezonabile de terapie (terapia intensivă avansată cu dezintoxicare și spitalizare) au susținut terapia cu opioizi. Excepțiile trebuie să includă femeile însărcinate și pacienții cu maladii severe asociat.

Autorii recomandă, ca pacienților cu maladii psihiatrice (Axa I și cu tulburări de personalitate din clusterul B, anumite personalități limitrofe - histrionice, antisociale și narcisiste)* să nu li se administreze opioizi în tratamentul de susținere.

În raportul AHCPR (Agency for Health Care Policy Research) din SUA este susținută eficiența unor opioizi, ca medicamente de primă

* conform manualului DSM IV)

intenție în tratamentul acut al cefaleei de tip tensional. Totuși, drogurile opioide sunt adesea utilizate ca medicație de urgență după ce alte tratamente efectuate anterior au eșuat. Toate trialurile clinice cu utilizarea drogurilor opioide au fost conduse pe loturi de pacienți supravegheați pe o durată scurtă. Fiind orientate pe momentul dispariției durerii în timpul atacurilor acute de cefalee, aceste studii nu au cercetat importanța clinică a unor aspecte cum ar fi frecvența utilizării analgezicelor opioide, cefaleele condiționate de fenomenul de rebound, toleranța și dependența de aceste medicamente (Silberstein, et. al., 2002).

Opioidele se recomandă pacienților cu cefalee rară, de intensitate moderată sau severă, ce nu răspund la medicația standard. Opioidele sunt foarte utile la pacienții care nu pot utiliza medicație specifică pentru cefalee din cauza unei maladii asocioate sau a lipsei unui diagnostic cert (cum ar fi pacientul cefalgic care se prezintă la departamentul de urgență cu o nouă formă de cefalee). Tratamentul este util pentru cefaleea severă de la miezul nopții ca medicație de urgență, salvare (autoadministrarea medicației de urgență trebuie recomandată pentru migrena severă, la care se constată lipsa de eficiența a majorității medicamentelor). În realitate, triptanii pot să fie ineficiente în 20-30% de atacuri. Medicația de urgență include opioidele și neurolepticele (Silberstein, McCorory, 1999).

Opioidele pot fi utilizate la pacienții care nu au făcut abuz de medicamente sau nu au respectat recomandările de tratament. Ele trebuie evitate sau utilizate cu precauție și restricție la pacienții care au demonstrat tendințe addictive și au antecedente familiale de dependență. Pentru a evita riscul utilizării excesive opioidelor la pacienții rezistenți la tratament, e necesară limitarea strictă a administrării (nu mai mult de 2 zile pe săptămână) și prescrierea unor cantități mici de medicamente. (Portenoi et al., 1998, Saper et al., 1999). La fel și în utilizarea celor mai mici doze și în cea mai mică cantitate de diferite tipuri de agenți medicamentoși disponibili, dacă este posibil, e necesară depistarea eventuală a unor medicamente concurente utilizate, pentru a evita amplificarea efectului sedativ, depresia respiratorie sau alte reacții nedorite; calcularea și prescrierea unui număr adecvat de pastile pentru a fi utilizate între atacuri, la necesitate (rezerva este descurajantă, deoarece ea necesită medicație adițională); descrierea atentă și în mod detaliat direcțiilor majore de utilizare, ținând cont de tipul de cefalee, de câte ori pe zi medicamentele pot fi utilizate, cât de

des pe săptămână, stabilirea unui orar al vizitelor, în funcție de frecvența cefaleelor și de cantitatea și tipul de medicamente prescrise (Saper et al., 1999). Limitele se vor reduce în caz de cefalee menstruală și la femeile însărcinate. Opioidele se utilizează frecvent la pacientele gravide și ocazional la pacienții ce nu pot tolera sau nu răspund la preparatele de ergot, triptani sau alte medicații simptomatice adecvate.

Opioidele trebuiesc administrate pe calea cea mai adecvată în dependență de circumstanțele clinice. Dozele vor fi ajustate, ținând cont, de diferențele de biodisponibilitate dintre căile de administrare orală, parenterală sau rectală (tabelul 12). Selectarea drogului specific trebuie să fie bazată pe calea de administrare, efectele adverse, timpul peak-ului medicamentului și biodisponibilitatea lui. Calea non-orală – în caz de greață și vomă. Opioidele agoniste-antagoniste ca butorfanolul și nalbufina au un potențial jos de risc scăzut de abuz în comparație cu agonistele pure. Butorfanolul parenteral (2-3 mg) produce analgezie și depresie respiratorie egală cu 10 mg de morfină (cu început, peak și durată de acțiune similară) sau 80 mg de meperidină. Durata de înjumătățire plasmatică a butorfanolului este de circa 3 ore, valori mai înalte au fost remarcate la bătrâni.

Recomandări:

Butorfanolul constituie o opțiune terapeutică pentru migrenă și cefalee, atunci când altă medicație nu poate fi utilizată sau în calitate de medicație de urgență, atunci când sedarea semnificativă nu pune în primejdie viața pacientului. Ca și alte opioide și tratamente acute ale cefaleei, factorii de abuz și dependență limitează utilizarea butorfanolului pentru tratamentul acut al migrenei (Saper et al., 2000). Efectele adverse majore ale butorfanolului sunt:

- somnolența
- slăbiciunea generală
- transpirațiile
- instabilitatea
- greața

Combinările de opioide pentru uz oral (de exemplu aspirina sau acetaminofenul plus codeina) pot fi utilizate în migrena acută, unde efectele adverse de sedare nu sunt periculoase pentru pacient. Cele mai comune combinații sunt aspirina sau acetaminofenul cu butalbital, barbiturice, ele sunt eficiente, au acțiune scurtă, reduc anxietatea (Silber-

stein, 1984). Aceste combinații disponibile cu sau fără cafeină pot fi prescrise pacienților în mod curent.

Pentru atacuri individuale pacienții trebuie să-și administreze 1 sau 2 capsule la debutul cefaleei, maxim 6 pastile în timpul unui atac, deși Scholz et al. (1988) au constatat că utilizarea codeinei nu corelează cu dezvoltarea CCC, prudentă ar fi utilizarea minimă lunară a analgezicilor cu codeină. Opioidelor parenterale pot fi recomandate în tratamentul de urgență pentru a monitoriza migrena acută, în cazul în care efectele de sedare nu cresc riscul de abuz medicamentos.

În general, se recomandă utilizarea acestor agenți nu mai mult de 2 sau 3 zile pe săptămână cu o limitare lunară strictă, pentru a preveni abuzul. Limita de utilizare lunară trebuie să fie stabilită mai jos de maximumul permis de utilizare, cu toate că variații individuale vor fi luate în considerare.

Tabelul 12. Estimări ale echivalențelor opioidelor selectate în comparație cu 10 mg de sulfat de morfină intramuscular^a

Medicamentul	Denumirea comercială	Doza echivalentă parenterală (mg)	Doza echivalentă perorală (mg)
Butorphanol	Stadol	2,0	-
Codeine phosphate	Codeine	120	200
Fentanyl	Sublimaze/Innovar	0,1	-
Hydrocodone	Hycodan, Vicodin		10-15
Hydromorphone	Dilaudid	2	4
Meperidine	Demerol	75	300
Methadone	Dolophine	10	20
Morphine		10	20-30
Naloxone	Narcan		
Oxycodone cu aspirină	Percodan	-	10-15
Oxycodone cu acetaminophen	Percocet	-	10-15
Oxymorphone	Numorphan	1	-
Pentazocine	Talwin	60	180
Propoxyphene	Darvon	-	120

^a Modificat din Analgesic Study Section, Sloan-Kettering Institute for cancer Research¹, New York, and Purdue Frederick, Inc., Toronto.

Butorfanol spray nazal (Stadol NS) oferă o formulă transnazală de tratament al cefaleelor. Butorfanolul este un agonist/antagonist sintetic, analgezic opioid, care își exercită acțiunea asupra receptorilor opioizi mu, kappa și sigma. Efectul analgezic al butorfanolului pare să rezulte din acțiunea agonistă asupra receptorilor kappa și sigma, cât și prin efect mixt agonist/antagonist asupra receptorilor mu. Grație efectului antagonist asupra receptorilor mu, s-a raportat că butorfanolul cauzează mai puțină depresie respiratorie, euforie și dependență fizică decât analgezicele opioide pure. Debutul acțiunii e după 15 min. de la administrarea transnazală a butorfanolului, cu concentrația maximă în sânge – în 30-60 min. Perioada de semiînjumătățire este de 4,7 ore la pacienții tineri, dar mai lungă la pacienții în vârstă. Drogul are efecte adverse similare, în linii generale, cu cele ale altor opioide.

Utilizarea butorfanolului în spray nazal în tratamentul cefaleelor acute este controversat. Administrarea excesivă, selecția inadecvată și utilizarea pentru cefaleele frecvente au determinat numeroase cazuri de dependență fizică și psihică, multe dintre care au necesitat tratament prelungit în staționar pentru sindromul de abinență (Saper et al., 1999). Publicațiile recente sugerează că sindromul de abinență de butorfanol rezultă din creșterea focală a nivelului extracelular de glutamat în locus coeruleus, care poate activa receptorii N-methyl-D-aspartat glutamat (Hoshi, 1996).

În cazul când este utilizat adecvat, cu restricțiile potrivite și selecția adecvată a pacienților, butorfanolul în spray nazal poate fi considerat medicament "salvator" pentru pacienții, care nu pot utiliza un tratament de alternativă sau răspunsul la acest tratament a eșuat. Dozele reduse de butorfanol pot, de asemenea, minimaliza efectul de sedare și alte reacții adverse raportate la dozele obișnuite.

Utilizarea simptomatică a opioidelor poate asigura un control eficient al durerii pentru acei pacienți, care altfel nu-l pot realiza. Cu atât mai mult, că medicul are obligația de a asigura eliberarea pacientului de durere, cât mai repede posibil. În așa cazuri, riscul terapiei opioide este minim în comparație cu beneficiul adus pacientului, familiei, societății, atunci când durerea severă nu este tratată eficient sau când e necesară utilizarea unui număr mare (sau doze toxice) de alți agenți mai "acceptabili".

Pentru administrarea opioidelor la pacienții cu cefalee intermitentă există niște reguli generale:

- a utiliza dozele cele mai mici și agentul mai puțin puternic, dacă e posibil

- administrarea pe căile cele mai potrivite și eficiente (oral, rectal, spray-pulverizator nazal sau parenteral) pentru circumstanțele clinice specifice
- analiza atentă a medicamentelor utilizate concomitent pentru a evita amplificarea efectului sedativ și inhibiția (supresiunea) respiratorie
- a calcula și a prescrie numărul potrivit de doze, necesare pentru a fi utilizate între vizite, în funcție de frecvența și gravitatea atacurilor
- a prezenta cu grijă, preferabil în formă scrisă, direcțiile principale de utilizare, pentru fiecare formă de cefalee inclusiv (de câte ori pe zi poate fi utilizat medicamentul și cât de frecvent pe săptămână)
- a stabili un orar al vizitelor în funcție de frecvența cefaleelor, doza și cantitatea de medicamente prescrise
- a lua în considerare obișnuințele pacientului referitoare la utilizarea abuzivă și comportamentul obsesional ce ține de utilizarea drogurilor
- a insista, dacă e posibil, asupra faptului ca medicul care prescrie drogul să fie unul și același, ca și farmacia, care îl eliberează.

Reacții adverse majore și contraindicații

- *Aspirina* – ulcerul și iritarea gastro-intestinală, astmul bronșic, urticaria, efecte asupra coagulării sangvine, toxicitatea hepatică și maladiile renale
- *Acetaminofenul* – poate avea efect toxic hepatic, în doze mari intensifică efectele anticoagulantelor orale, utilizarea cronică poate determina dereglări renale
- *Opioidele* – pot produce greață, vomă, depresie respiratorie, sedare, constipație, dependență fizică și/sau psihică ori boală addictivă
- *Barbituricele* – produc moleșeală, somnolență, dependență fizică și/sau psihică și efecte asupra coagulabilității

Toate medicamentele din acest grup pot potențial produce "efectul rebound" în caz că sunt frecvent utilizate. Excepție face doar aspirina (în doze mici) și barbituricele.

Derivații de ergot

Noțiuni generale

Până la apariția sumatriptanului, derivații de ergot (tartratul de ergotamină și dihidroergotamina) constituiau unicul tratament simptomatic specific pentru migrena moderată și severă și cefaleele înrudite, și deveniseră agenți de elecție în terapia migrenei severe. În pofida atenției sporite și binemeritate, care este acordată în prezent triptanilor, multe autorități în domeniul cefaleelor mai consideră că dihidroergotamina (DHE) parenterală continuă să-și mențină importanța achiziționată grație eficienței și inofensivității. Dihidroergotamina este în prezent disponibilă în ambele forme – parenterală și pulverizare nazală (spray) (Migranal).

Alcaloizii de ergot derivă din *Secale cereale fungus* (ciupercă de seară) de tipul *Claviceps purpurea* și au o afinitate înaltă, ireversibilă pentru un număr mare de receptori.

Pentru prima dată, derivații de ergot au fost indicați ca agenți vasoconstrictori, pacienților cu migrenă, în 1868 de către medicul englez, specialist în ORL, Edward Woakes, el fiind inspirat de teoriile lui Brown-Séguard și Claude Bernard despre fenomenele de vasodilatație cauzate de activitatea sistemului nervos simpatic (Koehler, Isler, 2002). Dihidroergotamina a fost sintetizată de Stoll și Hofman în 1943, iar pentru prima dată în tratamentul migrenei a fost utilizată de Horton, Peters și Blumenthal din clinica Mayo în 1945 (Silberstein, McCrory, 2003).

DHE diferă de tartratul de ergotamină (de ex. Cafergot) în mai multe privințe (Berde, Stuermer, 1978. Acestea includ:

DHE

- este un constrictor arterial mai slab decât tartratul de ergotamină
- are proprietăți venoconstrictoare selective pronunțate, cu efecte neglijabile de creștere a rezistenței vaselor
- are proprietăți emetice (provocatoare de greață) mai puțin severe
- are mai puține efecte uterotonice
- cauzează un efect de rebound mai mic

Tabelul 16. Componentele medicamentelor selectate derivate de ergotamină

Cafergot (tablete orale)	tartrat de ergotamină 1 mg, cafeină 100 mg
Wigraine (tablete orale)	tartrat de ergotamină 1 mg, cafeină 100 mg
Dihidroergotamină (DHE-45)	dihidroergotamină 1 mg/ml fiole (i/m, i/v, s/c)
Migranal (DHE spray nazal)	0,5 mg/spray (până la 4 spray/cefalee)

Mecanisme de acțiune propuse

Derivații de ergot sunt considerați farmacologic non-selectivi, având o influență largă și complexă. Ambele – tartratul de ergotamină și DHE – manifestă:

- afinitate înaltă față de receptorii 5-HT1b, 5-HT1d, 5-HT1f, 5-HT2
- inhibiție a fibrelor senzitive ale n.trigemen prin blocarea receptorilor presinaptici 5-HT1d, ceea ce provoacă blocajul neuropeptidelor vasoactive (substanța P, CGRP)
- afinitate joasă sau moderată față de receptorii 5-HT1c și 5-HT3
- afinitate față de adrenoreceptorii alpha și beta, și receptori dopaminergici D2
- efecte vasoconstrictive asupra arterelor de calibru mare și închiderea anastomozelor arterio-venoase (Silberstein, McCrory, 2003) datorită stimulării musculaturii netede a vaselor prin intermediul receptorilor 5-HT
- capacitate de constricție venoasă
- inhibiție a receptării noradrenalinei în terminațiunile nervilor simpatici
- reducerea inflamației vasogene/neurogene (inflamație aseptică) prin influența receptorilor serotoninergici

Conform opiniilor actuale, acțiunea fundamentală a derivaților de ergot în migrenă poate fi realizată prin inhibiția inflamației neurogene a sistemului trigemino-vascular și nu neapărat prin intermediul mecanismelor de vasoconstricție. Sunt posibile și alte efecte centrale asupra neurotransmisiei. DHE traversează bariera hemato-encefalică și acționează la nivelul nucleilor trunchiului cerebral și măduvei spinării, implicați în transmisia și modularea durerii.

Recomandări de utilizare

Derivații de ergot, în particular DHE, sunt indicați în tratamentul simptomatic al următoarelor maladii:

- migrena moderată sau severă, inclusiv migrena menstruală
- cefaleea cluster
- migrena intratabilă (status migrenos) - DHE parenteral pentru a-l stopa
- cefaleea cronică cotidiană intratabilă (DHE parenteral)

Principii de utilizare

Tartratul de ergotamină. Tartratul de ergotamină (oral și rectal) și-a pierdut importanța istorică în comparație cu DHE spray nazal (Migranal), sumatriptan (Imitrex) și alți triptani. Supozitoarele rectale cu aceste preparate sunt foarte pe larg utilizate în Occident. Ținând cont de efectul rebound și sindromul de dependență, derivații de ergot (vezi mai jos) se recomandă a fi utilizați doar 2 zile pe săptămână, în cazul absenței factorilor de risc vascular, cu excepția cefaleei cluster sau a migrenei menstruale.

DHE este disponibilă pentru administrare pe cale i.v., i.m., s.c. și recent – endonazal sub formă de spray nazal. DHE e recomandată de majoritatea ghidurilor de practică medicală ca preparat de primă linie pentru:

- atacuri moderate sau severe de migrenă sau de cefalee cluster (DHE parenteral sau mai ales spray nazal)
- atacuri de migrenă și cefalee cluster intratabile, prelungite (utilizare parenterală)
- migrene anterior tratate inefficient cu AINS sau cu alte analgezice neopioide (inclusiv combinația de AINS cu acetaminofen și cafeină)

DHE este disponibilă în fiole de 1mg/ml, care pot fi administrate i.v., i.m., s.c. ori endo- sau intranazal (i.n.). Biodisponibilitatea și nivelul seric sunt mai înalte în administrarea i.v. și mult mai instabilă în utilizare s.c. Biodisponibilitatea în utilizarea sub formă de spray nazal este aproximativ de 40% (Silberstein et al, 2001).

Concentrația maximă plasmatică este atinsă în 1-2 min. în administrarea i.v., după 24 min. de la injecția i.m. și la 30-60 min. după utilizarea endonazală.

Căile de administrare a dihidroergotaminei (DHE)

Administrarea endonazală

Utilizarea endonazală de DHE, pe lângă comoditatea evidentă și siguranța confirmată, este eficientă, fiind recomandată în atacurile de migrenă de severitate medie și gravă cu și fără aură, mai ales în atacurile asociate cu greață și vomă, când pacienții nu pot tolera administrarea pe cale orală a tratamentului. O metaanaliză (Silberstein, McCrory, 2003) a studiilor, ce țin de eficiența DHE în cadrul diverselor trialuri controlate, a demonstrat că DHE, în linii mare, nu cedează triptanilor, iar prevenirea atacurilor de migrenă chiar în faza de prodrom este semnificativ mai eficientă decât efectul placebo (Massiou, 1987).

În tratamentul cu spray nazal, des utilizat în experiența clinică din Occident, efectele adverse sunt, de regulă, ușoare sau moderate. Mai frecvent este vorba de o congestie ușoară sau o iritație a mucoasei nazale și laringiene, condiționată de calea de administrare. Comparativ cu sumatriptanul s.c. DHE endonazală are o rată mai mică de efecte adverse, iar greața și voma sunt mai puțin frecvente decât în utilizarea DHE i.v., deoarece este evitată calea gastro-intestinală (Gray et al., 1999d).

Doza pentru uz endonazal este un puff (0.5 mg) în fiecare narină (fără aspirație) la primele semne de migrenă, cu administrare repetată după 10-15 min. Următoarea administrare poate fi realizată peste 2 ore, iar doza totală nu va depăși 3 mg.

Administrarea parenterală a DHE

Se recomandă utilizarea parenterală a DHE în formele medii și severe de migrenă, precum și în cazurile de migrenă anterior tratate, inefficient, cu AINS sau alte analgezice neopioide (inclusiv combinația de AINS cu acetaminofen și cafeină).

Publicațiile ultimilor ani au încercat să definitiveze locul DHE administrat parenteral, în contextul altor medicamente de terapie modernă abortivă a atacului migrenos. Trialuri controlate au comparat eficiența DHE cu placebo, opioizii, clorpromazina, sumatriptanul, lidocaina și dexametazona în stoparea crizelor migrenoase (Silberstein, McCrory, 2003).

Una din concluziile practice ale acestor studii este faptul că DHE, în comparație cu sumatriptanul, e mai puțin rapidă în stoparea atacului migrenos, fiind în schimb net superioară în ce privește rata recurenței durerilor (18%), față de sumatriptan (45%), pe parcursul a 24 de ore.

De menționat că tartratul de ergotamină și DHE parenterală pot fi utilizate în profilaxia migrenei menstruale și ca tratament profilactic al cefaleei cluster (Silberstein, Merriam, 1997, Dodick, Campbel, 2001).

Administrarea intramusculară

Utilizarea DHE pe cale intramusculară poate fi realizată în cadrul policlinicii, cu instruirea pacientului pentru autoadministrarea i.m. a medicamentului la necesitate. Deși probabilitatea apariției greței la unii pacienți în cadrul acestui tratament este mai mică comparativ cu administrarea i.v., uneori este indicat testul pragului de greață prin titrarea dozei de DHE i.m. începând cu 0,25 mg și continuând prin adăugarea a 0,25 mg la fiecare 15 min., până la doza maximă de 1,0 mg sau până la apariția greței (Silberstein et al., 2001).

În timpul atacului migrenos doza va fi limitată la 1 mg i.m., dar ea poate fi repetată, la necesitate, peste 60 minute. Adesea pacienții constată că dozele mai mici de 1 mg sunt eficiente. Doza maximă de DHE i.m. nu va depăși 3 mg/zi, iar limita maximă lunară va fi de 18 fiole (1ml/1mg) sau doza administrată pentru 12 atacuri. Dihidroergotamina, spre deosebire de tartratul de ergotamină, nu provoacă cefalee de rebound și limitarea la dozele indicate va preveni abuzul și dezvoltarea reacțiilor refractare (Silberstein et al., 2001). Excepții sunt cefaleea cluster, migrena menstruală și tratamentul de dezintoxicare (Silberstein et al., 2001).

Administrarea intravenoasă

Altă opțiune eficientă în tratamentul atacurilor de migrenă de intensitate moderată și mai ales severă este utilizarea DHE pe cale intravenoasă. Protocolul administrării intravenoase a dihidroergotaminei a fost sistematizat de Mathew (1997). În versiunea optimă, acestor pacienți li se efectuează un pretratament cu un antiemetic (metoclopramid) i.v., un neuroleptic (exp. prometazină sau proclorperazină) sau cu un agonist 5-TH3 (exp. ondansetron). Poate fi utilizată și o combinație de atropină și barbiturice, precum și o rehidratare intravenoasă, toate acestea având ca scop diminuarea considerabilă a greței.

Protocolul modificat (Tfelt-Hansen, Saxena, 2000) a lui Raskin (1990) este folosit în tratamentul statusului migrenos (vezi capitolul *Cefaleea cronică și de abuz medicamentos. Statusul migrenos*).

Reacții adverse majore și contraindicații

Toate preparatele de ergotamină sunt capabile să provoace greață, vomă, parestezii, crampe musculare și angină pectorală la indivizii sensibili. Inițial, administrarea dozelor mici poate fi utilă în reducerea simptomelor adverse. Utilizarea continuă în doze care provoacă efecte nedorite trebuie evitată. Aceste efecte par să fie mai puțin probabile la utilizarea DHE. În pofida efectelor mai reduse de constricție arterială, DHE este contraindicată pacienților cu maladia vaselor coronariene și periferice, cu HTA severă și cu risc înalt de maladie coronariană sau cerebrovasculară. DHE trebuie utilizată cu atenție și numai după un screening adecvat la pacienții considerați având un risc ușor sau moderat ori istoric familial de maladii cardiace. Drogul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu afecțiuni renale, hepatice și în caz de graviditate. Pentru alte contraindicații sau precauții, vezi tabelul 14.

Tabelul 14. Contraindicațiile pentru administrarea derivaților de ergot*

-
- Vârsta peste 60 de ani (contraindicație relativă)
 - Utilizarea concomitent a triptanilor
 - Sarcina
 - Alăptarea
 - Bradicardia (moderată sau severă)
 - Maladia valvulară cardiacă (moderată sau severă)
 - Maladii sistemice (colagenoze), vasculite
 - Maladia arterelor coronariene
 - HTA (moderată sau severă)
 - Insuficiența funcției renale sau hepatice (moderată sau severă)
 - Infecția sau febra/sepsisul (creșterea vasoconstricției)
 - Boala vaselor periferice
 - Maladiile vasculare cerebrale
 - Pruritul sever
-

* Fenomenul de "rebound" nu se consideră unul curent în tratamentul cu DHE.

Considerații speciale

Ergotismul, care este o complicație rară, dar severă din timpul tratamentului cu derivați de ergot, de obicei, rezultă din supradozarea acută sau din dependența cronică de ergotamină și, de regulă, se asociază cu fenomene de vasoconstricție severe. Este necesară încetarea administrării medicamentelor cu conținut de ergot și încercarea de a suprima vasospasmul cu ajutorul remediilor vasoactive vasodilatatoare. Utilizarea frecventă a tartratului de ergotamină – mai mult de 2 zile pe săptămână - poate provoca dependență de ergot (vezi tabelul 15). Actualmente, opinia dominantă constă în faptul că DHE nu induce fenomene de rebound.

Tabelul 15. Sindromul de dependență de tartratul de ergotamină*

Dependența de tartratul de ergotamină este caracterizată de următoarele:

1. Prezența inițială a migrenei intermitente
2. Creșterea treptată a frecvenței cefaleei în utilizarea tartratului de ergotamină
3. Utilizarea irezistibilă a tartratului de ergotamină în calitate de remediu unic farmaceutic eficient
4. Încercările de stopare a tratamentului duc la intensificarea durerilor și la asocierea fenomenelor de abstenență, fapt ce determină utilizarea continuă de mai departe a medicamentului

Biodisponibilitatea tartratului de ergotamină, în mare măsură, depinde de calea de administrare. Administrarea orală este greu controlabilă, dar absorbția rectală asigură o eficiență substanțială, de 85-90%, atunci când se utilizează în tratamentul atacului de migrenă.

La administrarea parenterală a DHE sau la administrarea rectală a tartratului de ergotamină se recomandă asocierea de remedii antiemetice, indiferent de faptul dacă greața e o parte componentă a migrenei sau a fost indusă de derivații (vezi tabelul).

* Vezi referințele standard pentru reacțiile adverse suplimentare, conduitele, contraindicațiile și precauțiile. De evitat agenții care conțin ergotamină în graviditate și de încurajat metodele eficiente de control al natalității la pacientele care utilizează aceste medicamente.

Triptanii

Noțiuni generale

Triptanii, agoniștii receptorilor selectivi serotoninergici (5-hydroxytryptamine; 5-HT) 5-HT_{1B/1D} sunt o nouă clasă de droguri de elecție în tratamentul migrenei moderate și severe (Silberstein, 2000). Primul triptan lansat pe piață în 1991, sumatriptanul, a constituit un progres considerabil în tratamentul migrenei și a determinat dezvoltarea unei întregi generații de agenți farmaceutici, care sunt acum disponibili în rețeaua internațională, ca zolmitriptanul, rizatriptanul, naratriptanul, almotriptanul, frovatriptanul și eletriptanul. Noii triptani oferă potențiale avantaje farmacocinetice, comparativ cu sumatriptanul, cum ar fi o mai mare biodisponibilitate în utilizarea orală, atingerea mai rapidă a nivelurilor terapeutice plasmatice și penetrarea barierei hemato-encefalice (Ferrari, 1998, Deleu, Hannsens, 2000).

Farmacologia triptanilor

Triptanii, agoniști serotoninergici, au o afinitate marcată pentru subclasa de receptori 5-HT_{1B} și 5-HT_{1D} și o afinitate variabilă pentru alți receptori 5-HT sau subgrupuri de receptori cum ar fi 5-HT_{1F}. Triptanii nu au afinitate apreciabilă pentru receptorii 5-HT₂, 5-HT₃ ori cei non-serotoninergici. Dezvoltarea ulterioară a noilor generații de triptani a fost orientată spre mecanismele biologice ce stau la baza atacului migrenos (Saxena, 1995). Fiziopatologia migrenei constă în vasodilatația vaselor craniene, ce vascularizează dura mater, și în activarea antidromică a aferențelor nociceptive senzitive, ce intră în componența nervului trigemen. Activarea acestor neuroni condiționează eliberarea locală a neuropeptidelor ca substanța P, peptida calcitonin-genă dependentă și neurokinina A, care, provocând o inflamație neurogenă, condiționează vasodilatarea ulterioară. Activarea receptorilor serotoninergici în aceste vase craniene duce la o vasoconstricție, în timp ce la nivelul nervului trigemen excitabilitatea este diminuată, astfel reducându-se eliberarea neuropeptidelor (Goadsby, 1998). Această teorie s-a confirmat într-un număr extins de trialuri clinice ce au utilizat sumatriptanul, care a demonstrat o eficiență convingătoare în ameliorarea atacurilor acute de migrenă (Wilkinson et al., 1995). Astfel, triptanii constituie un avantaj major în tratamentul rațional al migrenei și se consideră a fi cei mai eficace în tratamentul migrenei severe.

Mecanismele exacte de acțiune, responsabile de eficiența clinică a triptanilor în migrenă, deocamdată rămân neelucidate (Tfelt – Hansen et al.,2000, Dodick, 2004). Totuși sunt propuse trei posibile mecanisme de acțiune:

1. Vasoconstricția vaselor craniene dilatate (arterele meningiene, ale durei mater și arterele cerebrale), mediată prin activitatea receptorilor vasculari 5-TH 1B.
2. Inhibiția inflamației neurogene din jurul vaselor sangvine, inflamație mediată de stimularea receptorilor presinaptici 5-TH 1D ai fibrelor trigeminale A α și C, ce duce la supresia peptidei calcitonin-genă dependentă, a substanței P și neurokininei A.
3. Inhibiția excitabilității neuronale centrale în nucleul caudalis al nervului trigemen, mediată de activarea presinaptică și/sau postsinaptică a receptorilor 5-TH 1B și 5-TH 1D ai trunchiului cerebral.

Sumatriptanul este și cel mai bine studiat medicament din istoria migrenei. Astfel, din 1991 până în 2001, sumatriptanul a fost administrat la peste 9 000 000 pacienți cu migrenă și cu ajutorul lui au fost tratate mai mult de 400 000 000 de atacuri migrenoase (Silberstein et al., 2002). El este disponibil în injecții (6 mg s.c.), sub formă de spray nazal (20 mg), tablete (25, 50 și 100 mg), în unele țări – supozitoare (25 mg).

Numeroase trialuri placebo-controlate au confirmat superioritatea sumatriptanului față de placebo. Administrarea lui s.c. este mai eficientă decât DHE endonazală, dar mai puțin eficientă în comparație cu DHE s.c. Fiind un remediu de primă alegere, sumatriptanul se va indica subcutanat când bolnavul nu răspunde la analgezicele simple sau combinate și atunci când e necesar un efect rapid, iar indicațiile pentru administrarea s.c. sau endonazală vor fi justificate de prezența la pacienți a greței și a vomei severe. A II-a doză de sumatriptan, administrată peste 1 oră sau peste 2- 4 ore, nu conduce la un beneficiu suplimentar și nu previne mereu recurența. În aceste cazuri de recurență (care apar la circa 1/3 din pacienți) analgezicele simple pot fi eficiente. Un debut insidios al cefaleei și lipsa necesității de stopare rapidă a durerii face binevenită calea orală de administrare a sumatriptanului, care stopează durerea în 60% din cazuri spre deosebire de o rată de 80%, la administrarea subcutană (Silberstein et al.,2001, Silberstein et al., 2002).

Sumatriptanul este metabolizat în ficat de MAO-A, de aceea utiliza-

rea pe cale orală sau endonazală este contraindicată pacienților tratați cu IMAO; formele injectabile pot fi utilizate în aceste cazuri (Freitag et al., 1998). Nu au fost constatate interacțiuni nefavorabile între remedii utilizate pentru tratamentul profilactic al migrenei, ca beta-blocantele, antagoniștii canalelor de Ca, inhibitorii recaptării selective a serotoninei (IRSS) și antidepresivele triciclice

Contraindicații. Nici unul din triptani nu va fi utilizat la pacienții cu boala ischemică a cordului, angina Prinzmetal, HTA necontrolată, migrenă vertebro-bazilară sau la pacienții ce prezintă un risc înalt pentru aceste boli.

Efecte adverse. Cele mai frecvente efecte adverse sunt: durerea la locul de injecție, apariția furnicăturilor, senzații de transpirație, fierbințeală, căldură, arsură. Uneori pot fi senzații de amețeală, amorțeală, dureri cervicale, dar aceste efecte adverse dispar în 45 de minute. O parte din efectele adverse ca slăbiciunea generală, fatigabilitatea, vertijul, astenia, greața se constată mai frecvent la administrarea pe cale orală a sumatriptanului.

La circa 4% din cei tratați pot apărea dureri toracice de origine necardiacă, în timpul cărora, de regulă, nu sunt constatate modificări hemodinamice sau schimbări la ECG. Aceste dureri toracice determină, în mare măsură, fobia și reticența multor pacienți, având ca rezultat limitarea utilizării triptanilor, în pofida faptului că eficiența lor este bine stabilită, atât în diminuarea durerii cât și a disabilității, condiționate de atacul migrenos și urmările lui, fapt confirmat de Consorțiumul de Cefalee din USA (US Headache Consortium) (Mac Grgor et al., 2003, Mathar et al., 2002, Lipton et al., 2001). Incidența fenomenelor adverse severe cardiovasculare în trialurile clinice și experiența clinică sunt extrem de joase (Dodick, 2004). Ele au loc la pacienții cu risc cardiovascular mărit sau la cei cu boala cardiovasculară – aceștia, de fapt, sunt pacienții, cărora, de regulă, le este contraindicată utilizarea triptanilor.

O meta-analiză efectuată de Hall et al., (2004) a inclus 13 664 de pacienți cărora li s-au prescris triptani demonstrând că tratamentul cu ei în practica generală nu mărește riscul de AVC, infarct miocardic, moarte cardiovasculară, boală ischemică a cordului sau mortalitate în general.

Alt studiu a avut ca obiectiv scoaterea în evidență a predictorilor răspunsului pacienților cu migrenă la administrarea triptanilor. Cele 128 trialuri clinice analizate includeau 28 407 pacienți și peste 130 000 de

atacuri migrenoase tratate cu doze de sumatriptan de 100 mg, administrat pe cale orală. Autorii (Christoph-Diener et al.,2004) au constatat ca cel mai informator predictor al răspunsului favorabil la tratament în primele 2 ore sunt durerea moderată și lipsa dizabilității severe (pacientul nu are nevoie să se culce). Considerând că aceste rezultate pot fi extrapolate și la alte grupe de triptani, autorii mai evocă și alți predictorii cum ar fi absența vomiei, greței, caracterului pulsatil al durerii și debutul atacului în timpul zilei.

Noua clasă de triptani

Lansarea sumatriptanului a fost ulterior urmată de apariția unei serii de noi de compuși agonști serotoninergici (5-HT_{B/D}): almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan și zolmitriptan. Aceștia sunt capabili să pătrundă într-o anumită măsură în SNC. Fiecare compus a demonstrat, în condiții experimentale, efect vasoconstrictor cerebral, inhibiție a neuronilor periferici trigeminali și grație capacității de penetrare a barierii hemato-encefalice – blocarea transmisiei în nucleii trigeminali. La fel și vasoconstricția arterelor coronariene poate fi condiționată de noii triptani.

Zolmitriptan (Zomig)

Zolmitriptanul a fost al II-lea triptan lansat în rețeaua comercială, după sumatriptan. El are o semivie mai lungă decât sumatriptanul și un T-max mai rapid. Aceste caracteristici condiționează acțiunea rapidă și mai eficientă după administrare. Zolmitriptanul are o afinitate înaltă pentru receptorii 5-HT_{1B/1D} și o afinitate moderată pentru 5-HT_{1A} și 5-HT_{1F}, neavând afinitate pentru alți receptori serotoninergici și monoaminergici (83-88). Zolmitriptanul are o biodisponibilitate înaltă (40%) și T-max de circa 2,5 ore, fiind metabolizat de sistemul cytocrom P450 într-un metabolit activ, care este dezintegrat de MAO-A.

Zolmitriptanul (2,5 sau 5 mg) este mai eficient decât placebo în atenuarea durerii, reducând-o la maxim în decurs de 2- 4 ore.

Experiența internațională, meta-analizele efectuate și impresiile clinice, recomandă începerea tratamentului cu 2,5 mg, care asigură cel mai bun raport beneficiu-efecte adverse, deși unii pacienți au un beneficiu la doze mai mari – 5 mg. S-a dovedit a fi foarte eficientă utilizarea zolmitriptanului sub formă de spray nazal de 5 mg (Gawel et al., 2005). Toate studiile demonstrează că Zolmitriptanul reduce nu

numai fenomenul algic, dar și incidența fotofobiei, fonofobiei și greței (Goadsby, 1998).

Eletriptanul (Relpax)

Eletriptanul oral, unul din cei mai noi compuși, are cea mai mare rată (50%) de biodisponibilitate și absorbție consistentă (Färkkilä, 1996). El este un agonist activ al receptorilor 5-HT_{1B/1D} (Johanson et al., 2001, Gupta et al., 2000, Napier et al., 1999). Din grupul noilor triptani, eletriptanul a fost cel mai pe larg cercetat în studii dublu-oarb, placebo-controlate și comparative (head to head comparator studies). Până în prezent Eletriptanul a fost demonstrat ca fiind superior ca eficiență față de sumatriptan în trei trialuri comparative, față de Cefergot și zolmitriptan în unul comparativ. Eficiența mărită a eletriptanului față de sumatriptan, zolmitriptan și Cafergot pare să țină de unele momente-cheie ale complexului migrenos și anume rapiditatea răspunsului cefalalgic și fenomenele asociate. Pacientul obține un răspuns în decurs de 2 ore, nu are recurență și nu utilizează repetat același medicament sau alte preparate adiționale. Färkkilä et al., 2003 a demonstrat că eletriptanul 40 sau 80 mg este responsiv și poate fi utilizat cu succes în cazurile în care sumatriptanul a eșuat prin lipsa eficienței sau din cauza efectelor adverse (greață, vomă, astenie sau dureri toracice).

Un studiu efectuat recent (Goldstein et al., 2004), a cercetat efectele vasoconstrictoare coronariene ale eletriptanului administrat i.v. la 24 de subiecți sănătoși, comparativ cu alți 18 voluntari cărora li s-au administrat sumatriptan s.c. și cu 18 subiecți tratați cu placebo. Angiografia coronariană la toți participanții incluși în cercetare nu a determinat vreun caz de vasoconstricție semnificativă. Rezultatele au confirmat faptul, că eletriptanul are o marjă largă de siguranță, chiar la concentrații plasmatice mari în administrarea orală de 80 mg, fiind asociat cu o modestă vasoconstricție echivalentă cu standardul terapeutic al dozelor de sumatriptan. Dar însăși autorii menționează că persoanele investigate au fost voluntari sănătoși, iar pacienții migrenosi ar putea eventual răspunde cu un vasospasm coronarian mai pronunțat. Totuși doze mari de eletriptan introduse i.v. au fost bine tolerate, nu au fost asociate cu modificări ECG, hemodinamice sau cu alte efecte secundare severe.

Naratriptan (Amerge)

Naratriptanul pare să aibă o rată joasă de recurență și de efecte adverse, în comparație cu sumatriptanul și chiar alți triptani. El poate fi caracterizat ca fiind cel mai "blând și gentil" triptan. Semiviața mai lungă ar putea explica rata redusă a recidivelor de cefalee, iar întârzierea instalării efectului așteptat, pînă la 2-3 ore după administrare, este un dezavantaj puțin important. Tolerabilitatea naratriptanului este foarte bună, iar rata de efecte adverse (2.5 mg) este egală cu placebo (Kempford et al., 1997; Klassen et al., 1997).

Un studiu comparativ randomizat, dublu-orb al eficienței și toleranței naratriptanului în doze de 2.5 mgvs eletriptan în doze de 40 mg, efectuat de Garcia-Ramos et al., (2003) pe un lot de 548 pacienți a demonstrat o tolerabilitate bună, identică, a ambelor medicamente. Conform unui șir de parametri examinați (răspunsul cefaleei la medicament, rata recurenței cefaleei, ameliorarea funcțională ș.a.), în pofida, faptului că dozebirile nu erau totdeauna statistic concludente, autorii consideră că cercetarea efectuată confirmă meta-analizele anterioare, ceea ce sugerează superioritatea eletriptanului față de naratriptan în tratamentul acut al migrenei.

Rizatriptan (Maxalt)

Rizatriptanul deține un avantaj față de sumatriptan, ce constă într-un debut precoce al acțiunii cu reducerea cefaleei timp de 2 ore. Semiviața rizatriptanului este de 2-3 ore, iar Tmax este atins timp de 1 oră, fiind similar cu cel al Zolmitriptanului. Rizatriptanul, la fel ca alți triptani, are o afinitate înaltă față de receptorii 5-HT_{1D}. El este eliminat de MAO.

Formele lui comerciale sunt în comprimate și în capsule, ceea ce oferă pacientului un confort în utilizare, în special celor cu greață pronunțată, ca simptom asociat al migrenei. Deoarece interacționează activ cu propranololul, doza lui în aceste cazuri de asociere nu trebuie să depășească 5 mg.

Un studiu comparativ al rizatriptanului sub formă de comprimate de 5 și 10 mg cu sumatriptanul de 25 și 50 mg (Kolondy et al., 2004), a confirmat rezultatul unei cercetări anterioare (Goldstein et al., 1998), anume că rizatriptanul are unele avantaje în comparație cu sumatriptanul referitor la ameliorarea cefaleei și altor simptome ale migrenei, precum și reducerea disabilității funcționale, având o tolerabilitate bună.

Almotriptan

Almotriptanul reprezintă un agonist al receptorilor 5-HT_{1B/1D}, exercitând o acțiune vasoconstrictoare asupra arterelor meningiene, cu efect nesemnificativ asupra arterelor coronariene și pulmonare (Bou et al., 2000; Bou et al., 2001).

Experiența noastră clinică și în cadrul trialurilor clinice controlate, ne-au convins că almotriptanul are un profil farmacocinetic favorabil și asigură pacienților cu migrenă o ameliorare rapidă, completă, de durată și sigură cu o tolerabilitate excelentă (Dodick, 2002, Dodick, 2003). Profilul farmacocinetic nu este influențat de sex, vârstă, ingestia alimentelor și timpul administrării – factor important în timpul tratamentului unui atac de migrenă. Almotriptanul nu interacționează și se poate asocia cu alte medicamente, fapt important în tratamentul preventiv. Răspunsul pozitiv începe în 30 min de la administrare.

O publicație recentă (Baldwin et al., 2004) a prezentat un studiu referitor la farmacocinetica și tolerabilitatea almotriptanului la adulții și adolescenții sănătoși, și a demonstrat că doza de 12.5 mg este adecvată atât pentru adulți cât și pentru adolescenți (începând cu vârsta de 12 ani), și nu este nevoie de ajustarea dozei la această tranșă de vârstă.

O meta-analiză a 53 de trialuri efectuate a triptanelor (Ferrari et al., 2002) a conchis că almotriptanul este unul din triptanele orale asociat cu cea mai mare probabilitate de succes, la fel ca și eletriptanul 80 mg și rizatriptanul 10 mg.

Frovatriptanul

Frovatriptanul este un agonist selectiv și activ al receptorilor 5-HT_{1B/1D}. Studii randomizate au fost realizate în 38 centre de cefalee din SUA și au demonstrat eficiența lui înaltă în cadrul unui diapazon larg de posologii (2.5, 5, 10, 20 și 40 mg), ca ulterior să se confirme (Ryan, Keywood, 1997; Goldstein, Keywood, 1998; Rapoport et al., 2002) doza care oferă o combinație optimă de eficiență și tolerabilitate, care este de 2.5 mg.

O particularitate importantă a frovatriptanului este posibilitatea lui de a fi administrat femeilor utilizatoare de contraceptive orale, precum și persoanelor de vârstă înaintată fără a fi necesară ajustarea dozelor, deoarece el prezintă o marjă terapeutică largă și o curbă de răspuns la doză superficială (*shallow dose-response curve*). Frovatriptanul mai poate fi administrat la pacienții cu afecțiuni renale de gravitate ușoară, medie sau înaltă (Buchan et al., 2002).

Mecanismele de acțiune propuse

În calitate de grup farmacologic separat, triptanii influențează migrena prin intermediul unuia din următoarele mecanisme posibile:

- Inhibiția neuronală, care blochează depolarizarea aferențelor sensitive ale nervului trigemen, ceea ce determină blocarea eliberării peptidelor vasoactive și a inflamației aseptice neurovasculare a vaselor meningiene și ale durei mater;
- Inhibiția neuronală centrală a nucleului nervului trigemen în trunchiul cerebral (deocamdată nu a fost elucidat faptul dacă sumatriptanul traversează bariera hemato-encefalică; însă este cunoscut faptul că naratriptanul, rizatriptanul (în măsură mică) și zolmitriptanul o penetrează)
- Vasoconstricția arterelor meningiene, ale durei mater și a celor cerebrale (fără afectarea circulației sanguine cerebrale regionale), în timp ce vasele cerebrale mici nu sunt influențate.

Recomandări pentru utilizare

Migrena acută, moderată sau severă

Cefaleea cluster

Migrena menstruală

Principiile de utilizare

Triptanii trebuie utilizați chiar la debutul cefaleei, dar nu în timpul aurei (cel puțin pentru sumatriptan). Ele trebuie evitate la subiecții ce prezintă contraindicații, iar decizia despre administrarea triptanilor trebuie luată după o analiză detaliată a prezenței sau absenței maladiilor cardiovasculare, a factorilor de risc și a istoricului familial de afecțiuni cardiovasculare (vezi contraindicațiile și precauțiile în paragraful respectiv).

Reacții adverse majore și contraindicații

Reacțiile adverse majore ale acestui grup de medicamente sunt următoarele:

- Senzații de presiune și greutate presiunetorică
- Bufec de căldură/vertij
- Parestezii/amorțeli/fierbințeli
- Somnolență
- Greață
- Durere și încordare a mușchilor gâtului

Efectele adverse mai severe includ: vasospasm, aritmii cardiace, dureri și infarct miocardic.

În majoritatea cazurilor, intensitatea efectelor adverse este moderată, cu durată scurtă. Simptomele toracice au fost relatate până la 40% din pacienții care utilizau sumatriptan și s-au caracterizat prin senzații de scurtă durată de presiune toracică și la nivelul mâinilor. Au mai fost notate: dispneea, anxietatea și palpitațiile cardiace. La pacienții cu maladii cardiovasculare preexistente, sumatriptanul s-a asociat cu ischemie, infarct miocardic și fibrilație atrială.

Deocamdată rămâne neelucidat faptul, dacă toți triptanii prezintă riscuri și efecte adverse identice cu cele ale sumatriptanul. Studiile comparative sunt în proces de realizare. Probabil că utilizarea pe scară largă a triptanilor va constata riscuri similare și efecte adverse similare în cazul utilizării lor în afara protocoalelor stricte.

Contraindicațiile în utilizarea triptanilor

- Maladia coronariană
- Angina Prinzmetal
- Migrena complicată/hemiplegică
- Migrena bazilară
- Ictusul ischemic
- Alăptarea
- Diabetul zaharat
- Maladiile hepatice
- Hipercolesterolemia
- HTA severă necontrolabilă
- Gravitatea
- Utilizarea preparatelor inhibitoare de MAO (concomitent cu sumatriptanul, zolmitriptanul și rizatriptanul, sau în decursul a 2 săptămâni de la sistarea tratamentului cu inhibitori de MAO).
- Administrarea concomitentă cu alte medicamente vasoconstrictoare (cu derivații de ergot în același timp sau în decurs de 24 de ore).

Pacienții cu factori de risc pentru maladiile coronariene ca hipercolesterolemia, obezitatea, diabetul zaharat sau fumătorii trebuie să excludă o maladie cardiovasculară subclinică, înainte de administrarea triptanilor.

Triptanii nu se vor utiliza împreună cu derivații de ergot pentru o perioadă de 24 de ore. Inhibitorii specifici de recaptare a serotoninei se consideră o contraindicație relativă deoarece potențează apariția sindromului serotoninic. Inhibitorii de MAO vor fi evitați de pacienții cărora li se administrează sumatriptan, zolmitriptan și rizatriptan. Deocamdată nu sunt date convingătoare referitoare la efectul teratogen al triptanilor, de aceea se va evita utilizarea lor la gravide. Maladiile hepatice pot condiționa creșterea biodisponibilității și piculconcentrației medicamentelor. Insuficiența renală asociată cu cea hepatică poate mări biodisponibilitatea și e necesară o prudență mărită în tratamentul acestor bolnavi.

Gradul de protecție în utilizarea triptanilor la copii rămâne deocamdată neelucidat.

Concluzii generale

Triptanii au deschis realmente o nouă eră în abordările terapeutice ale atacului de migrenă. Ele sunt considerate medicamente de primă alegere și de primă linie în cazul migrenelor medii și severe, dacă contraindicațiile sunt absente. În cazurile de accese asociate cu greață și/sau vomă este indicată calea endonazală sau subcutanată de administrare. Tratamentul cu triptani mai este indicat și în cazurile de eșec terapeutic al utilizării AINS sau analgezicelor neopioide sau combinațiilor de aspirină, acetaminofen, sau cafeină. Fiind cele mai frecvent utilizate medicamente, din lume, în tratamentul abortiv, triptanii sunt și cele mai bine studiate remedii atât din perspectiva comparației între ele cât și cu alți produși.

O serie de publicații pun în discuție fenomenul așa - numitului „război al triptanilor”, precum și alte aspecte clinico-științifice, dar cea mai importantă problemă e alegerea adecvată de către medic a formulei optime, pentru cazul clinic concret. Noianul de publicații din ultimii ani lăsau impresia de o relativitate a criteriilor în alegerea formei de produs și că, de fapt, pacientul era ales (Saper, 2001) și nu medicamentul propriu-zis.

Analiza publicațiilor consacrate noilor forme de triptani oferă, totuși, posibilitatea de a întrevădea (și noi am încercat să prezentăm acest lucru mai sus) „individualitatea” fiecărui produs nou lansat în circulația clinică. Fiecare triptan are o trăsătură specifică (Rapoport, Tepper,

2001), care face posibilă o alegere rațională adecvată cazului concret. Astfel, *sumatriptanul* are cel mai înalt potențial terapeutic (injecție) și acțiune rapidă (injecție și spray nazal) fiind asociat cu o flexibilitate remarcabilă. *Zolmitriptanul*, cel mai consistent în studii open-label are 2 posologii și el poate fi utilizat cu succes pentru tratamentul cefaleelor persistente. Efectele adverse ale *naratriptanului* sunt din cele mai blânde, fiind asociate cu o rată de recurență joasă. *Rizatriptanul* are un început al efectului terapeutic din cele mai ușoare cu cea mai mare probabilitate de a menține o perioadă de 2 ore fără durere și cea mai mică doză de preparat utilizată la fiecare atac. Având forța și eficiența *sumatriptanului* oral, *almotriptanul* are un profil al afectelor adverse cu mult mai mic decât *sumatriptanul*. *Eletriptanul* este cel mai lipofil produs din familia triptanilor și are o acțiune legată direct cu doza, precum și o rată înaltă de răspuns în perioada inițială de 2 ore, dar el are un mare potențial de interacțiune cu alte droguri. *Frovatriptanul* are o perioadă de semi-înjumătățire lungă. O parte din pacienți tratați cu acest produs constată o alinare rapidă a cefaleei cu o rată mică de recurență.

TRATAMENTUL PREVENTIV AL MIGRENEI ȘI AL ALTOR CEFALEE PRIMARE

Antidepresivele

Medicamentele cuprinse în acest paragraf, antidepresivele, sunt un grup de remedii de o importanță majoră în tratamentul preventiv al migrenei.

Numeroase studii controlate au cercetat eficiența antidepresivelor triciclice (ADT) (*amitriptilinei* și *clomipraminei*) și inhibitorilor recaptării selective a serotoninei (IRSS) (*fluoxetinei* și *fluvoxaminei*). Cel mai studiat compus a fost amitriptilina, care a avut, de altfel, un suport confirmat al eficienței în medicația preventivă a migrenei. Un studiu comparativ dintre amitriptilina și propranolol în tratamentul pacienților cu cefalee severe și dizabilități importante nu a găsit o deosebire semnificativă între aceste două medicamente (Ziegler et al., 1987).

Altă investigație a demonstrat, că propranololul este semnificativ mai puțin eficient decât amitriptilina pentru tratarea cefaleei mixte (migrenă și cefalee de tip tensional), dar în schimb amitriptilina este semnificativ mai eficientă la pacienții cu migrenă pură (Mathew, 1981).

Mecanismul de acțiune. Actualmente antidepresivele constau din diverse clase medicamentoase cu diferite mecanisme de acțiune. Astfel, inhibitorii recaptării monoaminelor (noradrenalinei) includ ADT, IRSS și inhibitorii recaptării selective a serotoninei și noradrenalinei (IRSSN). Alt grup distinct sunt inhibitorii monoaminoxidazei (IMAO), ce includ tipuri selective și reversibile și neselective și ireversibile. Al treilea grup îl constituie compușii ce au ca țintă receptorii monoaminergici.

Majoritatea antidepresivelor, cu excepția IMAO, măresc noradrenalina cu serotonina sinaptică, inhibând recaptarea lor. Unul dintre cele mai importante rezultate ale cercetărilor din acest domeniu este faptul, că antidepresivele micșorează densitatea receptorilor beta-adrenergici, stimulând prin intermediul noradrenalinei răspunsul la AMPc (AMP ciclic).

Tratamentul de durată reduce numărul receptorilor 5-HT₂ (neschimând 5-HT₁), intervenind în cadrul unui șir de verigi complexe (printr-un fenomen de „down regulation” ca în rezultat să survină efectul antidepresiv, ce sugerează o sporire a sistemului de mesageri secundari (Heininger, Charney, 1987; Silberstein, Godsby, 2002).

Mecanismul eficienței antidepresivelor în tratamentul migrenei rămâne incert, dacă excludem situațiile de comorbiditate psihiatrică a pacientului, cu depresie, anxietate sau tulburări de somn. Efectul analgezic al antidepresivelor, mai ales al amitriplinei, a fost larg demonstrat în tratamentul durerilor cronice, neuropatice, fibromialgiei și altor tipuri de durere, incluzând cefaleele cronice de diferite tipuri, durerile faciale și cervicale. Antidepresivele eficiente în terapia profilactică a cefaleelor s-au dovedit a inhiba recaptarea noradrenalinei și serotoninei, sau sunt antagoniști ai receptorilor 5-HT₂ (Richelson, 1990).

Antidepresivele triciclice (ADT) au în condiții clinice o serie de proprietăți antidepresive, efecte sedative și anxiolitice, efecte anticolinergice, pot provoca hipotensiune ortostatică și afecta toxic inima, cu risc de aritmii și bloc (Stroescu, 1998).

De obicei, tratamentul debutează cu doze mici, și grație efectului sedativ, se administrează înainte de somn, cu excepția protriptilinei, ce se administrează dimineața. Dacă efectul de sedare e prea pronunțat, atunci se poate de înlocuit amitriptilina și doxepina cu nortriptilina sau protriptilina. Dacă efectul este paradoxal, pacientul are insomnii sau coșmaruri, atunci administrarea compușilor triciclici va fi dimineața

(Punay, Couch, 2003). De obicei, efectul antimigrenos are loc în 2 săptămâni. Studiile au demonstrat, că efectul în reducerea cefaleei este independent de efectele antidepressive ale ADT (Couch, Hassanein, 1979). Eficiența tratamentului profilactic în migrenă este de 50-70% (Punay, Couch, 2003).

ADT sunt folosite în tratamentul migrenei de 25 de ani și cele mai utilizate sunt amitriptilina, doxepina și nortriptilina. Imipramina și desipramina au un efect antimigrenos mai redus. Amitriptilina este al doilea remediu din cele mai frecvent folosite în tratamentul profilactic al migrenei, pe primul loc situându-se propranololul (Ramadan et al., 1997). ADT sunt considerate relativ egale între eficiența lor clinică, deosebindu-se într-o oarecare măsură după profilul efectelor adverse (Punay, Couch, 2003). De menționat, că eșecul terapeutic al unui medicament din această clasă nu prezice deloc răspunsul terapeutic al altui compus din aceeași clasă, și pacientului i se poate administra alt ADT, ce poate fi eficient.

Despre faptul, că amitriptilina a fost eficientă în tratamentul migrenei, pentru prima dată au semnalat Lance și Antony în 1968. Ulterior au urmat și alte publicații, dar studiile lui Couch și col., 1996, Punay, 2003, Ziegler et al., 1993 au confirmat convingător că amitriptilina are proprietăți antimigrenoase eficiente și sigure. Dozele utilizate variază, dar majoritatea pacienților au nevoie de 50-100 mg/zi, dozele vor fi administrate în câteva prize. Uneori pacienții au nevoie de 10-40 mg/zi, iar alții pot necesita 150-200 mg/zi, dar uneori chiar și 400 mg/zi (Silberstein et al., 2001). Doze până la 300 mg/zi pot fi administrate pacienților cu cefalee refractare.

Doxepina este alt ADT utilizat adesea și acceptat în tratamentul profilactic al migrenei, în pofida faptului că publicații la acest subiect sunt puține.

Nortriptilina se consideră la fel de eficientă ca și amitriptilina, dar niciodată nufost formal confirmat acest lucru.

Imipramina a fost utilizată cu succes în tratamentul cefaleei de tip tensional cronic și este recomandată în aceste cazuri (Capobianco et al., 1996; Lance, Curran, 1964; Redillas, Solomon, 2000). Dar nu sunt date suficiente referitor la eficiența lui în migrenă. Antidepressivele de tip triciclic, cu toate că provoacă relativ frecvent (circa 5%) efecte adverse, sunt bine tolerate. Cele mai des întâlnite efecte nedorite sunt uscăciunea gurii,

sedarea, tendința de reținere a urinei, constipațiile și stimularea poftei de mâncare. Pentru pacienții cu maladii cardiovasculare, în special cu deficit de conductibilitate ventriculară, amitriptilina cere a fi utilizată cu precauție, deoarece pot surveni aritmii. Sunt contraindicate pacienților cu glaucom. ADT se pot administra numai după o perioadă de cel puțin 15 zile de la oprirea IMAO, în cazul ordinei inverse de administrare pauza trebuie să fie cel puțin 3 zile (Stroescu, 1988).

Protriptilina face parte din antidepresivele stimulante, cu proprietăți sedative minime, fiind avantajoasă în inhibițiile psiho-motorii.

Noul grup de antidepresive, **inhibitorii recaptării selective a serotoninei**, din care fac parte *fluoxetina*, *fluvoxamina*, *paroxetina*, *sertralina* și *citalopramul* au un efect antihistaminic și antimuscarinic. Remediile sunt eficiente în tratamentul durerii cronice.

Combinarea cu ADT poate fi eficientă în tratamentul migrenei rezistente. Eficiența fluoxetinei în tratamentul migrenei este mai joasă decât a amitriptilinei (Oguzhanoglu et al., 1999). Alte studii au furnizat date contradictorii, iar o publicație afirmă că fluoxetina a fost mai eficientă în tratamentul cefaleei cronice de tip tensional decât a migrenei (Saper et al., 1994).

Efectele adverse sunt mai puțin pronunțate decât la ADT atât în privința creșterii ponderale, cât și referitor la funcția cardiacă. Cefe mai frecvente efecte nedorite sunt anxietatea, insomnia, somnolența, fatigabilitatea, tremorul, transpirația, greața, voma, vertijul.

Antidepresivele inhibitoare ale monoaminooxidazei (IMAO) măresc concentrația sinaptică a monoaminelor, serotoninei, dopaminei și noradrenalinei prin inhibiția recaptării aminelor și depozitarea lor în veziculele terminațiilor sinaptice (Redillas, Solomon, 2000).

Acest grup cuprinde *fenelzina* și *L-Deprenyl*.

Fenelzina a fost eficientă a 80% din 25 pacienți cu migrenă, rezistenți la alte tipuri de tratament, inclusiv cyproheptadina și metisergida (Antony, Lance, 1969). Aceste cercetări au confirmat eficiența fenelzinei în migrenă cu condiția că pacienții respectă restricțiile dietetice (excluderea alimentelor ce conțin tiramină – cașcaval, soie, fasole, etc.) și evitarea anumitor medicamente. Doza variază de la 30 la 90 mg/zi în câteva prize.

Efectele adverse includ insomnia, hipotensiunea ortostatică, constipațiile, creșterea ponderală, apariția edemelor periferice, excitarea respirației, etc.

Conform principiilor tratamentului profilactic ca și în cazul cu antidepresivele întreruperea tratamentului cere respectarea anumitor reguli. Un criteriu rațional pentru stoparea administrării antidepresivelor este reducerea frecvenței lunare a cefaleelor pînă la 2 sau mai puține în decursul ultimilor 6 luni (Punayet, 2003) apoi se începe oprirea medicației prin reducerea treptată a dozelor în decurs de 1-2 săptămâni. Dacă reducerea dozei provoacă eventuale recăderi (creșterea frecvenței acceselor), este deci de vreme stoparea lui și tratamentul va continua încă 2-6 luni.

Blocantele beta-adrenergice

Acest grup de medicamente este cel mai des utilizat în tratamentul preventiv al migrenei. Analiza a 74 de trialuri controlate (46 au studiat eficiența propranololului, iar 14- a metoprololului și restul beta-blocanțelor) a scos în evidență, că 5 medicamente, si anume *propranololul, nadololul, atenololul, metoprololul și timololul* s-au dovedit a fi eficiente în tratamentul preventiv al migrenei (Gray et al., 1999). În studiile comparative eficiența individuală a beta-blocanțelor nu a fost clar stabilită, iar alegerea drogului concret depinde de o serie de factori diverși (efecte adverse, comorbiditatea, etc.). Cu toate că propranololul rămâne unul din cele mai utilizate remedii în tratamentul profilactic al migrenei, unii specialiști preferă nadololul și atenololul grație timpului de înjumătățire lung și unui profil favorabil de efecte adverse (Silberstein et al., 2002).

Cele mai frecvente efecte adverse ale beta-blocanțelor sunt oboseala, depresia, amețelile, insomnia, care, de altfel, sunt destul de bine tolerate și sunt rar cauza stopării precoce a unui tratament în curs (Gray et al., 1999). Beta-blocantele mai pot produce și efecte nedorite ca somnolența, coșmaruri, tulburări de memorie și uneori chiar halucinații, ceea ce indică acțiunea lor asupra SNC și se vor evita la pacienții depresivi și astenici. În cazul comorbidității cardiologice, așa ca angina pectorală sau hipertensiunea arterială, blocantele beta-adrenergice sunt binevenite.

Mecanismele de acțiune. Blocantele beta-adrenergice sunt medicamente care blochează competitiv receptorii beta-adrenergici, împiedicând acționarea lor de către nordrealina eliberată în terminațiunile simpatice și alte terminațiuni adrenergice și de către catecolaminele circulante (adrenalina și noradrenalina) (Stroescu, 1998). Beta-blocantele modifică tonusul vascular, iar efectul lor profilactic în migrenă constă și în inhibiția formării NO (Martin et al., 1993).

S-a mai dovedit, că la pacienții cu migrenă se mărește secreția de noradrenalină la nivel central, atunci când sunt expuși luminii (Stoica, Enulescu, 1996), iar după tratamentul cu beta-blocante totul revine la normal.

Din punct de vedere farmacocinetic beta-blocantele se divizează în: liposolubile și hidrosolubile (Dorosz, 2003). Cele liposolubile (propranololul și metoprololul) trec ușor membranele biologice, având efecte centrale, transplacentare și pătrund în laptele matern, cu metabolizare puternică în ficat.

Beta-blocantele hidrosolubile (atenolol, nadolol) au o absorbție digestivă incompletă, penetrare slabă a membranelor biologice, deci nu au efecte centrale și, de aici, interesul clinic în cazurile pacienților cu depresie, insomniaci și care suferă de coșmaruri. Nefiind (sau foarte puțin) metabolizați în ficat, ei sunt eliminați prin excreție renală, deci atenololul și nadololul pot fi utilizați la hepatici.

Beta-blocantele nu sunt absolut contraindicate în migrena cu aură, doar cu excepția cazurilor cu un risc evident de ictus cerebral.

Tratamentul cu beta-blocante cere a fi individualizat. În cazul ineficienței sau efectelor adverse pronunțate se va încerca alt preparat din aceeași grupă. Uneori lipsa răspunsului la un agent beta-blocant poate fi ameliorată, adăugând un medicament din altă grupă. Astfel, un studiu recent (Pascual et al., 2003) a evaluat 52 de pacienți, care nu au răspuns la tratamentul în monoterapie, nici la beta-blocante, nici la valproat de sodiu. Combinarea, însă, a propranololului sau nadololului cu valproatul de sodiu a dus la o ameliorare semnificativă la 56% din pacienți.

Stoparea bruscă a beta-blocanțelor poate mări frecvența cefaleelor, precum și apariția tahicardiei sau tremorului.

Tabelă 16. Dozele zilnice de beta-adrenoblocante utilizate în tratamentul profilactic al migrenei

Medicamentul	Standard SUA	Standard Franța	Standard România
Propranolol (Inderal, Anaprilin, Avlocardyl, Obsidan)	40-200 mg/zi	40-240 mg/zi	60-240 mg/zi
Nadolol (Corgard, Solgol)	20-160 mg/zi	80-240 mg/zi	-
Timolol (Blocadren, Noval, Timohexal, Arutimol, Glafemak, Timoptic)	20-60 mg/zi	10-20 mg/zi	10-40 mg/zi
Atenolol (Tenormin, Azecotol, Uniloc, Vascoten, Atenil, Atenosan)	50-200 mg/zi	100 mg/zi	25-100 mg/zi
Metoprolol (Lopresor, Betaloc, Corvitol, Egiloc, Vasocardin, Beloc)	100-200 mg/zi	100-200 mg/zi	50-200 mg/zi

Anticonvulsivantele: Divalproex (Depakote)

Note generale

Divalproexul este un medicament important în tratamentul primar și profilactic al migrenei și cefaleei cronice cotidiene. Trialuri clinice controlate cu utilizarea metodei dublu-orb a demonstrat eficiența lui atât în reducerea frecvenței acceselor de migrenă, cât și în micșorarea severității și duratei atacurilor (Hering, 1995; Jensen, 1994; Mathew, 1995). Divalproexul are un rol important în prevenirea atacurilor de cefalee cluster (Hering, 1989). Federația Farmacologică Americană a aprobat Divalproexul în tratamentul profilactic al migrenei.

Din cauza efectelor adverse Divalproexul va fi recomandat ca un agent profilactic de primă linie doar atunci, când alte metode de tratament așa ca beta-blocantelor sau antidepresivele nu pot fi utilizate.

Divalproexul poate fi, de asemenea, utilizat ca tratament de elecție la pacienți cu migrenă asociată cu convulsii, tulburări afective bipolare și tulburări de personalitate, ca, de exemplu, tulburările limitrofe .

Mecanisme de acțiune

- Creșterea nivelului GABA în sinapse
- Creșterea răspunsului postsinaptic la GABA
- Creșterea conductibilității de potasiu, ce condiționează hiperpolarizarea neuronală
- Inhibiția neuronilor 5-HT excitați (“firing”) în raphe-ul dorsal
- Influența asupra canalelor de Ca și sodiu, determinanți ai nivelului de potențial celular (voltaj dependent Ca, Na)
- Micșorarea extravazării plasmei în urma administrării substanței P

Recomandări de utilizare

- Migrena
- Cefaleea cronică cotidiană
- Cefaleea cluster
- Durerile faciale atipice
- Pacienții cu cefalee cu “ciclu rapid”, afecțiuni ciclice (bipolare)
- Pacienții cu trăsături de personalitate “limitrofă” asociate cu migrena

Principii de utilizare

Terapia cu divalproex trebuie inițiată cu doze de 125-250 mg 2-4 ori/zi în sirop și picături. Divalproexul (Depakote) este disponibil și în comprimate de 125 mg, 250 mg, 500 mg, cât și în capsule de 125 mg. Eficiența optimă în tratamentul cefaleelor survine în dozele superioare de 1000 mg/zi și nivel seric de 50-100 μg/ml.

Doza divalproexului va trebui ridicată treptat pină la 1-2 g/zi. S-a demonstrat eficacitatea dozelor de 500 mg/zi, dar în general, sunt recomandate doze mai înalte.

Medicamentele selectate din acest grup

Depakote

Topiramate (Topamax)

Reacții adverse majore și contraindicații

- Greață și tulburări gastro-intestinale
- Efect sedativ pronunțat
- Trombocitopenie
- Căderea părului
- Tremor
- Modificări cognitive
- Hepatotoxicitate (se cere de evitat la copiii de vîrstă fragedă, cu excepția cazurilor absolut necesare)
- Creștere ponderală (cu excepția Topiromatului)

Au fost semnalate cazuri de disfuncție hepatică cu sfârșit letal la copiii mai mici de 2 ani. Medicamentul este, de asemenea, potențial teratogen. Deoarece poate surveni trombocitopenia, este necesară o monitorizare în acest sens.

Contraindicații și precauții

- Sarcina
- Maladie hepatică importantă
- Vârsta copilăriei (contraindicație relativă. În general, nu se recomandă copiilor de 2 ani și mai mici. În acest caz monitorizarea prudentă este necesară)
- Utilizarea concomitentă a barbituricelor și benzodiazepinelor (contraindicație relativă din cauza efectului sedativ excesiv, în utilizare simultană)
- De utilizat cu precauție împreună cu alte medicamente metabolizate în ficat

Considerații speciale

Se recomandă o evaluare hematologică și a funcției hepatice înainte de inițierea tratamentului. Majoritatea efectelor adverse severe au loc în primele 4 luni, la scurt timp după începutul tratamentului. Specialiștii din acest domeniu recomandă cercetări hematologice periodice pentru a decela trombocitopenia eventuală. Monitorizarea concentrației în sânge

a medicamentului este opțională. Probabilitate înaltă a efectelor adverse va fi la combinarea cu antidepresive sau cu alte anticonvulsivante, în particular cu barbituricele și alte medicamente metabolizate hepatic, cum ar fi verapamilul.

În legătură cu efectele divalproexului asupra dezvoltării fătului, acest agent va fi utilizat cu precauție la femeile fertile. Precauții și metode contraceptive adecvate sunt necesare în aceste cazuri.

Sedarea severă și chiar coma pot avea loc atunci, când valproatul este combinat cu barbituricele, benzodiazepinele, de asemenea, pot mări riscul de sedare majoră. În populația pacienților cu cefalee monitorizarea atentă este necesară, deoarece multe analgezice cu conținut de barbiturice sunt frecvent prescrise. Deoarece reacții de idiosincrazie pot apărea, acest risc nu poate fi prevăzut. O parte din pacienți sunt în stare să utilizeze aceste medicamente concomitent, dar reacțiile susmenționate nu pot fi prezise.

Alte anticonvulsivante (fenitoina, carbamazepina, gabapentina)

Noțiuni generale

În afară de divalproex, care este de fapt unicul anticonvulsivant, la care s-a demonstrat cu certitudine efectul benefic în migrenă și alte cefalei, au mai fost utilizate și alte anticonvulsivante în tratamentul unor cazuri de migrenă, cefalee cluster, dureri faciale, inclusiv în nevralgiile tipice și durerile faciale atipice. Nu se știe, dacă ele sunt mai eficiente la copiii și adulți cu modificări paroxistice la EEG, dar cel puțin câteva publicații menționează eficiența înaltă în cazul prezenței tulburărilor EEG.

Fenitoina și *carbamazepina* pot reduce eficiența contraceptivelor orale, și de aceea o atenție în acest sens este necesară.

Gabapentina a fost concepută ca un agonist al GABA. Ea are o liposolubilitate înaltă, nu este metabolizată în ficat, nu e legată cu proteinele, și deci este lipsită de interacțiune medicamentoasă obișnuită. Aceste acțiuni par a fi, de asemenea, și la medicamentele analoage. *Gabapentina* a fost utilizată cu mare succes în tratamentul a diferite stări algice, inclusiv în durerile neuropate, dar valoarea ei în tratamentul cefaleei rămâne incertă. Deși este lipsită de majoritatea efectelor adverse, publicațiile subliniază că *gabapentina* poate mări hiperactivitatea copiilor cu tulburări hiperactive permanente. Și alte efecte au mai fost observate, ca retrocollis, crize oculogirice, opistotonus, mioclonus și încreștarea

dinților (bruxism). În alte publicații au fost menționate mișcări coreiforme (Beaufish, 1996; Reeves, 1996; Tallean, 1996; Wolf, 1995).

Mecanisme de acțiune

Stabilizarea membranei (fenitoina, carbamazepina)

Gabapentina acționează ca un analog a GABA

Recomandări de utilizare

Cu excepția publicațiilor anterioare referitoare la tratamentul migrenei la copii cu fenitoină, utilitatea tratamentului cefaleelor nu a fost demonstrat. Relatări unice au sugerat utilizarea lor în anumite situații, iar cercetările curente vor aprecia rolul gabapentinei în tratamentul cefaleelor. Însă aceste medicamente pot avea un rol esențial în durerile atipice faciale, durerile nevralgice, sindromul cluster-tic (vezi capitolul 4), cefaleea asociată cu nevralgia și cazurile de migrenă, cefalee cluster sau cefalee cronică cotidiană refractare.

Principii de utilizare

Fenitoina este administrată în doze de 200-400 mg/zi. Fenitoina sub forma ei de Dilantin, care este un medicament cu eliberare lentă poate fi luată într-o singură doză/zi, de obicei noaptea, iar formele ei obișnuite trebuie administrate în doze fracționate.

Carbamazepina (Tegretol) se va lua în doze începând cu 100-200 mg/zi, cu creștere progresivă în funcție de toleranță și eficiență. Formele cu eliberare lentă actualmente sunt accesibile și se administrează de 2 ori/zi.

Gabapentina este difuzată rapid în SNC. Semiperioada de viață este de 5-7 ore și ea nu se modifică cu creșterea dozei. Ea nu reacționează cu alte medicamente, dar Maaloxul, chiar și fără de prezența alimentelor în stomac, reduce biodisponibilitatea gabapentinei, care trebuie luată cel puțin 2 ore după administrarea Maaloxului. Dozele recomandabile sunt de 900-3600 mg/zi, divizate în 3 prize, începând cu copiii după 12 ani. Mărirea dozei trebuie efectuată lent, moderat, la fel ca și reducerea dozei pentru a nu provoca fenomene de abstenență. Medicamentul este disponibil în capsule de 100 mg, 300 mg și 400 mg.

Reacții adverse majore și contraindicații

Reacții adverse majore

- Fenitoina: vertij, somnolență, eczemă, insomnie, ataxie, reacții severe medicamentoase, leucopenie, etc.
- Carbamazepina: leucopenie, vertij, ataxie, somnolență, diplopie și reacții medicamentoase severe
- Administrarea concomitentă a fluoxetinei poate mări toxicitatea carbamazepinei și fenitoinii
- Risc de anomalii de dezvoltare a fătului (carbamazepina și fenitoina)
- Gabapentina: tulburări extrapiramidale, mioclonii, intensificarea tulburărilor de comportament la copiii hiperactivi, tremur

Contraindicații și precauții

- Verapamilul (și alte blocante ale canalelor de Ca) potențează efectele carbamazepinei și posibil ale altor anticonvulsivante
- Sarcina
- Alergia cunoscută la medicament
- Contraceptivele orale, în afară de cazul când sunt prezente precauții speciale (carbamazepina și fenitoina)
- Carbamazepina nu poate fi utilizată concomitent cu IMAO

Considerații speciale

În utilizarea carbamazepinei și fenitoinii este oportună monitorizarea concentrației lor în sânge. Periodic se estimează parametri hematologici și ai funcției ficatului în conformitate cu protocolul standard. Au fost raportate cazuri de secreție neadecvată a hormonului antidiuretic, responsabil de hiponatriemie, care a provocat cefalee și greață la un pacient cu cefalee și convulsii aflat la un tratament de lungă durată cu carbamazepină (Saper J.R. et al., 1999). Din cauza interacțiunii cu contraceptivele orale, femeile de vîrstă fertilă, tratate cu carbamazepină sau fenitoină, trebuie să fie informate despre micșorarea efectului contraceptiv și atenționate referitor la efectul teratogen al acestor medicamente.

Actualmente se studiază medicamente anticonvulsivante adiționale în tratamentul potențial al cefaleelor și altor sindroame algice.

Lamotrigina (Lamictal) inhibă eliberarea neurotransmițătorilor excitațori.

Topiramatul (Topamax) inhibă canalele de sodiu și de calciu, potențează curenții de clor GABA-mediați. Un studiu recent sugerează valoarea lor potențială în tratamentul cefaleelor cotidiene.

Tiagabina (Gabitril) este un inhibitor al recaptării GABA și potențează inhibiția GABA-mediată. Eficiența potențială a acestui medicament a fost demonstrată în studii necontrolate-pilot la pacienții cu cefalee cronică cotidiană refractară.

Neurolepticele în tratamentul complementar al migrenei (antiemeticele și analgicele)

Considerații generale

Greața și voma, fenomene asociate atacului migrenos, pot fi uneori ele însuși motivul unei suferințe și incapacități la pacienții cu migrenă. Alteori chiar și medicamentele pentru stoparea durerii migrenoase sunt la rândul lor asociate cu greață. Staza gastrică, condiționată de atonia stomacală, adesea asociată unei crize de migrenă, este un impediment în eficiența tratamentului administrat pe cale orală.

Neurolepticele în cazurile menționate mai sus pot fi utilizate atât pentru ameliorare simptomatică a durerii cât, și în primul rând, pentru tratamentul greței și vomismentelor. *Metoclopramida* (Cerucal, Reglan) și *domperidonul* (Motilium) sunt antiemeticele folosite tradițional în cazurile când greața și voma sunt fenomene deranjante și chiar chinuitoare. În afară de efectul lor analgic ele mai au un avantaj de a amplifica motilitatea intestinală și absorbția, deci majorează eficiența remediilor administrate pe cale orală pentru tratamentul cefaleei. Domperidonul, având efecte atât antiemetice, cât și prokinetice este antagonistul receptorilor dopaminergici D1 și D2, dar spre deosebire de fenotiazine și metoclopramidă, domperidonul este lipsit de efecte centrale, deoarece el penetrează bariera hemato-encefalică destul de slab.

Droperidolul (droperidol, dehydrobenzperidol, droleptan) este un derivat al butirofenonelor, înrudit cu haloperidolul (Stroescu, 1998). El are proprietăți antiemetice, care sunt presupuse a fi rezultatul blocării dopaminei în zonele chemoreceptoare trigger ale creierului. Medicamentul antagonizează neurotransmișunea dopamin-mediată la nivel de sinapsă și poate bloca, de asemenea, zonele postsinaptice ale receptorilor dopaminergici. Droperidolul poate avea proprietăți analgezice și cauza efecte extrapiramidale (Saper et al., 1999).

Fiind un neuroleptic parenteral Droperidolul este eficient în tratamentul migrenei rezistente și statusului migrenos. Fiind utilizat pe cale intravenoasă în doză de 2,5 mg administrat la 35 pacienți (status migrenos – 25, migrenă refractară – 10) la fiecare 30 min. el a fost eficient în 88% la pacienții cu status migrenos și în 100% în cazul migrenei refractare, efectul survenind de regulă după 3 doze administrate (Wang et al., 1997). Efectele adverse au fost starea de sedare la 21 pacienți și la 19 – fenomenul de akatizie. În alt studiu similar s-a constatat un efect benefic în stoparea sau diminuarea acceselor de migrenă. În doze de 3.2 mg administrat i.v. cuporirea dozei ulterioare cu 0,625 mg droperidolul era practic lipsit de efecte adverse (Krusz et al., 1999).

Mecanismele de acțiune propuse

Neurolepticele se utilizează la pacienții cu cefalee cel mai frecvent pentru diminuarea greții. Dar, interesul față de acest grup de medicamente a crescut considerabil în legătură cu faptul elucidării mecanismelor dopaminergice în patogenia migrenei. Majoritatea neurolepticelor utilizate în migrenă sunt antagoniști ai receptorilor D2. Metoclopramida și domperidonul, administrate cu 30 de minute mai înainte de preparatele analgezice, măresc absorbția orală a paracetamolului și a acidului acetilsalicilic. Aceste remedii, de asemenea, măresc motilitatea și absorbția gastrică. De asemenea, ele mai au și o influență asupra receptorilor histaminergici. Droperidolul utilizat i.v. are efect analgezic și este eficient în stoparea acceselor de migrenă, în tratamentul migrenei refractare și a statusului migrenos.

Recomandări de utilizare

- Controlul sau tratamentul greții și vomismentelor
- Terapia simptomatică a migrenei și cefaleei cluster
- Tratamentul migrenei refractare și a statusului migrenos

Principii și modalități de utilizare

Medicamentele acestui grup trebuie utilizate pe cale rectală sau parenterală în caz de greață și vomă. Ele, de asemenea, pot fi utile pe cale orală, rectală sau parenterală în tratamentul simptomatic al durerii. *Metoclopramida*, ca și alte neuroleptice, poate provoca distonie acută (posibil mai frecvent la adolescenți și copii). Deoarece *domperidonul* nu trece ușor bariera hemato-encefalică, el poate avea riscuri mai mici pentru aceste efecte adverse (Ferrari, 1997). Somnolență și akatizia sunt cele mai frecvente efecte adverse ale *Droperidolului*.

Reacții adverse frecvente și contraindicații

Reacții adverse frecvente

- Reacții extrapiramidale (distonie acută, akatizie, diskinezii tardive, parkinsonism, etc.)
- Hipotensiune (în particular, prin utilizare parenterală)
- Sedare/somnolență/confuzii
- Insomnii
- Efecte anticolinergice, inclusiv xerostomie

Contraindicații

- Hemoragiile gastro-intestinale
- Perforațiile gastro-intestinale
- Hipotensiunea severă

Precauții

- Vulnerabilitate particulară la reacțiile extrapiramidale
- Reacții adverse precedente
- Condiții care se decompensează prin efecte anticolinergice
- Glaucom cu unghi închis
- Hipertrofia prostatei
- Aritmii cardiace
- Utilizare concomitentă a depresanților SNC
- Pacienții în vârstă, la șoferi, la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică, în afecțiunile cardiovasculare și în scleroza multiplă
- Pacienții în tratament cu antihipertensive

Corticosteroidii

Notă introductivă

Corticosteroidii se utilizează cel mai frecvent în atacurile persistente de migrenă intratabilă, farmacorezistente și se consideră remedii de primă alegere în statusul migrenos. Este bine cunoscut și faptul că ele sunt tradițional indicate în cazul cefaleei cluster. Mecanismele eficienței corticosteroidilor în migrenă este neclar, cu toate că se presupune acțiunea lor asupra inflamației neurogene, mecanism central în patogenia migrenei, precum și influența lor asupra axei hipotalamo-hipofizare. Se mai presupun și alte mecanisme posibile: reducerea edemului vasoge-

nic, acțiunea asupra mecanismelor aminergice/serotonergice, blocarea canalelor de Ca și efect asupra circulației cerebrale, efectul inhibitor asupra nucleilor dorsali ai raphe-ului (Peroutke, 1993).

Hydrocortisonul ori *Solu-Medrolul* (methylprednisolon sodium succinat) poate fi administrat intravenos în felul următor: 100 mg în soluție salină timp de peste 10 min la fiecare 6 ore pe o perioadă de 24 ore; următoarele 24 ore va fi administrat la fiecare 8 ore și ultimele 24 ore va fi introdus peste fiecare 12 ore și apoi doza finală.

Dexametazona (Decadron) poate fi administrată i.v. sau i.m. începând cu 8 – 20 mg pe zi în doze fracționate titrând dozele în 2 -3 zile. Dexametazona pe cale orală 1,5 – 4 mg de 2 ori pe zi se va administra în aceste doze 2 zile pentru ca timp de 3 zile ulterioare de titrat reducând doza. (Silberstein, Saper, 1997; Silberstein et al., 2001; Silberstein et al., 2002).

Pe lângă riscurile bine cunoscute ale terapiei cu corticosteroizi, medicul trebuie să țină cont de posibila dezvoltare a necrozei avasculare, în special dar nu exclusiv a femurului. Acestea fiind extrem de rare, s-au întâlnit ocazional în tratamentul de durată cu corticosteroizi, atât în doze mici, cât și la doze mari. Consimțământul informat al pacientului este indicat în aceste cazuri.

Recomandări de utilizare

Migrena și statusul migrenos

- Migrena intratabilă (trebuie de limitat la cazurile refractare)
- Statusul migrenos

Cefaleea cluster

- Când cefaleea cluster este refractară la alți agenți (de utilizat nu mai mult de 2 săptămâni sau chiar pentru perioade mult mai scurte);
- Pentru întreruperea atacurilor în serie;
- Când controlul imediat este necesar;
- Cefaleea de altitudine
- Cefaleea asociată cu creșterea presiunii sau edemului intracranian.

Când corticosteroizii se folosesc pentru tratamentul cefaleei cluster sau migrenei intratabile, pe lângă modalitățile de administrare parenterală prezentată mai sus pot fi recomandate și cure scurte de 7 – 10 zile de steroizi administrate pe cale orală (tabelul 17).

Tabelul 17. Program recomandat de utilizare a medicamentului Prednisone pentru tratamentul de 7 și 10 zile * (Saper et al.,1999)

Program – 7 zile (tablete de 5 mg)

Ziua	Dejun (mg)	Prânz (mg)	Cină (mg)
1	20 (4 tablete)	20	20
2	20	20	20
3	20	15 (3 tablete)	15
4	15	15	10 (2 tablete)
5	10	10	10
6	10	5 (1 tabletă)	5
7	5	5	

Program de 10 zile (tablete de 5 mg)

Ziua	Dejun (mg)	Prânz (mg)	Cină (mg)
1	20 (4 tablete)	20	20
2	20	20	20
3	20	20	20
4	20	20	20
5	20	15 (3 tablete)	15
6	15	15	10 (2 tablete)
7	10	10	10 (2 tablete)
8	10	5 (1 tabletă)	5
9	5		5
10	5		

Eficiența tratamentului cu prednison administrat pe cale orală a fost confirmată (Krymchanotowski, Barbosa, 2000) ca tratament inițial al pacienților ce sufereau de cefalee de abuz medicamentos indus de analgezice. Dozele au fost 60 mg /zi – 2 zile, 40 mg/zi – 2 zile și 20 mg/zi – 2 zile plus ranitidină 300 mg/zi în decurs de 6 zile. Din cei 340 pacienți supuși tratamentului 85% a avut o reducere a frecvenței cefaleelor.

* Prednisonul nu va fi utilizat în infecții, ulcer sau sarcină. (De consultat referințele standard pentru contraindicații). Aspirina și alte AINS trebuie să fie evitate în cursul administrării de steroizi. Precauții: utilizarea steroizilor a fost asociată în cazuri rare cu necroza avasculară.

Principii de utilizare

Steroidii trebuie utilizați în concordanță cu direcțiile principale de prescriere și restricție. Pentru cefaleele intratabile, severe (migrena sau cefaleea cluster) se recomandă administrarea intravenoasă. Tratamentul cu steroizi, ca cea mai bună recomandare, este rezervat pentru situațiile în care alți agenți adecvați au eșuat sau sunt contraindicați la pacienții cu dureri severe, acute și prelungite.

Tabelul 18. Steroizi selectați și doze*

Prednison p.o. 40-100 mg/zi, cu reducere treptată a dozei
Dexametason p.o., i.m. sau IV 8-20 mg/zi
Hidrocortison i.v. 100-500 mg/zi
Methylprednisolon (Solu-Medrol) i.v. 100-500 mg/zi

* De evitat utilizarea prelungită, repetitivă.

Reacții adverse majore și contraindicații

Contraindicații

- Ulcerul gastric și duodenal
- Osteoporoza (în utilizarea de durată)
- Diabetul zaharat (în situații de agravare)
- Hipertensiunea arterială (agravare)
- Diverticuloză/diverticulite (perforarea poate surveni chiar în tratamentul de durată scurtă)

Reacții adverse

- Anorexia/creșterea poftei de mâncare/distress gastro-intestinal
 - Modificări comportamentale/de personalitate
 - Psihoză/halucinații/agitație
 - Supresia axei hipotalamo/pituitare/adrenale (în utilizarea de durată)
 - Formarea cataractei (în tratamentul de durată)
 - Miopatia
 - Necroza avasculară a capului femurului și humerusului
 - Dependență steroidă și sindromul Cushing (în utilizarea de durată)
- (De consultat referințele standarde pentru reacțiile adverse suplimentare, direcțiile principale, contraindicațiile și precauțiile).

Capitolul VI. ALTE CEFALEI PRIMARE

Cefaleea primară cu împunsături (stabbing headache)

Cefaleea primară la tuse

Cefaleea primară exercițională

Cefaleea primară asociată cu activitatea sexuală

 Cefaleea preorgasmică

 Cefaleea orgasmică

Cefaleea hipnică

Cefaleea primară „în lovitură de trăsnet”

Hemicrania continuă

Cefaleea cotidiană de novo persistentă

Introducere

În acest capitol sunt incluse cefaleele eterogene din punct de vedere clinic. Patogenia acestor tipuri de cefalee este încă puțin cunoscută, tratamentul fiind sugerat pe baza rapoartelor episodice sau a atacurilor necontrolate.

Câteva din cefaleele incluse în acest capitol pot fi simptomatice și necesită o evaluare atentă prin imagistică sau prin alte investigații.

Debutul câtorva din aceste cefalee. *Cefaleea „în lovitură de trăsnet”*, în particular, poate fi acut și pacienții afectați sunt astfel evaluați în secțiile de urgență. De subliniat că în așa cazuri investigațiile (neuroimagistica, în particular) sunt obligatorii.

În acest capitol sunt incluse unele entități clinice ca *Cefaleea primară cu împunsături* și *Cefaleea hipnică* (ultima formă a fost descrisă recent), care sunt primare în majoritatea cazurilor.

Cefaleea primară cu împunsături (Stabbing headache)

A fost descrisă pentru prima dată de Lansche în 1964 ca „oftalmodinie periodică”. Sjaastad și colab. (1979) au utilizat pentru prima dată termenul „sindromul împungerilor și loviturilor” (jabs and jolts syndrome), fiind inspirați de descrierea acuzelor pacienților. Raskin și Schwartz (1980) au raportat mai târziu durerea de cap ca „țurture de gheață” la pacienții migrenoși. De asemenea, au mai fost folosiți și așa termeni ca „sindromul acului în ochi” și „sindromul cefalalgic acut de scurtă durată” (Mathew, 1981). În pofida diferitor termeni utilizați pentru descrierea acestui sindrom cefalalgic, manifestările clinice ale

numeroaselor descrieri erau atât de similare, încât se refereau, probabil, la același tip de cefalee.

Cefaleea primară cu împunsături se caracterizează prin atacuri ultracurte de durere împunsătoare, cu localizare unilaterală sau bilaterală, de obicei în teritoriul de distribuție al primei diviziuni a nervului trigemen (orbită, tâmplă, aria parietală), dar și variind de la o regiune a capului la alta. Paroxismele par să apară spontan. Așa fenomene asociate, ca nauseea, lacrimația etc., sunt rare. Se remarcă o mare variabilitate a frecvenței atacurilor și un imprezizibil pattern de durată (Sjaastad et al., 1980; Raskin, Schwartz, 1980; Mathew, 1981).

În termeni de durată, durerea în cefaleea primară cu împunsături poate fi considerată cea mai scurtă printre toate cefaleele cunoscute (1-2 până la 3 sec.), urmată de neuralgia trigeminală (câteva secunde) și sindromul SUNCT (15 sec până la 1 min sau mai mult) (Sjaastad, Kruszewski, 1981; Sjaastad et al., 1989). Diagnosticul diferențial nu se poate baza, desigur, doar pe acest criteriu de durată. Este necesară o profundă cunoaștere a manifestărilor clinice ale tuturor tulburărilor cefalalgice de scurtă durată pentru a stabili un diagnostic corect.

Fiziopatologia acestei dureri nu este pe deplin cunoscută. Durata scurtă a durerii și localizarea sa sugerează că ar putea fi vorba despre o formă de nevralgie, dar ipoteza cea mai recunoscută în prezent este aceea a unei deficiențe intermitente a controlului central al durerii, cu apariția unor descărcări spontane sincrone ale neuronilor, care recepționează impulsaii din zona dureroasă.

Manifestările clinice

Descriere: Împunsături tranzitorii localizate în cap care apar spontan în absența oricăror maladii organice ale structurilor adiacente sau ale nervilor cranieni

Criteriile de diagnostic a cefaleei primar cu împunsături (stabbing headache):

- A. Durerea apare ca o împunsătură unică sau serii de împunsături și corespunde criteriilor B-D
- B. Exclusiv sau predominant resimțite în teritoriul de distribuție al primei diviziuni a nervului trigemen (orbita, tâmpla, aria parietală)
- C. Împunsăturile durează până la câteva secunde și se repetă neregulat cu o frecvență de la una la mai multe pe zi

D. Fără simptome asociate

E. Nu este atribuită altor maladii¹

¹Anamneza și examenul fizic și neurologic nu sugerează nici una din maladiile clasate în grupurile 5-12 sau anamneza și / sau examenul fizic și / ori neurologic sugerează această patologie, dar ea este exclusă prin investigații adecvate sau această patologie este prezentă, dar primul atac nu se dezvoltă în relație temporală strânsă cu patologia respectivă.

Majoritatea (80%) dintre împunsături durează 3 secunde sau mai puțin. A fost raportată și apariția în formă de *status* cu durata de până la o săptămână, iar în cazuri mai rare împunsăturile se repetă în timp de câteva zile.

Împunsăturile își pot schimba localizarea de pe o arie pe alta a craniului sau pe hemicraniul opus. Dacă cefaleea este strict localizată pe o arie particulară, trebuie excluse modificările structurale în aria durerii și în distribuția nervului cranian afectat. Cefaleea sub formă de împunsături (junghiuri) este mai des întâlnită la persoanele suferind de migrenă (circa 40%) și cefalee cluster (30%), în acest caz ele sunt resimțite pe partea afectată de această cefalee. Un răspuns pozitiv la indometacină a fost raportat în unele studii necontrolate, de asemenea a fost relatată și lipsa efectului sau un efect parțial.

Un studiu efectuat de Pareja și col. (1996) cu includerea a 38 de pacienți cu cefalee primară cu împunsături, care s-au adresat în clinica de neurologie timp de 1 an, a evidențiat că această formă de cefalee debutează, de obicei, la o vârstă mai avansată (> 40 de ani), vârsta medie a debutului simptomelor fiind de 47,1 ani (variind de la 12 până la 70 de ani). Acuzele au apărut în mod spontan la 89% din pacienți, ceilalți 11% au remarcat apariția cefaleei în asociere cu alte maladii (ictus, trauma capului sau ochiului, herpes oftalmic). Majoritatea pacienților (58%) au raportat coexistența cefaleei primare cu împunsături cu alte tipuri de cefalee, de obicei migrena, dar și cefaleea de tip tensional și cefaleea cervicogenă, care surveneau sau simultan (59% din cazuri), sau separat (39%). Paroxismele apăreau mai frecvent în aceeași regiune; dar unii pacienții relatau 2 sau mai multe regiuni de localizare a cefaleei, cu o răspândire de la o regiune la alta, homo- sau heterolateral. Cea mai des afectată era regiunea orbitală. Intensitatea atacurilor era apreciată de pacienți ca moderată sau severă, durata fiind de 1 sec. la majoritatea dintre ei (69%). Durata maximă a paroxismelor a fost de 10 sec. (durata

medie – 2 sec.). Frecvența atacurilor a fost variabilă, de la 1 atac/an până la 50 atacuri/zi. În ultimul caz, perioadele simptomatice au durat câteva zile. Mai mult de jumătate dintre pacienți (57%) aveau unul sau mai multe paroxisme zilnic în timpul perioadelor simptomatice.

Distribuția paroxismelor este variată în timpul zilei, doar la un număr mic de pacienți atacurile survineau numai seara (13%) sau numai dimineața (3%). Majoritatea pacienților au manifestat un pattern sporadic (43%) sau neregulat (43%), cu o alternare variată între perioadele simptomatice și cele silențioase. Patternul cronic cu atacuri pentru > 80% din zilele unui an a fost depistat la 14% din pacienți.

Unii pacienți remarcau faptul că paroxismele de împunsături puteau fi precipitate de așa factori ca stresul emoțional, lumini aprinse sau modificări posturale. Unele atacuri erau asociate cu hemoragii conjunctivale ipsilaterale, senzația de corp străin în ochiul ipsilateral sau buimăceală, amețelă. Totuși, marea majoritate a atacurilor dureroase apărea spontan și nu era acompaniată de semne adiționale.

Examenul neurologic al pacienților cu cefalee primară cu împunsături este, de obicei, normal, dar examinarea oftalmologică poate depista glaucom, creștere ușoară sau moderată a presiunii intraoculare, defecte de refracție, ambliopie, cataractă, blefarită, dacriocistită, leucom cornean. Aceste semne sunt probabil datorate faptului că unii pacienți sunt primar referiți la oftalmolog. Cercetările neuroimagistice nu sunt revelatorii.

Tratamentul cefaleei primare cu împunsături. De obicei, este prescrisă indometacina în doza de 75 mg/zi pentru 15 zile, ce rezultă cu ameliorare completă la 35% din pacienți, ameliorare parțială la 30% din pacienți și fără efect – la 35% din suferinzi (Pareja et al., 1996). Aprecierea eficienței drogului este foarte dificilă din motivul variațiilor spontane marcate în frecvența atacurilor. Au fost obținute unele succese cu melatonină sau inhibitori COX2 la acei pacienți, care nu au tolerat indometacina sau la care ea s-a dovedit a fi inefficientă (Rosen, 2003).

Cefaleea primară la tuse

Deși exercițiul fizic și tusea provoacă rar cefalee, ele pot agrava orice tip de durere de cap. Acest tip de cefalee este precipitat de tuse în afara oricăror leziuni intracraniene. Este, de obicei, unilaterală, survine la pacienții de peste 40 de ani.

Cefaleea la tuse (cough headache) este o cefalee severă tranzitorie apărută la tuse, strănut, ridicarea greutăților, aplecare, încordare la defecație (scaun) sau înclinare. A fost descrisă inițial de Tinel în 1932 ca „cefalee de efort” (la céphalée à l’effort). Mai târziu Symonds (1956) a raportat 27 de cazuri de cefalee la tuse, printre care doar 6 pacienți aveau o leziune intracraniană – tumoră cerebrală sau leziune a bazei craniului, așa ca impresia bazilară cauzată de maladia Paget. E de notat faptul că aceste leziuni au fost depistate prin intermediul investigațiilor imagistice care puteau fi efectuate acum 50 de ani în urmă (!). Dintre acești 21 de pacienți cefaleea a dispărut sau s-a ameliorat spontan la 15, 4 – au fost pierduți din vedere, iar 2 au decedat din cauza unei maladii cardiace. Symonds (1956) a dedus, că exista un sindrom de „cefalee-benignă la tuse”, atribuit, după părerea lui, procesului de întindere a structurilor algogene ale fosei posterioare (Symonds, 1956). Termenul „cefalee-benignă la tuse” a fost mult timp utilizat, inclusiv și în textul primei clasificări a tulburărilor cefalalgice a IHS (1988).

În numeroase publicații ulterioare, cefaleele primare la tuse au fost asimilate frecvent de cefaleele primare la efort. De exemplu, în clinica Mayo, Rooke a stabilit acest diagnostic la 93 de pacienți într-o perioadă de 14 ani (Rooke, 1968). El a propus termenul răspândit „cefalee exercițională benignă” pentru a desemna orice cefalee, care este precipitată de exercițiu fizic, are un debut acut și nu este asociată cu o maladie structurală a SNC, astfel combinând cefaleea de tuse cu cea exercițională propriu-zisă. Într-un studiu populațional (Rasmussen et al., 1991), cefaleea benignă de tuse și cefaleea exercițională benignă au avut o prevalență de 1% fiecare. IHS a separat „cefaleea primară la tuse” de „cefaleea primară exercițională” în ultima clasificare a tulburărilor cefalalgice, deoarece aceste entități au manifestări clinice, evaluare de diagnostic și tratamente diferite (Pascual et al., 1996; Sands et al., 1991).

Manifestările clinice

Descriere: Cefalee precipitată de tuse sau încordare în absența oricăror maladii intracraniene. Termeni utilizați anterior: cefalee benignă la tuse, cefalee la manevra Valsalva

Criteriile de diagnostic a cefaleei primară la tuse:

A. Cefaleea corespunde criteriilor B și C

B. Apare brusc, durează de la 1 secundă până la 30 de minute

C. Durerea apare numai în asociere cu tusea, încordarea și / sau cu manevra Valsalva

D. Nu este atribuită altor afecțiuni¹

¹ Este simptomatică în circa 40% din cazurile clinice și majoritatea pacienților prezintă malformația Arnold-Chiari tip I. Alte cazuri raportate au fost observate pe fundalul maladiilor carotidiene, vertebro-bazilare și anevrismelor cerebrale. Neuroimageria joacă un rol important în diagnosticul diferențial al formelor secundare de cele primare.

Deși, bineînțeles, există zone de suprapunere între aceste două tipuri de cefalee, totuși e necesar de a le deosebi din mai multe considerente, și nu în ultimul rând ținând cont de vârsta apariției lor foarte diferită. Cefaleea primară la tuse survine preferențial la bărbații de vârstă medie (după 40 de ani cu o vârstă medie de 65 de ani), se dezvoltă în câțiva ani și nu este atât de frecvent întâlnită în experiența clinică. Patternul clinic este prezentat, de regulă, de o cefalee severă, aproape invariabil bilaterală, care survine în timpul tusei, cu o durată de la câteva secunde până la câteva minute (Pascual et al., 1993). Durerea de cap este izolată, nu se asociază cu grețuri, vomismente, lăcrimare, congestie nazală, rinoree sau injectare conjunctivală (Boes et al., 2002). După cum a descris și Symonds (1956), ea poate fi, de asemenea, declanșată și de strănut, sforăit, râs, plâns, încordare pentru a efectua actul de defecație.

Cefaleele secundare legate de tuse

Clasificarea internațională a cefaleelor remarcă faptul că circa 40% din cefaleele legate de tuse sunt secundare, cauzele cele mai frecvente fiind malformația Chiari tip I cu sau fără siringomielielie asociată (Rooke, 1968), sau, în mod mai general, orice leziune care constituie un obstacol pentru fluxul lichidului cefalorahidian ori înlocuitoare de volum, în special în fosa posterioară, așa ca de exemplu meningioamele subtentoriale sau dolicoectazia trunchiului bazilar (Staikov, Mattle, 1994). Cauzele principale ale cefaleei secundare la tuse sunt prezentate în tabelul 19.

Tabelul 19. Cauzele cefaleei secundare la tuse

(după CITC-II-2004, Boes et al., 2002)

Malformația Arnold-Chiari tip I cu sau fără siringomieli

Platibazie sau impresie bazilară (Paget)

Tumori, în particular

tumori de fosă posterioară

meningiom

pinealoam

adenom hipofizar

Hematoame subdurale

Patologie arterială:

hemoragie subarahnoidiană

dolicoectazie a trunchiului bazilar

anevrisme cerebrale nerupte

disecții carotidiene

Sinuzite

În unele publicații au fost enunțate și cauze mult mai rare de cefalee secundară la tuse, ca un anevrism al arterei comunicante posterioare, care s-a manifestat clinic timp de 24 de ore printr-o cefalee recidivantă ce apărea în timpul eforturilor de tuse, înainte de a provoca o paralizie dureroasă a n. III (Smith, Messing, 1993). A fost prezentat, de asemenea, un caz de cefalee unilaterală la tuse în raport cu o stenoză de carotidă internă foarte probabil datorată unei disecții, care ulterior a evoluat spre ocluzie (Britton, Guilloff, 1988). Nu sunt rare situațiile, când cefaleea secundară la tuse apare în cadrul sinuzitelor (paranasale, sfenoidală etc.).

Este de notat faptul că în unele cazuri de cefalee la tuse secundară unei leziuni intracraniene era vorba frecvent de cefalalgii agravate de tuse, dar nu provocate de aceasta. Termenul de *cefalee legată de tuse* ar trebui rezervat doar pentru cazurile, unde tusea declanșează cefaleea și nu trebuie utilizat atunci când este vorba de o simplă agravare la tuse, ceea ce constituie un fenomen extrem de banal într-un număr mare de cefalee primare, de exemplu migrena. Luând în considerare faptul că prin intermediul cefaleelor legate cu tusea pot fi relevate o serie întreagă de patologii cerebrale, ar fi justificată practica sistematică a unor investigații suplimentare, în particular neuroimagingice, ca IRM cerebrală,

angio-IRM cerebrală, angiografia intraarterială în cazul unei hemoragii subarahnoidiene sau în prezența unor dubii referitoare la un anevrism cerebral nerupt.

Tratament. Luând în considerare durata scurtă a cefaleei, tratamentul poate fi doar preventiv, fiind țintit pe tratamentul afecțiunilor rinofaringeale și pulmonare responsabile de tuse și care sunt prezente aproximativ la 1/3 din pacienți cu cefalee primară la tuse. Printre medicamentele profilactice cea mai eficientă este indometacina (Pascual et al., 1996), în doze cuprinse între 25 și 150 mg (chiar până la 250 mg). A fost raportată și eficiența acetazolamidei (500 – 1500 mg/zi). De obicei, aceiași pacienți răspund și la indometacină, și la acetazolamidă (Vang et al., 2000). A fost descris efectul benefic al methysergidei în doza de 1-2 mg/zi la 2 pacienți (Bahra, Goadsby, 1998). Studii diverse au relatat că, în general, dihidroergotamina, betablocantele și antagoniștii de calciu s-au dovedit a fi puțin eficiente (Boes et al., 2002). S-a observat, că printre tratamentele nemedicamentoase puncția lombară (PL) facilitează starea unor pacienți. Raskin a descris 14 pacienți cu cefalee primară la tuse, dintre care 6 s-au ameliorat după PL fie imediat, fie în următoarele două zile după extragerea a 40 ml de lichid cefalorahidian (Raskin, 1995). Această procedură a fost fără succes la ceilalți 8 pacienți, dintre care 6 au răspuns perfect la indometacină.

Eficiența indometacinei, acetazolamidei și puncției lombare, toate trei diminuând volumul lichidului cefalorahidian, a sugerat ideea, că la baza cefaleei primare la tuse poate fi o hipervolemie bazală a lichidului cefalorahidian fără a dezvolta totuși o veritabilă hipertensiune intracraniană (Pascual et al., 1996). Se poate presupune, că majorarea presiunii intracraniene care survine în timpul eforturilor de tuse sau manevrei Valsalva ar putea fi mai importantă la acești subiecți și provoacă mai ușor apariția cefaleei.

Cefaleea primară exercițională

Prima descriere a acestui tip de cefalee datează acum câteva decenii (Rooke D., 1968). Unii autori o consideră cefalee rară, dar studiul epidemiologic efectuat de Sjaastad și Bakketeig (2002) în Norvegia pe un mare număr de pacienți a relevat o prevalență de 12,3% cu o ușoară preponderență feminină, rată femei/bărbați fiind 1,38.

Cefaleea exercițională secundară

Cefaleea exercițională, cefaleea la tuse, cefaleele legate de manevra Valsalva și de activitatea sexuală sunt foarte asemănătoare, fiind grupate frecvent sub termenul „cefalee la efort”. Toate aceste tipuri de cefalee necesită efectuarea sistematică a unui examen imagistic ca IRM, în special și angio-IRM, pentru a exclude orice afecțiune tumorală, vasculară, malformativă sau sinuzogenă, care ar putea sta la baza apariției lor. În ultimul timp se recomandă de a exclude și angiopatia cerebrală acută reversibilă, feocromocitomul, cât și hipotensiunea LCR (Iglesias, baron, 1994; Paulson et al., 1979). În unele cazuri este necesar de a efectua o angiografie cerebrală în căutarea unui anevrism sau a unei vasoconstricții segmentare difuze sugestive pentru angiopatia cerebrală acută reversibilă, care frecvent se manifestă prin cefalee „în lovitură de trăsnet” survenind după un efort fizic violent, o manevră Valsalva, un act sexual, sau chiar în timpul unui strigăt la o emoție puternică (Snyder, Maccllelland, 1978). În această patologie, cefaleele care survin ulterior celei inițiale „în lovitură de trăsnet” sunt, de obicei, spontane, deci nefiind provocate de efort fizic. În aceste cazuri este vorba, prin urmare, cel mai des despre o cefalee de efort inițială revelatorie pentru un sindrom de angiopatie cerebrală reversibilă, dar nu despre cefalee de efort recidivante. Cu totul altă situație se creează în cazul hipotensiunii LCR, care nu numai că este declanșată de un efort fizic, dar și se manifestă prin cefalee de efort recidivantă.

Cefaleea primară exercițională

Cefaleea exercițională primară mai este numită și cefalee exercițională benignă. Poate fi declanșată de orice efort fizic sau activitate sportivă (fugă, tenis, luptă, vâsline, natație, halterofilie), de unde și denumirea de „cefaleea înotătorilor” (Indo, Takahashi, 1990) sau „cefaleea halterofililor” (Paulson, 1983). Cefaleea este tipic pulsatilă, cu o durată între 5 minute și 48 de ore, apare în timpul sau îndată după efortul fizic. Ea este unilaterală în 50% din cazuri și poate fi însoțită de vomismente. Survine în majoritatea cazurilor la bărbatul tânăr, cu vârsta medie de 24 de ani, media vârstei fiind cuprinsă între 10 și 48 de ani. Acest tip de cefalee diferă, deci, de cefaleea primară la tuse printr-o vârstă mai tânără a persoanelor afectate, o durată mai lungă, o unilateralitate mai frecventă și un caracter mai pulsatil. Unii cercetători includ crizele de migrenă declanșate de efort în grupul cefaleelor exerciționale primare,

cu constatarea unei ușoare predominanțe feminine. Cefaleea exercițională primară se înregistrează mai frecvent pe timp cald și umed sau când activitatea sportivă are loc la altitudine, așa ca de exemplu Jocurile Olimpice de la Mexico (Dalessio, 1974).

Durata posibilă a cefaleei exerciționale primare poate fi foarte diversă (5 minute – 48 de ore), fapt care sugerează o eterogenitate eventuală, cu prezentarea a 2 forme:

- 1) forma scurtă – cefalee severă, bilaterală, care se aseamănă clinic cu cefaleea legată de tuse și
- 2) forma prelungită – cefalee preponderent unilaterală, cu durata de la 1 zi până la 2 zile, asociată uneori cu vomismente, care corespunde, de obicei, patternului clinic al crizelor de migrenă la efort.

Criteriile de diagnostic a cefaleei primare exerciționale:

- A. Cefalee pulsatilă care corespunde criteriilor B și C
- B. Durata de 5 minute până la 48 de ore
- C. Durerea are loc numai în timpul sau după eforturi fizice
- D. Nu este atribuită altor maladii¹

¹ La prima apariție a acestui tip de cefalee este obligatoriu de a exclude posibilitatea hemoragiei subarahnoidiene sau disecției arteriale.

Cefaleea primară de exercițiu apare în particular la temperaturi înalte sau la altitudini mari fiind raportate date privind prevenirea acestei dureri la pacienți prin ingestia de ergotamină tartrat. În majoritatea cazurilor indometacina s-a dovedit a fi eficace. Cefaleea descrisă la halterofili a fost considerată o varietate a *cefaleei exerciționale*. Datorită debutului brusc și a mecanismelor lor comune se presupune că sunt multe similitudini cu *cefaleea primară la tuse*.

Se presupunea, că atacurile sunt de obicei scurte, dar au fost descrise și variante de cefalee exercițională cu o durată prelungită (Diamond, 1982; Massey, 1982). Este un tip de cefalee prost diagnosticată și rău tratată. Rata consultațiilor este joasă, fiind subestimată cauza cefaleelor de tip exercițional.

De obicei, cefaleea exercițională este o cefalee de intensitate moderată, care survine în mod tipic în intervale de timp lungi. Doar 1/5 din pacienți menționează atacuri moderate-severe (Sjaastad, 2002). Durata episoadelor de CE se include în 5 min – 24 de ore. Debutează mai frecvent la vârsta de până la 30 de ani. Factorii provocatori cel mai frecvent menționați sunt multipli: competiții sportive de diferite tipuri, ski, nata-

ție, canotaj, fotbal, fugă, gimnastică cu efort fizic maximal, mers rapid, vânatoare, epuizare fizică, oboseală.

Tratament. Această distincție între 2 forme clinice ale cefaleei exerciționale primare are și importanță practică, cu repercusiuni asupra tratamentului. Astfel, indometacina (25-150 mg) s-a dovedit a fi eficientă ca tratament de fond al formelor scurte, iar derivații de ergot, în particular tartratul de ergotamină (1-2 mg per os), se administrează cu 30 minute înaintea exercițiului fizic sau în timpul cefaleei exerciționale în formele prelungite.

Principii de tratament al cefaleei exerciționale

- Efortul provocator trebuie redus până când diagnosticul este stabilit.
- Măsurile farmacologice sunt indicate în cazurile benigne.
- Atacurile de cefalee predictibile (care pot fi prevăzute) și cele ocazionale pot fi tratate cu medicamente administrate chiar înaintea efectuării exercițiului. Pentru atacurile, care survin frecvent și imprevizibil, se aplică terapia preventivă.

Specificul tratamentului cefaleei exerciționale

Farmacoterapia simptomatică (pentru condițiile benigne) poate fi administrată cu 1-2 ore înaintea evenimentului exercițional anticipator. Medicamentele utilizate în aceste cazuri includ:

- Indometacină (25-50 mg)
- Tratament animigrenos specific (dihidroergotamină, sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan, rizatriptan etc.), dacă cefaleea are particularități clinice de tip migrenos
- Isometheptene mucate (Midrin etc.)
- Propranolol (20-40 mg)
- Analgezice

Farmacoterapia preventivă:

- Indometacină
- Agenți blocatori β -adrenergici
- Metisergid / metilergonovin
- Alte medicamente preventive antimigrenoase
- Verapamil
- Antidepresive (tricyclice sau inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei), dacă cefaleea are particularități clinice de tip tensional
- Valproat de sodiu

Puncția lombară. Puncția lombară, probabil prin modificarea presiunii și dinamicii LCR poate fi eficientă în stoparea patternului cefalalgic exercițional recurent (Raskin, 1996).

Cefaleea exercițională simptomatică în ischemia miocardică

Această varietate rară de cefalee exercițională simptomatică în ischemia miocardică, numită încă „cefalee cardiacă” merită a fi cunoscută din motivul consecințelor terapeutice urgente pe care le implică (vezi capitolul *Cefaleea atribuită hipertensiunii arteriale, hipoxiei, hipercapniei și altor tulburări homeostatice*). Acest tip de cefalee a fost descris în special la bărbații după 50 de ani, posedând un profil evolutiv al unei veritabile claudicații intermitente. Ea apare, de obicei, când subiectul merge repede, urcă un deal sau face un efort considerabil, ridică niște greutate. După un timp anumit apare rapid o cefalee uni- sau bilaterală, care devine atât de severă, încât pacientul trebuie să se oprească din mers. În repaus, cefaleea dispare într-un minut, pentru a reapărea în același mod, dacă subiectul continuă să meargă sau să efectueze efortul. Durerea de cap poate fi izolată sau se poate asocia cu senzații de constricții retrosternale. Ultimele rămân pe planul doi în așa mod, încât unii pacienți nici nu le menționează. Majoritatea pacienților cu astfel de cefalee au efectuat testul cu efort, în cursul căruia sunt reproduse cefaleele, cu apariția simultană a semnelor de ischemie cardiacă pe electrocardiogramă. În toate cazurile raportate în literatura de specialitate au fost depistate stenoze coronariene, iar cefaleea pacienților s-a ameliorat în cursul unui tratament specific sau chiar a dispărut după un tratament cardiocirurgical (angioplastie etc.) (Grace et al, 1997; Lance, Lambros, 1998).

Cefaleea primară asociată cu activitatea sexuală

Acest cadru nosologic este mai confuz, comparativ cu cele două precedente, din două motive: în primul rând, din cauza numeroaselor eponime sub care cefaleele date sunt descrise: cefalee sexuală benignă, cefalee coitală, cefalee de masturbare, cefalee sexuală, cefalee orgasmică etc. și, în al doilea rând, prin marea varietate a cefaleelor care pot surveni în aceste circumstanțe, bunăoară de la simpla cefalee tensională cu încordarea mușchilor cefei până la cefaleea severă revelatorie a unei rupturi de anevrism. De asemenea, s-au observat numeroase suprapuneri cu alte cefalee primare, așa ca cefaleele de efort sau cefaleea „în lovitură de trăs-

net”, cât și cu unele cefalee secundare, de exemplu angiopatia cerebrală acută reversibilă sau hipotensiunea LCR. Cu toate că majoritatea cefaleelor legate cu activitatea sexuală sunt, de obicei, benigne, este, totuși, indispensabil, cel puțin la debut, de a efectua investigații suplimentare pentru a elimina o eventuală cauză gravă și de a calma astfel pacientul.

Cefaleea secundară declanșată de activitatea sexuală

Activitatea sexuală este una dintre circumstanțele clasice în care poate surveni o hemoragie subarahnoidiană, observată în 12% din cazuri (Edlow, Caplan, 2000) și, mult mai rar, o hemoragie cerebrală sau un infarct cerebral. Majorarea severă a TA, care se înregistrează în momentul orgasmului cu 40-100 mm col. Hg pentru TA sistolică și cu 20-50 mm col. Hg pentru cea diastolică, este factorul declanșator imediat al acestor accidente vasculare, ale căror cauze sunt, de obicei, un anevrism arterial pentru o hemoragie subarahnoidiană și arteriolopatia hipertensivului în hemoragiile cerebrale. Cefaleea caracteristică acestor afecțiuni este, ca regulă, „în lovitură de trăsnet”, necesitând în mod obligator realizarea unei tomografii computerizate cerebrale și, dacă acest examen imagistic este normal, a unei puncții lombare. Mult mai rar, o cefalee sexuală „în lovitură de trăsnet” ar putea fi revelatorie pentru un anevrism cerebral nerupt, o disecție de arteră carotidă, vertebrală sau intracraniană și, în special, pentru o vasoconstricție cerebrală segmentară difuză, care a fost raportată în numeroase cazuri de cefalee sexuală (Silbert et al., 1989) fără a fi posibil de a cunoaște ce este primordial: cefaleea sexuală severă provocând o vasoconstricție secundară în consecința unui puseu hipertensiv sau angiopatia cerebrală acută reversibilă manifestându-se printr-o cefalee sexuală.

Activitatea sexuală, ca și alte activități fizice, poate fi, de asemenea, un factor declanșator al unei hipotensiuni a lichidului cefalorahidian (CITC-1, 1988), conducând la faptul că în prima clasificare a tulburărilor cefalalgice (1988) a fost introdusă o varietate a cefaleei sexuale numită „posturală”. Noua clasificare a tulburărilor cefalalgice (2004) a considerat, pe bună dreptate, că nu există așa o formă a cefaleei primare sexuale, ci este vorba despre o hipotensiune a lichidului cefalorahidian declanșată în cursul activității sexuale, care provoacă apariția unei cefalee posturale cu caracteristici bine definite (CITC-2, 2004).

Cefaleea primară legată de activitatea sexuală

Cefaleele primare legate de activitatea sexuală erau numite anterior cefalee sexuale benigne cefalalgie coitală, cefalee sexuala vasculară benignă, cefalee sexuală. Lance a publicat în 1976 rezultatele studiului unui mare număr de pacienți cu cefalee primară legată de activitatea sexuală, deosebind în interiorul lor 2 variante: „surdă” și „explozivă” (Lance, 1976), termeni utilizați ulterior în prima clasificare a cefaleelor și înlocuiți mai apoi cu termenii „preorgasmică” și „orgasmică” în cea de-a doua clasificare din 2004.

Criteriile de diagnostic a cefaleei preorgasmice:

Descriere: Cefaleea este precipitată de activitatea sexuală, cu debut bilateral, caracter surd și pe măsura creșterii excitației sexuale devine brusc intensă la orgasm, în absența oricăror maladii intracraniene.

- A. Durere surdă în cap și gât și asociată cu senzația de încordare a gâtului și / sau contracția mușchilor maxilari și care corespunde criteriului B
- B. Apare în timpul activității sexuale și crește cu excitarea sexuală
- C. Nu este atribuită altor maladii

Criteriile de diagnostic a cefaleei orgasmice:

- A. Cefalee bruscă, severă („explozivă”), ce corespunde criteriului B
- B. Apare în timpul orgasmului
- C. Nu este atribuită altor maladii¹

¹ La un debut acut al acestei cefalee trebuie obligatoriu excluse stările de hemoragie subarahnoidiană sau de disecție arterială.

O asociere dintre 4.4. *Cefaleea primară asociată cu activitatea sexuală*, 4.3. *Cefaleea primară exercițională* a fost raportată în circa 50% din cazuri. În clasificarea anterioară s-au inclus 2 subtipuri (tipul surd și tipul exploziv). În ultimii ani nu s-au efectuat investigații specifice privind separarea acestor două entități. În majoritatea lucrărilor au fost raportate doar cazurile de cefalee explozivă („tipul vascular”). Tipul surd ar putea fi considerat ca varietate a cefaleei de tip tensional, dar nu există dovezi ce susțin această ipoteză. Nu există date privind durata cefaleei primare asociate cu activitatea sexuală, dar durerile se consideră că durează de la 1 minut până la 3 ore.

Johns a publicat în 1986 (Johns, 1986) un caz excepțional de survenire a unei cefalee sexuale familiale la 4 surori, ceea ce i-a părut un argument pentru a considera cefaleele sexuale benigne ca variante de

migrenă. Cu această ocazie, cercetătorul a trecut în revistă cele 86 de cazuri publicate. Mai recent, Frese și col. (2003) au raportat alte 51 de cazuri, care au confirmat, în esență, datele anterioare.

Cefaleele sexuale primare constituie un tip de cefalee destul de frecvent, dar adesea nemărturisit de pacienți. Ele survin, de obicei, de 4 ori mai frecvent la bărbați decât la femei, cu vârsta medie de 40 de ani, și 2 vârfuri ale frecvenței, între 20-24 de ani și 35-44 de ani. După Lance, au fost individualizate două variante ale cefaleei primare legate cu activitatea sexuală: prima, preorgasmică, asemănătoare cu cefaleea de tip tensional cu o durere mai frecvent bilaterală (67% cazuri), difuză sau occipitală (76% cazuri), surdă, care crește în intensitate odată cu excitația sexuală și durează, de obicei, de la câteva ore până la câteva zile. Cea de-a doua variantă, fiind mai frecventă și reprezentând 80-85% din cazuri, este pulsatilă, foarte severă, cu sediul frontal sau occipital și apare anume înaintea orgasmului sau în același timp cu el, cu durata de câteva minute până la câteva ore. Ea este considerată o cefalee vasculară, legată direct cu creșterea tensională, care se produce în momentul orgasmului (Lance, Goadsby, 2000).

Unii cercetători consideră, că distincția dintre aceste 2 variante este doar schematică. Într-adevăr, Frese (2003) n-a găsit diferențe statistice semnificative privind caracteristicile demografice ale pacienților, frecvența survenirii altor cefalee primare asociate (migrena: 25%, cefaleea exercițională: 29%, cefaleea de tip tensional: 45%), durata cefaleei, cu o durată medie de 30min și cu extreme de la 1 min. până la 48 ore. De altfel, ambele variante au o evoluție foarte „capricioasă”, fără periodicitate și regularitate, frecvent spontan favorabilă; ele nu sunt asociate de alte simptome, așa ca: grețuri, vome, tulburări de conștiență sau semne neurologice focale, a căror prezență conduce imediat la necesitatea efectuării explorărilor complementare. Unica diferență, remarcată de Frese (2003), este probabilitatea mai mare de a face să dispară cefaleea odată cu încetarea activității sexuale în prima variantă în comparație cu a doua. Ținând cont de similitudinile dintre aceste 2 variante de cefalee sexuală, Frese presupune că ele sunt manifestări diferite ale uneia și aceleași afecțiuni, dar această opinie nu este întotdeauna susținută și de alți cercetători.

Tratament. În cazul unui diagnostic de cefalee sexuală primară deja stabilită, este important de a calma pacientul, insistând asupra prognozei

favorabile a afecțiunii și frecvenței mari de dispariție spontane a acesteia. Dacă pacientul are, în special, o cefalee preorgasmică, întreruperea actului sexual permite adesea regresivitatea sau stoparea cefaleei. Luând în considerare faptul că traumatismul psihologic provocat de cefaleele sexuale, indiferent de tipul lor, poate cauza tulburări sexuale, adesea este necesar de a indica un tratament. Terapia medicamentoasă este mai des propusă în Europa, pe când în SUA – *relaxarea și biofeedback-ul*. Cele mai eficiente sunt considerate beta-blocantele, de exemplu, propranololul 40-200 mg/zi, care pare să acționeze diminuând, în special, puseul hipertensiv, decât performanțele sexuale. Eficiența antagonistului de calciu diltiazem (60 mg de 3 ori/zi) a fost, de asemenea, raportată. Aceste tratamente preventive sunt administrate atunci, când cefaleele sunt frecvente și regulate. În cazul, când cefaleea este rară, se propune da a lua tartrat de ergotamină (1-2 mg) sau indometacină (25-50 mg) cu 30 min. înaintea activității sexuale (CITC-2, 2004).

Cefaleea hipnică

Cefaleea hipnică este o formă rar întâlnită, distinct nocturnă, de cefalee primară, ce afectează adulții în vârsta de peste 60 de ani. A fost descrisă pentru prima dată de Raskin în 1988 (Relja et al., 2002). De atunci, mai mult de 90 de cazuri au fost relatate în literatura de specialitate (Barbanti et al., 2000; Dodick, 2000; Evers et al., 2003; Goasby, Lipton, 1997; Gould, Silberstein, 1997; Quiciroz, Coral, 1997). În centrele mari de cefalee, cefaleea hipnică a fost diagnosticată la 0,07% din pacienți cu cefalee evaluați în cursul unui an (Dodick et al., 1998). Suferă de cefalee hipnică ambele sexe, dar, totuși, conform cercetărilor ample de cefalee hipnică, efectuate de D. Dodick, 84% din pacienți erau femei. Majoritatea autorilor descriu apariția cefaleei în relație cu faza REM (*rapid eye movements*) a somnului (Capuano et al., 2005).

Manifestările clinice. Atacurile sunt, de obicei, bilaterale, dar au fost raportate și cazuri de cefalee unilaterală (Gould, 1997). Durerea este pulsatilă și survine la 2-4 ore de la debutul somnului nocturn, deși sunt cunoscute și cazuri de atacuri de cefalee apărute după un somn din timpul zilei (Dodick, 1998). De obicei, se perindă un atac scurt de cefalee, ce durează de la 15 minute până la 3 ore. În linii generale, nu se remarcă semne vegetative asociate, dar nauseea poate fi uneori prezentă. Cefaleea hipnică este considerată o afecțiune benignă (Gould, 1997; Mosck, 1997;

Newman, 1991; Raskin, 1997). Nu a fost încă stabilită vreo relație specifică între cefaleea hipnică și cefaleea cluster, chiar dacă sensibilitatea la litiu, periodicitatea atacurilor, relația lor nocturnă sugerează unele afinități, toate acestea fiind specifice și cefaleei cluster.

Raskin (1997) admite posibilitatea tulburării în cefaleea hipnică a „ceasului biologic”, care este situat în nucleii suprachiasmatici ai creierului. Disfuncția acestui pacemaker biologic, care generează ritmul circadian, corelează cu alte afecțiuni fazice, așa ca tulburarea bipolară, cefaleea cluster etc. Există conexiuni neuronale strânse între nucleii suprachiasmatici și sistemele modulatorie ale durerii ale mezencefalului (substanța cenușie periaeductală și nucleii raphe dorsalis), toate fiind modulate serotoninergetic.

Disfuncția melatoninei a fost, de asemenea, postulată ca mecanism patogenetic în cefaleea hipnică. Melatonina este produsul principal al glandei pineale și markerul ritmului circadian. Ea modulează mai multe funcții neurobiologice, așa ca tonusul vascular cerebral, neurotransmisia serotoninergetică și inhibiția sintezei prostaglandinei E2 (Ivanez, 1998). Cu vârsta are loc diminuarea activității axei hipotalamo-pineale cu scăderea ulterioară a secreției nocturne a melatoninei. Litiul cauzează indirect o creștere a secreției nocturne a melatoninei prin sporirea producției de serotonină și a absorbției triptofanului, ambii fiind precursori ai melatoninei (Leone et al., 1995; Lewis, 1990). În plus, terapia cu melatonină a suprimat atacurile cefalalgice la unii pacienți cu cefalee hipnică (Evers, Goasby, 2003).

Faptul că cefaleea hipnică survine exclusiv în timpul somnului, frecvent în timpul unui vis, a suscitât interesul cercetătorilor, care se ocupă cu patologia somnului, ei postulând ipoteza că cefaleea hipnică este o tulburare a somnului REM. Somnul REM, după cum se știe, este asociat cu descreșterea nivelului de serotonină, creșterea fluxului sanguin cerebral și reducerea importanță a activității neuronilor din raphe dorsalis și locus ceruleus (Skobieranda et al., 1997), toate împreună constituind un cadru ideal pentru survenirea cefaleei. La majoritatea pacienților cu cefalee hipnică, care au fost supuși unei investigații polisomnografice, atacurile apăreau în stadiul REM al somnului (Pinessi et al., 2003), deși au fost raportate și cazuri de cefalee hipnică non-REM (Mani et al., 2004).

Luând în considerare răspunsul medicamentos și cercetările polisomnografice diferite, probabil mai multe mecanisme patofiziologice sunt res-

ponsabile pentru cefaleea hipnică. Cercetările ulterioare cu utilizarea neuroimageriei funcționale și polisomnografiei vor putea aduce contribuții la elucidarea acestor mecanisme de producere ale cefaleei hipnice.

Criteriile de diagnostic ale cefaleei hipnice sunt:

- A. Cefalee surdă care corespunde criteriilor B-D
- B. Apare numai în timpul somnului și trezește pacientul din somn
- C. Cefaleea are cel puțin 2 din următoarele caracteristici:
 - 1. apare > 15 ori / luna
 - 2. durează ≥ 15 minute după deșteptare
 - 3. apare după vârsta de 50 de ani
- D. Nu are simptome autonome și nu mai mult de una: greață, fotofobie, fonofobie
- E. Nu este atribuită altor maladii¹

¹Afecțiunile intracraniene trebuie excluse. Deosebirea de cefalalgii-
le trigeminal vegetative este necesară pentru managementul efectiv.

Durerea este de obicei de intensitate ușoară sau medie, durerea severă fiind observată la 20% din pacienți. Este preponderent bilaterală în 2/3 din cazuri. Atacul durează 15-180 minute, iar durerea peste 180 de minute a fost descrisă în câteva cazuri. Cofeina sau litiul au fost raportate ca fiind eficiente în unele cazuri.

Tratament. Cefaleea hipnică este sensibilă la carbonat de litiu (300-600 mg administrate seara, înainte de somn) și la cafeină. Carbonatul de litiu a fost primul și rămâne deocamdată cel mai frecvent tratament indicat în cefaleea hipnică. Efectul favorabil al litiului se datorează, probabil, faptului că el intensifică neurotransmisia serotoninergică. Este necesar de a monitoriza concentrațiile serice ale litiului cu scopul evitării toxicității. Efectele adverse includ: tremor, diaree, sete, poliurie.

Dodick și col., (1988) au remarcat, că 1-2 ceșcuțe de cafea sau 60 mg de cafeină luate oral, înainte de somn, au avut un efect pozitiv în cefaleea hipnică. Silberstein și colab. (2002) constată, că aproximativ 1/3 din pacienții cu cefalee hipnică răspund pozitiv la cafeina administrată înainte de somn. În cazurile când pacienții nu tolerează litiul, se recomandă strategii de alternativă: verapamil (160 mg), metisergid, amitriptilină, administrate înainte de culcare (Evers et al., 2003). A fost remarcată și eficiența indometacinei (Ivanez, 1998), precum și a flunarizinei. Strategiile de alternativă sunt importante, deoarece carbonatul de litiu poate avea efecte adverse semnificative, mai ales în grupul de vârstă afectat de cefalee hipnică.

Cefaleea primară „în lovitură de trăsnet”

Până la utilizarea termenului de cefalee „în lovitură de trăsnet” (CLT) (*thunderclap headache*), acest tip de cefalee era numit cefalee vasculară benignă, vazospasm migrenos, crasch migraine (Serdaru et al., 1984; Solomon et al., 1990). Deși o parte dintre pacienții cu cefalee primară „în lovitură de trăsnet” au antecedente de migrenă, manifestările clinice ale acestei forme menționate mai sus se deosebesc radical de profilul migrenos.

Cefaleea „în lovitură de trăsnet” propusă ca entitate clinică de Day și Raskin (1986) se caracterizează prin apariția pe neașteptate a cefaleei cu agravare în câteva secunde. Criteriile de diagnostic au fost propuse de Slivka și Philbrook (1995) și extinse de Dodick et al (1999) repartizând cefaleea „în lovitură de trăsnet” în 3 subtipuri: 1) CLT fără semne și simptome neurologice; 2) CLT cu semne și simptome neurologice; 3) CLT în cadrul tulburărilor intracraniene, așa ca HSA, tromboza sinusurilor venoase, apoplexia pituitară etc. În lucrarea lui Chen et al. (2006) s-au analizat publicațiile a 16 cazuri și un caz propriu, menționând că vazospasmul în cadrul CLT primare însoțește, de regulă, o encefalopatie posterioară reversibilă sau ireversibilă. Unsprezece pacienți (65%) au dezvoltat infarcte ischemice localizate în zonele de vascularizare de frontieră.

Apariția bruscă, cu o creștere rapidă a intensității în 20-30 sec și cu durata de câteva ore este patternul tipic al CLT. Ca simptome asociate poate fi greața, starea confuzională, slăbiciunea generală. Localizarea, de regulă, este difuză, însă adesea este mai pronunțată în zona occipitală. Paroxismele menționate pot recidiva în 1-2 săptămâni, fiind uneori declanșate de un efort fizic minim sau în cadrul altor activități, așa ca activitatea sexuală, hiperventilația, băile fierbinți etc. (Dodick, 2002; Hoff et al., 2004; Yi-Chu Liao et al., 2003).

Cefaleea „în lovitură de trăsnet” este considerată ca o entitate autonomă, deoarece ea nu a fost atribuită deocamdată nici unor cauze organice certe, dar nici grupului de cefalee primare. Noua clasificare (2004) a atribuit, totuși, cefaleea „în lovitură de trăsnet” cefaleelor primare, dar acest diagnostic necesită o responsabilitate majoră și doar posibilitățile tehnice foarte performante îl justifică în cazul când o cauză convingătoare nu a fost decelată.

Noua clasificare (2004) a propus criterii certe pentru CLT.

Criteriile de diagnostic ale cefaleei primare „în lovitură de trăsnet”:

Descriere: Cefalee de intensitate mare cu debut brusc, ce mimează cefaleea care se observă în rupturile de anevrism cerebral.

A. Durerea de cap este severă și corespunde criteriilor B și C

B. Două din următoarele caracteristici :

1. debut brusc care atinge intensitate maximă în <1 minut

2. durerea de cap durează de la 1 oră până la 10 zile

C. Nu apare regulat timp de săptămâni sau luni¹

B. Nu este atribuită altor maladii²

¹ Cefaleea poate recidiva în prima săptămână de la debut.

² LCR normal și neuroimagingistica normală sunt necesare.

Dovezile că cefaleea brutală, tip în „lovitură de trăsnet” există ca o maladie primară, sunt insuficiente: căutarea cauzei trebuie să fie obligatorie și exhaustivă. Cefaleea „în lovitură de trăsnet” este frecvent asociată cu maladiile vasculare intracraniene severe, în particular cu hemoragia subarahnoidiană; este obligatoriu să se excludă aceasta și alte patologii ca: hemoragia intracerebrală, tromboza vasculară venoasă, malformațiile vasculare nerupte (majoritatea dintre acestea aneurisme), disecția arterială (intra- și extracraniană), aneurisma SNC, angiopatia benignă reversibilă a SNC, apoplexia pituitară. Alte cauze organice ale cefaleei „în lovitură de trăsnet” includ: prezența unui chist coloidal al ventriculului trei, hipotensiunea LCR, sinuzita acută (în particular, în barotraumatism). Cefaleea primară în lovitură de trăsnet trebuie să fie considerată numai când alte cauze organice au fost excluse.

Diagnosticul de cefalee primară „în lovitură de trăsnet” va fi constituit în cazul excluderii cu certitudine (prin neuroimagerie cu și fără contrast, puncție lombară, angiografie și a.) a cauzelor enumerate mai jos.

Centrul *Cephalees Urgence* din Paris (spitalul Lariboisiere) are, probabil, cea mai mare experiență mondială în investigațiile și analiza acestei forme de cefalee. În tabelul ce urmează sunt prezentate cauzele cefaleei „în lovitură de trăsnet” secundare cel mai frecvent întâlnite printre pacienții cu cefaleea respectivă.

Tabela 20. Cauzele cefalei „în lovitură de trăsnet” secundare
(Boussier M-G, 2005)

Hemoragia subarahnoidiană
Alte cauze vasculare
hemoragii cerebrale și cerebeloase
anevrisme nerupte
disecții arteriale
angeite cerebrale
arterita temporală (maladia Horton)
angiopatia cerebrală acută reversibilă
encefalopatia hipertensivă și leucoencefalopatia posterioară reversibilă
trombozele venoase cerebrale
necroza pituitară
Tumorile
tumoare hipofizară
hemangioblastome cerebeloase
chist coloid al ventriculului III
Hipotensiunea spontană a lichidului cefalorahidian
Meningite
Sinuzite acute, tulburări de aerație a sinusului
Glaucom acut

Prognostic. Cinci studii prospective a 296 de pacienți cu cefalee „în lovitură de trăsnet” supravegheați de la 1 până la 3,5 ani au demonstrat un prognostic favorabil la circa 1/3 din pacienții cu cefalee „în lovitură de trăsnet” la care ulterior s-a demonstrat apariția cefaleelor migrenoase (Harling et al., 1989; Landtblom et al., 1996; Linn et al., 1999; Marcus, 1991; Wijdioks et al., 1988).

Tratament. Analgezicele sunt preparatele utilizate mai frecvent. Se vor evita triptanii și ergotamina, deoarece fenomenul de vasospasm cerebral poate fi adesea prezent la pacienții cu cefalee „în lovitură de trăsnet”. Pacienții vor evita efortul fizic susținut și vor fi supravegheați ulterior de neurolog.

Hemicrania continuă

Hemicrania continuă (HC) este o cefalee trigeminal vegetativă, dar inclusă în grupul 4 de cefalee primare. Hemicrania continuă este considerată o entitate clinică relativ rară, dar studiile recente denotă că în multe cazuri această tulburare cefalalgică primară rămâne nediagnosticată (Spitz et al., 2004). Peres și colab. (2003) au prezentat 34 de cazuri noi de HC, subliniind că HC poate fi mult mai frecventă decât se apreciază.

Hemicrania continuă este prevalentă la femei (2:1) și, de obicei, apare în cursul vieții reproductive. Au fost publicate câteva cazuri de hemicranie continuă survenită în perioada post-partum (Spitz et al., 2004).

Hemicrania continuă se manifestă prin cefalee unilaterală ce permanent persistă de dimineață până seara, fiind de o intensitate moderată, dar cu variații de expresie, fără a dispărea complet. Specific pentru HC ar fi și răspunsul absolut la indometacină. Cefaleea unilaterală continuă asociază frecvent exacerbări de durere, cu tulburări vegetative captoza, mioza, lacrimația și transpirația (Goadsby et al., 1997) și/sau nausee, fonofobie, fotofobie.

Exacerbările durerii sunt evidențiate frecvent (la 74% din pacienți). La unii dintre ei survin exacerbări nocturne, fapt care induce erori de diagnostic, deoarece aceste cazuri de HC se pot confunda cu cefaleea cluster sau cu cea hipnică. În medie, 30% din cazurile menționate de HC fac exacerbări nocturne ale cefaleei, care, de obicei, durează 1-2 ore (Antonaci et al., 1992; Sjaastad et al., 1993; Weeler S, 2000).

Localizarea cefaleei poate să alterneze, fiind asociată cu împunsături și "zdruncinături" (cefaleea primară idiopatică sub formă de împunsături sau "junghiuri"). HC nu este provocată de mișcările gâtului, dar zone cervicale sensibile pot fi prezente. La unii pacienți se observă, de asemenea, fonofobie, fotofobie și grețuri (Pareja et al., 2001).

HC există în 2 forme: *continuă* și *remitentă*. În forma continuă, ce trebuie distinsă de migrena cronică, cefaleele survin zilnic, uneori timp de mai mulți ani. Mulți din acești pacienți fac abuz de medicamente. În forma remitentă perioadele de cefalee zilnică alternează cu perioade de acalmie (libere de cefalee).

Criteriile de diagnostic ale hemicraniei continuă:

A. Cefaleea este prezentă >3 luni și corespunde criteriilor B-D

B. Toate din următoarele caracteristici:

1. Cefalee unilaterală fără deplasare pe cealaltă parte
2. Zilnică, continuă și fără perioade de remisiune

3. Cefalee de intensitate moderată, dar cu agravări când devine severă
- C. Cel puțin una din trăsăturile vegetative, care apar în asociere cu exacerbarea durerii pe partea afectată:
1. Injectare conjunctivală și / sau lacrimație
 2. Congestie nazală și / sau rinoree
 3. Ptoză și / sau mioză
- D. Răspuns complet la doze terapeutice de indometacină
- E. Nu este atribuită altor maladii¹

¹Anamneza, examenul fizic și neurologic nu sugerează nici una din maladiile specificate în grupurile 5-12 sau anamneza și / ori examenul fizic și / sau neurologic sugerează această patologie, dar ea este exclusă prin investigații adecvate ori această patologie este prezentă, dar primul atac nu se dezvoltă în relație temporală strânsă cu ea.

Hemicrania continuă evoluează, de regulă, fără remisiuni, cazurile cu remisiuni fiind de excepție. Rămâne să se determine și dacă acest tip de cefalee poate fi în continuare subdivizat în funcție de durata anamnezei și de persistență.

Tratament. Majoritatea pacienților cu hemicranie continuă răspund eficient la indometacină. Dozele eficiente raportate se includ în 25-300 mg/zi. Ele vor fi administrate concomitent cu gastroprotectori, dat fiind faptul că tratamentul HC este, de obicei, de durată. Stoparea tratamentului conduce la reapariția cefaleei.

În publicațiile de specialitate s-au relatat și unele cazuri insensibile la indometacină, care, însă, corespundeau criteriilor IHS pentru HC (Pareja et al., 2001). În asemenea cazuri au fost administrate alte medicamente din grupul antiinflamatoarelor non-steroidiene așa ca: ibuprofen, nimesulid, dexketoprofen, piroxicam, naproxen, aspirin, inhibitorul COX-2 rofecoxib, paracetamol cu cafeină. Însă este necesar de a menționa faptul că, conform criteriilor de diagnostic ale ultimei clasificări a tulburărilor cefalalgice (2004), diagnosticul de HC este acceptat doar la pacienții care răspund absolut la indometacină.

Cefaleea cotidiană de novo persistentă

Cefaleea cotidiană de novo persistentă este o formă de cefalee cotidiană chiar din debutul ei (majoritatea debutează în 3 zile) și intermitentă, tipic fără episoade de cefalee anterioară. Pot fi două forme: 1) forma cu evoluție de autolimitare, care se rezolvă fără terapie în câteva luni și 2)

forma refractară, rezistentă la tratamentul activ. Durerea este tipic de presiune, de încordare, de intensitate medie sau ușoară, cu localizare bilaterală. Se asociază cu fotofobie, fonofobie sau greață ușoară.

Este o formă întâlnită în experiența clinică, dar puțin studiată; a fost descrisă pentru prima dată în 1986 (Vanast, 1986). Diagnosticul nu prezintă mari dificultăți, deoarece marea majoritate a pacienților evocă cu precizie ziua sau data debutului cefaleei.

Epidemiologie. Prevalența cefaleei cotidiene de novo persistente în studii populaționale este de circa 4-5% (Silberstein, Lipton, 2001). Bigal et al. (2002) au constatat cefaleea cotidiană de novo persistentă în circa 11% din cei 638 de pacienți cu cefalee cronică cotidiană cercetați în centrul specializat de cefalee.

Fiziopatologie. Deoarece mulți pacienți au avut în antecedente infecții virale de tipul gripei, s-a presupus cauza infecțioasă a cefaleei: virusul Epstein-Barr, mononucleoza infecțioasă, salmonela, adenovirusurile, toxoplasmoza, herpes zoster, escherichia coli (Rozen, Jenssen, 2006). Se presupune, că virusul poate activa sau atinge sistemul trigeminal, condiționând cefalee cotidiană, și etiologia infecțioasă este suspectată în 40-60% din cazuri.

Manifestări clinice. Publicațiile recente menționează o predominanță feminină și debutul la o vârstă precoce, 72% din pacienți relatează o durere cefalică permanentă în diferite regiuni ale capului, uneori asociată cu simptome migrenoase: greață (55%), vome (12%), fotofobie (34%), fonofobie (36%) (Vanast, 1986). Cefaleea cotidiană de novo persistentă va fi diagnosticată ca cefalee primară doar după excluderea cauzelor eventuale de cefalee cotidiană de novo persistentă secundară. Două cauze majore, care pot mima cefaleea cotidiană de novo persistentă, necesită a fi excluse în primul rând: scurgerea spontană a lichidului cefalorahidian și tromboza sinusurilor venoase (Mack, 2003, Mokri, 2004).

Mai jos (tabelul 21) sunt prezentate cauzele secundare ale cefaleei cotidiene de novo persistente (după Rozen și Jensen, 2006)

Tabelul 21. Cauzele secundare ale cefaleei cotidiene de novo persistente

Tromboza venoasă cerebrală
Presiunea joasă a LCR
Ensiunea înaltă a LCR

Disecția arterială carotidiană sau vertebrală
Arterită cu celule gigantice
Meningitele
Sinuzita sfenoidală
Sindromul de față cervicală (cervical facet syndrome)
Cefaleea de contact intranasal (contact point headache)
Cefaleea posttraumatică

Criteriile de diagnostic a cefaleei cotidiene de novo persistentă:

- A. Cefalee cu durată > 3 luni și care corespunde criteriilor B-D
- B. Cefaleea este zilnică și continuă de la debut sau în < 3 zile de la debut¹
- C. Cefaleea are cel puțin două din următoarele caracteristici:
 - 1. localizare bilaterală
 - 2. caracter de presiune / încordare (nepulsatilă)
 - 3. intensitate ușoară sau medie
 - 4. nu este agravată de activitatea fizică de rutină, ca mersul sau urcarea scării
- D. Două din următoarele:
 - 1. numai mult decât unul din următoarele: fotofobie, fonofobie sau greață ușoară
 - 2. nici greață moderată sau severă, nici vomă
- E. Nu este atribuită altor maladii²

¹ Cefaleea poate fi continuă de la momentul debutului sau foarte repede devine continuă. Astfel de debut brusc și evoluția rapidă trebuie să fie clar amintite și descrise cu siguranță de către pacient. În caz contrar se codifică 2.3. *Cefalee de tip tensional cronică*.

² Anamneza și examenul fizic și neurologic nu sugerează nici una din maladiile specificate în grupurile 5-12 (inclusiv 8.2 *Cefaleea de abuz medicamentos* și subformele sale) sau anamneza și / ori examenul fizic și / sau neurologic sugerează această patologie, dar ea este exclusă prin investigații adecvate sau este prezentă dar primul atac nu se dezvoltă în relație temporală strânsă cu patologia respectivă.

Tratament. Mai frecvent este utilizat tratamentul cu aceleași medicamente, care sunt administrate în terapia migrenei, în asocieră cu relaxanți musculari, cu toate că uneori pacienții sunt refractari la tratamentele menționate. Publicațiile recente menționează eficiența gabapentinei și topiramatului (Rozen, 2002).

Partea a doua
CEFALEELE SECUNDARE

Capitol VII. CEFALEELE ÎN REZULTATUL TRAUMATISMULUI CRANIAN ȘI/SAU CERVICAL

Cefaleea posttraumatică acută

Cefaleea posttraumatică acută atribuită traumatismului cranian moderat sau sever al capului

Cefaleea posttraumatică acută atribuită traumatismului cranian minor

Cefaleea posttraumatică cronică

Cefaleea posttraumatică cronică atribuită traumatismului cranian moderat sau sever

Cefaleea posttraumatică cronică atribuită traumatismului cranian minor

Cefaleea acută atribuită traumatismului de tip "lovitură de bici" (whiplash)

Cefaleea cronică atribuită traumatismului de tip "lovitură de bici"

Cefaleea atribuită hematomului intracranian traumatic

Cefaleea atribuită hematomului epidural

Cefaleea atribuită hematomului subdural

Cefaleea atribuită altor traumatisme craniene și/sau cervicale

Cefaleea acută atribuită altor traume craniene și/sau cervicale

Cefaleea cronică atribuită altor traume craniene și/sau cervicale

Cefaleea post craniotomie

Cefaleea acută post craniotomie

Cefaleea cronică post craniotomie

Introducere. Cefaleea adesea poate apărea după un traumatism cranian, cerebral sau cervical. Cefaleea apărută după o traumă ușoară a capului sau a gâtului (în "lovitură de bici") prezintă dificultăți majore în medicina modernă din cauza aspectelor multidimensionale ale mecanismelor durerilor de tip „postcomoțional” sau „posttraumatic”. Evoluția și aspectele clinice ale cefaleelor posttraumatice sunt variabile și polimorfe. Se consideră că cele mai tipice constelații simptomatice asociate se manifestă prin amețeli, tulburări de concentrare, nervozitate, modificări de personalitate și insomnie (CITC-2) (Solomon, 2005). Mai este cunoscută și triada cefaleii posttraumatice: cefalee, vertij și intoleranță la alcool (Miller H, 1968). Dacă în cazul cefaleelor posttraumatice acute relațiile dintre traumatism

și cefalee este ușor de stabilit, deoarece cefaleea se dezvoltă imediat sau în câteva zile după lovitură, cu totul altfel este situația când manifestările cefalalgice apar după câteva săptămâni sau luni de la traumatismul cerebral sau cervical suportat. Anume acest tip de cefalee prezintă cele mai mari dificultăți diagnostice.

Cefaleile atribuite traumatismului cranian și/sau cervical constituie capitolul V al clasificării internaționale a tulburărilor cefalalgice (2004), care distinge 7 subgrupuri conform caracterului acut sau cronic al simptomelor, tipul traumatismului cranian de diferite grade de severitate (ușor, moderat sau sever) sau cervical în "lovitură de bici", altor traumatisme craniene sau cervicale, craniotomiei și existenței sau nu a unei hemoragii intracraniene epi- sau subdurale.

CEFALEEA POSTTRAUMATICĂ ACUTĂ

Cefaleea posttraumatică (CPT) acută este o cefalee nouă secundară, care apare pentru prima dată în legătură strânsă cu o traumă a capului, gâtului sau a creierului și se remite în 3 luni după traumatism. Traumatismul poate înrăutăți cefaleea preexistentă. Circa 80% din cazurile CPT acute au trăsături de cefalee de tip tensional (Young et al, 2001, Keydel M, Ramadan N, 2006) și pot evolua într-un mod episodic sau cronic, fiind agravate de o activitate mentală sau emoțională. Pot fi și forme mixte, ca de exemplu, cefalee de tip tensional cu caractere migrenoase, iar în unele cazuri traumatismul poate servi un trigger pentru declanșarea unei migrene (Keydel M, Ramadan N, 2006). În 2,5% cazuri cefaleea poate corespunde criteriilor migrenei fără aură (Keydel M, Ramadan N, Weiss et al., 2001). Acest tip de migrenă posttraumatică a fost inițial descris la fotbaliști (Mattews,) și constatată la copii și adolescenți (Keydel M, Ramadan N, 2006; Haas, Lourie, 1998). Crizele de migrenă în aceste cazuri survineau în 1-10 minute după traumatism, iar uneori chiar după 4 ore (Solomon, 1998). Acești pacienți aveau în majoritatea cazurilor antecedente familiale de migrenă, mai rar tabloul prezenta un pattern clinic clusterian sau alte variante de cefalee trigeminal-vegetativă (Lance, Goadsby, 1998). Cefaleea cervicogenă era constatată la circa 8% în cazurile menționate.

Aspecte epidemiologice

Apariția CPT în traumele capului variază între 31-90%, deci, incidența relativă a CPT acute atinge rata de 200 la 100.000 populație în general și 315 – la 100.000 – în Europa (Germania) (Kartilage, 1978; Deniker, 1994).

Frecvența CPT este diversă în funcție de tipul de cefalee și este următoarea: cefaleea de tip tensional - 85% (Evans, 1992; Evans, 2004; Haas, 1983; Haas, Chronic, 1996), cefaleea cervicogenă (unilaterală) surveniă în cazul traumatismului în "lovitură de bici" persistentă după 6 săptămâni este de 8%, scăzând după 6 luni la 4% și menținându-se la 3% după un an (Droffning et al, 2002; Droffning, 2003). Cefaleea posttraumatică tip migrenos constituie în mediu 2,5% (Snoeketal, 1984, Vohanka, Zouhar, 1990) iar prevalența migrenei asociată cu trauma capului se întâlnește în 1,4% din populația generală (Russel, Olesen, 1996).

Abuzul medicamentos a fost descris la 19% din toate formele de CPT și în 25% la CPT cronice de tip tensional (Haas, 1996).

Traumatismul cervical de tipul „loviturii de bici” este cel mai frecvent mecanism on accidentele rutiere (Kasch et al., 2001). Astfel, la 88% pacienți ce acuzau cefalee după traumele ușoare s-au scos în evidență leziuni osoase sau vre-un deficit neurologic (Keidell, 1998; Keidell, Ramadan, 2000; Keidell, 2003).

O legitate paradoxală frecvent menționată în numeroase publicații anterioare pare să se confirme și în cercetările contemporane. Astfel, severitatea leziunii acute a capului este invers proporțională cu frecvența CPT : 72% din pacienți prezintă cefalee în leziunile ușoare ale capului și doar 33% - în cele severe.

Altă relație inversă există și între durata pierderii conștienței (Brenner et al., 1944) ori durata amneziei posttraumatice (Cartlidge, Schaw, 1981) și incidența CPT.

Fiziopatologia

E dificil de a evoca un mecanism comun la toate tipurile de CPT; cercetările constată o atingere neuronală, modificări ale metabolismului cerebral, leziuni ale țesuturilor moi și celor osoase, modificări hemodinamice (Packard, 1999). Leziuni axonale au fost depistate la necropsie, mai frecvent situate în corpul calos, capsula internă, fornix și protuberanță (Blumbergs et al., 1989). Ele pot fi difuze chiar și în cazurile de

traumatism cranio-cerebral ușor (Blumbergs et al., 1994). Investigații experimentale la animale au demonstrat că leziunile axonale difuze determină apariția comei sau tulburărilor mnezice; dar în același timp nu există probe care ar demonstra că leziunile axonale microscopice ar putea să genereze cefalee (Young et al., 2001). Aceste leziuni pot fi vizualizate prin metode RM la frontiera substanței albe și cenușii (Gean, 1994).

Au fost descrise diverse modificări posttraumatice în aspect biochimic, neuro-humoral și neuro-electric ce vizau creșterea K extracelular și al Na, Ca și Cl intracelular, reducerea intracelulară a Mg, mărirea influxului de Ca în celulă (Packard, Hum, 1997; Young, Packard, 1997). Ținând cont de faptul, că în creier crește cantitatea de amine excitatorii (glutamat), constatarea fenomenului de depresie propagată și creșterea nivelului de opioizi endogeni – toate acestea au sugerat ipoteza că aceleași mecanisme pot fi responsabile atât de CPT, cât și de aura migrenoasă, ceea ce pune la discuție un model patofiziologic eventual comun al celor 2 forme de cefalee.

Noile tehnici de neuroimagnostică funcțională (SPECT și PET) au scos în evidență o reducere pe termen lung (luni, ani) a circulației sanguine cerebrale la pacienții cu traumatism cranian, ceea ce ar putea eventual explica uneori persistența simptomelor cefalalgice. O serie de publicații (Gilkey et al., 1997; Abdel-Daymen et al., 1987; Varney, Bushneil, 1998) sugerează că anomalii de perfuzie pot confirma ipoteza unei baze organice a CPT.

Accentuând unele momente importante în fiziopatologia CPT, M. Keidel și M. Ramadan (2006) menționează că durerea referită nociceptivă poate fi cauzată de leziuni musculo-scheletale, disco-ligamentoase, a vaselor, nervilor, etc. Activarea aferențelor nociceptive menigiene cauzate de traume epidurale, subdurale și hemoragii subarahnoidiene, distensia structurilor algosensibile din cauză HIC sau hipotensiunii cerebrale (Ramadan, 1996; Ramadan, 2004), afectarea sistemului trigemino-vascular etc. toate acestea fiind constatate ar putea fi acest fundal organic explicativ al genezei CPT.

Manifestările clinice ale CPT acute

Cefaleea ca urmare a traumatismului cranian și/sau cervical este simptomul central al sindromului posttraumatic, care apare după trauma directă a capului sau a gâtului (tip "lovitură de bici").

În faza acută a traumatismului apar diverse manifestări clinice asociate cefaleei, care pot fi sistematizate în anumite sindroame:

- tulburări vegetative: amețeli, greață, vomă, fenomene ortostatice, modificări de termoreglare
- dereglări afective: irascibilitate, fluctuații emoționale, nervozitate, astenie, depresie, deficit cognitiv subiectiv
- tulburări senzoriale: fotofobie, fonofobie

Leziunea cervicală în „lovitură de bici” condiționează o CPT asociată cu senzația de greutate a capului la jumătate din pacienți. Simptomele apar de regulă la un interval de câteva ore până la o zi. Durerea este situată cel mai frecvent în zona occipitală cu caracter de constrângere, surdă, săcâitoare, amplificându-se seara.

Cefaleea de tip tensional ca rezultat al traumatismului cervical de tip „lovitură de bici” are aceleași caracteristici. Unii pacienți cu tulburări de stres posttraumatic menționează cefalee îndată după o traumă ușoară, banală.

Trăsăturile clinice a CPT se suprapun cu cele ale cefaleelor primare (migrena, cefaleea cluster, cefaleea de tip tensional etc.). Cefaleea posttraumatică de tip tensional (90%) se caracterizează prin dureri surde, apăsătoare, săcâitoare, care mai frecvent sunt holocefalice. Cefaleea poate fi intermitentă sau constantă, cu durată variabilă, ea poate deveni cronică cotidiană. Leziunea articulației temporo-mandibulare poate fi direct cauzată de traumă sau este asociată leziunii capului. Pacienții acuză în aceste cazuri dureri ipsilaterale de masticăție și dureri hemicranice de presiune.

Cefaleea posttraumatică de tip tensional necesită de a fi diferențiată de cefaleea posttraumatică cervicogenă (8% după traumatismul „în lovitură de bici”), care mai frecvent este occipito-cervicală și tipic poartă un caracter săcâitor. Durerea în CPT cervicogenă iriază din zona occipitală spre zona frontală, fiind situată unilateral, fără alternarea părții și frecvent asociată cu limitarea mobilității coloanei cervicale. Durerea poate fi declanșată de întoarcerea capului sau de o poziție incomodă. Diagnosticul se confirmă prin decelarea leziunilor osoase condiționate de trauma vertebrelor cervicale și prin dispariția durerii după infiltrații anestezice locale în zona sensibilă a n. occipital sau radiclei C2.

Cefaleea posttraumatică de tip migrenos are mai des caracter pulsatil, hemicranic, cu schimbarea lateralității, fiind asociată cu o foto-, fonofobie, greață, vomă și amețeli. Uneori poate fi și aură.

Trauma minoră a capului la copii, adolescenți și adulții tineri poate uneori provoca o serie de fenomene dramatice tranzitorii, posibil legate de vasospasmul cerebral: hemipareză, somnolență, irascibilitate și vomă, orbire tranzitorie adesea provocată de lovitură occipitală și semne de disfuncție trunculară. De menționat, că în aceste cazuri cefaleea este absentă (Weinstock, Rothner, 1995).

Mai rar au fost descrisă migrena posttraumatică de tip bazilar cu vertij, greață, vomă și tulburări ale nervilor cranieni.

Cefaleea de tip clusterian condiționată de un traumatism ușor corespunde criteriilor de diagnostic ale cefaleei cluster primare, dar se întâlnește rar în experiența clinică.

Este important de diagnosticat cefaleea de abuz medicamentos, care este o cefalee persistentă, condiționată de consumul de durată de analgezice după un traumatism al capului sau gâtului. În aceste cazuri durerea este cotidiană, apare dimineața cu amplificare spre seară, este surdă, de tip tensional și holocefalică, agravându-se la efort fizic.

Cefaleea posttraumatică de tip tensional poate mima o leziune severă hemoragică a crierului, de aceea diagnosticul diferențial cu o hemoragie epidurală, subdurală, subarahnoidiană, intracerebrală sau intraventriculară se impune imperativ. În marea majoritate a cazurilor, cefaleea condiționată de un hematom poate fi clinic diferențiată de CPT de tip tensional prin prezența tulburării stării de veghe, stării confuzionale, tulburărilor de gândire, dereglări cognitive, semne vegetative, semne de iritare meningeală sau prezența semnelor de focar. Prezența unui hematom acut sau subacut este însoțită de cefalee în 11-53% cazuri (CITC, II, 2004). Cel mai înalt risc de apariție a unui hematom în rezultatul traumatismului îl au persoanele de vârstă înaintată sau cei ce se află sub un tratament cu antiplachetare sau anticoagulante și persoanele cu abuz de alcool.

Criteriile cefaleei posttraumatice acute

Cefaleea posttraumatică acută atribuită traumatismului moderat sau sever al capului

Criterii de diagnostic:

- A. Cefalee, fără caracteristici tipice cunoscute, care corespunde criteriilor C și D
- B. Traumatism cranian cu cel puțin una din următoarele:
 1. pierderea conștienței pentru >30 min

2. Glasgow coma scale <13
 3. amnezie posttraumatică >48 de ore
 4. demonstrarea imagistică a unei leziuni cerebrale traumatice (hematom cerebral, hemoragie intracerebrală și/sau subarahnoidiană, contuzie cerebrală și/sau fractura craniului)
- C. Cefaleea se dezvoltă în 7 zile după traumatismul cranian sau după restabilirea conștienței după traumatism
- D. Una sau alta din următoarele:
1. cefaleea se remite în 3 luni după traumatismul cranian
 2. cefaleea persistă, dar nu au trecut încă 3 luni după traumatism cranian

Cefaleea posttraumatică acută atribuită traumatismului minor al capului

Criterii de diagnostic:

- A. Cefalee, fără caracteristici tipice cunoscute, care corespunde criteriilor C și D
- B. Traumatism cranian cu toate din următoarele:
1. ie fără pierderea conștienței, sau cu pierderea conștienței pentru < 30 min
 2. Glasgow coma scale ≥ 13
 3. simptome și / sau semne diagnostice pentru o comoție
- C. Cefaleea se dezvoltă în 7 zile după traumatismul cranian
- D. Una sau alta din următoarele:
1. cefaleea se remite în 3 luni după traumatismul cranian
 2. cefaleea persistă, dar nu au trecut încă 3 luni după traumatism cranian

Traumatismul cranian ușor poate cauza un complex de simptome cognitive, de comportament și dereglări de conștiență și scorul GCS ≥ 13 . Acestea pot apărea cu sau fără anomalii la examinarea neurologică și neuroimagică (CT sau IRM), EEG, potențiale evocate, examenul LCR, testele funcției vestibulare și celor neuropsihologice. Nu există vreo dovadă că o anomalie a oricărei dintre aceste examinări modifică prognosticul sau influențează tratamentul. Aceste investigații nu trebuie considerate de rutină la pacienții cu cefalee posttraumatică în evoluție. Ele vor fi estimate de la caz la caz sau pentru scopuri de cercetare.

Cefaleea atribuită hematomului intracranian traumatic

Codificată în altă parte: Cefaleea atribuită hemoragiei intracerebrale și/sau subarahnoidiene traumatice sau hematomului intracerebral traumatic este codificată 5.1.1. *Cefaleea posttraumatică acută atribuită traumatismului cranian moderat sau sever* sau 5.2.1 *Cefaleea posttraumatică cronică atribuită traumatismului cranian moderat sau sever*.

Cefaleea atribuită hematomului epidural

Criterii de diagnostic:

- A. Cefalee cu debut acut, fără caracteristici tipice cunoscute, care corepunde criteriilor C și D
- B. Evidențiere neuroimagică a hematomului epidural
- C. Cefaleea se dezvoltă de la câteva minute până la 24 de ore după instalarea hematomului
- D. Una sau alta din următoarele:
 - 1. cefaleea se remite în 3 luni după evacuarea hematomului
 - 2. cefaleea persistă, dar nu au trecut încă 3 luni după evacuarea hematomului

Hematomul epidural apare în timp de câteva ore după traumatismul cranian care poate fi moderat. Este totdeauna asociat cu semne de focar și dereglarea conștienței. Intervenția chirurgicală de urgență este necesară.

Cefaleea atribuită hematomului subdural

Criterii de diagnostic:

- A. Cefalee acută sau progresivă, fără caracteristici tipice cunoscute, care corepunde criteriilor C și D :
- B. Evidențiere neuroimagică a hematomului subdural
- C. Cefaleea se dezvoltă în 24 –72 de ore după instalarea hematomului subdural
- D. Una sau alta din următoarele:
 - 1. cefaleea se remite în 3 luni după evacuarea hematomului
 - 2. cefaleea persistă, dar nu au trecut încă 3 luni după evacuarea hematomului

Diferite tipuri de hematom subdural trebuie să fie diferențiate conform profilului temporal. În hematoamele acute și subacute, care de obicei apar după un traumatism cranian evident, cefaleea este frecventă

(11-53%), dar este eclipsată de semnele de focar și dereglarea conștiinței. În hematoamele subdurale cronice cefaleea este mai frecventă (până la 81%), deși, fiind moderată, poate fi simptomul de bază. Diagnosticul poate fi dificil deoarece leziunea traumatică poate fi banală și este uitată de pacient. Hematomul subdural cronic totdeauna trebuie să fie suspectat la un pacient în vârstă cu cefalee progresivă, îndeosebi cu dereglări cognitive și / sau semne ușoare de focar.

Hematoamele subdurale bilaterale pot fi o complicație a hipotensiunii LCR. Cefaleea atribuită acestora este codificată aici. În asemenea cazuri cefaleea este inițial posturală și poate rămâne predominant posturală sau poate deveni continuă.

Investigații suplimentare

Tomografia computerizată (CT) este investigația de primă intenție în traumatismul cranian. Se va scoate în evidență prezența fracturilor craniene sau eventuale semne de traumatism intracranian (hematom, contuzie focală, hidrocefalie) (Haas, Chronic, 1996). Rezonanța magnetică nucleară (IRM) este mai sensibil pentru decelarea contuziilor focale nehemoragice. On cazurile asociate cu traume cervicale de tip „lovitură de bici” radiografia multiplanară este necesară pentru a depista fracturile, luxațiile sau king-king-ului vertebral, iar probele funcționale pot vizualiza unele semne indirecte de leziuni ale ligamentelor sau prezența unei spondilolisteze. Anumite incidențe pot exclude fractura sau luxația odontoidului. Investigații repetate sunt necesare atunci când caracterul și localizarea cefaleei se modifică pe parcurs, în cazul apariției altor simptome în afară de cefalee sau a semnelor de focar.

Tratamentul

Strategia terapeutică este ajustată în funcție de tipul de CPT și durata acesteia.

Tratamentul de primă alegere a CPT de *tip tensional* este utilizarea analgezicelor așa ca aspirina (500 – 1000 mg/zi, maximum 1500 mg/zi) după excluderea unei hemoragii intracerebrale, sau a paracetamolului (500 -1000 mg/zi, maximum 1500 mg/zi). Ca medicament de alternativă poate servi ibuprofenul în formele retard sau cu eliminare prelungită (delayd release) (400 -600 mg/zi) sau naproxen (500- 1000 mg/zi). Nu sunt recomandate analgezicele combinate, iar tratamentul continuu nu

trebuie să depășească 4 săptămâni ținând cont de riscul apariției cefaleei de abuz medicamentos.

Cefaleea posttraumatică **migrenoasă** necesită tratament adaptat la această formă de cefalee. Ca medicație abortivă se va indica un analgezic (exp. aspirină 1000 mg în formă efervescentă) asociat cu un antemetetic (exp. domperidon ori metoclopramida 10 – 20 mg pe cale orală). Dacă atacurile cefalalgice sunt severe și de durată un tratament de prevenție necesită a fi inițiat: beta-blocante (metoprolol sau propranolol) ori amitriptilină în monoterapie sau în combinație cu alți compuși.

În cazul unei CPT de tip **cluster** tratamentul va fi corespunzător (vezi capitolul cefaleele trigeminal-vegetative).

Durerile cervicale posttraumatice ca rezultat al unei leziuni cervicale sunt tratate precoce cu rotații ale capului și terapia fizică. Acest tip de terapie este mai eficient (Russel, Olesen, 1996) decât tratamentul la pat (Iamagucci, 1992), purtarea unui guler cervical sau autoimobilizarea (self-mobilization) graduală (Keidel, 2003). Imobilizarea cu un guler moale trebuie să fie evitată, dar atunci, când durerea cervicală și cefalică devin mai puternice dimineața, purtarea temporară pe termen scurt pentru perioada nopții poate fi recomandată în scop de evitare a mișcărilor în timpul somnului profund, care, după cum se știe, este asociat cu o hipotonie a mușchilor cervicali.

Anumite proceduri, cum ar fi aplicații (comprese) calde sau căldură uscată, raze infraroșii, aer cald, termofor) pot fi utile (Keidel, 2006). Dacă cele menționate mai sus nu sunt destul de eficiente, pot fi utilizați miorelaxanții musculari, remedii antiinflamatorii.

Cefaleele posttraumatice acute ca rezultat al traumei capului sau gâtului nu trebuie tratate cu opioizi, vizând eventualitatea unei dependențe și instalarea ulterioară a unui abuz medicamentos. Același lucru se referă și la benzodiazepine utilizate ca miorelaxante. Despre evitarea tratamentului cu analgezice mai mult de 4 săptămâni s-a menționat mai sus, iar analgezicele combinate nu sunt recomandate.

Se consideră depășite și scoase din uz utilizarea următoarelor medicamente pentru tratamentul CPT: antihistaminicele, steroizii, neurolepticele, barbituricele și preparatele de ergot. Tracția prin utilizarea lațului Glisson în faza acută a sindromului posttraumatic cervico-cefalic sunt la fel considerate tehnici depășite. Și alte metode ineficiente, care din contra pot intensifica durerea, la fel nu sunt indicate: masajul mușchilor

încordați și zonelor reflectorii, anestezii invazive locale subcutanate, perineurale și infiltrație intraarticulară, terapie neurală, acupunctura, acopresura. Eficacitatea ozonoterapiei și aplicațiile locale ale unguenților pentru dureri cervicale nu au fost demonstrate.

CEFALEEA POSTTRAUMATICĂ CRONICĂ

Cefaleea posttraumatică cronică este simptomul central al „sindromului postcomotional” care mai include și un spectru vast de manifestări somatice, psihologice și cognitive (dereglări de echilibru, diminuarea concentrației, scăderea capacității de muncă, iritabilitate, dispoziție depresivă, dereglări de somn etc). Cefaleea posttraumatică cronică este o cefalee secundară care apare după un traumatism cerebral, fiind de fapt o parte componentă a sindromului post-traumatic. Ea poate să urmeze după un traumatism cranian, cerebral ori cervical, apare în primele 7 zile după traumatismul cranian sau după restabilirea conștienței după traumatism și spre deosebire de cefaleea posttraumatică acută persistă mai mult de 3 luni de la debutul ei.

Fiziopatologia cefaleelor și cervicalgiilor posttraumatice cronice rămâne un capitol destul de obscur, controversat și disputat al problematicii durerilor de cap. Există publicații, care subliniază rolul preponderent al factorilor organici și altele, al factorilor psihogeni. În ultimii ani această dihotomie, uneori destul de categorică pare a se integra în anumite abordări conceptuale socio-culturale (Solomon, 2005). Sunt cunoscute *paradoxurile* diverse asociate cu durerile cefalice și cervicale posttraumatice cronice. Astfel, prevalența cefaleelor menționate este înaltă în unele țări și joasă în altele, apariția cefaleii este adesea în relație inversă cu gradul de severitate a leziunilor. Simptomele sindromului postcomotional în marea majoritate a cazurilor nu sunt asociate cu modificări organice; în același timp unele maladii organice ale gâtului pot avea loc și fără simptome clinice. Leziunile țesuturilor moi (mușchi, tendoane, ligamente, diverse entorse, rupturi) se vindecă repede, fără dureri reziduale în marea majoritate a regiunilor corpului, dar aceste leziuni în regiunea gâtului și capului sunt adesea o excepție de la aceste legături.

Complexitatea multifactorială a fiziopatologiei ține de un spectru larg de factori.

Modificările histologice includ leziuni axonale, ce se manifestă prin retracție axonală și modificări microgliale (Solomon, 2005). Aceste modificări sunt prezumtiv condiționate de efectul constelațiilor metabolice ale traumei dar gradul și extindere a leziunilor în aceste cazuri sunt considerate prea mici pentru a explica toate simptomele sindromului postcomotiana (Packard, 1999).

Un șir de *modificări fiziopatologice* au fost raportate la persoanele cu dureri cefalice și cervicale cronice posttraumatice, (ele fiind în bună parte similare cu cele evocate în cazul CPT acute), dar aceste modificări nu par a fi specifice. Cercetările prin SPECT, PET și rCBF (regional cerebral blood flow) au demonstrat o reducere al consumului de glucoză și al perfuziei sanguine în anumite zone la pacienții ce au suportat traumatism „în lovitură de bici” și au un sindrom post-comoțional (Dilkey et al., 1997). Modificările *biochimice* și perturbările fluxului sanguin cerebral în condiții experimentale s-au manifestat prin eliberare excesivă a aminoacizilor excitatori (glutamataul și aspartatul) și modularea agenților inhibitori (magnezium și opioizi endogeni). Dar aceste fenomene au fost constatate și în cazul traumatismului acut moderat sau sever.

Factorii cognitivi, simptomele neuro-psișice sunt considerate fenomene comune ale sindromului postcomoțional cronic și sunt frecvente după leziunile cervicale de tip „lovitură de bici”. Dar validitatea rezultatelor testelor cognitive nu totdeauna este certă, depinzând în mare măsură de atenția, concentrația și motivația pacienților (Vamey et al., 1998).

Modularea durerii, în afară de factorii menționați mai sus pot fi și de alt spectru, după cum urmează (Solomon S, 2005).

Factorii psihogeni. Pacienții cu durere cronică în general prezintă tulburări psihopatologice mai frecvente decât cei fără de sindrom algic. Cefaleele posttraumatice cronice sunt asociate cu un grad foarte înalt de manifestări psihopatologice (Croyle, Uterski, 1987). Consecințele psihologice ale durerilor în rezultatul traumatismului în „lovitură de bici” (somatizare, depresie, trăsături obsesiv-compulsive) sunt similare cu dereglările respective ale persoanelor ce suferă de dureri cronice din cauza altor leziuni musculo-scheletale (Fitz et al., 1999). Evenimentele stresante par uneori să aibă o mai mare pondere în potențialul clinic la pacientul cu o traumă cervicală de tip „lovitură de bici” suportată, decât semnele

clinice obiective. Se știe că anxietatea și depresia amplifică intensitatea durerii, iar atenția majoră la durere generează la rândul său anxietate și depresie, creându-se, astfel, un cerc vicios (Solomon S., 2005).

Aspectele comportamentale determinate de răspunsul la durere poate varia de la atitudini active de confruntare ale durerii până la comportament de evitare a ei (Hahn, 1997). Unele persoane concep durerea ca un deranjament fiind foarte motivați să revină la activitatea lor normală. Extrema opusă este evitarea activității, anticipând amplificarea durerii. Frica de durere conduce la reducerea activităților fizice și sociale și prelungeste incapacitatea (Ferrari et al, 2001). Modelul teamă-evitare poate duce la amplificarea percepției algice și instalarea unei hipervigilențe față de durere. Teama de durere și comportamentul asociat poate fi mai incapacitant decât durerea însăși.

Expectațiile unui rezultat favorabil poate declanșa un efect placebo, iar expectațiile unei prognoze proaste condiționează realizarea unui răspuns nocebo (Crombez et al., 1999). Studiul expectațiilor în calitate de factor major în durerea posttraumatică cronică a fost realizat într-o cercetare comparativă ce conținea răspunsuri la întrebări la pacienți din diferite țări (Legrain et al., 2001). Astfel, la 179 de canadieni și 171 lituanieni, care nu au suferit din cauza accidentelor rutiere, li s-a propus să-și imagineze simptomele care ar putea să le aibă, dacă ei eventual ar fi nimerit într-un accident rutier cu o pierdere scurtă a conștienței. În fața celor investigați se afla o listă de 56 de simptome. Simptomele anticipatorii referitor la apariția imediată după traumatism atât la canadieni, cât și la lituanieni erau aceleași, în schimb canadienii anticipau simptome cronice cu mult mai numeroase decât lituanienii. Canadienii presupuneau prezența posibilă a cefaleei după luni sau ani după traumă în 45% cazuri, iar lituanienii – doar în 23%. La fel, 44% dintre canadieni credeau că ei ar fi suferit luni sau ani de dureri cervicale, pe când lituanienii anticipau acest simptom doar on 1% de cazuri. Și alte studii de acest tip au demonstrat diferențe convingătoare interculturale (Ferrari et al., 2002).

Rolul atenției. Lipsa atenției (sau sustragerea) poate reduce și suprima durerea, iar atenția centrată pe durere o amplifică, evocă teama de durere și generează o interpretare catastrofală, creând o stare de hipervigilență la durere (Crombez et al., 1998). Rolul centrării atenției a fost studiat la voluntari, constatându-se că potențialele evocate nociceptive

erau modelate de atenția asupra stimulenților dureroși aplicați la o mână în contrast cu stimulii de aceeași intensitate aplicați la altă mână, la care nu se atrăgea atenția subiectului (Legrain et al., 2001).

Aceste fenomene menționate au și o importanță practică. Astfel, etichetarea maladiei poate fixa atenția și mări îngrijorarea referitoare la durere. Etichetele diagnostice de „cervicalgie” și „cefalee” sunt percepute ca mai amenințătoare și presupun o maladie mai severă decât „durerile de gât” sau „durerile de cap” (Macnab, 1973).

Tratamentul cu medicamente, terapie fizică, kinetoterapie sau chiro-practica pot ranforșa comportamentul algic (*pain behavior*). Astfel, din totalitatea pacienților care au suferit de un traumatism cervical de tip „lovitură de bici” cei care au fost încurajați să se angajeze în activitățile lor obișnuite au avut mai puține simptome peste 2 ani decât pacienții care au avut certificat de boală și cărora li s-a prescris un guler cervical (Bochgreving et al., 1998).

Deci, traumatismul și durerea inițială (stimulată de aspectele terapeutice și legale) activează expectațiile referitor la simptomele eventuale amplificându-le în intensitate și durată (Ferrari, 2001).

Atribuția causală. E firesc de a atribui durerea unei leziuni din trecut. Simptome atribuite unui traumatism cândva suportat sunt frecvente în populația generală. Persoanele care au avut cefalee anterior accidentului rutier au o mare probabilitate de a suferi de cefalee după accident. Dacă pacienții supraestimează simptomele cronice atribuite leziunii, ei, de regulă, subestimează simptomele anterior leziunii (Mittenberg, 1992).

Rolul litigiilor pare a fi un factor important ce poate influența fenomenul durerii, o serie de enunțuri accentuând acest aspect: „Dacă trebuie să demonstrezi că ești bolnav, nu te vei face sănătos” și „Reclamanții nu sunt vindecați de verdict” (Hadler, 1996). După atribuirea durerii cronice unei leziuni din trecut, soluționarea unui litigiu sau compensarea pot să nu modifice sindromul algic. Și dimpotrivă - soluționarea financiară poate ranforșa comportamentul algic”.

Viziunea expusă mai sus, analizată detaliat în diverse publicații nu totdeauna este unanim acceptată. Totuși, litigiul este un factor important ce intensifică durerea. E necesar de mai luat în calcul și un alt factor cum este simularea. Simularea este un fenomen frecvent întâlnit în investigațiile efectuate la pacienții cu simptome posttraumatice atingând

rate impresionante de 20 - 47%, conform uni studiu în cadrul serviciilor de asigurare medicală (Weintraub, 2002).

Factorii sociali, culturali și etnici pot influența estimarea durerii de către pacient și răspunsul emoțional și comportamental la durere (Edwards et al., 2001). Doar leziunile organice nu pot explica diferențele mari în prevalența durerii cefalice și cervicale posttraumatice cronice din publicațiile existente. Prevalența mică a durerii posttraumatice în Kaunas (Lituania) și Patras (Grecia) poate fi cauzată de faptul că populația localităților menționate nu are (sau are puține) noțiuni preconcepute despre durerea cronică ca urmare a traumei „în lovitură de bici” și ei revin la serviciu peste câteva zile după accident. Ei nu sunt sau sunt mai puțin incluși în procesul terapeutic, în procesele asigurării ori în litigiile (Obelinene et al., 1999). Altul este punctul de vedere a autorilor unui studiu realizat (Borchgrevink et al., 1998) conform căruia tratamentul intensiv și precoce al pacienților poate fi un factor mai important în prevenirea apariției simptomelor cronice posttraumatice decât absența litigiilor.

Totuși abordarea biopsihosocială etno-culturală a simptomelor cronice ca rezultat al traumatismului cerebral și cervical ține de o viziune mai dialectică ce pare să depășească opoziția tradițională a dihotomiei organice – psihogen.

Epidemiologie. Incidența cefaleelor posttraumatice cronice variază de la un studiu la altul, în dependență de durata persistenței acestora după traumatism. Incidența migrenei posttraumatice variază de la 3% până la 28% din totalitatea cefaleelor posttraumatice, cel mai des întâlnindu-se la copii și persoane tinere cu antecedente de migrenă în familie (Evans, 1996; Margulies, 2000). On aceste cazuri trauma acționează ca n factor trigger al migrenei (15-21%). Migrena cu aură se întâlnește rar în aceste cazuri. Alte forme de durere ca cefaleea cluster, nevralgia supraorbitală, nevralgia occipitală, cefaleea exercițională și cefaleea asociată cu activitatea sexuală sunt rar descrise în publicațiile curente (Evans, 1996).

Manifestările clinice

Manifestările clinice ale CPT cronice în mare măsură sunt similare cefaleelor primare. Cel mai frecvent se întâlnesc cefaleele de tip tensional, migrenele fără aură, cefaleele cervicogene și cefaleele inclasabile (Haas, 1996).

În tabelul 22 sunt prezentate cele mai frecvente manifestări ale sindromului postcoșional (Evans R.W., 1966, citat după Ramadan N. și Lainez J., 2006).

Tabela 22. Manifestările frecvente ale sindromului postcoșional

Simptome	Frecvența
cefalee	> 90%
amețeli	> 53%
vedere încețoșată	14%
anosmie	5%
fotofobie	7%
fonofobie	15%
acuze psihosomatice	> 85%
oboseală	
tulburări de somn	
deregări de memorie	
dificultăți de concentrare	
reducerea libidoului	
apatie	
furie	
modificări de personalitate	
depresie	
anxietate	
irascibilitate	

Mai jos urmează criteriile de diagnostic a 2 forme de cefalee posttraumatică cronică în conformitate cu noua clasificare internațională

Cefaleea posttraumatică cronică atribuită traumatismului cranian moderat sau sever

Criterii de diagnostic:

- A. Cefalee, fără caracteristici tipice cunoscute, care corespunde criteriilor C și D
- B. Traumatism cranian cu cel puțin una din următoarele:

1. pierderea conștienței pentru >30 min
 2. Glasgow coma scale <13
 3. amneze posttraumatică >48 de ore
 4. demonstrarea imagistică a unei leziuni cerebrale traumatice (hematom cerebral, hemoragie intracerebrală și / sau subarahnoidiană, contuzie cerebrală și / sau sau fractura craniului)
- C. Cefaleea se dezvoltă în 7 zile după traumatismul cranian sau după restabilirea conștienței după traumatism
- D. Cefaleea persistă > 3 luni după traumatism cranian

Cefaleea posttraumatică cronică atribuită traumatismului minor al capului

Criterii de diagnostic:

- A. Cefalee, fără caracteristici tipice cunoscute, care corespunde criteriilor C și D
- B. Traumatism cranian cu toate din următoarele:
1. fie fără pierderea conștienței sau cu pierderea conștienței pentru < 30 min
 2. Glasgow coma scale ≥ 13
 3. simptome și / sau semne diagnostice pentru o comoție
- C. Cefaleea se dezvoltă în 7 zile după traumatismul cranian
- D. Cefaleea persistă > 3 luni după traumatism cranian

Traumatismul cranian ușor poate cauza un complex de simptome cognitive, de comportament și dereglări de conștiență și scorul GCS ≥ 13 . Acestea pot apărea cu sau fără anomalii la examinarea neurologică și neuroimagistică (CT sau IRM), EEG, potențiale evocate, examenul LCR, testele funcției vestibulare și celor neuropsihologice. Nu există vreo dovadă că o anomalie a oricărei dintre aceste examinări modifică prognosticul sau influențează tratamentul. Aceste investigații nu trebuie considerate de rutină la pacienții cu cefalee posttraumatică în evoluție.

Tratamentul cefaleei posttraumatice cronice

Pacienții cu cefalee posttraumatică cronică prezintă anumite dificultăți terapeutice. Complexitatea patogenezei și spectrul posibil al mecanismelor ce determină apariția durerii persistente fac ca acești pacienți dificili, având adesea o suferință incapacitantă, să fie insuficient înțeleși de medici. În marea lor majoritate durerea în cadrul sindromului

posttraumatic cronic cefalgic și cervical se situează într-o constelație comorbidă de tulburări afective și vegetative, modificări cognitive și de personalitate.

Principiile de tratament sunt aceleași ca și în cazul terapiei cefaleelor acute. Se va ține cont de forma concretă de cefalee (de tip tensional sau migrenă), se va indica tratamentul abortiv la exacerbări ale durerii și se va iniția un tratament preventiv, mai ales în cazul manifestărilor migrenoase. Tratamentul de prevenție necesită de a fi stabilit în faza precoce a cefaleii posttraumatice pentru a stopa procesul de cronicizare al cefaleii. Așa medicamente, ca amitriptilina, propranololul și verapamilul se utilizează mai frecvent în asemenea cazuri.

Un rol important îl are prezența sau absența abuzului medicamentos, se va ține cont de tulburările de somn, stările de anxietate și depresie, tulburările cognitive.

În calitate de tratament complementar nonmedicamentos pot fi obținute rezultate favorabile prin utilizarea kinetoterapiei (terapiei fizice), metodei de biofeedback, suportului psihologic și educațional și prin stimularea transcutanată (Packard, Haam, 1993).

Abordarea psihoterapeutică poate fi una determinantă și va ține cont de factorii menționați mai sus, cum sunt cei cognitivi, afectivi, expectațiile, atenția majoră acordată simptomului și mecanismului de amplificare, atribuției cauzale și altor factori sociali, culturali și legali.

CEFALEEA CAUZATĂ DE TRAUMATISM DE TIPUL „LOVITURII DE BICI”

Leziune „în lovitură de bici” se produce atunci când forțele de accelerație și decelerație acționează asupra gâtului, duc la o hiperextensie, hiperflexie și ocazional la o hiperrotație a vertebrelor cervicale. Accidente rutiere prin ciocnire cu lovitură din urmă sau lateral (Macnab, 1964) sau alt tip de veniment cauzat de un traumatism pot provoca leziuni de tip „lovitură de bici” (Spitzer et al., 1995).

Epidemiologie

Cercetările epidemiologice canadiene au constatat că incidența în populație a leziunilor „în lovitură de bici” (compensate de asigurarea medicală) a constituit 0,7 la 1000 populație pe an în Quebec și de 10 ori mai înaltă în Saskatchewan (Spitzer et al., 1995). În unele țări occidentale incidența a crescut vertiginos în ultimele decenii nu numai în cadrul accidentelor rutiere, ci și celor sportive, căderilor accidentale, accidentelor la cicliști, motocicliști, etc.

Fiziopatologia

Fiziopatologia durerilor cefalice în cazul leziunilor „în lovitură de bici” acute nu sunt pe deplin elucidate. Se presupune că artropatia zigapofizală la nivelul C2-C3 (Vallis et al., 1997), hipersensibilizarea nociceptorilor determină o disfuncție la nivelul segmentelor superioare cervicale ale măduvei spinării sau trunchiului cerebral (Keidel et al., 2001). Încordarea și solicitarea diferitor structuri anterioare și compresia structurilor posterioare (mușchi, discuri, ligamente, vase) la o hiperextensie forțată și brutală a gâtului provoacă o stimulare algică importantă.

Manifestările clinice

Cefaleea se constată la 40-80% dintre pacienți cu traumatism „în lovitură de bici” acut, la 34% durerile cervicale persistă în decursul unui an (Cote et al., 2000; Kasch et al., 2003). Cel mai frecvent cefaleea este unilaterală, dar poate fi și bilaterală, de obicei, localizată occipital sau generalizată, de tip tensional (Antonacci et al., 2001; Drotning, 2002).

Cefaleea cronică în aceste cazuri este cel mai frecvent localizată în zona occipitală sau este generalizată, dar poate fi și în alte regiuni ale capului. În circa ½ dintre cazuri cefaleea este constantă (Drotning, 2002).

Quebec Tasc Forces (Spitzer et al., 1995) a propus criterii de diagnostic ale tulburărilor asociate cu leziunea de tip „lovitură de bici” (tabelul 23).

Tabelul 23. Criterii de diagnostic al dereglărilor asociate leziunii „în lovitură de bici”

Gradul 0	nu sunt acuze și nu sunt semne clinice
Gradul 1	doar acuze de durere cervicală, încordare musculară sau sensibilitate la atingere
Gradul 2	acuze cervicale ca în gradul 1 plus semne musculo-scheletale cu reducerea mobilității gâtului și/sau prezența punctelor dureroase la examinarea mușchilor
Gradul 3	acuze cervicale și semne musculo-scheletale ca în gradul 1 și 2 plus semne neurologice (absența sau diminuarea reflexelor osteo-tendinoase ori slăbiciuni musculare, deficite sensitive)
Gradul 4	fractură ori dislocare

Notă: gradele 0 și 4 nu sunt considerate ca leziuni „în lovitură de bici”

Pacienții care au relatat amnezie și/sau pierderea conștienței nu corespund criteriilor de diagnostic ale leziunii „în lovitură de bici”.

Urmează criteriile de diagnostic a noii clasificări IHS.

Cefaleea acută atribuită traumatismului de tip “lovitură de bici”

Criterii de diagnostic:

- Cefalee, fără caracteristici tipice cunoscute, care corespunde criteriilor C și D
- Anamneza de traumatism de tip lovitură de bici (mișcare de accelerație și / sau decelerație a gâtului, bruscă și semnificativă) asociată cu durere cervicală
- Cefaleea se dezvoltă în 7 zile după traumatismul de tip lovitură de bici
- Una sau alta din următoarele:

1. cefaleea se remite în 3 luni după traumatismul de tip lovitură de bici
2. cefaleea persistă, dar nu au trecut încă 3 luni după traumatism

Termenul "lovitură de bici" de obicei se referă la o accelerație și/sau decelerație bruscă a gâtului (în majoritatea cazurilor din cauza unui accident rutier). Manifestările clinice includ simptome și semne în legătură cu gâtul, de asemenea dereglări somatice extracervicale, neurosenzitive, de comportament, cognitive și afective, ale căror apariție și grad de manifestare variază considerabil în timp. Cefaleea este foarte frecventă în acest sindrom postlezional de tip "lovitură de bici". Quebec Task Force ce studiază afecțiunile asociate cu traumatism de tip "lovitură de bici" a propus o clasificare în cinci categorii care poate fi utilă în studii prospective.

Există diferențe semnificative în incidența sindromului postlezional de tip "lovitură de bici" în diferite țări, probabil în legătură cu expectațiile referitor la compensații.

Cefaleea cronică atribuită traumatismului de tip "lovitură de bici"

Criterii de diagnostic:

- A. Cefalee, fără caracteristici tipice cunoscute, care corespunde criteriilor C și D
- B. Anamneză de traumatism de tip "lovitură de bici" (mișcare de accelerație/sau decelerație a gâtului, bruscă și semnificativă) asociată la moment cu durerea cervicală
- C. Cefaleea se dezvoltă în 7 zile după traumatismul de tip lovitură de bici
- D. Cefaleea persistă > 3 luni după traumatism de tip lovitură de bici

Cefaleea cronică după traumatism de tip lovitură de bici este adesea parte a sindromului posttraumatic. Nu există dovezi exacte că litigiul care are loc este asociat cu o prelungire a cefaleei. Este important de evaluat cu atenție pacienții care pot simula și / sau insista asupra unor compensații mari.

Tratamentul

Nu există la ora actuală o unanimitate a specialiștilor în modalitatea strategiilor terapeutice. Totuși, exerciții active pe termen scurt și terapia fizică (kinetoterapia) (Borchgrevink et al., 1998) administrarea paracetamolului, aspirinei sau a antiinflamatoarelor nonsteroidiene sunt indicate în durerile cefalice și cervicale acute.

Referitor la tratamentul sindromului cronic cefalalgic condiționat de traumatism în "lovitură de bici" deocamdată nu sunt studii, care ar confirma efectul stabil pe termen lung al terapiei fizice, terapiei manuale, masajului, ultrasunetului, acupuncturii, blocajelor, neurotomiei prin radiofrecvență sau altor tipuri de tratament (Sapir, Gorup, 2001).

Cefaleea atribuită altor traumatisme craniene și/sau cervicale

Cefaleea acută atribuită altor traumatisme craniene și / sau cervicale

Criterii de diagnostic:

- A. Cefalee, fără caracteristici tipice cunoscute, care corespunde criteriilor C și D
- B. Evidența unui traumatism cranian și/sau cervical tipul căruia nu a fost descris mai sus
- C. Cefaleea se dezvoltă în relație temporală strânsă și/sau există alte dovezi care să stabilească relația cauzală cu traumatismul cranian și/ori cervical
- D. Una sau alta din următoarele:
 - 1. cefaleea se remite în 3 luni după traumatismul cranian/cervical
 - 2. cefaleea persistă, dar nu au trecut încă 3 luni după traumatism

Cefaleea cronică atribuită altor traumatisme craniene și/sau cervicale

Criterii de diagnostic:

- A. Cefalee, fără caracteristici tipice cunoscute, care corespunde criteriilor C și D
- B. Evidența unui traumatism cranian și/sau cervicale al cărui tip nu a fost descris mai sus
- C. Cefaleea se dezvoltă în relație temporală strânsă și/sau există alte dovezi care să stabilească relația cauzală cu traumatismul cranian și/sau cervical
- D. Cefaleea persistă > 3 luni după traumatism

Cefaleea post craniotomie

Cefaleea acută post craniotomie

Criterii de diagnostic:

- A. Cefalee de intensitate variabilă, maximală în regiunea craniotomiei care corespunde criteriilor C și D
 - B. Efectuarea craniotomiei din alt motiv decât traumatismul
 - C. Cefaleea se dezvoltă în 7 zile după craniotomie
 - D. Una sau alta din următoarele:
 - 1. cefaleea se remite în 3 luni după craniotomie
 - 2. cefaleea persistă, dar nu au trecut încă 3 luni după craniotomie
1. Dacă craniotomia a fost efectuată din motivul traumatismului, de codificat 5.1.1. Cefaleea posttraumatică acută atribuită traumatismului cranian sever sau moderat .

Cefaleea cronică post craniotomie

Criterii de diagnostic:

- A. Cefalee de intensitate variabilă, maximală în regiunea craniotomiei care corespunde criteriilor C și D
- B. Efectuarea craniotomiei din alt motiv decât traumatismul
- C. Cefaleea se dezvoltă în 7 zile după craniotomie
- D. Cefaleea persistă > 3 luni după traumatism
 - 1. Dacă craniotomia a fost efectuată din motivul traumatismului, de codificat 5.2.1. Cefaleea posttraumatică cronică atribuită traumatismului cranian sever sau moderat.

Cefaleea imediată postoperatorie poate să apară la până la 80% din pacienții după craniotomie, dar se rezolvă la majoritatea în 7 zile. Mai puțin de o pătrime dezvoltă cefalee persistentă (> 3 luni) în relație cu procedura chirurgicală. Intervenții la fosa craniană posterioară, îndeosebi craniotomii suboccipitale efectuate pentru neurinoame de acustic, sunt mai probabil asociate cu cefalee post craniotomie.

Patogenia cefaleei cronice post craniotomie este neclară, dar poate implica inflamația meningeală, compresia nervilor, aderarea mușchilor la dura mater și alte mecanisme. Modificările ale procedurilor chirurgicale, inclusiv folosirea cranioplastiei osteoplastice, pot conduce la o reducere a incidenței cefaleei post craniotomie prin prevenirea aderării mușchilor și fasciilor la dura mater subiacentă.

Capitolul VIII. CEFALEELE CONDIȚIONATE DE HIPERTENSIUNEA ȘI HIPOTENSIUNEA INTRACEREBRALĂ, NEOPLASM ȘI ALTE AFECȚIUNI INTRACRANIENE NEVASCULARE

Cuprins:

- Cefaleea atribuită presiunii înalte a lichidului cefalorahidian
- Hipertensiunea intracraniană idiopatică
- Hipertensiunea intracraniană secundară de origine metabolică, toxică sau hormonală
- Cefaleea condiționată de hidrocefalie
- Cefaleea cauzată de presiunea joasă a lichidului cefalorahidian
- Hipotensiunea intracraniană după puncție lombară
- Cefaleea cauzată de fistula lichidului cefalorahidian
- Hipotensiunea intracraniană spontană (idiopatică)
- Cefaleea atribuită neoplasmului intracranian
- Cefaleea condiționată de presiunea intracraniană mărită sau de hidrocefalia cauzată de neoplasm
- Cefaleea atribuită direct neoplasmului
- Cefaleea atribuită meningitei carcinomatoase
- Cefaleea atribuită hipo- sau hipersecreției pituitare sau hipotalamului
- Cefalalgia la pacientul canceros

Alte cefalee atribuite afecțiunilor intracraniene nevasculare (capitolul 7 al clasificării internaționale)

- Cefaleea atribuită maladiilor inflamatorii neinfecțioase
- Cefaleea atribuită neurosarcoidozei
- Cefaleea atribuită meningitei aseptice (neinfecțioase)
- Cefaleea atribuită altor boli inflamatorii neinfecțioase
- Cefaleea atribuită hipofizitei limfocitare
- Cefaleea atribuită injecțiilor intratecale
- Cefaleea atribuită convulsiilor epileptice
- Hemicrania epileptică
- Cefaleea postictală
- Cefaleea atribuită malformației Chiari tip 1
- Sindromul de cefalee tranzitorie și deficit neurologic cu limfocitoza

lichidului cefalorahidian (HaNDL - Syndrome of transient Headache and Neurological Deficits with cerebrospinal fluid Lymphocytosis)

Cefaleea atribuită altor patologii intracraniene nevasculare

CEFALLEEA ATRIBUITĂ PRESIUNII ÎNALTE A LICHIDULUI CEFALORAHIDIAN

Hipertensiunea intracraniană idiopatică (HICI)

Sindromul *hipertensiunii intracraniene idiopatice* (HIC idiopatică, HICI), termen acceptat în noua clasificare, mai este cunoscut, de asemenea, ca *pseudotumor cerebri*, presupune un sindrom cu evoluția hipertensiunii cerebrale identică cu cea a unei tumori cerebrale, deși investigațiile adecvate nu constată nici tumoare și nici o eventuală hidrocefalie. Alt termen, care l-a înlocuit pe precedentul și a avut, și mai are o largă răspândire est cel de *hipertensiune intracraniană benignă*, care denotă o majorare a tensiunii intracraniene de cauză necunoscută, ce survine predominant la femeile obeze de vârstă fertilă (vezi tabelul). Adjectivul "benignă" se folosește tot mai rar, chiar dacă recuperarea spontană se poate întâlni la o parte de bolnavi, în schimb la o altă parte poate surveni pierderea permanentă și invariabilă a acuității vizuale, la 10 – 30% din pacienți (Digre,) până la 80% din cazuri, iar amauroza – în 10% din cazuri (Bousseret al., 1997; de Brujin et al., 1996).

Un diagnostic definitiv nu poate fi stabilit fără a exclude tumorile cerebrale și alte leziuni intracerebrale cu efect de masă, infecțiile, encefalopatia hipertensivă, encefalopatia pulmonară (în relație cu toxicitatea cronică cu dioxid de carbon), cât și obstrucția ventriculilor cerebrali.

HIC idiopatică se manifestă cu o incidență de 1-2 cazuri la 100 000 pe an în populația generală și de 19,3 cazuri la 100 000 pe an la femeile obeze de vârsta 20 – 44 de ani (Durcan FJ et al., 1988). Pacientul cu HIC idiopatică este, de obicei, o femeie tânără, obeză, cu cefalee cronică cotidiană, investigații de laborator normale, examen neurologic normal (cu excepția edemului papilar) și cu sella turcica vidă.

Aspecte fiziopatologice

În pofida faptului că acestei probleme i se acordă o atenție importantă, fiziopatologia hipertensiunii intracraniene idiopatice rămâne deocamdată neelucidată (Biousse, Bousser, 2005). Un lucru este cert:

tensiunea intracraniană mărită este condiționată de creșterea presiunii LCR, care, la rândul său, este determinată fie de o hiperproducere a LCR de către plexurile coroidiene, fie de o reducere a resorbției lui de către vilozitățile arahnoidiene.

Ipoteza, ce pare a fi mai veridică vizează prezența unei creșteri a rezistenței scurgerii pasive a LCR în sistemul venos intracranian din cauza presiunii venoase mărite (King et al., 1995; Karahalios et al., 1996; Corbett et al., 2002; Farb et al., 2003), probabil și din cauza unei otite cronice, traumatismului cerebral, stării de hipercoagulabilitate, edemului cerebral (Johnston et al., 1991).

Milm și coautorii (1991) au lansat ipoteza a două posibile mecanisme, ce explică creșterea presiunii LCR în hipertensiunea intracerebrală idiopatică. Astfel, edemul extracelular, condiționând o presiune mărită în sinusul venos sagital superior, conduce la apariția obstrucției venoase. Alt mecanism este legat cu reabsorbția diminuată a LCR. Ca rezultat, presiunea LCR crește compensator, aceste tulburări hidrodinamice persistând ani de zile.

Epoca neuroimagingului a scos în evidență rolul factorilor și al patologiei venoase în problema dată, așa metode ca CT cerebrală, IRM cerebrală, IRM venografia contribuind considerabil la diagnosticul trombozei sinusurilor venoase, insuficient diagnosticate anterior (Susman et al., 1997; Leker, Steiner, 1999; Kesler et al., 2000), ca o posibilă cauză a hipertensiunii intracerebrale idiopatice. Unii autori consideră că o eventuală stenoză a sinusului venos transversal ar putea fi cauza creșterii tensiunii venoase (Karahalios et al.; Farb et al., 2003; Higgins et al., 2003; Owler et al., 2003; Binder et al., 2004), iar alții (King et al., 2002) demonstrează că această stenoză este secundară HIC și dispare la tratament (Bioussé, Bousser, 2005). Alții autori consideră, totuși, creșterea tensiunii venoase ca mecanism major de creștere presiunii intracraniene (Malm et al 1992; King et al., 1995; Sugarman et al., 1995). Karahalios et al., (1996) pledează pentru o etiologie polifactorială, afirmând că majoritatea, dacă nu chiar totalitatea etiologiilor hipertensiunii intracerebrale idiopatice, rezultă din creșterea presiunii venoase ca o cale comună finală.

Unele publicații (Borgesen, Gjerris, 1987; van Alphen, 1986) accentuează rolul important al edemului interstițial cerebral și al reducerii absorbției vilozităților arahnoidiene în apariția hipertensiunii intracraniene idiopatice. Utilizarea RM (Mozer et al., 1988) a demonstrat creș-

terea ratei semnalelor legate cu apa (water signal) în substanța albă a creierului, ceea ce sugerează un edem ușor, iar Gideon et al. (1995) au constatat o sporire a mobilității apei în substanța albă.

Legătura dintre obezitate și hipertensiunea intracraniană este cunoscută de mult timp și se știe că tensiunea intracraniană este mai mare la persoanele obeze decât la persoanele cu masa corpului normală. Două studii prospective și independente au demonstrat că reducerea greutateii a dus la ameliorarea sau la rezolvarea edemului papilar. O astfel de corelație strânsă nu a fost confirmată de cercetarea lui Rowe, Sarkies (1999). Sugarman și colaboratorii (1995, 1997, 1999), realizând un tratament chirurgical prin bypass gastric, au reușit să obțină nu doar o ameliorare a semnelor hipertensiunii intracraniene, ci și o reducere esențială a semnelor asociate: refluxul gastro-esofagian, HTA, apneea de somn, hipoventilația, diabetul, incontinența urinară. Autorul consideră că în aceste cazuri obezitatea este un factor etiologic cert și hipertensiunea intracraniană nu mai trebuie considerată ca idiopatică. La întrebarea care sunt mecanismele de creștere a tensiunii intracraniene la pacienții cu obezitate sunt propuse: a) mecanismele hormonale și b) mecanismele de presiune majorată a tensiunii intraabdominale și a apneei de somn, întâlnită frecvent la acești pacienți (Sugarman și colaboratorii, 1997). Dar mecanismele propuse nu pot explica de ce presiunea în artera pulmonară e mai mare la pacienții cu obezitate și cu HIC idiopatică decât la obezi fără de HIC idiopatică. Mai mult, obezitatea este frecventă în populație, dar nu toți au HIC idiopatică. Afectând atât femeile cât și bărbații, obezitatea provoacă hipertensiunea intracraniană idiopatică cu mult mai frecvent la femei. Însă HIC idiopatică se întâlnește nu numai la persoanele obeze, ci și în cazurile pacienților cu masa corporală normală și la copii (Digre, Corbett, 2001). Predominanța certă a femeilor tinere și obeze printre suferinzii de hipertensiune intracraniană idiopatică evocă problema rolului factorilor hormonalți în patogenia maladiiei (Digre, Corbett, 2001; Bloomfield et al., 1997; Ireland et al., 1990; George, 1991; Giuseffi et al., 1991).

Deci, obezitatea nu este o cauza singulară a hipertensiunii intracraniene idiopatică, ci o predispoziție, un factor de risc în vederea dezvoltării ei.

Au fost semnalate și anumite tulburări ale metabolismului vitaminei A (Digre, Corbett, 2001).

Următoarele 4 mecanisme referitor la patofiziologia hipertensiunii intracraniene idiopatice par a fi cele mai bine argumentate din publicațiile existente: 1. Producerea majorată a LCR-ului 2. Majorarea presiunii intracraniene venoase 3. Diminuarea absorbției LCR 4. Creșterea nivelului de fluid interstițial cerebral (edem) (Silberstein et al., 2002).

Manifestările clinice

Modelul clinic tipic al HIC idiopatice este cazul unei femei tinere și obeze sau gravide (Ghiuseffi et al., 1991) cu cefalee recentă, asociată cu eclipse vizuale în stare de deplină conștiență, cu un status neurologic normal, cu edem papilar la examene de fund de ochi asociat sau nu cu anomalii ale câmpului vizual și uneori cu diplopie (Biousse, Bousser, 2005). Pot fi diverse variante clinice, cum ar fi cefaleea severă fără de edem papilar sau un edem papilar evolutiv spre o atrofie optică la un pacient asimptomatic. Frecvent debutul HIC idiopatice este insidios, deși nu se exclude un debut acut sau chiar cronic. (Biousse, Bousser, 2005).

Cefaleea. Simptome ale HIC idiopatice sunt presiunea intracraniană majorată, cu simptomul de cefalee prezent în 75- 99% din cazuri (Biousse, Bousser, 2001; Digre, Corbet, 2001; Wall, George, 1991). Analiza profilului cefaleei (Wall, 1990) a evocat o diversitate marcată a fenomenelor algice. În HIC idiopatică cefaleea poate fi unilaterală, bilaterală, frontală, occipitală, deși cea mai frecventă este cefaleea bifrontotemporală. Caracterul durerii poate fi pulsatil (83%) semănând și prin simptomele asociate (greață - 57%, vomă - 38%) cu migrena, sau durerea este continuă fiind identică cu cefaleea de tip tensional. Durerea adesea (24%) se amplifică la mișcările globilor oculari. Cefalalgia frecvent (73%) este cotidiană, cu diminuare în somn și în stare de calm. Uneori durerile sunt acute, violente și prezintă o urgență neurologică. Cu toate că nu există o corelație sigură și liniară între mărimea presiunii intracraniene și severitatea cefaleei (Wall, George, 1991), totuși cefaleea în HIC idiopatică are trăsături esențiale ale unei hipertensiuni intracraniene: ea se agravează la efort fizic, la tuse, la manevra Valsalva, care sunt mai pronunțate în clinostatism decât în ortostatism, iar puncția lombară ameliorează cefaleea. (Biousse, Bousser, 2005).

Tulburări vizuale. Eclipsele vizuale (eclipse ambliopice, amauroză tranzitorie), sau apariția unui „flou” vizual („încețoșarea” vederii) în

ambii ochii sau într-unul singur timp de câteva secunde sunt simptome, ce pot surveni în diferite forme de hipertensiune intracraniană cu edem papilar, dar nu se consideră simptome specifice, deși au fost semnalate la 68% din cazuri comparativ cu 21% în grupul de control (Giuseffi et al., 1991).

Edemul papilar este semnul distinctiv cel mai important în evoluția maladiei, întâlnindu-se aproape la toți pacienții (98 -100%) cu HIC idiopatică, fiind mai frecvent bilateral, iar uneori asimetric (Boiusse, Bousser, 2001). Metoda de performanță în examinarea fundului de ochi este *oftalmoscopia indirectă cu pupile dilatate* pentru a ne convinge, că nu este vorba de edem al discului optic. Cu toate că edemul papilar poate fi absent în cadrul HIC idiopatic, publicațiile acestor cazuri suferă de lipsa utilizării oftalmoscopiei indirecte (Wall et al., 2001)

Nu totdeauna depistarea timpurie a edemului papilar este facilă. Elevarea (ridicarea, înălțarea) discului optic este considerată cel mai precoce semn al edemului papilar, deși el se poate întâlni și la subiecții sănătoși (variantă a normalului). Primele semne ale edemului papilar sunt următoarele: (1) edemul regiunii peripapilare care ascunde detaliile adiacente ale învelișului fibrelor nervului; (2) îngroșarea și iregularitatea acestui înveliș; (3) pierderea pulsațiilor venoase spontane după documentarea precedentă referitoare la prezența lor și (4) cute asociate coroide (Wall et al., 2001). În cazul când edemul papilar este dificil de a fi determinat, se recomandă examinări repetate.

Edemul papilar este cauza principală de pierdere a acuității vizuale la pacienții cu HIC idiopatică, iar evoluția ulterioară a edemului spre atrofie optică deteriorează esențial funcția vizuală. De fapt, scăderea severă a acuității vizuale cauzată de o atrofie optică, survenită în urma edemului papilar cronic constituie complicația majoră și cea mai dramatică a HIC idiopatică.

Lipsa edemului papilar la pacienții cu HIC nu comportă vreun risc de pierdere a vederii indiferent de severitatea hipertensiunii intracraniene (Boiusse, Bousser, 2005).

Nu există semne predictive concludente ale severității tulburării funcției vizuale în raport cu edemul papilar. La unii pacienți edemul papilar cronic în decursul multor ani poate condiționa doar un deficit moderat al câmpului vizual în timp ce alți pacienți au o scădere rapidă și ireversibilă a acuității vizuale. De regulă, câmpul vizual se îngustează

progresiv în timp ce acuitatea vizuală centrală mai e prezervată până la un stadiu mai tardiv al maladiei (Corbett et al., 1982).

Majoritatea pacienților cu edem papilar (50-94%) au o diminuare a acuității vizuale, care este *asimptomatică* la 25-50% dintre pacienți (Wall, George, 1991). Acest fapt de evoluție insidioasă, progresivă și imprevizibilă a tulburărilor vizuale necesită o supraveghere sistematică și imperativă (Corbett et al., 1982). Perimetria este metoda cea mai adecvată pentru a aprecia eficiența tratamentului. Defectele câmpului vizual în HIC idiopatică sunt de același tip ca în edemul papilar datorat altor cauze. Ele includ: lărgirea petei oarbe, pierderea porțiunilor inferonazale ale câmpului vizual, constriction of isopters(?), scotoame centrale, paracentrale și cecocentrale, arcuate etc. Pierderea câmpurilor vizuale poate fi progresivă și severă, cauzând amauroză. Debutul pierderii vederii este, de obicei, gradual, cu toate că poate surveni și cecitatea acută, severă (Wall et al., 2001).

Hipertensiunea intracraniană idiopatică fără edem papilar nu se deosebește din punct de vedere clinic, demografic și radiografic de specificul pacienților cu edem papilar, doar prin faptul că vor fi semnalate în antecedente un traumatism cranian sau o meningită.

Întrebarea de ce edemul papilar este absent la acești pacienți nu are deocamdată un răspuns cert, dar se discută despre posibilele defecte congenitale sau achiziționate ale învelișurilor (tecei) nervului optic sau despre un diagnostic insuficient al stadiilor incipiente ale edemului papilar.

Un studiu efectuat de Mathew și colaboratorii (1996) pe 85 de pacienți cu migrenă transformată și refractară la tratament a constatat o creștere a tensiunii intracraniene (230 – 450 mm H₂O) fără edem papilar la 12 pacienți, dintre care 10 erau femei, 6 - obeze.

Pacienților, în particular femeilor obeze cu cefalee cronică cotidiană și simptome de majorare a tensiunii intracraniene (tinitus pulsatil), istoric de traumatism cranian sau meningită, sella turcica vidă la investigații radiografice, sau cefalee care nu se rezolvă la un tratament standard trebuie să li se efectueze o puncție lombară în scop diagnostic (Silberstein, Corbett, 1993).

Tulburări ale motilității oculare (diplopie orizontală) se constată la o treime din pacienții cu HIC idiopatică, ea fiind condiționată de suferința n.abducens. A mai fost raportată și implicarea n. facial în 10 – 20% din cazuri (Davit et al., 1992, Selky et al., 1994, Capobianco et al., 1997).

Acufenele și tinitusul se întâlnesc frecvent în HIC idiopatică, dar sunt subestimate în publicațiile recente (Evans, Matew, 2005). Având caracter intermitent și pulsatil, localizate unilateral, ele se ameliorează după puncția lombară și sunt, de obicei, un indice sensibil pentru o eventuală recidivă de hipertensiune intracraniană. Persistența acufenelor și după un tratament adecvat al HIC idiopatică poate sugera ideea unei eventuale fistule durale ce trebuie exclusă .

Alte simptome asociate ca paresteziile extremităților, durerile articulare, senzația de redoare nucală, rahialgiile și durerile în centura scapulară, pierderea auzului etc. ce nu au legătură directă confirmată cu mecanismul major -hipertensiunea intracraniană- necesită suspectarea altor maladii decât HIC idiopatică (Biousse, Bousser, 2005 ; Evans, Matew, 2005).

Investigații complementare

Examenul neuroimagic și puncția lombară, care dau posibilitatea de a exclude o hipertensiune intracraniană lezională vor fi urmate apoi de un bilanț metabolic și endocrin.

Imageria sistemului nervos va elimina un proces înlocuitor de volum, o hidrocefalie, o tromboflebită cerebrală și o fistulă durală. Rezonanța magnetică nucleară, în special cea asociată cu o angiografie prin rezonanță (ARM), este indispensabilă în diagnosticul flebitelor cerebrale (Bousser, Russell, 1997), în aceste cazuri doar CT fiind insuficientă pentru diagnostic (Biousse et al., 1999). La suspectarea unei fistule durale este necesar de a recurge la angiografia convențională (Cognard et al., 1998). Câteva modificări patologice, ca lărgirea tecii de nerv optic, aplatisarea posterioară a globilor oculari, șaua turcească goală și ventriculii mici – nu sunt specifice anume pentru HIC idiopatică; ele au fost descrise în cadrul acestei maladii, dar nu pot modifica diagnosticul clinic revelator de HIC idiopatică.

Puncția lombară va avansa diagnosticul, punând la dispoziție argumentul forte – creșterea tensiunii intracraniene – unul din criteriile de baza ale diagnosticului de HIC idiopatică. Limita superioară a presiunii LCR a fost fixată la 200 mm H₂O, sau 250 mm H₂O pentru persoanele obeze . Uneori puncția trebuie repetată sau e poate fi necesară monitorizarea presiunii LCR (Digre, Corbett, 2001). *Componenta LCR* în HIC idiopatică este normală, cu excepția proteinorahiei care poate

fi micșorată. Altă componentă decât cea normală a LCR va sugera o altă patologie, ca de exemplu o meningită cronică, o tromboză venoasă cerebrală sau o fistulă durală. Ultimele două entități pot decurge cu un LCR normal, deci IRM este indispensabilă.

Etapa ulterioară în diagnostic este evaluarea parametrilor endocrini și metabolici. Excluderea unei anemii sau a unei apnei de somn ori a altor factori care pot avea un impact causal, va permite diagnosticarea HIC idiopatice.

Tabelul 24. Criteriile lui Dandy, modificate pentru diagnosticul de hipertensiune intracraniană benignă
(Smith, 1985 , Biousse, Bousser, 2005)

Clinice

- Simptome și semne de HIC izolată (cefalee, greață, vomă, edem papilar, eclipse vizuale, pareză de nerv motor ocular extern uni- sau bilateral, acufene)
- Vigilență normală
- Absența semnelor neurologice de localizare în afară de paralizia n. ocular motor extern

Neuroimagistice

- Neuroimagerie (cerebrală și vasculară) normală, cu excepția ventriculilor mici și a șei turcești goale
- Scanner sau RM cu sau fără contrast (eliminarea unui proces expansiv sau a unei hidrocefalii) în limitele normei
- Angio-RM venoasă, angioscanner venos sau angiografie convențională (eliminarea unei tromboze venoase cerebrale sau a unei fistule durale)

Lichidul cefalorahidian

- Presiunea LCR mărită (superioară sau egală cu 250 mm H₂O)
 - Componentă normală (proteinozahia este uneori joasă)
-

Diagnosticul

Există un algoritm de diagnostic pentru HIC idiopatică.

I. Excluderea HIC simptomatice. Examenul neurologic și metodele neuroimagingice (CT, RM, ARM, QRM-venografia) permit excluderea cauzelor lezionale de hipertensiune intracraniană și edem papilar: hidrocefalie obstructivă, edem cerebral, tromboza sinusurilor venoase, vasculită, procese expansive intracerebrale (tumoare, malformație arterio-venoasă, hematom subdural etc.), maladii infecțioase/infiltrative ale sistemului nervos central, procese expansive spinale (pot duce la majorarea presiunii intracraniene), fistulă durală.

II. Măsurarea presiunii LCR. Este necesară confirmarea majorării presiunii LCR prin realizarea unei serii de puncții lombare și măsurări manometrice după efectuarea CT sau IRM cu scopul excluderii unor procese expansive cerebrale, care ar putea fi contraindicații pentru puncția lombară. De menționat că angajarea postpuncțională în cazul HIC idiopatice nu prezintă vreun pericol, chiar dacă presiunea este mărită (Hufschmidt, Lücking, 2002).

III. Excluderea HIC secundară tulburărilor hormonale, metabolice și toxice.

Un număr mare de maladii „nelezionale” cu un examen CT cerebral normal pot condiționa o creștere a presiunii intracraniene (tabelul 25).

Tabelul 25. Cauzele hipertensiunii intracraniene la pacientul cu un scanner normal (Biousse, Bousser, 2005)

-
- **Meningite cronice** (scannerul aproape totdeauna este normal)
 - bacteriene (sifilis, boala Lyme, tuberculoză, bruceloză)
 - virală
 - fungică (criptococică)
 - carcinomatoasă
 - inflamatorie (sarcoidoză, boala Wegener)
 - **Proteinorahia mărită esențial**
 - poliradiculonevrită
 - tumoare de cauda equină
 - **Tromboză venoasă cerebrală** (scannerul uneori normal)
 - **Hipertensiune venoasă fără tromboză venoasă cerebrală:**
 - stenoză a unui sinus venos
 - tromboză sau compresie jugulară
 - sindrom de cavă superioară
 - sindromul apneei de somn
 - **Fistulă durală** (scannerul uneori normal)
-

Dereglările endocrine, tulburările nutriționale, consumul unor substanțe și medicamente (tabelul 26) trebuie eliminate ca posibile cauze ale HIC.

Tabelul 26. Diagnosticul diferențial al hipertensiunii intracraniene idiopatice (Wall et al., 2001)

Probabilitatea înaltă

Scăderea fluxului în zona granulațiilor arahnoidiene

Cicatrice de la inflamațiile anterioare (meningită, sechele ale unei hemoragii subarahnoidiene)

Obstrucția drenajului venos

Tromboza sinusului venos

Stare de hipercoagulare

Infecții de vecinătate (urechea medie sau mastoidul, „hidrocefaloidul otitic”)

Disecție cervicală radicală bilaterală

Sindromul venei cava superioare

Creșterea presiunii cardiace drepte

Dereglări endocrine

Maladia Addison

Hipoparatiroidism

Obezitate

Sevrăjul steroizilor

Tulburări nutriționale

Hipervitaminoza A (ficat, consum de isotretinoin)

Hiperalimentare pentru a învinge nanismul

Malformații arterio-venoase și derivații durale (dural shunt)

Cauze probabile

Steroizi anabolici (pot provoca tromboza sinusurilor venoase)

Chlordecone (kepone)

Ketoprofen sau Indometacină în sindromul Barter

Lupus eritematos sistemic

Terapia de substituție în hipotiroidism la copii

Uremie

Cauze posibile

Amiodarone
Difenilhidantoin
Anemie feriprivă
Litiul carbonat
Acidul nalidixic
Sarcoidoza
Tetraciclina

Cauze frecvent citate, dar neconfirmate

Utilizare de corticosteroizi
Hipertiroidism
Menarhe
Neregularitatea menstruației
Consum de multivitamine
Utilizarea contraceptivelor orale
Sarcina

După această etapă și în conformitate cu criteriile IHS (2004) de diagnostic se va constitui diagnosticul de „Hipertensiune intracraniană idiopatică”.

Un moment important de diagnostic este efectuarea oftalmoscopiei și campimetriei. Edemul papilar necesită uneori excluderea unei papilite, cauzată de sifilis, carcinom sau sarcoidoză, care poate prezenta un tablou oftalmoscopic identic cu cel al edemului papilar (Greenberg et al., 2002).

Noua clasificare a Societății Internaționale a Cefaleelor propune următoarele criterii de diagnostic al HIC idiopatic.

Cefaleea atribuită hipertensiunii intracraniene idiopatic

Termeni utilizați anterior: hipertensiune intracraniană benignă, pseudotumoră cerebrală, hidrops meningeal, meningită seroasă.

Criterii de diagnostic:

- A. Cefalee progresivă cu cel puțin una din caracteristicile următoare și care corespunde criteriilor C și D :
1. zilnică
 2. difuză sau / și constantă (nepulsatilă)
 3. agravată de tuse sau efort

- B. Hipertensiunea intracraniană corespunde următoarelor criterii:
1. pacient conștient cu examinare neurologică normală sau cu una din următoarele tulburări :
 - a) edem papilar
 - b) lărgirea petei oarbe
 - c) defect de câmp vizual (progresiv, dacă este netratat)
 - d) paralizia n. abducens
 2. creșterea presiunii LCR (> 200 mm H_2O la neobezi, > 250 mm H_2O la obezi), măsurată prin puncție lombară în poziție orizontală sau prin monitorizarea presiunii intraventriculare sau epidurale
 3. chimia normală a LCR (scăderea proteinelor LCR este acceptată) și celularitatea normală
 4. boli intracraniene (inclusiv tromboza de sinus venos) excluse prin investigații adecvate
 5. hipertensiune intracraniană fără cauze metabolice, toxice sau hormonale
- C. Cefaleea se dezvoltă în relație temporală strânsă cu creșterea presiunii intracraniene
- D. Cefaleea se ameliorează după extragerea LCR pentru a reduce presiunea până la 120-170 mm H_2O și dispare în 72 de ore de la normalizarea presiunii intracraniene

Tratamentul hipertensiunii intracraniene idiopatice

Deoarece fiziopatologia HICI nu este elucidată tratamentul în mare măsură rămâne empiric, dar scopul principal este diminuarea tensiunii intracraniene mărite. Strategiile terapeutice vor depinde de 2 situații concrete: a) existența și severitatea semnelor patologice și deteriorarea funcției vizuale, b) severitatea cefaleei.

În funcție de cele menționate se impun câteva linii de tratament:

Eliminarea factorilor favorizanți. Reducerea supraponderalității la pacienții obezi constituie un aspect important al tratamentului. Dieta hipocalorică (400 – 1000 calorii/zi), reducerea conținutului de sare și lichide a condus la ameliorarea edemului papilar la majoritatea pacienților cu HICI (Newborg, 1974, Kupersmith et al., 1998). Chiar și o pierdere ponderală moderată poate ameliora starea pacientului.

Dacă s-a depistat un factor declanșator (de exemplu un medicament), simpla lui stopare poate condiționa ameliorarea sau încetarea simptomelor (Popescu, 2001).

În unele cazuri de obezitate severă se utilizează tratamentul chirurgical al obezității (Amaral et al., 1987, Sugerma et al., 1998).

Scăderea medicamentoasă a hipertensiunii intracraniene

Diureticele

Acetazolamida (Diamox, Diacarb,) un inhibitor puternic al anhidrazei carbonice, care reduce producția de LCR, se consideră eficientă în tratamentul HIC idiopatice. Ea este, de obicei prescrisă, începând cu doze de la 500 mg 2 ori/zi până la 2 g zilnic, dar poate fi administrat și în doză de până la 4 g/zi, doza fiind limitată de efectele adverse (parestezii, greață, furnicături, somnolență și slăbiciuni), care pot fi reduse prin utilizarea potasiului. Acetazolamida este contraindicată în cazul antecedentelor de colică renală.

Furosemidul 40-160 mg/zi cu supliment de potasiu se utilizează în tratamentul HIC idiopatic, având atât efect diuretic, cât și efectul de reducere a transportului sodiului în creier. El poate fi utilizat și în combinație cu Acetazolamida.

Pacienților care nu suportă Acetazolamida și Furosemidul din cauza alergiei la sulf li se vor indica *Spirolactona* sau *Triamterene* (Evans, Mathew, 2005).

Steroizii

Steroizii (*Prednisolonul* și *Dexametazona*) sunt considerați utili în tratamentul HIC idiopatice, vizând mai ales tratamentul edemului papilar, dar utilizarea lor împiedică reducerea ponderală a unui pacient obez. Dozele mari, utilizate frecvent anterior, stărnesc actualmente controverse, iar efectul rebound constituie dezavantaj terapeutic.

Antiepilepticele

Topiramatul este indicat în doze de 50 – 200 mg timp de 20 de săptămâni (Roceanu, Băjenaru, 2005) prezentând un triplu avantaj în tratamentul HIC: efectul antalgic, diminuarea secreției LCR și reducerea masei corporale (Biousse, Bousser, 2005, Evans, Mathew, 2005).

Tratamentul durerii cefalice

Marea majoritate a remediilor antimigrenoase pot fi utilizate în tratamentul cefalalgiilor, dar pot apărea unele dificultăți. Analgezicele consumate cotidian pot provoca cefalee de abuz medicamentos, iar în

tratamentul de prevenție a cefaleei antidepresivele triciclice și anti-epilepticele (valproatul de sodiu) provoacă creșterea masei corporale.

Scăderea HIC prin puncții lombare

O puncție lombară (PL) în scop diagnostic la o bună parte din pacienți poate conduce la o ameliorare imediată. Răspunzând în mod dramatic la prima puncție lombară, unii pacienți necesită doar PL ocazionale. Lipsa ameliorării cefaleei după PL poate sugera alt mecanism decât creșterea presiunii LCR sau o ocluzie a sinusului venos (Silberstein et al., 2002). Puncțiile lombare repetate nu se recomandă în tratamentul de durată, ele pot cauza tumoră spinală epidermoidă, dorsalgiile cronice, sindrom de cefalee de presiune licvoriană joasă, sunt suportate prost de unii pacienți și adesea dificil de efectuat la pacienții obezi. Puncțiile lombare repetate sunt uneori necesare în timpul sarcinii – factor clasic de agravare a HIC idiopatice (Biousse, Bousser, 2005).

Tratamentul chirurgical

Pacienții cu HIC cu tulburări vizuale și cefalee severă rezistente la tratament medicamentos și puncții lombare în serie necesită un tratament chirurgical (Eggenberger et al., 1996; Keltner, 1988). Presiunea intracraniană este redusă prin două metode: 1) Fenestarea tecii (învelișului, manșonului) nervului optic – decompresie pentru ameliorarea și protecția funcțiilor vizuale și diminuarea presiunii LCR și se folosește în cazul tulburărilor preponderent vizuale cu pierderea vederii și 2) Instalarea unui șunt lombo- sau ventriculoperitoneal, care, de altfel, micșorând presiunea LCR, poate cauza apariția unui sindrom de cefalee posturală la presiune licvoriană joasă.

Hipertensiunea intracraniană secundară de origine metabolică, toxică sau hormonală

Un șir de factori etiologici de origine endocrino-metabolică și hormonală pot condiționa HIC secundară asociată de cefalee. Lista patologiilor respective este prezentată în paragraful de mai sus în scop de diagnostic diferențial cu cefaleea condiționată de HIC idiopatică. Urmează criteriile de diagnostic IHS al cefaleei secundare menționate.

Criterii de diagnostic:

A. Cefalee cu cel puțin una din caracteristicile următoare și care corespunde criteriilor C și D:

1. zilnică
2. difuză sau / și constantă (nepulsatilă)
3. agravată de tuse sau efort

B. Hipertensiunea intracraniană corespunde următoarelor criterii:

1. pacient conștient cu examinare neurologică normală sau cu una din următoarele devieri:
 - a) edem papilar
 - b) lărgirea petei oarbe
 - c) defect de câmp vizual (progresiv, dacă este netratat)
 - d) paralizia n. abducens
2. creșterea presiunii LCR (> 200 mm H₂O la neobezi, > 250 mm H₂O la obezi), măsurată prin puncție lombară în poziție orizontală sau prin monitorizarea presiunii intraventriculare sau epidurale
3. chimia normală a LCR (scăderea proteinelor LCR este acceptată) și celularitatea normală
4. boli intracraniene (inclusiv tromboza de sinus venos) excluse prin investigații adecvate

C. Cefaleea apare după săptămâni sau luni de la o boală endocrină, hipervitaminoza A, consum de substanțe (afară de medicamente) care pot crește presiunea LCR

D. Cefaleea se remite în 3 luni după înlăturarea cauzei

Hidrocefalia cu presiunea normală nu cauzează cefalee.

CEFALEEA CONDIȚIONATĂ DE HIDROCEFALIE

Hidrocefalia este o creștere patologică a volumului de LCR legată cu o tulburare a producției, scurgerii sau resorbției lui.

Epidemiologia. Incidența hidrocefaliei congenitale infantile este de 50-100 la 100 000 nou-născuți, cu variații diverse în funcție de incidența infecțiilor intrauterine și de nivelul de diagnostic perinatal al malformațiilor sistemului nervos central (Friedman DT și Corbett JJ, 2006). Numărul de persoane cu hidrocefalie crește în ultimii ani în legătură cu supraviețuirea copiilor prematur născuți. În SUA anual sunt instalate 33 000 de șunturi și circa S din ele sunt reoperate.

Există 2 categorii de hidrocefalie: (1) hidrocefalia obstructivă sau non-comunicantă cauzată de blocarea căilor LCR din zona proximală spre foramenele de evacuare a ventriculului IV (Luschka și Magendie) și (2) hidrocefalia comunicantă, care este cauzată de blocada circulației LCR în cisternele bazale subarahnoidiene și cele ale suprafeței creierului ori în granulațiile arahnoidiene.

Etiologia hidrocefaliei. Hiperproducerea LCR este o situație rară și controversată, ce are loc doar în tumorile plexurilor coroidiene. Obstacole în scurgerea LCR sunt cauzele cele mai frecvente ale unei hidrocefalii non-comunicante (obstructive). Cele mai frecvente cauze ale ei sunt: procesele expansive intracraniene (tumoare intraventriculară, supraselară sau de fosă posterioară), malformațiile cerebrale, stenoza postoperatorie. Un caz aparte poate fi tumoarea rahidiană a regiunii lombare, ce poate bloca spațiul subarahnoidian peridural. Accidentele vasculare cerebrale (ischemice și hemoragice), tromboza venelor fosei cerebrale posterioare sunt, de asemenea, cauze ale hidrocefaliei.

Obstacole ale resorbției sunt responsabile de hidrocefalia comunicantă: alterarea vilozităților arahnoidiene din cauza unei hiperproteinorahii (meningită, tumoare), unei hemoragii subarahnoidiene. Circa 10% din pacienții care au supraviețuit după o hemoragie subarahnoidiană dezvoltă o hidrocefalie din cauza blocării fluxului de LCR (Iasargil, 1973).

Leziunile capului asociate cu hemoragii subarahnoidiene și meningitele sunt cele mai importante maladii, ce condiționează apariția hidrocefaliei la adult, fiind urmate de tumoarea fosei posterioare.

Tabelul 27 prezintă diverse cauze de hidrocefalie la copii și adulți.

Tabelul 27. Cauzele hidrocefaliei

Necomunicantă

Stenoză apeductală
Malformația Chiari
Malformația Dandy-Walker
Atrezia foramenului Monroe
Anomalii ale bazei craniului
Neoplasme
Chist intracranian benign
Ventriculită inflamatorie

Comunicantă

Malformația Chiari
Malformația Dandy-Walker
Encefalocele
Chist benign
Vilozități arahnoidiene insuficiente
Inflamație leptomeningeală
 Infecție virală
 Infecție bacteriană

Hemoragie
Infecție
Meningită chimică
Chist arahnoidian rupt

Hemoragie subarahnoidiană
Arahnoidită chimică
Meningita carcinomatoasă

După Kinsman SL; Hydrocephalus. In: Gilman S ed MedLink neurology. San Diego: MedLink Corp. 2004, modificat de Evans RW și Mathew NT, 2005 .

Fiziopatologia. Creșterea volumului unui conținut într-un spațiu înflexibil, cum este cutia craniană, generează compresia structurilor acestui conținut. În cazul când creșterea presiunii intracraniene se produce lent, parenchimul o tolerează și mult timp hidrocefalia rămâne simptomatică. O cinetică de evoluție rapidă poate depăși această toleranță la compresie și evoluția fenomenelor conduce la o hipertensiune intracraniană (HIC).

Riscul major în cazul unui HIC este angajarea structurilor parenchimatose în orificii dure, adică sub tentoriul central (angajare cingulară), prin incizura tentorială (angajarea rostro-caudală a lobului temporal) sau în afara cutiei craniene prin foramen magnum (angajare amigdaliană).

Ocluzia foramen Monroe condiționează dilatarea ventriculului lateral. Compresia ventriculului III duce la dilatarea ambelor ventricule laterale, iar ocluzia apeductului Sylvius implică ventriculul III. Ocluzia foramenelor Magendie și Luschka sau a spațiilor subarahnoidiene situate în jurul mezencefalului și trunchiului cerebral provoacă dilatarea întregului sistem ventricular. Obstrucția resorbției LCR în spațiile superioare ale emisferelor (over the emisferes) în locul vitezităților arahnoidiene ori în zona sinusurilor venose poate cauza atât hidrocefalie cu presiune mărită, cât și hidrocefalie normotensivă. Dilatarea ventriculelor are loc din cauza presiunii mai mari a LCR în ventricule în comparație cu alte suprafețe ale emisferelor.

Hipertensiunea intracraniană este un mecanism important al cefaleei în hidrocefalie în comparație cu absența durerii de cap la pacienții cu hidrocefalie cu presiune așa-zisă normală, ce se caracterizează prin triada clinică: tulburări de mers și stațiune, sindrom demential de tip subcortical și tulburări de micțiune.

Manifestările clinice. Cefaleea la pacienții cu hidrocefalie este severă, difuză, permanentă dar cu predominanță matinală, se amplifică la schimbarea poziției și la efort fizic cu epiglota închisă, rebelă la analgezice clasice. Cefaleea este asociată cu greață și vomă în jet la apogeul cefaleei și care o diminuează. Tulburările vizuale, diplopia (atingerea nervului VI), eclipsele vizuale sunt fenomene tipice la acești pacienți. Se mai întâlnesc tulburări de echilibru, iar în stadiile mai avansate se pot constata dereglări de vigilență.

La examenul obiectiv se constată edem papilar bilateral, uneori asociat (mai frecvent la copii) cu o deviere tonică a ochilor în jos (*privire „în apus de soare”*) – foarte caracteristic pentru hidrocefalie (Friedman et al., 2002). Examenul clinic necesită depistarea precoce a semnelor de angajare temporală sau amigdaliană, ce prezintă o urgență neurologică.

Mai există forme de cefalee condiționată de hidrocefalie cu caracter intermitent, ca de exemplu, cefaleea „în lovitură de trăsnet” și, în special, prezența unui chist coloid a ventriculului III, sau sub formă de criză de migrenă cu sau fără aură (Boiussse et al., 1999). De regulă, aceste forme de cefalee se asociază cu un edem papilar.

Investigații suplimentare. Investigațiile de primă intenție sunt: IRM și CT. Tomografia computerizată, cu sau fără contrast, poate scoate în evidență o dilatare ventriculară și permite precizarea compartimentelor ventriculelor implicate, măsurarea acestei dilatări (de exemplu, prin indexul bifrontal), estimarea stării spațiilor subarahnoidiene, cisternei bazale, vlei Sylvieni, girusurilor convexitale. De asemenea, poate fi scoasă în evidență o eventuală tulburare de resorbție transependimală, deducerea, dacă este posibil, a caracterului comunicativ sau ocluziv al hidrocefaliei, și, în sfârșit, depistarea unei tumori, malformații sau a altui factor etiologic.

Rezonanța magnetică are anumite avantaje în vederea depistării etiologiei hidrocefaliei. Ea permite o explorare mai fină a fosei cerebrale posterioare, unde frecvent sunt localizate obstacolele pasajului LCR, iar incidența sagitală permite vizualizarea stenozei apeductului Sylvius invizibilă în CT. Poate fi depistată o tromboză venoasă cerebrală, iar în cazul unei hemoragii subarahnoidiene se realizează metoda de angio-IRM pentru depistarea unui anevrism sau unei malformații vasculare.

Investigația fluxului LCR poate fi un suport important de diagnostic în depistarea unei eventuale obstrucții a scurgerii LCR.

Puncția lombară este formal contraindicată în caz de hidrocefalie noncomunicantă din cauza unui risc de angajare a amigdalelor cerebeloase.

Urmează criteriile noii clasificări:

Cefaleea atribuită hipertensiunii intracraniene secundare hidrocefaliei

Criterii de diagnostic:

- A. Cefalee cu cel puțin 2 din caracteristicile următoare și care corespunde criteriilor C și D :
 - 1. difuză
 - 2. se agravează dimineața
 - 3. se agravează la manevrele Valsalva
 - 4. însoțită de vomă
 - 5. asociată cu edemul papilar, paralizia nervului VI, alterarea nivelului de conștiență, instabilitatea la mers sau / și creșterea circumferinței capului (la copiii mai mici de 5 ani)
- B. Hidrocefalia cu presiune înaltă corespunde următoarelor criterii:
 - 1. lărgire ventriculară la examen neuroimagic
 - 2. presiune intracraniană mai mare de 200 mm H₂O la neobezi sau mai mare de 250 mm H₂O la obezi
 - 3. fără altă tulburare intracraniană ce cauzează creșteri ale presiunii LCR
- C. Cefaleea se dezvoltă în relație temporală strânsă cu creșterea presiunii LCR
- D. Cefaleea se ameliorează în 72 de ore de la normalizarea presiunii LCR

Tratamentul

Adesea hidrocefalia este o urgență și necesită un tratament neurochirurgical. Tratamentul medical prevede menținerea funcțiilor vitale, care pot fi ameliorate utilizând un tratament anti-edem cerebral pentru a preveni riscul unei eventuale angajări. Cele mai utilizate medicamente în aceste cazuri sunt inhibitorii anhidrazei carbonice (Acetazolamidă), furosemidul, care se asociază cu restricții de lichide. Actualmente, mai rar se utilizează așa diuretice osmotice ca Manitolul, Ureea și Glicerolul.

Astfel de maladii, ca meningita, tromboza venoasă cerebrală, care condiționează hidrocefalie, necesită tratament corespunzător specificului nosologiilor respective.

Tratamentul chirurgical constă în instalarea unei derivații a LCR și, dacă este posibil, de a trata cauza înlăturând obstacolul. Derivația ventriculară externă constă în instalarea unui cateter implantat în cornul anterior drept pentru a evacua LCR spre un rezervor extern. Această tehnică se utilizează pentru un termen scurt, deoarece este înalt riscul infecțios. Derivația ventriculo-peritoneală este metoda tradițională utilizată în tratamentul hidrocefaliei. Actualmente tot mai pe larg este folosită metoda de ventriculocisternostomie prin crearea unui șunt între planșeul ventriculului III și cisternele perimezencefalice cu ajutorul unei sonde cu balon (sonde a ballonnet). Avantajele acestei metode, care se realizează grație tehnicii endoscopice, constau în lipsa necesității utilizării unui material artificial. Indicațiile sunt hidrocefalia obstructivă, condiționată de stenoza apeductului Sylvius și compresia fosei posterioare.

CEFALEEA CAUZATĂ DE PRESIUNEA JOASĂ A LICHIDULUI CEFALORAHIDIAN

Introducere. Efectuarea primelor puncții cu penetrarea durei mater de către H. Quincke în sec. XIX și utilizarea lor pe scară largă a lansat, de fapt, problema cefaleelor, care vor fi prezentate în acest capitol. Durerile de cap cu caracter ortostatic, care apăreau după puncția lombară (PL), erau explicate prin hipotensiunea LCR din cauza scurgerii lichidului prin gaură în urma puncției la nivelul durei mater.

Ulterior, astfel de cefalee au fost descrise după apariția unor breșe durale indiferent de cauzele care le-au provocat. Dureri de cap de același tip erau raportate în sec. XX, chiar și fără prezența unei breșe constatate, însă tipul de cefalee de hipotensiune „spontană” a LCR era considerat foarte rar.

Apariția IRM cerebrale a revoluționariat problema atât prin posibilitatea de a înțelege mecanismul acestei hipotensiuni a LCR și de a demonstra caracterul ei deloc excepțional după cum se considera anterior, cât și de a îmbogăți esențial clinica acestui sindrom, care îl depășește cu mult pe cel al cefaleei ortostatice (Boussier, Berroir, 2005).

Sindromul de hipotensiune a LCR, fiind o patologie frecventă, este

în același timp accesibil unui tratament eficient, de aceea cunoașterea lui este necesară.

Fiziopatologia. Hipotensiunea LCR este cel mai des legată cu o breșă (fisură, spărtură, defect) durală, ce duce la o coborâre a structurilor cerebrale cu o reducere a grosimii pernei lichidiene dintre creier și baza osoasă a craniului. Acest fenomen are loc la pacient în ortostațiune, când cisternele bazale diminuează (effacement) în volum și duc la o coborâre a amigdalelor cerebelului, realizând un mecanism de pseudomalformație Chiari. Are loc o compresie și o întindere (etirement) a hiasmei optice, o tracție a venelor mici convexitale, cauzând uneori sângerare subdurală, distorsiune și dislocare a structurilor algogene ale creierului (pahimenin-gele, venele și arterele mari de la bază). Toate aceste modificări, uneori foarte bine vizualizate la IRM, pot furniza informații pentru explicarea manifestărilor clinice, mai ales a cefaleei ortostatice.

Manifestările clinice ale hipotensiunii intracraniene. Caracterul cefaleei ortostatice are un profil clinic caracteristic, apărând în poziție verticală chiar din primele minute, și dispare în poziție orizontală. Dispariția cefaleei are loc, de obicei, în câteva secunde, însă și peste câteva minute sau jumătate de oră. Chiar și în poziție orizontală o durere poate persista, dar ameliorarea în poziție verticală este certă. În general, intensitatea durerii este variabilă, mai frecvent fiind moderată sau severă, din a cărei cauze pacientul uneori este ținut la pat (Dodick, 2002).

Caracterul durerii. Cefaleea poate avea diferite localizări: bilaterala și difuză, în majoritatea cazurilor, sau occipitală, mai rar frontală sau temporală. Poate fi asociată și cu o durere cervicală. De obicei, durerea este continuă, nonpulsatilă, cu creșterea graduală a intensității în poziție verticală.

Alte forme de cefalee mai puțin tipice pot prezenta probleme de diagnostic, mai ales atunci când caracterul ortostatic al durerii este atenuat. În aceste cazuri este important de a realiza anumite eforturi pentru a scoate în evidență un pattern clinic, ce ar consta în lipsa durerilor dimineața și creșterea lor progresivă pe parcursul zilei. Uneori acest lucru este dificil, deoarece în mentalitatea oricărui pacient poziția culcată se asociază cu odihna și relaxarea, fiind considerat firesc fenomenul reducerii cefaleei în poziție orizontală. În aceste cazuri atenționarea pacientului despre rolul ortostațiunii în apariția cefaleei și reducerea sau dispariția ei în poziție culcată poate duce la o conștientizare a factorului

ortostatic conectat cu cefaleea. Acest aspect este, de fapt, adesea cheia diagnosticului.

Alt fenomen, care necesită, de asemenea, scoaterea în evidență, este variația presiunii LCR în anumite situații: tuse, efort fizic etc. (Yamamoto et al., 1993).

Sunt publicate cazuri când hipotensiunea LCR nu este asociată cu caracterul ortostatic al durerii (Schievink, Smith, 1998), precum au fost descrise și forme de hipotensiune ale LCR fără cefalee (Mokri, 1999).

Modalitatea de instalare a cefaleei depinde de cauza care o provoacă. Cefaleea apărută brusc după un efort fizic nu este o raritate, uneori chiar având caracterul „loviturii de trăsnet”, fiind suspectată o hemoragie subarahnoidiană (Schievink, et al., 2001).

Uneori o cefalee inițial posturală, care ulterior devine permanentă, poate fi o manifestare rară a hipotensiunii LCR, cauzată de o tromboză venoasă cerebrală (Berroir et al., 2004), sau a unui hematom subdural compresiv (Noronha et al., 2003).

Cel mai frecvent instalarea durerii în cazurile de hipotensiune a LCR are loc într-un mod subacut, dezvoltându-se în câteva zile sau săptămâni.

Semnele asociate. În afară de cefaleea ortostatică, care poate fi unicul simptom al hipotensiunii LCR, mai ales în formele ușoare, se mai întâlnesc și alte fenomene, fiind asociate, de regulă, formelor severe.

Fenomenele vizuale se întâlnesc în 12-40% din (Warner, 2002) și se manifestă prin încetșoșarea vederii, prin diplopie orizontală (atingerea n. VI), deficit campimetric superior sau binazal.

Semnele auditive au o frecvență de circa 20% și sunt foarte evocatoare, fiind în același timp subestimate, deoarece nu sunt spontan evocate: acufene non-pulsatile șuierătoare, micșorarea acuității auditive, senzații de distorsiune sonoră sau modificare a vocii recepționate. Există o relație strânsă între presiunea LCR și lichidul endocohlear a cărui perturbare căruia conduce la apariția simptomelor menționate. Vertijul și dezechilibrul pot fi adesea întâlnite.

Greața și voma (mai mult de 30% din cazuri) sunt uneori o manifestare a caracterului invalidant al simptomatologiei presiunii licvoriene joase.

Alte manifestări se prezintă prin dureri interscapulare sau radiculare ale membrilor superioare, tulburări cognitive cu micșorarea atenției,

somnolență, sindroame extrapiramidale cu ataxie, galactoree, tulburări dementiale fronto-temporale (Hong et al., 2002).

Examenul clinic nu constată manifestări flagrante, cu excepția unor semne minore de afectare a n. VI și nistagmus. O importanță mare are testul de ortostațiune.

Testul de ortostațiune. Inițial pacientul rămâne în poziție culcată fără pernă până la dispariția cefaleei sau reducerea ei considerabilă (2/10). Apoi propunem pacientului să treacă în poziție șezând și deja uneori în decursul primului minut pot apărea dureri cu localizare inițială în regiunea vertexului sau gâtului. În momentul când durerea este resimțită cu certitudine pacientului i se propune din nou să-și preia poziția orizontală, testul fiind considerat pozitiv la dispariția durerii. În cazurile mai puțin tipice pacientul cu cefalee este lăsat să-și păstreze poziția șezând atâta timp cât să apară cefaleea, ulterior i se va propune testul în decubitus.

Acest test simplu de a fi efectuat este considerat esențial pentru un diagnostic de cefalee condiționată de hipotensiunea intracraniană, totuși cefaleea care apare în ortostațiune și dispare în decubitus nu poate fi considerată patognomonică pentru cefaleea condiționată de hipotensiunea LCR (Boussier, Berroir, 2005). Important este de a nu considera orice cefalee care se ameliorează nesemnificativ în poziție orizontală ca fiind o cefalee determinată de hipotonia LCR. Testul se va considera pozitiv atunci când cefaleea severă în ortostațiune practic va dispărea în poziție orizontală.

Diagnosticul diferențial. Atunci când cefaleea este strict ortostatică, probleme mari de diagnostic nu apar.

Uneori este necesar de a diferenția cefaleea de intoleranță ortostatică, cu sau fără hipotensiune arterială. Semnul caracteristic este accelerarea pulsului cu mai mult de 30 de bătăi pe min. în ortostațiune asociată cu semne clinice de vertij, greață, tremor, lipotimie, care cedează în clinostatism. Rar se întâlnește o tahicardie posturală asociată cu cefalee ortostatică, fără de scurgera LCR (Mokri, Low, 2003).

Trebuie excluse alte diagnostici care includ cefaleea cu agravare posturală sau exercițională (Saper et al., 1999):

1. Tumori intracraniene, inclusiv chist coloid al ventriculului III, tumori occipitocervicale etc.
2. Malformații occipitocervicale (Arnold Chiari malformație, Tip I, etc.).

3. Sindroame ventriculare obstructive.
4. Sindroame de cefalee exercițională (vezi capitolul 15).
5. Maladiile discului cervical/mase spinale sau obstrucție.
6. Maladiile sinusurilor paranazale și sfenoidale.
7. Tromboza cerebrală venoasă.
8. Hematom subdural.

Exame complementare. Pentru a confirma hipotensiunea LCR se utilizează IRM și puncția lombară, iar pentru a depista o breșă durală sunt indicate computer-mielografia și cercetarea tranzitului cu izotopi (licvoro-scintigrafia).

IRM este examenul neinvaziv de primă intenție. De obicei, se constată modificări prezentate în tabelul 28.

Tabelul 28. Modificările patologice IRM la scurgerea LCR

IRM cefalic (cerebral)

- priză de contrast pahimeningeală difuză
- coborârea creiereului (coborârea amigdalelor cerebeloase, obliterarea cisternelor prepontină și prehiasmatică, aglomerarea structurilor fosei cerebrale posterioare)
- dilatarea glandei pituitare
- applatizarea hiasmei optice
- colecții lichidiene subdurale
- obturarea (engorged) sinusurilor venoase cerebrale
- micșorarea dimensiunilor ventriculilor

IRM spinal

- colecții lichidiene extraarahnoidiene sau extradurale
- diverticule meningiene
- priză de contrast pahimeningeală
- obturarea (engorged) plexurilor venoase epidurale spinale

Evans R.W. în Evans RW, Mathew NT. Handbook of Headache. Second Edition, 2005, după Mokri B. Low cerebrospinal fluid pressure syndrome. Neurol Clin N Am, 2004;22:55-74, cu modificări.

Puncția lombară. Măsurarea presiunii LCR pentru a confirma prezența hipotensiunii spontane a LCR era anterior indispensabilă pentru

diagnostic. Actualmente grație cunoașterii mai detaliate a acestui sindrom și ținând cont de riscul de agravare a stării pacientului și de a mai face încă o breșă durală, puncția lombară poate fi evitată atunci când cefaleea ortostatică este tipică, mai ales dacă IRM este modificat patologic.

Computer-mielografia și tranzitul cu izotopi (licvoro-scintigrafia). Ambele investigații constau în introducerea pe cale lombară fie a unei substanțe de contrast, fie a unui marker radioactiv pentru a depista pe toată lungimea măduvii spinării (Silberstein et al., 2002). Patternul său de distribuție este urmărit prin scanarea întregului neuroaxis prin intermediul gammacamerei la 4, 8 și 24 ore de LCR, de obicei, circulă ascendent spre convexitățile cerebrale și fisurile silviene (Silberstein et al., 2002; Bousser MG et al., 1985). Semnele directe sunt vizualizarea unei sau a mai multor zone de scurgere a LCR în spațiul extradural. Există și semne indirecte pentru tranzitul cu izotopi: retardarea ascensiunii traserului spre zona convexitală și eliminarea precoce prin urină.

Aceste investigații se utilizează în absența unei breșe depistate anterior, după un tratament simptomatic inefficient în vederea unui tratament local cu blood patch epidural.

Alte examinări. Echo-Doppler a venelor oftalmice superioare denotă o accelerare semnificativă a vitezei de 2 ori mai mare decât la persoanele sănătoase. Deoarece deocamdată nu dispunem de un set de normative bine stabilite și valide, această tehnică nu are vreun rol practic.

Ținând cont de faptul că imaginea IRM relevă un aspect de pahimeningită, s-au efectuat biopsii până ca acest sindrom să fi fost bine studiat (Mokri, 2001). Actualmente metoda nu mai este acceptată.

Variantele clinice de cefalee cauzată de hipotensiune intracraniană

Conform noii clasificări a IHS, există două grupuri de cauze ale hipotensiunii LCR, care duc, la rândul lor, la apariția cefaleelor: spontane sau idiopatice și secundare. Ultimul grup poate fi întâlnit într-o mare diversitate de patologii (tabelul 29).

Tabelul 29. Cauzele sindromului de cefalee cauzată de presiunea intracraniană joasă

1. Hipotensiunea intracraniană spontană
2. Simptomatică
 - Puncția lombară: diagnostic, mielografie, anestezie spinală
 - Traumatică: traumă craniană sau cervicală
 - 1) cu scurgerea LCR
 - 2) fără scurgerea LCR
 - Postoperatorie: craniotomie, chirurgie spinală, postpneumectomie (fistulă toracoarahnoidiană)
 - 1) cu scurgerea LCR
 - 2) fără scurgerea LCR
 - Scurgere spontană a LCR: rinoree cu LCR, tumoră pituitară ocultă(mascată), ruptură (fisură) durală
 - Maladie sistemică: dehidratare, comă diabetică, hiperpnee, uremie, meningoencefalită, infecție sistemică severă.

După Silberstein (2002), modificată.

Hipotensiuni secundare

Cea mai frecventă este cefaleea postpuncție, urmată apoi de puncții accidentale în timpul anesteziei peridurale, frecvent utilizate în experiența obstetricală (Boussier, Berroir, 2005).

Hipotensiunea intracraniană după puncție lombară

Cefaleea apare, de regulă, în primele 2 zile după puncția lombară cu toate că poate varia de la 15 min până la 4 zile după puncție. Netratate, aceste cefalee dispar spontan timp de 2-14 zile, în medie în 4-8 zile, dar uneori pot persista luni și chiar ani (Silberstein, 2002; Tourtellote et al., 1964).

Frecvența apariției acestui sindrom postpuncțional este variată, de la 15 până la 40% (Boussier, Berroir, 2005). Pentru această formă clinică este caracteristică o cefalee ortostatică, ce apare cel mai frecvent până la 20 sec, iar uneori până la 15 min după trecerea din poziție orizontală

la ridicare în șezut. Cefaleea dispare sau se ameliorează în clinostatism de asemenea în 20 sec-15 min.

Cefaleea după puncția lombară se consideră cauzată de volumul și presiunea LCR micșorate în urma unei scurgeri de LCR. Găuri în dura mater și colecții subdurale de LCR au fost observate după laminectomie (Fishman, 1992; Tourtellote et al., 1964). Kunkle et al. 1943 (citat de Silberstein et al., 2002) au provocat cefalee după puncția lombară la subiecți sănătoși prin drenajul LCR. Cefaleea apărea atunci, când presiunea se micșora la eliminarea a 20 ml de LCR.

Dacă presiunea la pacienții cu volumul mic de LCR se normaliza, atunci așa simptome asociate ca tinnitusul și astuparea urechilor dispăreau.

Volumul de LCR scurs după puncția lombară, măsurat prin metoda de IRM, nu corelează cu frecvența cefaleei postpuncționale (Iqbal et al, 1995). Cefaleea după puncția lombară se întâlnește mai frecvent la adultul tânăr și la femei, fiind determinată de masa corporală, de dimensiunile acului utilizat pentru puncție (acul gros mărește frecvența hipotensiunii LCR). Pacienții care au cefalee și înainte de puncția lombară au mai frecvent cefalee postpuncțională. Așa parametri, ca rasa, cantitatea de LCR extras, sânge în lievor, perforațiile multiple ale durei și calificarea medicului, care efectuează procedura, nu influențează incidența cefaleei postpuncționale (Tourtellote et al., 1964; Kuntz et al., 1992).

Poziția pacientului în timpul sau după puncția lombară nu are importanță în apariția cefaleelor respective. S-a demonstrat cert, că repausul la pat după puncția lombară nu are un efect profilactic, iar mobilizarea precoce este preferabilă.

Manifestările clinice au fost descrise mai sus, iar acum urmează criteriile IHS pentru cefaleea atribuită presiunii joase a lichidului cefalorahidian.

Cefaleea atribuită presiunii joase a lichidului cefalorahidian

Cefalee după puncția lombară

Criterii de diagnostic:

- A. Cefaleea se agravează în 15 min în poziție șezând sau în ortostatism și se ameliorează în 15 min după trecerea în poziție de decubit, este

asociată cu cel puțin unul din următoarele și corespunde criteriilor C și D :

- a) redoarea cefei
- b) tinnitus
- c) hipoacuzie
- d) fotofobie
- e) greață

B. A fost efectuată puncția lombară

C. Cefaleea se dezvoltă în 5 zile de la puncția lombară

D. Cefaleea se remite¹:

1. spontan într-o săptămână
2. în 48 de ore după tratamentul efectiv al scurgerii LCR

¹ În 95% din cazuri se întâmplă astfel. Dacă cefaleea persistă, cauzalitatea este dubioasă.

Fiziopatologia. După ani de discuții referitor la mecanismele apariției hipotensiunii cerebrale s-a clarificat, că cefaleea după puncție lombară este cauzată de scurgerea LCR printr-o spărtură sau gaură cauzată de puncție. Acest fapt a fost confirmat prin investigații cu izotopi. S-a demonstrat că închiderea găurii necesită uneori o durată de peste 2 săptămâni. Alte momente, ce confirmă cele menționate mai sus, sunt: eficiența compresiei abdominale sau jugulare, reducerea cefaleei la perfuzia intratecală cu ser fiziologic și prezența modificărilor patologice la IRM caracteristice la fel ca și eficiența după tratamentul cu blood patch epidural.

Diagnosticul, de regulă, are ca suport tabloul clinic. Rezonanța magnetică relevă o coborâre a structurilor intracraniene, o acumulare pahimeningeală a contrastului, dilatarea plexului venos vertebral anterior intern, higrome spinale și colecții fluide locale în regiunile retrospinale superioare.

Cefaleea cauzată de fistula lichidului cefalorahidian

Fistula LCR după un traumatism cranian sau leziuni erozive a fost individualizată într-o formă aparte din cauza riscului unei meningite, care poate atinge 25% în traumatismele craniene. În 25-50% din cazuri e prezentă o fractură a etajului anterior al bazei craniului. Semiologia se prezintă prin sindromul de hipotensiune intracerebrală asociată cu o rinoree și otoree de LCR. Diagnosticul urmează a fi precizat prin

analiza LCR și decelarea unei breșe prin metoda de cisternografie cu izotopi sau computer-mielografie.

Diagnosticul de presiune micșorată a LCR nu prezintă dificultăți, când cefaleea ortostatică este prezentă, mai ales când etiologia este evidentă, ca de exemplu, traumatismul craniocerebral sau al coloanei vertebrale, puncția lombară recentă sau craniotomia recentă, ori o asociere de maladii.

Criteriile de diagnostic:

- A. Cefaleea se agravează în 15 min în poziție șezând sau în ortostatism, cu cel puțin unul din următoarele și corespunde criteriilor C și D:
- a) redoarea cefei
 - b) tinitus
 - c) hipoacuzie
 - d) fotofobie
 - e) greață
- B. O procedură cunoscută sau traumatismul au cauzat eliminarea permanentă a LCR cu cel puțin unul din următoarele criterii:
1. semne de presiune scăzută a LCR la IRM (de exemplu, acumulare pahimeningeală)
 2. evidența unei eliminări a LCR la mielografia convențională, CT-mielografie sau cisternografie
 3. presiunea de deschidere a LCR <60 mm H₂O în poziție șezând
- C. Cefaleea se dezvoltă în legătură temporală strânsă cu eliminarea de LCR
- D. Cefaleea se remite în 7 zile de la tratamentul eficace al fistulei

Hipotensiunea intracraniană spontană (idiopatică)

În 1938 Shaltenberg a utilizat termenul de „alicvoree” pentru a descrie o patologie ce se manifesta prin cefalee ortostatică și presiune foarte joasă, uneori imposibil de măsurat sau chiar negativă a LCR (Shaltenberg, 1938, citat de Vilming ST, Mokri B, 2006). Hipotensiunea intracraniană spontană (HIS) în majoritatea cazurilor este cauzată de scurgeri spontane de LCR la nivel toracal (Mokri, 1999; Mokri et al., 1997). Rar scurgerea LCR are loc la nivelul bazei craniului.

Frecvența acestei forme este insuficient cunoscută, dar, conform datelor Centrului de Cefalee Urgențe din Paris (Berroir et al., 2004), în fiecare an sunt diagnosticate circa 20 de cazuri noi, ceea ce sugerează o

frecvență mare și o subestimare a acestei forme de cefalee, în general, dacă ținem cont de publicațiile existente.

Cefaleea are loc cel mai des la femei cu vârsta în jur de 40 de ani, dar cu variații între 20-76 de ani (Chung et al., 2000, Christoforidis et al., 1998).

Manifestările clinice sunt tipice, dar tot mai multe publicații scot în evidență forme noi, ca, de exemplu, prezența unui sindrom demential sau parkinsonian, tulburări de conștiență ce pot ajunge până la o stare comatoasă (Pleasure et al., 1998).

Investigațiile IRM constată o coborâre a structurilor intracraniene și o priză de contrast a pahimeningelui, modificări, ce de altfel, fac parte din criteriile de diagnostic de hipotensiune intracraniană spontană idiopatică. Publicațiile recente ale experților în domeniu (Schung et al., 2000) menționează că în 17 – 39% din cazuri modificările la IRM erau absente.

Fiziopatologia. Rezultatele unor vaste discuții la acest subiect au condus la părerea că mecanismul principal pare a fi scurgerea LCR în afară spațiului subarahnoidian. Computer-mielografia și tranzitul cu izotopi au scos în evidență semne directe de prezență a uneia sau a mai multor scurgeri rahidiene în circa 50% din cazuri și semne indirecte la circa 90% din pacienți. Uneori micșorarea presiunii intracraniene poate fi absentă, dar este prezentă o reducere a volumului LCR, care în aceste cazuri se consideră că poate fi mecanismul fiziopatologic principal.

Mai mulți factori sunt presupuși: traumatismul minor al capului, ridicare (soulevement), întindere (etirement), rotație rahidiană, manipulări la nivelul cervical, eforturi importante în timpul activităților sportive de tipul body building sau alte eforturi fizice de lungă durată (Silberstein et al., 2002). Din 39 de cazuri observate în clinica Mayo 52% din pacienți au avut un istoric de traumatism minor (Silberstein et al., 2002; Lay et al., 1997). Acestea includeau căderea pe fese, răsucirea și încordarea bruscă, relațiile sexuale și orgasmul, strănutul neașteptat și tusea paroxistică, exercițiile viguroase sau eforturi mari în timpul jocului de tenis. Un șir de investigații pun în discuție prezența unei alterări locale a rezistenței sacului dural, condiționată de diverticulele Tarlov, meningocele, maladii ale țesutului elastic (conjunctiv). Asocierea acestor 2 factori (traumatismul și fragilitatea durei mater) pare să joace un rol important. Mai rar, se poate constata o ruptură a sacului dural, provocată de un osteofit vertebral sau de o hernie discală.

De menționat, că denumirea de hipotensiune intracerebrală nu este întotdeauna exactă, fiindcă poate fi vorba de o hipovolemie intracraniană fără breșă durală.

Mai jos urmează criteriile IHS pentru hipotensiune intracerebrală asociată cu cefalee.

Cefaleea atribuită presiunii joase spontane (ori idiopatic) a lichidului cefalorahidian

Termeni utilizați anterior: hipotensiune intracraniană spontană, hipotensiune primară intracraniană, cefalee prin volum mic de LCR, cefalee hipolicvorică.

Criterii de diagnostic:

- A. Cefalee difuză și / sau surdă ce se agravează în 15 min de poziție șezând sau în ortostatism, cu cel puțin unul din următoarele și care corespunde criteriului D:
- a) redoarea cefei
 - b) tinnitus
 - c) hipoacuzie
 - d) fotofobie
 - e) greață
- B. Cel puțin unul din următoarele:
1. semne la IRM de presiune LCR scăzută (acumulare pahimeningeală)
 2. presiunea de deschidere a LCR mai mică de 60 mm H₂O în poziție șezând
 3. evidențierea eliminării LCR la mielografia convențională, CT-mielografie sau cisternografie
- C. Fără istoric de puncție durală sau altă cauză de fistulă a LCR
- D. Cefaleea se remite în 72 de ore după aplicarea unui bandaj epidural
- Maladia de bază determinată de un volum mic de LCR. Un istoric de creștere trivială a presiunii LCR (de exemplu, tuse puternică) este adesea evident. În alte cazuri s-a observat o scădere bruscă a presiunii atmosferice.

Cefaleea posturală, asemănătoare celei de presiune joasă a LCR, a fost raportată după coitus. Astfel de cefalee trebuie codificată aici, deoarece este datorată eliminării de LCR.

Pentru mulți pacienți cu cefalee prin scăderea spontană a presiunii

LCR este eficient tratamentul cu bandaj epidural, infuzie salină epidurală sau tratamentul farmacologic cu soluție de cofeină IV ori analgezice convenționale. Unii pacienți prezintă o remisiune spontană a cefaleei, în timp ce la alții se constată recădere după un tratament inițial eficient. Totodată sunt menționate succese în tratamentul chirurgical al cazurilor de hernie durală tip manșon, în particular în regiunea toracică.

Puncția durală trebuie evitată la pacienții cu semne de tipul acumulării meningeale a contrastului la IRM.

Diagnostic. Prezența unui sindrom de hipotensiune intracraniană și presupunerea unei scurgeri de LCR sugerează clinicistului necesitatea unor investigații (computer-mielografia și tranzitul cu izotopi), care riscă să agraveze starea pacientului, mai ales că rezultatele investigațiilor sunt adesea negative.

Argumentarea diagnosticului de hipotensiune intracraniană și corespunzător indicațiile pentru tratamentul cu blood patch epidural diferă în unele privințe în funcție de autori. Astfel, în publicațiile lui Mokri și ale altor autori (2001) o breșă durală este diagnosticată atunci când manifestările clinice se asociază cu modificări la IRM. Bousser și Berroir (2005), Berroir și coautorii (19.28 -) abordează mai pragmatic acest diagnostic luând în calcul prezența formelor caracteristice de cefalee ortostatică severă și pură, chiar fără investigații prin IRM, pentru a realiza un tratament cu blood patch epidural.

Tratamentul

Tratamentul general simptomatic

Tratamentul simptomatic include un șir de metode clasice, ca substituția fluidelor, repaus la pat, utilizarea ciorapilor-bandaj, bandajarea abdomenului și utilizarea analgezicelor.

Utilizarea bandajului abdominal poate avea valoare diagnostică și poate ușura situația pacienților pentru o perioadă de timp. Creșterea volumului de fluide, ridicarea TA sistemice (dacă pacientul are hipotensiune sistemică), majorarea consumului de sare și administrarea cafeinei au fost, de asemenea, recomandate.

Dacă hipotensiunea intracraniană este cauzată de o breșă durală confirmată sau de una spontană, atunci însănătoșirea este posibilă și fără tratament. Este important de a efectua un tratament activ și precoce pentru a evita cele 2 complicații grave ale acestui sindrom: tromboza venoasă și hematomul subdural compresiv. În cazul durerilor postpunc-

ționale uneori este suficient ca pacientul să fie culcat atâta timp cât îl deranjează durerea, administrând la necesitate analgezice.

Atitudinea față de metodele clasice adesea este critică. Astfel, tratamentul prin decubitus prelungit, hidratare, administrarea corticosteroizilor, cafeinei sau aplicarea bandajului abdominal, deși se consideră că eficiența lor atinge rata de circa 30%, nu sunt, de fapt, suficient de convingătoare, deoarece este dificil de a separa rezultatul tratamentului de vindecarea spontană. Poziția de decubitus prelungit a pacienților spitalizați uneori poate masca cefaleea, care reapare după externarea pacientului (Bousser, Berroir, 2005).

Tratamentul specific

Tratamentul maladiei primare (hipotensiune sistemică, tratament neurochirurgical al fisurii (rupturii) durei mater etc.)

Infuzii de benzoat sodic de cafeină. Cafeina sodică benzoat 0,5 mg dizolvată în 2 ml de soluție fiziologică pentru injecție în bolus sau diluată într-un litru de soluție Ringer pentru perfuzie lentă asociată cu o singură doză de 300 mg de cafeină per os a demonstrat eficiența (Vilming S; Mokri B., 2006).

Infuzii epidurale saline continui. O perfuzie prin injectarea epidurală a 700 ml de soluție salină sau coloidală (Dextran) la nivelul lombar cu viteza de 13-30 ml/oră poate asigura un succes terapeutic mai ales în formele refractare la tratamentul tradițional.

Blood patch epidural – tratament de elecție în hipotensiunea intracraniană. Utilizarea unui *patch* sanguin epidural constă în injectarea în condiții aseptice a 15-30 ml de sânge (propriu al pacientului) în spațiul epidural L3-L4 sau L4-L5 asigurând un rezultat terapeutic înalt (Sencavoka et al., 2001). Rata beneficiului atinge 97% în tratamentul cefaleelor de presiune licvoriană joasă spontană, chiar în cursul a 2 ani și mai mult după procedură. Este considerat tratament de elecție, mai ales în cazul eșecului terapeutic clasic, însă această metodă de inserție de patch sanguin este mai puțin eficientă în cazul formelor spontane decât în cefaleea postpuncție. În cazuri refractare, se vor efectua injecții separate la 2 nivele: lombar și toracic (Benzon, 1996). Un volum insuficient (mai mic decât 15 ml) poate fi cauza eșecului tratamentului.

Eficiența acestui *patch* sanguin epidural se datorează compresiei loca-

le inițiale a sacului tecal, urmată de o lipire cu colagen și epiteliu a găurii durale în momentul coagulării sângelui la contactul lui cu LCR (8 -).

În marea majoritate a cazurilor utilizarea acestei metode conduce la o ameliorare imediată și pacientul se ridică din pat peste 2 ore după procedură, fără dureri de cap.

Prezența colecțiilor lichidiene subdurale nu necesită intervenții chirurgicale, de obicei ele regresează după aplicarea unui patch sanguin epidural.

Tratamentul chirurgical al breșei durale. Breșele posttraumatice craniene prezintă un risc de complicații infecțioase, de aceea dacă tratamentul clasic și cel cu patch sanguin epidural nu au fost eficiente, atunci se recurge la un tratament chirurgical de clipare sau suturare a găurii durei mater.

CEFALEEA ATRIBUITĂ NEOPLASMULUI INTRACRANIAN

Frica de o eventuală tumoare cerebrală adesea îi aduce pe pacienți la medic, mai ales pe cei cu cefalee cronică. Dar tumorile cerebrale constituie o cauză rară (mai puțin de 5%) a cefaleei. Ca manifestare izolată cefaleea se întâlnește în mai puțin de 2% din cazuri și doar 0,5% din cefaleele cronice sunt condiționate de un neoplasm (Lot et al., 2005).

Pacienții cu tumoare cerebrală acuză cefaleea în circa 50% din cazuri la adulți și în 90% din cazuri la copii, fiind mai frecventă în procesele expansive subtentoriale.

Frecvența cefaleei întâlnită în funcție de histologia tumorii este prezentată în tabelul 30.

Tabelul 30. Frecvența cefaleei în funcție de tipul tumorii
(după Kirby S. și Purdy R., 2006)

Patologia	Asociată cu cefalee (%)
Tumori metastatice	40 – 80
Gliom	46 – 90
Meningiom	32 – 83
Adenom pituitar	16 – 63
Craniofaringiom	34
Neurinom de nerv acustic	88
Tumoare epidermoidă și dermoidă	30 - extradurale 50 - intradurale
Ruperea dermoidului	32
Chist coloid	92

În aspect fiziopatologic efectul de masă într-un spațiu *inextensibil* exercită direct sau indirect o acțiune asupra structurilor învecinate tumorei cu deplasare și angajare. Edemul vasogen peritumoral (mai frecvent în cazul metastazelor, glioblastomelor, unor meningioame) adăugându-se la volumul tumorei înseși, poate condiționa tulburări ale pasajului LCR cu constituirea unei hidrocefalii obstructive.

Apariția cefaleei este condiționată de acțiunea asupra structurilor sensibile la durere (arterele poligonului Willis, arterele meningiene, venele mari și sinusurile venoase durele, dura mater, porțiunile intracraniene ale nervilor V, IX, X și rădăcinile cervicale superioare).

Noua clasificare a IHS distinge două mecanisme certe de producere a cefaleelor: prin acțiune directă a tumorii și cefaleea ca rezultat al HIC sau hidrocefaliei. Referitor la mecanismul HIC, în geneza cefaleei există anumite controverse. Astfel, un studiu a demonstrat că mărirea artificială (Histamină i.v.) a tensiunii intracraniene reduce durerea la pacienții cu migrenă. Alt studiu a demonstrat că perfuzia unei soluții saline ce mărea tensiunea intracraniană ducea la cefalee (Sorensen, Corbett, 2000). În sfârșit un alt punct de vedere afirmă, că cefaleele apar în funcție de variațiile rapide ale tensiunii intracraniene și nu depind de valoarea absolută a presiunii.

Manifestările clinice

Cefaleea condiționată de tumori intracerebrale nu are un pattern specific de trăsături clinice. Descrierea clasică a cefaleei relevă o durere severă, progresivă, matinală, asociată cu greață și/ori vomă. Acest pattern clasic nu se întâlnește frecvent. În marea majoritate (58%) a cazurilor cefaleea este de tip tensional (Forsyth, Posner, 1992), iar greața și voma se întâlnește în 46%). Doar la 7 – 9% de cazuri cefaleea este de tip migrenos cu trăsături atipice. Durerea are, de regulă, un caracter intermitent în 62 – 88% din cazuri, fiind moderată sau severă și progresivă (Pfund et al., 1999). Cefaleea nocturnă sau matinală se întâlnește în 25 – 36%, iar amplificarea ei de către manevra Valsalva se constată la 23% din pacienții cu tumori cerebrale. Cefalalgiile se amplifică la efort, tuse, schimbarea poziției. Treptat durerea crește în intensitate și devine rebelă la tratamentul tradițional cu antalgice.

În cazul prezenței unei HIC sau a unei hidrocefalii durerile sunt difuze, în debut intermitente, ca ulterior să devină cronice, asociate cu

greață, vomă, eclipse vizuale, diplopie, iar în anumite cazuri cu tulburări de conștiență.

Localizarea cefaleei, de obicei, nu reflectă localizarea procesului patologic; doar la 1/3 din pacienți cefaleea este ipsilaterală în raport cu tumoarea și doar la 12% dintre durerea era situată doar pe partea opusă tumorii.

Durerea ca un simptom izolat al tumorii cerebrale se întâlnește doar în 15% din cazuri, de regulă, este asociată cu diverse semne neurologice (Suwanwela et al., 1994). Fenomenele asociate cefaleei (accese epileptice, deficit motor sau senzitiv, tulburări psihice de tip cognitiv sau afectiv ș.a.) necesită un examen neuroimagic (CT, IRM) sau eventual angiografie sau biopsie stereotaxică.

Tumorile de lob occipital pot provoca tulburări vizuale ce mimează aura migrenoasă. Cefaleea paroxistică asociată cu greață, vomă, fotofobie și vertij poate fi manifestarea clinică a unui gliom de trunchi cerebral.

Urmează criteriile de diagnostic ale noii clasificări a IHS din 2004.

Cefaleea atribuită presiunii intracraniene mărite sau hidrocefaliei cauzată de neoplasm

Criterii de diagnostic:

A. Cefalee difuză nepulsatilă cu cel puțin una dintre caracteristicile următoare și care corespunde criteriilor C și D :

1. asociată cu greață și/sau vomă
2. agravată de activitatea fizică și/sau manevrele care cresc presiunea intracraniană (Valsalva, tuse, strănut)
3. apare în episoade de tip atac¹

B. Tumoarea intracraniană înlocuitoare de spațiu este demonstrată la CT sau IRM și determină hidrocefalie²

C. Cefaleea se dezvoltă și/sau se deteriorează în relație temporală strânsă cu hidrocefalia

D. Cefaleea se ameliorează în 7 zile de la înlăturarea chirurgicală sau reducerea volumului tumorii

Notă:

¹ Debutul cefaleei poate fi acut (cefalee de tip „lovitură de trăsnet”) și în astfel de cazuri ea poate fi asociată cu pierderea conștienței.

² De exemplu, chist coloidal al ventriculului III.

Cefaleea atribuită direct neoplasmului

Criterii de diagnostic:

- A. Cefalee cu cel puțin una din caracteristicile următoare și care corespunde criteriilor C și D :
 - 1. progresivă
 - 2. localizată
 - 3. se agravează la tuse sau anteflexie
 - 4. se agravează dimineața
- B. Neoplasm intracranian demonstrat de neuroimagnostică
- C. Cefaleea se dezvoltă în relație temporală (și de obicei spațială) cu neoplasmul
- D. Cefaleea se remite în 7 zile de la înlăturarea chirurgicală sau reducerea volumului neoplasmului ori tratamentul cu corticosteroizi

Cefaleea atribuită meningitei carcinomatoase

Criterii de diagnostic:

- A. Cefalee difuză sau localizată care corespunde criteriului C
 - B. Meningită demonstrată prin examinări repetate ale LCR și / sau acumulare durală la IRM
 - C. Cefaleea se dezvoltă și / sau se agravează cu avansarea bolii
- Comentarii:
Cefaleea se poate ameliora temporar la chimioterapie intratecală sau Prednison (Prednisolon).

Cefaleea atribuită hipo- sau hipersecreției pituitare sau hipotalamusului

Criterii de diagnostic:

- A. Cefalee bilaterală, frontotemporală și / sau retroorbitală care corespunde criteriilor C și D
- B. Cel puțin una din următoarele:
 - 1. hipersecreție de prolactină, hormon de creștere, ACTH asociată cu microadenom mai mic de 10 mm în diametru
 - 2. dereglarea termoreglării, tulburare emoțională, alterarea senzației de foame și sete, tulburări ale stării de conștiință, asociate cu tumoare hipotalamică
- C. Cefaleea se dezvoltă în timpul anomaliei endocrine
- D. Cefaleea se remite în 3 luni după rezecția chirurgicală sau după terapie medicală specifică efectivă

Cefalgia la pacientul canceros

Sindroame cefalgice și alții faciale cauzate de metastaze cerebrale

Metastazele bazei craniului pot să se manifeste prin câteva sindroame neurologice certe (Greenberg et al., 1981)

- Sindromul orbital: dureri supraorbitale, diplopie, ptoză, oftalmoplegie externă.
- Sindromul paraselar: cefalee frontală unilaterală, diplopie și pareza mușchilor oculomotori fără ptoză
- Sindrom de fosă medie (ganglionul Gasser): durere și parestezii în zona ramurilor I și II ale nervului trigemen asociată cu diplopie, condiționată de pareza mușchilor oculomotori. În cazul leziunii ramurii III durerea este mai rar prezentă.
- Sindromul foramenului jugular: răgușeală, condiționată de pareza coardei vocale, dureri – manifestare a nevralgiei glosofaringiene, atrofie, pareza ipsilaterală a palatinului moale, limbă, mușchilor sternocleidomastoidean și trapez.
- Sindrom de condil occipital (occipital condyl syndrome): dureri occipitale unilaterale violente, sensibilitate în zonele respective, disartrie și disfagie cauzată de leziunea unilaterală a n. 12 .

Cefaleea asociată cu pierderea unilaterală a vederii și diminuarea masei corporale necesită o biopsie a arterei temporale pentru a exclude metastaze de proveniență pulmonară (carcinom), localizate în lumenul arterei. (Bhatti et al., 2001).

Durerile cefalice la un pacient cu semne neurologice multifocale și semne meningiene poate releva metastaze ale unui cancer de sân, melanom, leucemii sau unui limfom (Jayson, Howell, 1996).

Când cefaleea trezește suspiciuni de etiologie posibil neoplazică?

Cefaleea la pacienții cu cancer. Pacienții cu cancer adesea prezintă acuze de cefalee. Evident că primul gând atât al pacientului, cât și al medicului este despre o eventuală metastază cerebrală, care de altfel se întâlnește la circa 1/3 din pacienții canceroși. În tabelul 31 sunt prezentate cauzele cefaleelor noi apărute la pacienții cu cancer.

Tabelul 31. Cauzele cefaleelor noi apărute la pacienții cu cancer

Metastaze intracraniene
Craniu, baza craniului, meninge
Nervii cranieni și vasele
Cauze nemetastatice
Hemoragii în tumoare, subdurale și subarahnoidiene
Infarct cerebral și tromboză venoasă
Infecții (abcese, meningite, etc.)
Efecte adverse ale terapiei
Chimioterapie: hormoni, antibiotice, agenți convenționali, citokini-
ce, medicamente introduse intratecal
Terapie de suport
Corticosteroizi, antinozeante, sevrăj de opioizi
Anticoagulante care provoacă sângerări în creier
Ibuprofen ce poate cauza meningită aseptică
Radioterapie
Edem acut, radionecroză tardivă, neoplasm indus radioterapic
Ateroscleroza indusă radioterapic ce provoacă ictus
Intervenție chirurgicală
Hemoragie, leziune vasculară, ictus perioperațional, fistulă LCR
Alte cauze
Febră
Tulburări metabolice
Hipoxemie, hipercapnie și hipoglicemie
Dureri referite structurilor extracraniene (metastaze cervicale, tumori cervicale)
Cefalee postpuncțională

(După Forsyth PA, Pozner JB, 2000, modificată de Kirby S., Purdy RA, 2006)

Cefaleea poate provoca o suspexie de tumoră cerebrală chiar și la pacienții fără antecedente de cancer atunci când sunt prezente următoarele simptome, semne și un șir de factori asociați (Kirby S., Purdy RA, 2006; Pfund et al., 1999; Pladett et al., 1989), după cum urmează:

- apariția unei cefalei noi sau modificarea profilului clinic al durerii deja existente
- caracterul cronic al durerii (cefaleea cronică cotidiană)
- vârsta după 50 de ani. La 15% din pacienții cu un debut de cefalee după 65 de ani au fost decelate cauze organice lezionale
- greață
- agravarea cefaleei la efectuarea manevrei Valsalva sau exerciții
- cefalee nocturnă sau matinală
- semne meningiene
- apariția semnelor neurologice sau a convulsiilor
- evoluția progresivă a cefaleei
- cefalee, care nu-și schimbă lateralitatea

Dacă cefaleea are trăsături din cele enumerate mai sus sunt indicate investigații suplimentare, în primul rând IRM și CT, pentru a exclude metastaze, tumori ale SNC, malformații arterio-venoase sau alte leziuni structurale. Rezonanța magnetică cu Gadolinium este indicată în primul rând pentru a exclude eventuale metastaze cerebrale parenchimatoase, leziuni ale leptomeningelor și complicații vasculare ca, de exemplu, tromboza venoasă. Pentru diagnosticul leziunii bazei craniului și hemoragiilor acute o rezoluție mai mare are CT cerebrală. Dacă examinarea prin CT și IRM nu a constatat modificări patologice mai ales la un pacient cunoscut canceros, este indicată puncția lombară cu examenul citologic și biochimic al LCR, ținând cont de faptul că rata de rezultate fals negative atât la IRM, CT cât și a examenului citologic este destul de înaltă și poate atinge 25 – 50% pentru metastaze în leptomeninge (Grossman, Krabak, 1999).

Tratamentul

Tratamentul medical al unei tumori, asociată sau nu cu cefalee, are ca scop lupta cu HIC pentru a evita o eventuală angajare. Corticosteroizii (Solumedrol, Dexametazona) sunt remedii ce reduc edemul vasogen cerebral: Solumedrolul administrat în doze mari de 120-240 mg i.v. lent este indicat în faza acută, pentru a trece ulterior la administrarea orală cu scăderea treptată a dozelor (Lot et al., 2005).

La necesitate vor fi utilizate medicamente analgetice, cu excluderea Aspirinei, ținând cont de eventualitatea tratamentului chirurgical ulterior. Durerile neuropate vor fi tratate cu antidepressive triciclice, Gabapentină, Lamotrigină, Topiromat. Durerile lancinante necesită

Carbamazepină. Cefaleele secundare pot răspunde la aceiași agenți terapeuți ca și cefaleele primare (Gatzones et al., 1996). Crizele epileptice vor necesita tratament antiepileptic.

Abordarea neurochirurgicală este de elecție în tratamentul neoplasmelor cerebrale, fiind utilizate tehnici moderne ca microchirurgia, neuronavigația etc. În cazul tumorilor inaccesibile sau ca element complementar în tratamentul chirurgical al gliomelor și tumorilor metastatice este indicată radioterapia sau chimioterapia. Ultima este în special indicată în limfoamele cerebrale.

ALTE CEFALEI ATRIBUITE AFECȚIUNILOR INTRACRANIENE NEVASCULARE

(CAPITOLUL 7 AL CLASIFICĂRII INTERNAȚIONALE)

Cefaleea atribuită maladiilor inflamatoare neinfecțioase

Cefaleea atribuită neurosarcoidozei

Criterii de diagnostic:

- A. Cefalee fără caracteristici tipice cunoscute, care corespunde criteriilor C și D
- B. Evidența neurosarcoidozei¹
- C. Cefaleea se dezvoltă în relație temporală cu neurosarcoidoza
- D. Cefaleea se remite în 3 luni după tratamentul cu succes al neurosarcoidozei

Evidența neurosarcoidozei include leziunea nervilor cranieni, leziuni intracraniene înlocuitoare de spațiu la IRM, meningită aseptică și/sau leziuni inflamatoare focale periventriculare și acumulare omogenă în leziunile de masă, care sunt confirmate prin biopsie drept granuloame necrotice.

Cefaleea atribuită meningitei aseptice (neinfecțioase)

Criterii de diagnostic:

- A. Cefalee difuză care corespunde criteriului D
- B. Examinarea LCR arată pleocitoză limfocitară, creștere moderată a proteinelor și glucoză normală în absența organismelor infecțioase
- C. Folosirea unuia din următoarele: Ibuprofen, imunoglobuline, Penicilină sau Trimetoprim, injecții intratecale sau insuflați
- D. Cefaleea se remite în 3 luni după oprirea substanței respective

Cefaleea atribuită altor boli inflamatoare neinfecțioase

Criterii de diagnostic:

- A. Cefalee, fără caracteristici tipice cunoscute, care corespunde criteriilor C și D
- B. Evidența uneia din bolile inflamatoare cunoscute de a fi asociate cu cefaleea¹
- C. Cefaleea se dezvoltă în relație temporală strânsă cu afecțiunea inflamatoare
- D. Cefaleea se remite în 3 luni după tratamentul cu succes al afecțiunii inflamatoare

¹ Cefaleea poate fi asociată, dar de obicei nu este un semn de prezentare sau dominant al encefalomielitei acute demielinizante, lupusului eritematos sistemic, sindromului Behçet, sindromului anticorpilor anti-fosfolipidici, sindromului Vogt-Koyanagi-Harada.

Cefaleea atribuită hipofizitei limfocitare

Criterii de diagnostic :

- A. Cefalee fără caracteristici tipice cunoscute, care corespunde criteriului C
- B. Hipopituitarism care corespunde următoarelor criterii :
 - 1. IRM demonstrează mărirea simetrică și omogenă a hipofizei cu acumulare omogenă de contrast
 - 2. confirmare prin biopsie a hipofizitei limfocitare
- C. Cefaleea se dezvoltă în relație temporală strânsă cu hipopituitarismul

Hipofizita limfocitară este adesea acompaniată de hiperprolactinemie (50%) sau autoanticorpi împotriva proteinei citozolice hipofizare (20%).

Afecțiunea apare tipic la sfârșitul sarcinii sau în perioada post-partum, dar se poate întâlni și la bărbați.

Cefaleea atribuită injecțiilor intratecale

Criterii de diagnostic:

- A. Cefalee difuză, prezentă și în poziție orizontală și care corespunde criteriilor C și D
- B. Injecția intratecală a fost efectuată

- C. Cefaleea se dezvoltă în 4 ore de la injecția intratecală
- D. Cefaleea se remite în 14 zile¹

¹ Dacă cefaleea persistă mai mult de 14 zile, diagnosticul probabil este 7.2.2. Cefalee prin fistulă LCR.

Cefaleea atribuită convulsiilor epileptice

Hiperexcitabilitatea neuronală este un fenomen fiziopatologic comun atât în cazul migrenei, cât și al epilepsiei. Coexistența acestor două maladii este complexă, cu influențe uni- sau bidirecționale. Există factori de risc atât genetici, cât și de mediu, care măresc excitabilitatea neuronală sau reduc pragul pentru ambele tipuri de atacuri. Unele afecțiuni cerebrale predispun pacienții la ambele boli și apar la distanță una de alta (ex. MELAS). Se constată o incidență mai mare a migrenei în așa forme de epilepsie, ca de exemplu epilepsia benignă rolandică, epilepsia benignă occipitală și epilepsia cortico-reticulară cu atacuri de tip absențe. Malformațiile arterio-venoase pot avea trăsături clinice de migrenă cu aură asociate cu convulsii; au fost descrise convulsii ce au loc în timpul sau imediat după aura migrenoasă.

Termenul de *migralepsie* a fost utilizat pentru a specifica convulsiile epileptice ce apar între aura migrenoasă și faza de dureri de cap a migrenei.

Criteriile de diagnostic al hemicraniei epileptice:

- A. Cefalee cu durata de sec - min, cu trăsături migrenoase, care corespunde criteriilor C și D
- B. Pacientul are convulsii epileptice parțiale
- C. Cefaleea se dezvoltă sincron cu convulsia și este ipsilaterală descărcării epileptice
- D. Cefaleea se remite imediat după convulsii

Cefaleea sincronă ipsilaterală cu trăsături de migrenă, care apare ca o manifestare convulsivă a descărcării epileptice, este recunoscută, dar foarte rar întâlnită. Pentru diagnostic este necesar debutul simultan al cefaleei cu descărcarea convulsivă demonstrată la EEG.

Cefaleea postictală

Criterii de diagnostic:

- A. Cefalee cu caracteristici de cefalee tensională sau, la un pacient cu migrenă, de cefalee migrenoasă și care corespunde criteriilor C și D
- B. Pacientul a avut convulsii epileptice parțiale sau generalizate
- C. Cefaleea se dezvoltă în 3 ore după convulsii
- D. Cefaleea se remite în 72 de ore după convulsii

Cefaleea postictală cu trăsături migrenoase este o consecință bine cunoscută a descărcării epileptice. Cefaleea postictală adesea nu poate fi distinsă de cefaleea migrenoasă și este asociată cu greață și vomă. Este la fel de comună la pacienții cu sau fără istoric familial de migrenă. Alte asemănări cu migrena sunt: la unii pacienți cefaleea postictală se dezvoltă în 3-15 min după sfârșitul halucinațiilor vizuale (totodată este mai severă și mai lungă după convulsiile vizuale de durată mai mare. Cefaleea postictală similară a fost raportată la pacienții cu epilepsie simptomatică, dar este mai accentuată în convulsiile occipitale idiopatice. Probabil, descărcările epileptice la nivelul lobilor occipitali sunt triggeri pentru cefaleea migrenoasă genuină prin mecanisme trigeminovasculare sau trunculare.

În studiul a 100 de bolnavi cu epilepsie cefaleea postictală a apărut la 51 din ei și deseori a durat 6-72 de ore. Convulsiile majore au fost mai des asociate cu cefaleea postictală decât convulsiile minore. 9 pacienți dintre aceștia aveau migrenă: 8 din ei – migrenă tipică, ușoară, ce a fost provocată de atac. Cefaleea postictală la 43 de pacienți, care nu au dezvoltat migrenă, a fost însoțită de vomă în 11 cazuri, fotofobie în 14 cazuri, vomă și fotofobie în 4 cazuri. Mai mult decât atât, cefaleea postictală a fost accentuată de tuse, aplecare înainte și mișcări bruște ale capului și ameliorată de somn. Este clar că accesele provoacă un sindrom similar fazei de cefalee din migrenă la 50% din epileptici.

Cefaleea atribuită malformației Chiari tip 1

Criterii de diagnostic.

- A. Cefaleea este caracterizată prin cel puțin unul din următoarele și corespunde criteriului D:
 - 1. precipitată de tuse sau/și manevra Valsalva
 - 2. extinsă occipital și/sau suboccipital (ore - zile)

3. asociată cu semne și/sau simptome de disfuncție de trunchi cerebral, cerebel și/sau disfuncție spinală cervicală
- B. Hernierea amigdalelor cerebeloase este definită de una din caracteristici la IRM craniocervicală:
1. deplasare caudală a amigdalelor cerebeloase ≥ 5 mm
 2. deplasare caudală ≥ 3 mm a amigdalelor cerebeloase plus cel puțin unul din indicii următori ai aglomerării în spațiul subarahnoidian din regiunea joncțiunii craniocervicale:
 - a) compresia spațiilor LCR posterior și lateral de cerebel
 - b) reducerea înălțimii supraoccipitului
 - c) creșterea înclinării tentorium-ului
 - d) rotirea în ansă a bulbului rahidian
- C. Evidențierea unei disfuncții a fosei posterioare, bazată pe cel puțin 2 din criteriile următoare:
1. simptome și/sau semne otoneurologice (vertij, dezechilibru, zgomot în urechi, senzații de alterare în presiunea din ureche, hipocuzie sau hiperacuzie, nistagmus cu bătaia în jos, oscilopsie)
 2. simptome vizuale tranzitorii (fotopsii, vedere încetoșată, diplopie, deficit tranzitoriu al câmpului vizual)
 3. demonstrarea semnelor clinice relevante pentru măduva cervicală, trunchiul cerebral sau nervii cranieni inferiori, ataxie sau dismetrie
- D. Cefaleea se remite în 3 luni după tratamentul cu succes al malformației Chiari

Cefaleea este descrisă adesea ca fiind similară cu cefaleea primară la tuse, cu excepția duratei mai lungi (minute mai degrabă decât secunde).

Cefaleea este cel mai comun simptom al malformației Chiari tip 1, dar pacienții pot avea disfuncții vestibulo-oculare localizate (74%), de nervi cranieni inferiori, trunchi cerebral, cerebel (50%) și/sau disfuncție a măduvei cervicale, sugestive pentru siringomieli (66%). Deși nu există criterii specifice pentru caracterizarea cefaleei atribuite malformației Chiari tip I, respectarea strictă a criteriilor clinice și radiologice descrise mai sus este recomandată până la intervenția chirurgicală. Totuși, criteriile respective necesită validare și inevitabil vor fi modificate în reviziile ulterioare ale clasificării internaționale a cefaleelor. Sunt necesare studii ulterioare cu supraveghere chirurgicală pe termen lung.

Sindromul de cefalee tranzitorie și deficit neurologic cu limfocitoza lichidului cefalorahidian (*HaNDL – Syndrome of transient Headache and Neurological Deficits with cerebrospinal fluid Lymphocytosis*)

Termenii utilizați anterior: migrenă cu pleocitoză, pseudomigrenă cu pleocitoză limfocitară

Criterii de diagnostic:

- A. Episoade de cefalee moderată sau severă cu durată de ore până la rezolvarea completă și care corespunde criteriilor C și D
- B. Pleocitoză LCR cu predominanță limfocitară (mai mult de 15 celule /ml) și neuroimagică normală și cultură LCR normală, precum și alte teste de etiologie normale
- C. Episoadele de cefalee sunt însoțite sau urmate în scurt timp de deficit neurologic tranzitor și încep în relație temporală strânsă cu dezvoltarea pleocitozei LCR
- D. Episoadele de cefalee și deficit neurologic reapar în mai puțin de 3 luni

Acest sindrom a fost descris prima dată de Bartleson et al. (1981) și caracterizat în literatură ca sindrom migrenos cu pleocitoză cerebrospinală și ca pseudomigrenă cu simptome neurologice temporare și pleocitoză limfocitară. Tabloul clinic include de la unul până la mai mult de 20 de episoade discrete de deficit neurologic, însoțite sau urmate de cefalee moderată sau severă. Cele mai multe episoade durează câteva ore. Manifestările neurologice care implică o emisferă cerebrală și/sau trunchiul cerebral / cerebelul frecvent sunt simptome senzitive (78% din cazuri), afazie (66%) și deficit motor (56%). Simptomele vizuale asemănătoare cu aura migrenoasă sunt relativ rar întâlnite (18%). Unii pacienți raportează un "marș" al simptomelor similar cu cel raportat în aura migrenoasă tipică. Pacienții sunt asimptomatici între episoade.

Suplimentar la limfocitoză în LCR (10-760 celule / ml) există o creștere a proteinei totale în peste 90% din cazuri (20-250 mg/dl) și o creștere a presiunii LCR (100-400 mm H₂O) în peste 50% din cazuri. Edemul papilar este prezent ocazional. CT și IRM (cu și fără contrast intravenos) și angiografia sunt în mod virtual normale. Studiile microbiologice sunt invariabil normale. EEG și SPECT pot arăta focare anormale consistente cu deficitul neurologic de focar.

Pleiocitoza LCR se normalizează la examinările repetate. Deși nu există studii sistematice largi pe termen lung, se pare că unii pacienți cu acest sindrom pot avea recidive.

Majoritatea pacienților cu acest sindrom nu au istoric de migrenă. Clinicianul trebuie să considere alte dagnostice care au în comun unele trăsături clinice, inclusiv migrena hemiplegică familială, neurosifilisul, neurobruceleza, micoplasma, meningita, neuroborelioza, arahnoidita granulomatoasă și neoplazică, encefalita și vasculita SNC.

Cefaleea atribuită altor patologii intracraniene nevasculare

Criteria de diagnostic:

- A. Cefaleea are una din următoarele caracteristici și corespunde criteriilor C și D:
 - 1. zilnică
 - 2. difuză
 - 3. agravată de manevra Valsalva
- B. Evidență de patologie intracraniană, alta decât cele menționate mai sus
- C. Cefaleea se dezvoltă în relație temporală strânsă cu patologia intracraniană
- D. Cefaleea se remite în 3 luni după remisiunea spontană sau tratamentul patologiei intracraniene

Capitolul IX. CEFALEEA CERVICOGENĂ: CONCEPT ÎN EVOLUȚIE

Introducere: cefaleea - o manifestare a patologiei cervicale

În problema cefaleelor cervicogene există 2 abordări. Una, mai extensivă, este promovată de Grupul Internațional de studiu al cefaleelor cervicogene (Sjaastad et al., 1998), fiind recunoscută de Asociația Internațională de studiu al durerii. A doua, mai restrictivă, este promovată de Societatea Internațională de cefalee. Criteriile primei abordări asigură descrieri detaliate orientate spre aspectele clinice, unde argumentarea radiologică nu este necesară, deși efectuarea investigațiilor radiografice poate avea repercusiuni practice terapeutice. Blocajele anestezice în cazul acestor criterii sunt obligatorii doar în activitatea științifică, dar anamneza și examenul obiectiv detaliate ale pacientului sunt o exigență majoră. O problemă importantă este faptul că cefaleea cervicogenă poate mima sau poate fi asociată cu cefaleele primare, cum ar fi : migrena, cefaleea cluster, hemicrania paroxistică cronică, hemicrania continuă sau cefaleea tensională. Aceste asocieri adesea sunt subestimate de curentul, uneori foarte expansiv, al părtaşilor etiologiei cervicogene, atribuite majorității cefaleilor.

Utilizând achizițiile ambelor abordări menționate mai sus și făcând o analiză amplă a fiecărui simptom și semn clinic, cu siguranță se poate pune un diagnostic corect. Experiența clinică demonstrează cu certitudine că diagnosticul real al cefaleei cervicogene din perspectiva abordării medicinei bazate pe dovezi nu este atât de dificil cum se consideră, numai dacă medicul este familiarizat cu această „luptă de idei”, uneori destul de „fierbinte”, ce are loc pe arena problematicei cefaleilor cervicogene. Anume acest moment ne-a impus să prezentăm capitolul respectiv nu doar textul criteriilor existente, ci și „contextul evoluției ideilor” în domeniul dat.

Cefaleea cervicogenă tradițional se definește drept cefalee cauzată de o maladie sau de o disfuncție a structurilor gâtului. Ca model de argumentare clasică, majoritatea publicațiilor sunt adresate anomaliilor de dezvoltare, așa ca impresia sau invaginația bazilară, dislocarea atlanto-axială, odontoidul separat și occipitalizarea atlasului ce pot provoca cefalei cervicogene. În investigațiile lui McRae (1969) s-a constatat că în cazul anomaliilor sus-numite cefaleea occipitală era prezentă în 26% din cazuri, indiferent dacă erau sau nu și anomalii neurologice: hidrocefalia, malformația Arnold-Chiari sau siringomielia. Cefaleile la acești pacienți se caracterizau prin dureri arzătoare în regiunea occipitală

sau suboccipitală și erau provocate de flexia capului, aplecarea acestuia înainte sau în poziția orizontală, uneori, fiind asociate de vomismente. Tratamentul anomaliilor menționate ameliorează cefaleea.

O serie de anomalii dobândite, care afectează joncțiunea cranio-vertebrală, cum ar fi meningiomul de foramen magnum sau diverse alte infecții, un șir de patologii, cum ar fi maladia Paget cu afectarea craniului și vertebrelor cervicale superioare, artrita reumatoidă și spondilita anchilozantă a vertebrelor cervicale superioare, disecția arterelor vertebrale sau carotidiene, pot cauza apariția durerilor de cap (McRae, 1969; Conlon et al., 1966; Fisher et al., 1987).

În cazurile enumerate este vorba de cefaleea cervicogenă, deoarece sunt implicate structurile gâtului sensibile la durere (vertebrele, articulațiile apofizare și alte articulații dotate cu o capsulă sinovială, inelul fibros al discurilor intervertebrale, ligamentele spinale, periostul corpului vertebrelor, mușchii cervicali, radiculele și nervii cervicali, arterele vertebrale și carotidiene (Edmaeds, 1988, 2001)). Cefaleea generată de patologia structurilor cervicale este o durere în regiunea capului ce apare prin intermediul unor anumite căi.

O cale bine cunoscută și unanim acceptată de savanți este rădăcina cervicală (C2), care dă naștere nervilor occipitali. Leziunea acestei radicule, disfuncția structurilor inervate de C2 sau de nervii occipitali pot provoca dureri referite cervico-craniene cu sediul cefaleei tipice în zona occipitală. În pofida faptului că implicarea rădăcinii senzitive C1 în inervația senzitivă a capului este destul de problematică (Warwick, Williams, 1973), publicația lui Kerr (1961) a modificat acest postulat. Stimulând rădăcinile C1 în cursul intervențiilor chirurgicale în fosa posterioară, Kerr a constatat apariția durerilor în regiunea vertexului. Altă structură, care în ultimii ani a fost larg studiată, este nucleul spinal al nervului trigeminal (nucleus trigeminalis caudalis), ce coboară până la nivelul C3-C4 și prezintă o continuitate anatomică și funcțională cu substanța cenușie a coarnelor dorsale ale segmentelor spinale respective, formând un ansamblu de structuri (vezi mai jos), care pare să devină o paradigmă interpretativă fundamentală în problema cefaleelor cervicogene.

Complexul trigemino-cervical: aspecte anatomice, fiziologice și extrapolări clinice

Durerea la pacienții cu migrenă și durerea cervicogenă demonstrează că inervația trigeminală și cervicală nu totdeauna este respectată în

timpul manifestărilor algice. Adesea, durerea în cazul migrenei este localizată în zona ramurii I a nervului tregemen, dar, după cum se știe, ea poate să se extindă și dincolo de acest teritoriul, fiind resimțită în regiunea occipitală – zona inervată de n. occipitalis major. Durerea la migrenă, după cum se știe, deseori este asociată cu o sensibilitate la apăsare, cu reducerea mișcărilor capului și hiperalgezie (Antony, 1992, Selby, Lance, 1960, Goadsby et al., 2002). Și, tot în aceeași ordine de idei, durerile de cap cervicogene resimțite de regulă în zona occipitală pot să se răspândească și în teritoriile trigeminale.

Un șir de rezultate experimentale ar putea fi oglindite în această problemă de răspândire a durerii și de depășire a "frontierelor" inițiale, manifestându-se în regiunile ce nu țin de teritoriul zonei inițiale. Astfel, stimularea sinusului sagital la pisici (Kaube et al., 1993) și la maimuțe (Goadsby, Hoskin, 1997) a demonstrat o activare a neuronilor, atât în nucleul caudal al n. trigemeni, cât și la nivelul coarnelor dorsale ale segmentelor C1 și C2. Autorii au folosit metoda Fos imunohistochimică cu scopul detectării neuronilor activați, confirmând, astfel, cercetările anterioare ce au fost efectuate prin stimularea aceiași structuri, însă prin metoda înregistrării nivelului de 2-deoxiglucoză (Goadsby, Zagami, 1991). S-a determinat, că nucleii trigeminale se extind în afara nucleului caudal, către coarnele posterioare ale segmentelor superioare cervicale, formând un continuum funcțional - *complexul trigemino-cervical*.

Cercetările ulterioare au contribuit la precizarea unor detalii și la înțelegerea acestui sistem de interacțiune trigemino-cervical, al cărui „nucleu” îl constituie convergența aferențelor trigeminale și cervicale în zona acelorași neuroni ai trunchiului cerebral. Recent, în articolul de sinteză la această temă, Bartsch și Goadsby (2005) aduc argumente în favoarea acestui concept de convergență, care, după părerea lor, ar putea explica unele fenomene clinice. Este vorba de durerile difuze și referite, dureri cauzate de țesuturi afectate, dar care se manifestă la o anumită distanță de zona patologică. După cum menționează autorii, mai multe observări clinice au confirmat prezența acestui fapt. De exemplu, tumorile de fosă posterioară, disecția a. vertebralis, precum și stimularea durei mater infratentoriale sau stimularea directă a rădăcinilor cervicale ori a țesuturilor inervate de n. occipital major, toate pot provoca dureri occipitale, dar acestea probabil se răspândesc și în zonele inervate de n. trigeminian (Kerr, 1961, Wolff, 1963, Cremer et al., 1995, Piovesan et al., 2001, Fukui et al., 1996).

Inervația nociceptivă de la dura mater spre neuronii de gradul II din trunchiul cerebral este transmisă de fibrele de diametru mic A și C, în cadrul ramurii oftalmice a n. trigemeni, prin ganglionul trigeminal spre neuronii de ordinul II în structurile superficiale și profunde ale cornului dorsal medular al complexului trigemino-cervical (Bartsch, Goadsby, 2002). Complexul trigemino-cervical se extinde la nucleii caudali spre coarnele dorsale ale segmentelor C2-C3 ale măduvei cervicale (Strasman et al., 1994). Ajungând la căile nociceptive ale tractului spino-talamic la nucleii talamici, ei se proiectează ulterior la nivel cortical (Goasby, 2001). Structurile inervate de radiculele spinale cervicale superioare (de notat rolul contribuției majore a radiclei C2) și, anume, vasele, dura mater ale fosei posterioare, mușchii profunzi paraspinali și suboccipitali, articulațiile zigapofizale, ligamentele și discurile spinale - toate acestea sunt surse marcate de durere în cazurile concrete de cefalee cervicogenă (Antony, 1992, Bogduk, 2001).

Bartsch și Goadsby (2002, 2003), utilizând modele experimentale pe animale, au constatat supoziția evocată anterior de Kerr și Olafson, în 1961, privind convergența dintre aferențele trigeminale și cele cervicale. S-a dovedit că o populație de neuroni nociceptivi de ordinul II în cornul dorsal C2 primește o intrare sinaptică convergentă de la inervația trigeminală a durei mater supratentoriale și de la aferențele cervicale din cadrul n. occipitalis major (Fig.1). Este important de menționat că aferențele n. occipitalis major converg nu numai pe o singură parte, dar și pe cealaltă – contralaterală (Bartsch, Goadsby, 2002). Deci, durerea apărută poate trece ușor și pe partea opusă, ceea ce se observă adesea la pacienții cu cefalee.

În aspect fiziopatologic e necesar de menționat că fenomenul durerii este însoțit de o hiperexcitabilitate, condiționată de excitarea neuronilor nociceptivi de ordinul II, ce provoacă o eliberare a neuropeptidelor ca CGRP, sau glutamatul, ce acționează asupra receptorilor NMDA. Hiperexcitabilitatea reduce pragul durerii, sporește sensibilitatea la stimulenții aferenți și conduce la o lărgire a câmpului receptiv și la recrutarea aferențelor nociceptive „silanțioase”. Modificările date sunt fenomene ale căror extrapolări clinice pot fi considerate așa echivalente ca durerile spontane, hiperalgezia și alodinia (Bartsch, Goadsby, 2005).

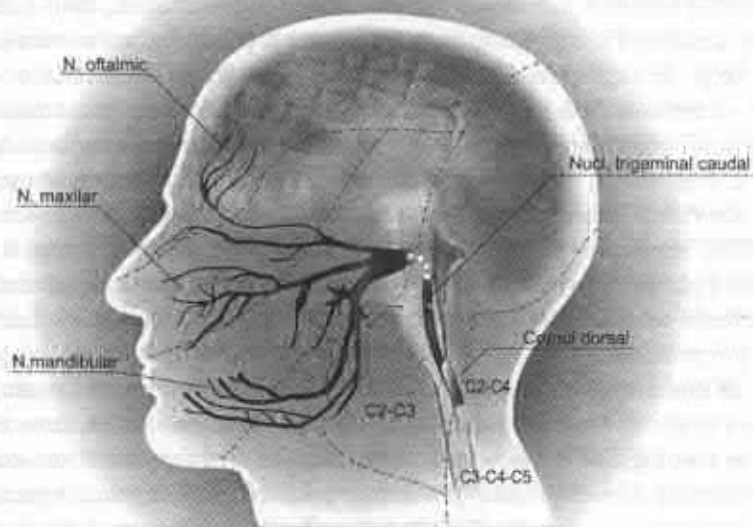


Fig. 1. Schema elementelor componente ale complexului trigemino-cervical

Cercetările efectuate de Bartsch și Goadsby (2002) au argumentat că intrarea sinaptică în neuronii trigemino-cervicali din zona durei mater supratentoriale sau a n. occipital mare poate hipersensibiliza neuronii centrali. Fenomenul de convergență a aferențelor dure și cele ale n. occipitalis major poate fi, după cum s-a menționat, substratul fiziopatologic pentru apariția fenomenului răspândirii durerii și durerilor referite întâlnite frecvent în experiența clinică. Fenomenul de convergență și hipersensibilizare poate avea loc nu numai la nivel spinal, dar, conform datelor experimentale (Burstein et al., 2000, Guilboud et al., 1986), se presupune și o implicare a neuronilor nivelului supraspinal (talamic). Implicarea neuronilor talamici ar putea explica de ce alodinia cutanată și hiperalgezia se propagă dincolo de dermatomul de inervație primară a teritoriilor neuronilor centrali trigemino-cervicali.

Se știe că un șir de structuri, la diferite nivele ale sistemului nervos, au funcție de modulare a durerii. Așa structuri trunchiare ca substanța cenușie periapeductală (SCP), nucleul raphe magnus și medula rostro-ventrală au efect antinociceptiv pronunțat (Burstein et al., 2004), dar și alte structuri ca: hipotalamusul, talamusul și unele regiuni corticale par să fie și ele implicate. Studiile recente au scos în evidență rolul porțiunii ventrolaterale a SCP în nocicepția trigeminală, deoarece stimularea porțiunii ventrolaterale a SCP modulează activitatea neuronilor centrali ai n. trigeminal, care primesc intrare de aferențe trigemino-vasculare ale durerii mater (Bartsch et al., 2004, Keay, Bandler, 1998, Knight, 2002). Implicarea substanței cenușii periapeductale în migrenă a fost convingător confirmată în urma cercetărilor prin imaginerie funcțională la pacienții cu atacuri spontane de migrenă fără aură (Weiller et al., 1995, Bahra et al., 2001).

În concluzie, conceptul complexului trigemino-cervical poate explica unele fenomene clinice, cum ar fi durerea, care apare departe de zona patologică ce o produce. Anume acest fapt reprezintă un interes substanțial clinic privind problema cefaleei cervicogene. Specificul fiziopatologic al funcționării complexului trigemino-cervical și, anume, conexiunea lui cu disfuncțiile neuromediatorilor implicați în durere, legătura lor cu fenomenul de sensibilizare, fenomen bazal în durerea cronică, cu participarea structurilor suprasedimentare (ceea ce se demonstrează convingător astăzi prin metode moderne neuroimagistice). Toate acestea evocă posibile mecanisme comune ale cefaleelor cervicogene cu cefaleile primare, ca de exemplu migrena. Fenomenul alodinic cutanat și hiperalgeziei resimțite de pacient în zone distanțate de durerea apărută într-o anumită regiune pot căpăta o bază fundamentală fiziopatologică, nemaivorbind de eventuale abordări terapeutice, ce se pot deschide din perspectiva noilor viziuni.

Modificările cervicale - cauza cefaleei: evoluția conceptului

Ideea că durerile de cap pot fi cauzate de anumite modificări cervicale, ce nu pot fi demonstrate prin metodele de diagnostic convențional și că aceste modificări sunt situate anume în segmentele cervicale superioare (C1-C4). Două entități clinice au avut o largă rezonanță și, anume: *sindromul simpatic cervical posterior Barre* (1926) și *migrena cervicală Bartschi-Rochaix* (1949).

Barre (1926) a evocat ipoteza că osteofii cervicali irită nervii simpatici* în jurul arterei vertebrale, provocând în acest mod vasoconstricție și ischemie. Anume ideea de spasm vascular și ischemie părea să explice apariția durerilor de cap, a disconfortului în regiunea cervicală, amețelilor, incoșării vederii și tulburărilor de ordin psihologic. Bartschi-Rochaix (1949) a mers mai departe. El a postulat ideea că osteofii cervicali comprimă artera vertebrală, provocând simptome descrise mai sus. Aceste două entități au constituit o epocă în abordarea problemelor ce țin de durerea cefalică asociată cu algii cervicale. Dar cercetările ulterioare au subminat esențial validitatea conceptelor menționate. Astfel, Bogduk și col. (1981) au demonstrat experimental că stimularea electrică a plexurilor simpaticice ale arterei vertebrale, precum și a altor elemente nervoase, legate cu aceste plexuri la maimuțe, a redus fluxul sanguin, dar până la anumite valori ne semnificative. În același sens au decurs și cercetările lui Lance (1993), care a elucidat faptul că doar la o mică parte de pacienți atacurile ischemice vertebro-bazilare, provocate de întoarcerea capului, se asociază cu cefalee. Alte observații clinice au sugerat însă ideea că pot fi explicații mai convingătoare la acest subiect. Aceste două entități clinice descrise mai sus se consideră astăzi concepții „mai mult decât depășite” (Edmeads, 2001).

Discuțiile și controversele cu privire la faptul că spondiloza cervicală poate fi o cauză frecventă a cefaleelor (Brain, 1952, 1963) mai continuă. Spondiloza cervicală mai frecvent afectează discurile intervertebrale C5-C6 și C6-C7, deci, o regiune mai inferioară decât ceea ce postulează teoria cu privire la durerea de cap referită. Acest argument este contra faptului că maladia discului cervical cauzează cefaleea. Totodată, în același timp, se poate postula o altă idee, precum că limitarea mișcărilor în regiunea inferioară a gâtului, poate într-un mod compensator, să mărească gradul de motilitate în segmentele cervicale superioare, în special, în fațetele articulațiilor ce ar putea provoca o disfuncție dureroasă chiar în zona C1-C4. Această disfuncție e foarte dificilă de demonstrat atât prin examen clinic, cât și radiologic.

*Nervii simpatici, numiți uneori nervul vertebral, care sunt de fapt niște arcade nervoase formate de legăturile dintre ramurile cenușii ale trunchiului simpatic și ramurile ventrale C3-C7.

În 1986 Bogduk și Marsland au lansat conceptul „cefaleea nervului occipital III” (third occipital headache), fapt ce a subliniat rolul blocadei nervului cu anestezice în diagnosticul cefaleei cervicogene sau al altor patologii. Stimulați de lucrările consacrate cefaleei, ce rezultă din maladia sau disfuncția joncțiunii zigapofizale C2-C3, autorii au studiat influența blocadelor cu anestezice ale nervului III occipital în diagnosticul cefaleei condiționate de joncțiunea apofizală C2-C3. Două argumente precum ca această joncțiune este, „suspectată” de apariția cefaleei cervicogene, servesc în favoarea ei. Astfel, ea este biomecanic vulnerabilă, deoarece se află într-o zonă de tranziție între joncțiunea vertebrelor C1 și C2, care ajută la micșorarea capului și C3-C7, care realizează flexia și extensia gâtului, suportând ambii vectori ai stresului. Pe de altă parte, după cum s-a menționat, articulațiile cervicale inferioare nu pot (cel puțin teoretic) să transmită dureri în zona extremității cefalice. Al treilea nerv occipital este o ramură medială superficială de la ramura dorsală C3. Ea intersectează pe traseul său joncțiunea zigoapofizală C2-C3, pe care o alimentează cu inervație senzitivă. Patologia joncțiunii poate comprima nervul, care ulterior, asigură o parte din musculus semispinalis și pielea zonei suboccipitale. Anatomia nervului trei occipital este bine vizualizată fluoroscopic, ceea ce permite un control sigur al blocadei cu un anestetic, al cărei efect, de altfel, poate fi confirmat prin anestezia dermatomului C3.

Bogduck și Marsland (1986) au demonstrat că blocada n. occipital trei a condus la o ameliorare certă la 7 din cei 10 pacienți cu cefalee cervicogenă, iar efectul a durat atâta timp, cât a acționat anestezicul. Blocada altor nervi cervicali la 5 din acești 7 pacienți nu a condus la o ameliorare a cefaleei. Doi din cei 3 pacienți, care nu au avut vreo ameliorare, probabil sufereau de migrenă. De menționat că nici un pacient din cei 10 nu au avut modificări radiografice ale joncțiunii zigapofizale C2-C3, dar, după cum se știe, este dificil de a vizualiza adecvat utilizând tehnica convențională.

Există însă anumite obiecții teoretice în încercarea de a explica efectul blocajelor asupra cefaleei cervicogene și rolul acestor blocaje în diagnosticul cefaleelor cervicogene. Este vorba de existența așa - numitului efect modulator, legat cu specificul polimodal de funcționare a neuronilor nucleilor senzitivii, excitați de o frecvență critică de „bombardament” (NB termen necesar de precizat cu V. Vovc) aferent și nu doar de impulsuri nociceptive (Edmeads, 2001).

Cefaleea cervicogenă în viziunea lui Sjaastad. Un prim set de criterii diagnostice.

O nouă perioadă în evoluția conceptului de cefalee cervicogenă a constituit apariția publicațiilor lui Sjaastad și a colaboratorilor săi (1983, 1988, 1990), care au definit și sistematizat manifestările clinice și totodată au elaborat criteriile de diagnostic, evidențiind, în același timp, faptul, că cefaleea cervicogenă se întâlnește foarte des. În publicația din 1983, Sjaastad și colaboratorii au propus pentru prima dată să fie utilizat termenul de *cefalee cervicogenă*. În versiunea primară criteriile propuse defineau cefaleea cervicogenă ca o manifestare clinică recurentă cu durată lungă, dureri moderate de cefalee unilaterală, care începe din zona occipitală și iradiază anterior, dar nu-și schimbă lateralitatea. Aceste dureri sunt uneori asociate cu fonofobie și fotofobie, greață, vomă, amețeli, iritabilitate, încețoșarea vederii de partea durerii cefalice, lacrimație, hiperemia conjunctivei. Manifestările clinice respective apar la pacienții cu semne de implicare a gâtului, manifestându-se clinic prin dureri, ce inițial apar ipsilateral în zona gâtului, umărului sau a mâinii. Autorii au atras atenția de a nu confunda durerile cervicogene cu cefaleea cluster, care are evoluție în perioade cluster. Utilizarea indometacinii în aceste cazuri e necesară pentru a evita confundarea hemicraniei continue sau hemicraniei paroxistice cronice cu cefaleea cervicogenă. Un moment crucial a fost conștientizarea faptului că o bună parte din pacienți suferă de migrenă fără aură (Edmead, 1988). Ei se aliniau atît la criteriile de cefalee cervicogenă, cât și la cele de migrenă (Boussier et al., 1986).

În 1998, Sjaastad și colegii au publicat criteriile cefaleei cervicogene. Criteriile majore:

I. Simptome și semne de implicare cervicală

a. Precipitarea cefaleei obișnuite la mișcările capului, la menținerea într-o poziție incomodă a capului și/sau la presiunea externă asupra regiunii cervicale superioare sau zonei occipitale din partea simptomului

b. Reducerea diapazonului de mișcări ale gâtului

c. Durere ipsilaterală a gâtului, umărului și a brațului

II. Dovadă confirmată prin blocadă anestetică

III. Durere unilaterală, fără schimbarea părții

Alte criterii

IV. Caracteristicile durerii de cap

- a. Moderată sau severă, nepulsatilă și nelancinantă, de obicei, un punct de plecare cervical (cu eventuală răspândire pe partea simptomului)
- b. Episoade de durată diferită (de obicei, de la câteva zile până la câteva săptămâni, uneori – de doar 1-2 ore, însă durează, mai mult timp decât la migrena fără aură; variațiile intraindividuale pronunțate sunt caracteristice)
- c. Durere fluctuantă, continuă (dacă episoadele de durere par a fi tipice în faza precoce, ulterior durerea va fi preponderent continuă)

V. Alte caracteristici de o importanță relativă (at some importance)

- a. Doar efect nesemnificativ (marginal) sau absența efectului la indometacină (un test diagnostic negativ nu este necesar pentru punerea diagnosticului de cefalee cervicogenă, iar „un efect absolut pozitiv la indometacină poate anula diagnosticul”)
 - b. Doar efect nesemnificativ la ergotamină și sumatriptan
 - c. Gen feminin
 - d. Absența în antecedente a traumatismului capului sau a traumatismului indirect al gâtului, mai mult decât de severitate medie
- VI. Alte caracteristici de o mai mică importanță: diferite fenomene legate cu atacurile de durere doar ocazional prezente și/sau doar moderat pronunțate când sunt prezente

- a. Greață
- b. Fotofobie și fonofobie
- c. Amețeli
- d. Încețoșarea ipsilaterală a vederii
- e. Dificultăți de deglutiție
- f. Edem ipsilateral, mai frecvent periocular

Sjaastad et al. (1998) au menționat că pentru diagnosticul de cefalee cervicogenă sunt necesare doar criteriile majore de diagnostic. Însă chiar și în cadrul acestor criterii autorii au stabilit o anumită ierarhie a importanței lor diagnostice. De exemplu, precipitarea durerii cefalice la mișcările gâtului, la anumite poziții ale capului sau la presiune externă (criteriul Ia) e suficientă pentru a constata implicarea gâtului. Alte criterii ca: reducerea volumului de mișcări ale gâtului (Ib) sau dureri

ipsilaterale ale gâtului, brațului (Ic), luate aparte, sunt insuficiente pentru a stabili un diagnostic convingător. Ambele criterii, însă, (Ia și Ic) pot fi „provizorii”, satisfăcătoare, chiar și în lipsa criteriului Ia. Aceste criterii complexe și uneori relative au jucat un rol important în tentativa de a sistematiza domeniul respectiv atât de controversat și confuz (Edmeads, 2001).

Controverse în abordările diagnostice ale cefaleei cervicogene

Antonacci et al. (2001) au utilizat 2 caracteristici din grupul criteriilor majore ale lui Sjaastad și col. (1983), și, anume: 1) cefalee unilaterală fără alternarea părții afectate; 2) durere care începe din zona gâtului și se răspândește în regiunea fronto-oculară. 132 de pacienți au fost supuși unui studiu, fiind repartizați în 3 grupuri: A (cei care întrunesc ambele caracteristici menționate) și grupurile B și C, în care pacienții cu cefalee aveau respectiv doar câte o caracteristică. Rezultatele au demonstrat, că cei din grupul A, care întrunesc ambele caracteristici (1 și 2), erau mai aproape de diagnosticul de cefalee cervicogenă în corespundere cu criteriile lui Sjaastad et al. (1983), spre deosebire de celelalte grupuri – B și C. Autorii afirmă, că utilizarea a două criterii de diagnostic (menționate mai sus) permite de a identifica cefaleea cervicogenă posibilă, iar utilizarea următorului, celui de al treilea criteriu de diagnostic, sporește considerabil probabilitatea diagnosticului de cefalee cervicogenă probabilă.

Leone și coautorii (1998), cercetând 500 de pacienți cu dureri de cap, care s-au adresat la Centrul de Cefalee, au constatat doar la 2 pacienți cefalee unilaterală, provocată de mișcări ale capului sau de postură și nu au depistat nici un caz, când la exercitarea unei presiuni în zona gâtului aceștia ar avea dureri cefalice. Alt studiu efectuat anterior (1995) de aceiași autori au examinat 440 de pacienți cu cefalei primare unilaterale de durată lungă (64 - cu migrenă, 10 cu cefalee tensională). Durerea a apărut în regiunea occipito-cervicală la 30 de migrenosi și la 7 subiecți cu cefalee tensională. Autorii pun la îndoială validitatea entității de „cefalee cervicogenă”, explicând rezultatele obținute prin faptul că există o prevalență mare a migrenei, cefaleei tensionale și a durerilor cronice cervicale, care se pot asocia frecvent între ele.

Utilizarea criteriilor de diagnostic în experiența clinică a remarcat diverse valori de frecvență a acestei forme de cefalee. La circa 15% din

pacienții consultați în condiții de ambulatoriu în Brazilia diagnosticul de cefalee cervicogenă (Maciel et al., 1994a; Maciel et al., 1994b). În studiul danez (Nelsson, 1995), bazat pe selecția randomizată populațională, s-a observat cefalee cervicogenă la 17,8% din cei investigați. Cercetarea lui Pereira Monteiro (1995) din Portugalia a constatat prevalența cefaleei cervicogene doar la 0,4%, utilizând criteriile IHS (1988) pentru cefaleile asociate cu tulburări cervicale. În studiul german (Pfaffenrath și Kaube, 1990) cefaleea cervicogenă a constituit 13,8%. Investigațiile lui D'Amico et al. (1994) au scos în evidență doar 0,7% de cefalee cervicogenă la 440 de pacienți care s-au adresat la clinica de cefalee.

Diversitatea rezultatelor publicate cu variații impunătoare a ratei de diagnostic al cefaleei cervicogene denotă un șir de probleme importante, deocamdată nesoluționate.

Una dintre ele este legată de faptul că nu există calități specifice pentru durerea cefalică cervicogenă, care ar putea-o diferenția cert de alte forme de cefalee, cum este cazul migrenei sau cefaleei de tip tensional. De exemplu, durerea unilaterală, ce apare în zona occipitală, se consideră caracteristică pentru cefaleea cervicogenă. Însă, exact aceleași caracteristici pot fi ocazional prezente și în migrenă, dar și în cefaleea de tip tensional. Provocarea durerii de mișcarea gâtului ori de o postură incomodă este caracteristică pentru cefaleea cervicogene, dar, în același timp, se poate întâlni (mai rar) și în migrenă și în cefaleea de tip tensional. Totuși, trăsăturile enumerate, constatate la același pacient, cresc probabilitatea diagnosticului de cefalee cervicogenă, mai ales dacă simptomele cefalei respective nu corespund criteriilor IHS de migrenă sau de cefalee tensională.

Alt aspect al problemei este lipsa unui consens referitor la datele obținute în cadrul examenului obiectiv, ce ar putea argumenta implicarea gâtului în geneza cefaleei. S-a menționat diversitatea tehnicilor manuale de diagnostic (Pollmann et al., 1997), iar Jaeger (1985) a publicat un protocol detaliat al diagnosticului cefaleelor vertebrogene, expunând în detalii aprecierea posturii, poziției și sensibilității dureroase la apăsarea proceselor transversale a atlasului, mișcărilor funcționale ale joncțiunilor primelor 2 vertebre cervicale, cercetarea punctelor trigger etc. Maigne (1996) a descris o serie de semne, pe care le consideră relevante pentru originea cervicală a cefaleelor. Investigațiile ulterioare au pus la îndoială specificitatea și validitatea semnelor obiective redade la fel ca

și sensibilitatea joasă a investigațiilor radiologice în aceste cazuri, ce pretindeau la argumentarea implicării gâtului în durerile de cap.

Referitor la rolul blocadelor locale cu anestezice ale nervului presupus în originea cervicală a cefalalgiei au fost anumite discuții. Însăși Bogduk et al. (1985) considera, că aceste blocade nu pot fi practicate la fiecare pacient suspectat de cefalee cervicogenă, iar în unele cazuri ele pot fi decisive în stabilirea diagnosticului.

Următorul aspect al problemei discutate ține de etiologia modificărilor cervicale, mai bine zis de lipsa argumentării etiologice a majorității cazurilor de cefalee cervicogenă. Situația practică o descrie convingător Edmeads (2001) : „Destul de des pacientul poate avea o cefalee cu trăsături foarte sugestive pentru originea ei cervicogenă: o mică limitare a mișcărilor gâtului, o sensibilitate la presiunea asupra joncțiunilor apofizale C2-C3 și cefaleea poate fi diminuată temporar prin blocada C3. Adică dacă pacientul nu a avut traumatism la cap, la gât, iar radiografia cervicală poate fi normală, atunci nu sunt dovezi clinice sau de laborator pentru vreun proces inflamator sau degenerativ. Atunci care este cauza disfuncției cervicale? Conduce, oare, eșecul stabilirii etiologiei la un diagnostic invalid?” Autorul consideră, că nu, dar subliniază că în această situație mulți medici atribuie cu ușurință, mai ales în cazuri similare, unele „etiologii” insuficient de pertinente.

Rolul investigațiilor radiologice, CT și IRM în diagnosticul cefaleelor cervicogene

Metodele imagistice efectuate în scop diagnostic, așa ca radiografia, IRM și mielografia CT, nu pot confirma prezența cefaleei cervicogene ele, însă, sunt suport pentru diagnostic (Fredriksen et al., 1999). Aceste metode pot depista așa patologii: ca malformația Arnold-Chiari, hernierea discului intervertebral, stenoza foraminală spinală sau neurală, fractura vertebrală sau a fațetelor și tumori intra- sau extramedulare (Delfini et al., 2000).

Investigațiile radiologice cu probe funcționale la nivel cervical, realizate la 15 pacienți cu cefalee cervicogenă, au arătat (Pfaffenrath et al., 1987), că nu a existat o diferență semnificativă cu cea a grupului de control. Însă Fredriksen et al. (1988) au demonstrat o incidență ușor crescută (dar statistic nesemnificativă) a modificărilor degenerative în regiunea cervicală inferioară constatată prin metoda radiografică și to-

mografică. Utilizarea IRM cervicale (Vincent et al., 1999), de asemenea, nu a stabilit deosebiri comparativ cu grupul de control.

Un studiu recent (Coskun et al., 2003), a fost consacrat investigației IRM cervicale, efectuate pe un lot de 22 pacienți cu cefalee cervicogenă și pe alți 20 de pacienți (grupul de control) care nu aveau vreo maladie, ce puteau să afecteze structurile osoase sau musculare ale gâtului. IRM a vertebrelor cervicale a evidențiat o protruzie a discurilor în spațiul intervertebral la diferite nivele la 10 (45,4%) din cei 22 de pacienți cu cefalee cervicogenă și la 9 (45,0%) din 20 de pacienți ai grupului de control ($p > 0,05$). Autorii au ajuns la concluzia, că datele obținute la pacienții cu cefalee cervicogenă nu se deosebesc de grupul de control, și, prin urmare, rezonanța magnetică nu poate a fi o metodă adecvată pentru a detecta modificările, ce stau la baza cefaleei cervicogene, așa ca patologia radiclelor nervoase, articulațiilor intervertebrale sau periostul.

Publicațiile expuse țin de respectarea unei reguli importante în cercetarea științifico-clinică și, anume de necesitatea de utilizare a grupelor de control. Experiența clinică adesea denotă un fapt destul de frecvent întâlnit: dacă pacientul are dureri de cap asociate cu fenomene algice în zona cervicală, iar radiografia sau metodele modrene (CT, IRM) scot în evidență anumite modificări ale coloanei cervicale (de regulă nesemnificative), atunci necesitatea de a argumenta legătura „cauză-efect” adesea pare inutilă pentru medic, iar modificărilor detectate li se atribuie statut de cauzalitate.

Durerea cervicală ca manifestare a migrenii

Durerea gâtului și încordarea mușchilor cervicali se asociază frecvent migrenii (Blau, MacGregor, 1994; Tfelt-Hanssen et al. 1981; Kaniecki, 2002). Blau și MacGregor au constatat prezența durerilor cervicale și încordări ale mușchilor gâtului la 64% din cei 50 de pacienți cu migrenă, din care la 31% simptomele cervicale erau un fenomen al prodromei, la 93% erau prezente în timpul atacului de migrenă și la 31% din pacienți – în perioada de restabilire. Șapte pacienți din acest studiu acuzau durere referită în umărul ipsilateral, iar la un pacient durerea se răspândea de la gât până în regiunea lombară. În cadrul studiului lui Kaniecki (2002) s-a confirmat că din cei 174 de pacienți cu diagnostic de migrenă, 75% aveau dureri cervicale cu diverse caracteristici: con-

strângere, rigiditate, pulsație. La fel ca și în studiul precedent, cel mai des durerea cervicală se întâlnește în timpul atacului migrenos (la 92% din pacienți). DeMarines și Acornera (1985) considerau durerile cervicale unilaterale fără cefalee ca o variantă de migrenă. Chiar și durerile recurente în zona umărului, în cazul când o patologie cardiacă sau vertebrală este exclusă, la fel pot prezenta o posibilă variantă de migrenă, consideră autorii.

Nevralgia occipitală

Descriere. Nevralgia occipitală este o stare patologică, ce se caracterizează prin durere în zona distribuției nervului occipital mare sau a nervilor occipitali mici (Bogduk, 1980). Durerea este tipic resimțită fiind profundă și arzătoare, periodic devenind paroxistică, împunsătoare, bruscă și lancinantă. Frecvent pot fi parestezii dincolo de regiunea occipitală, uneori fiind însoțită de hipo/disestezie în zona afectată. De obicei, este asociată cu sensibilitate la apăsarea nervului în cauză.

De regulă, aprecierea cauzei durerii prezintă dificultăți. De fapt, pot fi mai multe cauze, ca de exemplu, un sindrom de tunel în zona cervicală sau a scalpului, consecința unui traumatism, afectarea nervului spinal C1, patologia zigapofizală C1-2 ori C2-3 sau un proces patologic în fosa posterioară.

Adesea durerile nu sunt nevralgice, ci referite, fiind, de fapt o manifestare a patologiei structurilor cervicale sau din alte zone. Blocada nervului occipital, care frecvent se utilizează cu scop diagnostic poate reduce durerea ce este, de fapt, un efect nespecific și poate induce în eroare privind sursa de durere. Astfel de „localizări false” ale cauzei durerii uneori conduc la intervenții inutile de neuroliză occipitală (Bogduk, 1992).

În continuare urmează criteriile de diagnostic ale nevralgiei occipitale a Clasificării Internaționale a tulburărilor cefalalgice, ediția a II, 2004, (capitolul 13, codul 13.8)

Criteriile de diagnostic ale nevralgiei occipitale:

- A. Durere paroxistică de împungere, cu sau fără durere persistentă între paroxisme, simțită la nivelul distribuției nervului occipital mare, mic sau trei
- B. Sensibilitate la apăsarea nervului afectat
- C. Starea este ameliorată temporar de anestezia locală a nervului

Nevralgia occipitală trebuie diferențiată de durerea occipitală referită de la articulațiile atlantoaxială sau zigoapofizală ori de încordarea punctelor trigger din mușchii cefei sau din punctele lor de inserție.

Criteriile cefaleei cervicogene a Societății Internaționale de Cefalee

Societatea Internațională de Cefalee promovează ideea clarității și purității diagnosticului de cefalee, îndemnând medicii practici să depisteze cefaleea originală, ce stă la baza clinicii, chiar și în cazurile de manifestări complexe (Antonacci, Bono, 2002).

Mai jos sunt prezentate criteriile de diagnostic al cefaleei cervicogene în ediția a II-a a Clasificării Internaționale a Tulburărilor Cefalalgice din 2004 (codul 11.2.1)

Criteriile de diagnostic al cefaleei cervicogene:

- A. Durerea percepută la nivelul uneia sau mai multor regiuni ale capului și/sau feței, referită la cap de la o sursă din regiunea gâtului și care corespunde criteriilor C și D
- B. Evidență clinică, de laborator sau/și imagistică a unei leziuni a coloanei cervicale, ori la nivelul țesuturilor moi ale gâtului în general este acceptată ca o cauză validă a cefaleei¹
- C. Evidența că durerea poate fi atribuită patologiilor gâtului bazată pe cel puțin unul din următoarele criterii:
 - 1. Demonstrarea semnelor clinice ce implică o sursă de durere la nivel cervical²
 - 2. Dispariția cefaleei după blocada în scop diagnostic a structurii cervicale sau a nervului cu folosirea placebo, precum și a altor substanțe martor
- D. Cefaleea se remite în 3 luni după tratamentul cu succes al leziunii cauzale

¹ Tumorile, fracturile, infecțiile și artrita reumatoidă a coloanei cervicale superioare nu au fost validate drept cauze de cefalee, dar totuși, sunt acceptate dacă există în cazuri individuale. Spondiloza cervicală sau osteohondroza NU SUNT leziuni valide acceptate, ce ar corespunde criteriului B. Când punctele de încordare miofasciale sunt motivul apariției cefaleei, aceasta trebuie codificată la capitolul 2. *Cefaleea de tip tensional.*

² Semnele clinice acceptabile pentru criteriul C 1 trebuie să aibă valabilitate și siguranță demonstrate. În perspectivă este necesară identificarea unor astfel de teste sigure și valide. Simptomele clinice, precum durerea cervicală, contractura cervicală locală, istoricul de traumatism cervical, exacerbarea mecanică a durerii, caracterul unilateral, coexistența durerii în umăr, reducerea amplitudinii de mișcare a gâtului, debutul nugal, greața, voma, fotofobia etc., nu sunt unice pentru cefaleea cervicogenă. În linii generale acestea pot fi trăsăturile cefaleei cervicogene, dar ele nu definesc relația dintre patologie și sursa apariției cefaleei.

3. Abolirea cefaleei înseamnă dispariția ei completă, indicată prin scorul 0 pe scara vizuală analogică. Totuși, acceptabilă pentru criteriile C 2 este reducerea cu cel puțin 90% a durerii la un nivel de mai puțin de 5 pe scara vizuală analogică de 100.

Referințe practice pentru diagnosticul cefaleei cervicogene

„A diferenția tulburările cefalalgice primare de cefaleea cervicogenă” iată formula, care pare să accentueze în mai mare măsură aspectul clinic al abordării problemei discutate. Anume această formulă a intitulat o analiză importantă a publicațiilor la subiectul dat (Bogduk, 2005), precum și comentariile efectuale de Taylor (2005), ambele publicații apărute în noua revistă internațională „Headace Currents”, care a tipărit un număr integral despre problemele clinice și fiziopatologice ale cefaleelor cervicogene.

Bogduk afirmă că există două abordări contradictorii și conflictuale în definirea cefaleelor cervicogene. În publicația menționată mai sus prima abordare încearcă să definească cefaleea cervicogenă pe baza doar a manifestărilor clinice, dar validitatea acestora, consideră autorul, nu a fost confirmată. Cealaltă abordare ignorează trăsăturile clinice și propune în locul lor de a stabili diagnosticul prin demonstrarea sursei cervicale a durerii de cap. Adepții primei abordări „clinice”, după părerea autorului, pot doar suspecta cefaleea cervicogenă, dar nu și a o diagnostica, ceea ce este în diapazonul posibilităților celei de-a doua abordări „artrologice” (Bogduk, 2005).

Că cefaleea cervicogenă există, nimeni nu are dubii, mai ales atunci când au loc diverse accidente, ca de exemplu, o fractură a odontoidului sau o spondilita anchilozantă, acestea fiind cele mai convingătoare ca-

uze ale unei cefalei la un pacient concret, iar radiografia vizualizează cert patologia vertebrală.

Situația tipică constă în faptul că medicul atribuie originea cervicală a cefalei atunci când datele examenului fizic nu sunt convingătoare pentru argumentarea implicării gâtului în durerea de cap a pacientului, iar motivarea imagistică referitoare la o maladie cervicală este absentă sau puțin convingătoare. Deseori apar, desigur, și cazuri de alt gen, când se comit greșeli de diagnostic, deoarece medicul nu este sigur de realitatea cefalei cervicogene și chiar atunci când ea există rămâne nedagnosticată.

Din numeroasele publicații la tema cefaleelor cervicogene prezentăm mai jos așa numitele „criterii practice pentru diagnosticul cefalei cervicogene, de necesitatea cărora s-au convins și autorii acestei cărți, criterii desprinse din excelenta publicație a lui Edmeads (2001):

- durerea apare din regiunea occipitală și, cu toate că se extinde anterior, totdeauna rămâne o componentă occipitală persistentă
- de obicei începe ca o durere occipitală unilaterală și, chiar dacă cu timpul face excepție și se manifestă bilateral, ea niciodată nu-și schimbă lateralitatea
- durerea se poate manifesta din debut sub formă de episoade scurte, însă evoluează pe parcursul unei perioade de lungă durată, uneori chiar devine constantă
- ea este provocată sau, evident, agravată de mișcări specifice ale capului și/sau posturi, dar de nimic altceva cu excepția, uneori a tusei, strănutului, încordării
- durerea corespunde criteriilor IHS pentru migrenă sau alte forme de cefalee

Unele semne ce țin de cefaleea cervicogenă pot fi scoase în evidență:

- reproducerea durerii de cap ca urmare a mișcărilor pasive ale capului (gâtului) sau în urma presiunii pe structurile specifice a părții cervicale superioare. Acest fenomen este în mare măsură convingător pentru diagnosticul de cefalee cervicogenă.
- înclinarea persistentă a capului, limitarea mișcărilor capului și gâtului (mai ales asociate cu durere) și mobilitatea patologică a vertebrelor cervicale superioare în flexie sau extensie poate sugera prezența leziunii cranio-cervicale și, totodată, poate genera cefalee (la fel ca și modificările nervilor cranieni sau deficitul spinal)

- durerea ce apare la presiune pronunțată în zona fațetelor joncțiunii C2-C3 de aceeași parte cu durerea de cap, dar nu în altă secțiune sugerează prezența artropatiei, care de asemenea poate genera durere. Mai există unele semne fizice frecvent considerate ca semne caracteristice cefaleei cervicogene, dar care par a fi nu prea demne de încredere:
- sensibilitatea și durerea la apăsarea chiar și în zona gâtului, inclusiv în triunghiul suboccipital, se întâlnesc frecvent și în alte tipuri de cefalee, ca migrena și cefaleea de tip tensional, deci nu sunt suficient informative pentru diagnosticul de cefalee cervicogenă
- limitarea mișcărilor în zona cervicală inferioară chiar dacă este dureroasă sau mai puțin prezentă la persoanele după vârsta medie, acest proces nu oferă nici o valoare în diagnosticul cefaleei cervicogene (de văzut textul original)
- punctele trigger, nodulii și semnul „*Pinch and Roll*” (Maigne, 1996) este foarte subiectiv. Unii clinicieni îl găsesc la fiecare pacient, alții nu-i acordă atenție. Acest semn nu determină diagnosticul de cefalee cervicogenă

În situația incertă a valorii indicatorilor fizici în diagnosticul cefaleei cervicogene medicii deseori încearcă să obțină date obiective prin intermediul radiografiei, iar când este necesar folosesc CT ori IRM. De regulă, se efectuează radiografia cervicală, inclusiv joncțiunea cranio-vertebrală. Aceste investigații rareori sunt utile, de fapt ele nici nu confirmă, nici nu infirmă substratul patologic ce ar putea, eventual, sta la baza cefaleei cervicogene. Cu toate acestea, investigațiile merită să fie realizate, deoarece pot constata o leziune, o hipermobilitate sau o hipomobilitate în segmentele cervicale, maladii ce ar putea fi sursa eventuală de durere referită spre cap.

Dacă informația relevantă nu a fost obținută prin metode imagistice, se recurge la blocaje anestezice locale, ce pot confirma sau infirma cauza cervicogenă a cefaleei. Însă în aceste cazuri trebuie să se țină cont de unele momente importante.

Blocajul necesar pentru stabilirea diagnosticului, după cum menționează Bogduk (2005), nu este o procedură simplă ce poate fi efectuată într-un birou medical. Blocajul nervului occipital major, în aceste cazuri, nu este procedura indicată. Ținta necesară pentru blocaj sunt articulațiile coloanei cervicale, precum și alte structuri, ca de exemplu: discurile intervertebrale și nervii spinali. Blocajele necesită abilități avansate și posibilități largi radioimagistice de a efectua un „control

intern” pentru a nu anestezia un alt nerv, cu excepția celui preconizat, întrucât procedura riscă să eșueze.

Aspecte esențiale de diagnostic diferențial cu tulburările cefalalgice primare

În încheiere, este necesar de menționat, că o concepție unică în diagnosticul cefaleei cervicogene deocamdată nu există, nici la nivel științific și nici la nivel practic. Taylor (2005), însă, consideră că un consens relativ înalt s-ar putea obține prin adresarea la câteva fenomene esențiale, și anume la fenomenul lateralității și duratei episoadelor de cefalee, la prezența sau absența simptomelor migrenoase sau a fenomenelor vegetative craniene, dar și la rezultatul răspunsului la indometacină.

În funcție de situația concretă, utilizând abordarea evocată la începutul acestui paragraf și anume „A diferenția tulburările cefalalgice primare de cefaleea cervicogenă”, pot fi trasate anumite piste orientative practice (Taylor, 2005). Astfel, pacienții cu cefalee bilaterală și durere cervicală, la care trăsăturile migrenoase (greță, vomă, fotofobie, fonofobie) sunt absente, prezintă mai degrabă o cefalee de tip tensional. Totodată, trebuie de ținut cont de faptul că pacienții cu migrenă episodică ori cronică adesea au cefalee bilaterală asociată cu dureri cervicale. În aceste cazuri, insistența în culegerea anamnezei poate juca un rol important pentru a obține trăsăturile complexului migrenos. Dacă, însă, se constată o predominanță unilaterală a cefaleei și a durerilor cervicale cu alternarea părții dureroase, atunci e vorba de migrenă. Situația este de altă natură atunci când durerea cefalgică și cervicală este prezentă exclusiv pe o singură parte. În acest caz există trei direcții posibile de diagnostic: cefaleele trigeminal-vegetative, cefaleea cervicogenă și migrena. Dacă episoadele de cefalee sunt mai scurte de 4 ore, atunci cefaleea cluster și hemicrania paroxistică cronică devin provocări diagnostice. Dacă cefaleea este continuă, cu exacerbări periodice, trebuie de avut în vedere hemicrania continuă, iar în ambele cazuri este indicat testul cu indometacină (vezi capitolul Cefaleile trigeminal-vegetative). Și, în sfârșit, la pacienții cu cefalee și dureri cervicale fixate pe o singură parte, care nu au dat un răspuns complet la indometacină, neavând trăsături de cefalee cluster și nici de migrenă, diagnosticul de cefalee cervicogenă trebuie presupus, iar pacientul poate fi trimis pentru a efectua o blocadă diagnostică selectivă a fațetei articulare sau a altor structuri suspectate în originea cefaleei.

Cefaleea cervicogenă pură pare să fie, totuși, o raritate. Asociația migrenei fără aură cu cefaleea cervicogenă prezintă o problemă importantă de diagnostic. Pe parcursul vieții, cefaleea cu manifestări de migrenă tipică fără aură, sub influența medicamentelor, modificărilor hormonale și a schimbărilor degenerative cervicale, precum și în urma traumatismului gâtului – poate modifica considerabil tabloul clinic inițial (Antonacci, Bono, 2002).

Tratamentul cefaleei cervicogene

Succesul tratamentului necesită o abordare multidisciplinară cu utilizarea diverselor forme de terapie: farmacologică, manuală, fizioterapie, psihoterapie, anestezică și eventual chirurgicală (Biondi, 2002). Doar tratamentul farmacologic, neasociat cu alte metode nemedicamentoase este puțin eficient. Mulți pacienți cu cefalee cervicogenă fac abuz de analgezice în încercările lor de a diminua suferința.

Tratamentul farmacologic

Tratamentul farmacologic al cefaleei cervicogene include unele medicamente folosite tradițional, mai ales în ultima vreme, în tratamentul migrenei și al durerilor neuropatice. Tratamentul medicamentos poate diminua durerile, permițându-i pacientului să se includă mai activ în diverse programe de terapie nemedicamentoasă. Durata unui astfel de tratament este, de regulă, 4-8 săptămâni (Biondi, 2002). Uneori, o combinare rațională de medicamente (de exemplu, preparatele antiepileptice și antidepresive) poate da rezultate bune.

Antidepresivele triciclice (amitriptilina, nortriptilina, doxepina, imipramina, desipramina etc.), folosite de mult timp în terapia durerilor neuropatice, migrenoase, faciale și musculo-scheletale se administrează într-o doză mai mică (10-150 mg/zi) decât în tratamentul depresiei. Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) sunt ineficienți în aceste cazuri.

Medicamentele antiepileptice, fiind modulatori ai transmisiei algice în SNC, sunt utilizate în sindroamele algice neuropatice, cefalalgice și faciale. Mai frecvent se administrează gabapentina (1800-3600 mg/zi), topiramatul (100-400 mg/zi), valproatul de sodiu (500-1500 mg/zi). Durata tratamentului este de 3-4 luni, în unele cazuri și mai mult.

Miorelaxanții și AINS se vor utiliza atât în durerile cronice, cât și în cele acute. Relaxanții cu acțiune centrală, așa ca baclofenul (30-60 mg/zi)

și tizinadina (4-32 mg/zi), pot fi eficienți în aceste cazuri. Antagoniștii selectivi de COX-2, așa ca celecoxibul și rofecoxibul, par a avea o toxicitate gastrointestinală minimă la administrare îndelungată, dar toxicitatea lor renală rămâne o problemă. Remediile de ergot și triptanele nu sunt eficiente în cefaleea cervicogenă, dar se utilizează atunci, când atacurile de migrenă se suprapun cefaleei cervicogene. Analgezicele cu conținut de opioizi, de obicei, nu dau rezultate pozitive și de aceea vor fi evitate.

Toxina botulinică

Toxina botulinică se folosește tot mai frecvent în tratamentul cefaleei cervicogene (Hobson, Gladish, 1997; Wheeler, 1997). Un studiu-pilot, efectuat de Freund și Schwartz (2000), prin metoda randomizată, dublu-oarbă și placebo a demonstrat că cei 14 pacienți cu cefalee cervicogenă, cărora li s-a injectat Botox A, au avut o ameliorare statistică concludentă ($p < 0,01$) în 2-4 săptămâni ulterioare față de cei 12 pacienți cu cefalee cervicogenă tratați cu placebo (soluție fiziologică).

Terapia fizică și terapia manuală

În tratamentul multidisciplinar al cefaleelor cervicogene terapia fizică și terapia manipulativă constituie o parte importantă a acestui program (Nilsson et al., 1997). Durerile în cefaleea cervicogenă au o tendință de înrăutățire dacă terapia manuală a fost realizată prea viguros.

Tehnica de mobilizare și terapia manuală

Terapia de mobilizare și manipulare sunt destul de răspândite în tratamentul cefaleei cervicogene. Mobilizarea are ca scop limitarea gradului obișnuit de mișcări a uneia sau a mai multor joncțiuni articulare. În procesul de manipulare, după un diapazon de mișcări fiziologice obișnuite, se realizează o „împingere” pentru a mări volumul mișcărilor obișnuite. De obicei, această procedură se asociază cu un sunet specific de „trosnet”. Suspiciul că o anumită fațetă joncțională a gâtului determină cefaleea la pacientul dat, este o indicație pentru utilizarea unei tehnici de mobilizare ori, invers, a unei tehnici de manipulare a joncțiunilor.

Vernon (1955) a atras atenția asupra erorilor metodologice, care aproape întotdeauna se admit în studiu, ce redau experiența utilizării terapiei manuale în diferite grupuri de pacienți cu cefalee cervicogenă. Uneori manipulările cervicale prezintă un anumit risc, pe care trebuie să și-l asume atât medicul, cât și pacientul. Au fost descrise cazuri de ictus

din cauza disecției arterelor vertebrale sau carotidiene (Gotlib, Thiel, 1985). Cu toate că asemenea cazuri se întâlnesc rar, e necesar de ale stopa în situația când „aplicarea acestei tehnici neconfirmate se utilizează în condiții etiologie la fel neconfirmată” (Edmeads, 2001).

Analiza publicațiilor din ultimii ani privind utilizarea terapiei manuale în diferite grupuri de pacienți cu cefalee cervicogenă a relevat o ameliorare a pacienților supuși acestui tratament. Un studiu controlat și randomizat, ce s-a desfășurat pe un lot de 200 de pacienți cu cefalee cervicogenă cronică de intensitate moderată, a precizat, că terapia manuală efectuată după anumite metode a dat rezultate pozitive (Iull et al., 2002). Tratamentul consta din tehnici de mobilizare articulară la o parte din pacienți și din combinarea acestei tehnici cu exercițiile în cadrul unui nou program special (low-load- endurance excercises), având scop acordarea atenției sporite și ținerea sub control a mușchilor cervico-scapulari. Autorii au supravegheat acești pacienți timp de 1 an, constatând că tratamentul combinat este mai eficient. Un studiu similar (Evans et al., 2002), pe un lot de 191 de pacienți, cu o supraveghere ulterioară de 2 ani, a demonstrat la fel că tratamentul cu utilizarea tehnicii de manipulare combinat cu un set de exerciții speciale de întărire a mușchilor cervicali este mai eficient decât terapia manuală izolată.

Masajul, căldura aplicată profund și alte ședințe de fizioterapie prezintă o anumită ambiguitate în aprecierea specialiștilor, având și, anumite avantaje, totodată acestea fiind considerate și nocive. Este cunoscut faptul că toate acestea creează o stare de confort. Masajul pare, totuși, să fie o metodă eficientă în tratamentul cefaleelor cervicogene, comparabilă cu metodele de manipulare (Nelsson, 1995).

Blocajele diagnostice și terapeutice

Blocajele diagnostice ale articulațiilor cervicale sunt în același timp și o tehnică de tratament. Slipman și colaboratorii (2002) au utilizat injecțiile intraarticulare cu steroizi ale articulației zigapofizale în tratamentul cefaleelor, determinate de patologia articulației C2-3. O supraveghere de 19 luni a pacienților tratați a constatat dispariția durerilor la 11% din pacienți, iar la 50% din ei s-a redus frecvența cefaleelor. În pofida faptului că această cercetare nu a fost efectuată în conformitate cu exigențele unui studiu controlat, metoda intraarticulară utilizată pare a fi eficientă (Bogduk, 2005).

Alte procedee utilizate sunt și injecțiile epidurale cervicale cu steroizi, care se indică în cazurile de modificări degenerative discale la mai multe nivele (Reale et al., 2000).

Blocada nervului occipital poate asigura o ameliorare scurtă, dar esențială în unele cazuri (Anthony, 2000; Vincent, 1998; Bioni, 2002). Un studiu recent (Terzi et al., 2002) al tratamentului cu blocade cu anestezice ale nervului occipital al pacienților care suferă de cefalee cervicogenă a redus durerea în zonele orbito-frontale și orbito-nucale, iar la alte 2 grupuri de pacienți cu migrenă fără aură și cefalee tensională durerea s-a diminuat doar în zona inervării nervului occipital.

Injecția cu anestezice a punctelor trigger poate ameliora durerea și contribui la relaxarea musculară.

Neurotomia prin metoda de radiofrecvență (radiofrequency neurotomy)

Neuroliza nervului sau a articulației zigapofizale se practică nu prea frecvent, deoarece durata ameliorării este scurtă. De aceea tratamentul contemporan necesită orientarea spre tehnici cu efect de lungă durată, având o acțiune neurolitică, cum ar fi, de exemplu, neuroliza termică de radiofrecvență (radiofrequency thermal neurolysis) (Blume, 2000; MacDonald et al., 1999; Lord et al., 1996) sau crioneuroliza occipitală.

Mai multe cercetări au argumentat că neurotomia prin metoda de radiofrecvență (radiofrequency neurotomy) a articulației zigapofizale cervicale poate fi eficientă. Astfel, utilizarea metodei menționate a dat rezultate pozitive în studiul efectuat de van Suijlekom et al. (1998), iar neurotomia prin metoda de radiofrecvență a n. III occipital a avut un efect evident în cercetările lui Lord et al. (1996), Govind et al. (2003), Bogduk (2005).

Un studiu efectuat recent (Stovner et al., 2004) nu a constatat un rezultat benefic în tratamentul celor 12 pacienți cu cefalee cervicogenă, utilizând metode de denervare a fațetelor C2-5, precum și tehnica neurotomiei prin radiofrecvență (radiofrequency neurotomy). Analizând această publicație, Bogduk (2004) consideră că lipsa efectului a fost din cauza absenței validității diagnosticului clinic, iar rezultatul blocajului diagnostic efectuat de autori nu a fost utilizat drept criteriu de diagnostic pentru selecția pacienților care vor participa la studiu. Bogduk aduce argumente convingătoare privind metoda neurotomiei prin radiofrecvență, ce prezintă o valoare terapeutică importantă în tratamentul contemporan al cefaleei cervicogene.

Tratamentul chirurgical

Metodele de tratament chirurgical, utilizate în cefaleea cervicogenă, au fost diverse, dar aceste proceduri chirurgicale nu sunt, în general, recomandate, cu excepția situațiilor, care le impun. Este vorba de cazurile, când toate tipurile de tratament au fost utilizate fără nici un efect, iar rezultatele imagistice scot în evidență o patologie operabilă. Eliberarea chirurgicală a nervului occipital mare de „capcana”, creată de musculus trapezius și de țesutul conjunctiv adiacent, poate reduce esențial durerea în majoritatea cazurilor, dar recidiva ei în câteva luni este o situație obișnuită (Bovim et al., 1992). Același fenomen de recidivă după o ameliorare temporară are loc și în cazul utilizării neuroectomiei nervului occipital major (Bovim et al., 1992).

În general, numărul pacienților cercetați și tratați chirurgical este nesemnificativ, iar diagnosticul nu totdeauna a fost stabilit cu un grad înalt de siguranță. Supravegherea de durată adesea nu s-a efectuat. De aceea Pollmann et al. (1997) ajunge la o concluzie rezervată, că atâta timp cât nu există studii vaste utilizarea grupelor omogene de pacienți, intervenția chirurgicală nu poate fi cu certitudine recomandată pentru tratamentul cefaleei cervicogene.

Tratamentul comportamental, de relaxare și biofeedback

Tratamentul cognitiv-comportamental, psihoterapia individuală are adesea o importanță mare, mai ales când cefaleea cervicogenă în formele ei cronice se asociază cu tulburări afective. Tehnicile de relaxare și de control biologic retroactiv (*biofeedback*) necesită aplicare, în special în formele rezistente (Roberts et al., 1993).

Capitolul X. CEFALEEA ATRIBUITĂ PATOLOGILOR VASCULARE CEREBRALE SAU CERVICALE

- Cefaleea atribuită ictusului ischemic și atacului ischemic tranzitor
 - Cefaleea atribuită ictusului ischemic (infarctul cerebral)
 - Cefaleea atribuită atacului ischemic tranzitor (AIT)
- Cefaleea atribuită hemoragiei intracerebrale netraumatice
 - Cefaleea atribuită hemoragiei intracerebrale
 - Cefaleea atribuită hemoragiei subarahnoidiene
- Cefaleea atribuită malformației vasculare nerupte
 - Cefaleea atribuită anevrismului sacular
 - Cefaleea atribuită malformației arterio-venoasă
 - Cefaleea atribuită fistulei arterio-venoase durale
 - Cefaleea atribuită angiomului cavernos
 - Cefaleea atribuită angiomatozei encefalo-trigeminale sau lepto-meningeale (Sindromul Sturge-Weber)
- Cefaleea atribuită arteritei
 - Cefaleea atribuită arteritei cu celule gigante
 - Cefaleea atribuită angeitei primare a SNC
 - Cefaleea atribuită angeitei secundare a SNC
- Durerea arterei carotide sau arterei vertebrale
 - Cefaleea sau durerea facială sau cervicală atribuită disecției arteriale
 - Cefaleea după endarterectomie
 - Cefaleea după angioplastie carotidiană
 - Cefaleea atribuită procedurilor intracraniene endovasculare
 - Cefaleea după angiografie
- Cefaleea atribuită trombozei venoase cerebrale
- Cefaleea atribuită altor afecțiuni vasculare intracerebrale
 - CADASIL (Arteriopatie cerebrală autosomal-dominantă cu infarcte subcorticale și leucoencefalopatie)
 - MELAS (Encefalopatie mitocondrială, acidoză lactică și episoade de tip ictus)
 - Cefaleea atribuită angiopatiei benigne a SNC
 - Cefaleea atribuită apoplexiei pituitare

Introducere

Cefaleele atribuite patologiilor vasculare cerebrale sau cervicale constituie un vast capitol (N 6) al noii clasificări.

Diagnosticul de cefalee și legătura cauzală pot fi ușor stabilite în majoritatea maladiilor vasculare enumerate mai jos, deoarece cefaleea se prezintă acut și este însoțită de semne neurologice de focar. Relația temporală strânsă dintre cefalee și aceste semne neurologice este crucială pentru a stabili cauzalitatea.

În multe din aceste stări, ca de exemplu ictusul ischemic sau hemoragic, cefaleea este atenuată de semnele focale și / sau dereglările conștienței. În altele, precum hemoragia subarahnoidiană, cefaleea este de obicei simptomul cel mai proeminent. În alte stări care pot induce atât cefaleea, cât și ictusul, astfel ca disecția, tromboza venoasă cerebrală, arterita cu celule gigante, aneura sistemului nervos central cefaleea este adesea un simptom inițial alarmant. Este deci esențial de a recunoaște asocierea dintre cefalee și aceste maladii, cu scopul de a diagnostica corect maladia vasculară și de a institui un tratament adecvat cât mai precoce posibil pentru a preveni consecințele neurologice devastatoare.

CEFALEEA ATRIBUITĂ ICTUSULUI ISCHEMIC ȘI ATACULUI ISCHEMIC TRANZITOR

În aspect practic, cefaleele în cadrul afecțiunilor vasculare cerebrale non-traumatice pot fi divizate în 3 grupuri mari, care necesită abordări diagnostice diferite (Boussier M.G, 2005.).

Prima situație este instalarea unei cefalei acute simultan cu apariția unei accident vascular cerebral (AVC). Cefaleea, de regulă, este asociată unui deficit neurologic focal, mai frecvent hemipareză sau hemiplegie, afazie, sau tulburărilor de conștiență. Este foarte rar ca cefaleea să fie unicul simptom de AVC. Diagnosticul, de regulă, nu prezintă mari dificultăți.

A doua situație, este cu mult mai dificilă, fiind condiționată de faptul că cefaleea pentru o anumită perioadă de timp este unicul simptom al unei afecțiuni vasculare. Cefaleea este frecvent brutală și severă, uneori „în lovitură de trăsnet”, dar ea poate fi rapid progresivă în câteva ore sau zile, mai rar – în câteva săptămâni. Maladiile vasculare, ce se manifestă

cu așa tip de cefalee izolată, sunt, de regulă, *hemoragia subarahnoidiană (HSA)*, *arterita temporală*, *anergia cerebrală acută reversibilă*, uneori simptomul inaugural al unei *hemoragii cerebeloase*, unui *aneurism nerupt*, unei *disecții de artere carotidiene ori vertebrale* sau unei *tromboze venoase cerebrale*. Aceste forme de cefalee cer imperativ explorări neuroimagistice și neurovasculare, mai ales în cazul pacienților cu cefalee recentă, fără alte cauze certe. Adesea aceste cefalee survin la pacientul care deja suferă de o cefalee primară, ca migrena sau cefaleea de tip tensional. În aceste cazuri riscul interpretării greșite cu atribuirea cefaleei „noi” durerilor de cap preexistente este sporit.

A treia situație se referă la pacienții, care suferă de migrene simptomatice, mai ales migrenă cu aură, care sunt manifestarea unei patologii vasculare cronice.

CEFALEEA ATRIBUITĂ ICTUSULUI ISCHEMIC (INFARCT CEREBRAL)

Cefaleea însoțește ictusul ischemic în 17-34 % de cazuri; este mai frecventă în teritoriul bazilar decât în teritoriul carotid. Este de importanță practică minoră în stabilirea etiologiei ictusului, cu excepția faptului că cefaleea este foarte rar asociată cu infarcte lacunare, dar foarte des întâlnită în disecția arterială.

Importanța diagnostică a cefaleei în aceste cazuri nu este semnificativă și nu are caracteristici specifice. Însă când cefaleea este severă și ea precedă cu câteva ore sau zile apariția unui AVC ischemic, ea orientează imperativ medicul spre o disecție vasculară.

La un pacient, care are deja un ictus ischemic cerebral cu tulburări de conștiență, apariția unei cefalee poate sugera o complicație eventuală: evoluția malignă a ictusului silvian, prezența unui infarct cerebelos, ce dezvoltă o hidrocefalie, hemoragie intrinfarct, apărută spontan sau favorizată de tratamentul trombolitic (Boussier, 2005)

Criterii de diagnostic ale cefaleei atribuite ictusului ischemic (infarctului cerebral):

- A. Orice cefalee nouă care corespunde criteriului C
- B. Semne neurologice și / sau evidența neuroimagistică a unui ictus ischemic recent

C. Cefaleea se dezvoltă simultan cu sau în relație temporală foarte strânsă cu semnele sau alte evidențe ale ictusului ischemic

Cefaleea din ictusul ischemic este însoțită de semne neurologice de focar și / sau alterarea conștienței care permite de obicei diferențierea ușoară de cefaleea primară. Este de obicei moderată în intensitate și nu are caracteristici specifice.

CEFALEEA ATRIBUITĂ ATACULUI ISCHEMIC TRANZITOR

În pofida faptului, că cefaleea se constată în 65% la pacienții cu atac ischemic tranzitor (AIT), ea nu este niciodată în prim plan (Ferro et al., 1995). Semnificația cefaleei în aceste cazuri crește atunci, când ea este cauzată de însuși AIT, în cazul disecției arteriale, în unele anevrisme nerupte, în angiopatiile cerebrale acute reversibile și după anumite perioade în arteriitele temporale, mai ales când o cecitate monoculară tranzitorie apare la un pacient cu cefalee ipsilaterală după vârsta de 60 de ani.

Criterii de diagnostic al cefaleei atribuite atacului ischemic tranzitor:

- A. Orice cefalee nouă care corespunde criteriilor C și D
- B. Deficit neurologic de focar de origine ischemică care are durata < 24 de ore
- C. Cefaleea se dezvoltă simultan cu debutul deficitului de focar
- D. Cefaleea se remite în 24 de ore

Cefaleea mai des este întâlnită în AIT în teritoriul bazilar decât carotid. Diagnosticul diferențial între AIT cu cefalee și un atac de migrenă cu aură poate fi deosebit de dificil. Modul de debut este decisiv pentru diagnostic: deficitul focal este tipic brutal în AIT și mai des progresiv în aura migrenoasă. Mai mult, fenomene pozitive (ex., scotom scintilant) sunt mai des întâlnite în aura migrenoasă decât în AIT, iar fenomenele negative sunt mai frecvente în AIT.

CEFALEEA ATRIBUITĂ HEMORAGIEI INTRACEREBRALE NETRAUMATICE

Cefaleea se constată la 23-68% din cazuri și chiar fiind severă, ea se află pe planul doi comparativ cu alte semne neurologice de focar. Cefaleea depinde de localizarea hemoragiei, prezența semnelor meningiene

(care este mai importantă decât volumul hematomului și deci HIC nu este mecanismul principal al ei) (Mello et al., 1996).

După cum s-a menționat, cefaleea poate fi simptomul inițial, uneori unicul al hemoragiei cerebeloase, ce eventual se poate complica cu o hidrocefalie acută, ce este o urgență neurochirurgicală.

O cefalee brutală izolată poate fi un simptom al rupturii de anevrism silvian al emisferei „minore” nedominante.

Criteriile de diagnostic al cefaleei atribuite hemoragiei intracerebrale:

- A. Orice cefalee nouă care corespunde criteriului C
- B. Semne neurologice și / sau evidența neuroimagică a unei hemoragii intracerebrale recente
- C. Cefaleea se devoltă simultan cu sau în relație temporală foarte strânsă cu semnele hemoragiei intracerebrale

De menționat că termenul intracerebral folosit aici include și termenul intracerebelar.

Cefaleea este mai frecventă întâlnită și mai severă în ictusul hemoragic decât în cel ischemic. Este de obicei atenuată de deficitul de focar sau de comă, dar poate fi o trăsătură proeminentă a hemoragiei cerebeloase care poate necesita decompresie chirurgicală urgentă.

Cefaleea atribuită hemoragiei intracerebrale mai des este datorată sângelui subarahnoidian și compresiei locale decât hipertensiunii intracraniene. Uneori se poate prezenta ca cefalee de tip în “lovitură de trăsnet”.

CEFALEEA ATRIBUTĂ HEMORAGIEI SUBARAHNOIDIENE

Hemoragia subarahnoidiană (HSA) are loc cel mai frecvent la rupeea anevrismelor saculare sau malformațiilor arterio-venoase (MAV). Alte cauze includ malformațiile cavernoase și venoase și teleangiectaziile capilare.

Cefaleea condiționată de HSA este un simptom des întâlnit, prezintând 1-4% din rata cefaleelor, cu care se adresează pacienții în serviciile de urgență. Cefaleea este prezentă în 80% cazuri a rupturii unui anevrism, care rămâne o entitate severă cu o mortalitate de 50% și cu 50% de deficit neurologic sever la supraviețuitori.

Epidemiologie. Riscul anual de ruptură a unui anevrism cu dimensiuni sub 7 mm în diametru este mic (0,1%), dar el este mai înalt (1,5%) pentru anevrismele cu dimensiuni între 7-12 mm (Lutchell et al., 2004). Hemoragia subarahnoidiană condiționată de anevrism este mai frecventă la femei decât la bărbați (Longstreth et al., 1993).

Manifestările clinice

Cefaleea în cazul HSA este brutală, dezvoltându-se în câteva secunde, adesea fiind descrisă de pacient ca cea mai puternică durere de cap avută vreodată. Cefaleea apărută după HSA este deseori unilaterală în debut, localizată în zona occipitală sau cervicală și este însoțită de greață, vomă, dereglarea conștienței și rigiditate occipitală, mai rar de febră și aritmii cardiace, fluctuații tensionale, hiperventilație. Totuși, uneori poate fi mai puțin severă și fără semne asociate. Debutul acut este trăsătura cheie. Hemoragia subarahnoidiană este o urgență neurochirurgicală.

Examenul clinic constată o redoare a cefei, semnul Kernig, Brudzinski, asociate uneori cu semne neurologice fără valoare de localizare (Babinski bilateral, reflexe osteotendinoase majorate, pareza n VI). La fundul ochiului se depistează hemoragii retiniene, edem papilar (Schievink et al., 1997). Toate cefaleele „în lovitură de trăsnet” necesită o investigație de urgență pentru excluderea unei HSA (redoarea cefei, semnele Kernig, Brudzinski)

Câteva „**capcane diagnostice**”, condiționate de unele variante clinice de debut ce pot duce în eroare medicul necesită a fi menționate. Astfel cefaleea uneori poate fi moderată, cu o localizare diferită, care se poate ameliora spontan sau sub influența medicamentelor, iar redoarea cefei este inițial absentă și poate apărea doar peste câteva ore. Uneori febra, transpirația, tahicardia și vomelile pot sugera o viroză. La unii pacienți se constată o hipertensiune arterială și cefaleea este interpretată ca o encefalopatie hipertensivă. Alteori, un sindrom confuzional, care domină tabloul clinic, poate fi greșit interpretat ca o intoxicație alcoolică acută sau chiar ca un *delirium tremens*. Atunci când pacientul a căzut în momentul unei cefalei brutale, semnele de traumatism al capului sugerează o cefalee condiționată de *traumatism cranio-cerebral* (Edlow, Caplan, 2000). Un caz special prezintă situația, când HSA survine la un pacient migrenos și faptul prezenței la pacient a greței, vomei, fotofobiei și fonofobiei poate fi interpretat ca un *acces sever de migrenă* și fiind tratat

cu triptani sau compuși ai ergotaminei, vasospasmul poate fi agravat la acești pacienți (Boussier M.G., 2005).

Simptomele și semnele neurologice în cazul unei HSA sunt expuse în tabelul 32 ce urmează (Khajavi K., Chyatte D., 1997; Weir B., 1994 adaptat de Østergaard J.R., Ramadan N.M., 2006).

Tabelul 32. Manifestările clinice ale HSA

Semne și simptome	Frecvența (%)
Cefalee	85-95
Redoare nucală	74-84
Dezorientare	48
Greață, vomă	45
Tulburări psihice	43
Deficit motor focal	20
Convulsii	15
Comă	4
Leziuni ale nervilor cranieni	13
Edem papilar	13
Hemoragie oculară	12
Hemianopsie omonimă	9
Parestezii	5

Durata cefaleei la pacientul cu HSA poate fi de câteva zile până la o lună, iar în anumite cazuri cefaleea poate deveni persistentă, cu cronicizare ulterioară.

Criterii de diagnostic a cefaleei atribuit hemoragiei subarahnoidiene:

- A. Cefalee severă cu debut acut care corespunde criteriilor C și D
- B. Evidența neuroimagică (CT sau RM T2 sau FLAIR) sau prezența în LCR a unei hemoragii subarahnoidiene cu sau fără alte semne clinice
- C. Cefaleea se dezvoltă simultan cu hemoragia
- D. Cefaleea se remite în 1 lună

Semne premonitorii. Înainte de a avea loc o hemoragie definitivă, pacienții manifestă *simptome de avertizare* condiționate de scurgeri minore ale sângelui în spațiul subarahnoidian: cefalee, care poate fi asociată cu greață, vomă (20%), dureri și redoare a cefei (30%), tulburări vizuale (15%), tulburări motorii și senzitive (15-20%) (Østergaard, 1990).

Aceste semne premonitorii pot avea loc cu câteva zile sau luni înainte de hemoragia propriu-zisă. Cefaleea, de obicei, nu este cert localizată, poate dura 1-2 zile, iar în unele cazuri – până la 2 luni (Leblanc, 1987). Cel mai frecvent aceste cefalei sunt interpretate eronat ca migrenă, cefalee de tip tensional, gripă sau sinuzită.

Investigații suplimentare. Toate cefaleele în „lovitură de trăsnet” și toate situațiile de suspiciune la HSA necesită efectuarea unui examen prin TC cerebrală fără contrast, sensibilitatea depășind 90% în primele 24 ore (Van der Vee, 1995), diminuând ulterior rapid în zilele ulterioare. Rezonanța magnetică (secvența FLAIR) pare să devină un instrument de o performanță maximă în primele ore. Dacă neuroimagistica este negativă, echivocă, greu interpretabilă sau tehnic neadecvată, trebuie efectuată o puncție lombară

Următorul pas în investigație este angiografia, care este necesară pentru depistarea anevrismelor, orientând în mare măsură abordarea neurochirurgicală ulterioară.

Tratamentul cefaleei în cadrul HSA constă în utilizarea antalgicelor, paracetamolului sau opioizilor asociată de o sedare moderată. Anevrișmul necesită un tratament neurochirurgical cât mai precoce posibil. Tratamentul precoce va evita riscul resăngerării și facilitează tratamentul spasmului vascular, care poate la rândul său provoca cefalei severe, deficit neurologic și dereglări de conștiență. Vasospasmul va fi tratat cu nimodipină, un antagonist al canalelor de calciu.

CEFALEEA ATRIBUTĂ MALFORMAȚIILOR VASCULARE NERUPTE

Câteva situații practice referitoare la relația complexă și dificilă din punct de vedere clinic între cefalee și malformațiile vasculare nerupte au fost evocate de Boussier M.G: (2005). Situația cea mai frecventă este depistarea unei malformații (adesea un anevrișm) la un pacient cu o cefalee primară, migrenă sau cefalee de tip tensional, la care neuroimagistică a fost efectuată adesea cu scop de a calma pacientul. Cel mai des este vorba de o asociere întâmplătoare, ce prezintă dificultăți pentru a explica pacientului, care firește devine anxios. Punctul de vedere modern nu recomandă vre-o intervenție chirurgicală sau endovasculară și nici depistarea sistematică a anevrismelor asimptomatice la rudele unui

pacient, chiar care a avut o HSA. Situația este cu totul alta în cazul a două cazuri de hemoragii subarahnoidiene depistate la rude de prim grad de rudenie, mai ales dacă există o polichistoză renală asociată cu aneurisme cerebrale multiple și cu risc de ruptură (Bousser, 2005).

A doua situație este cazul unei cefalei brutale „în lovitură de trăsnet”, la investigația căreia s-a constatat o malformație – aneurism. Chiar dacă cefaleea este izolată sau asociată cu alte semne neurologice, ea trebuie considerată ca fiind legată cu malformația și pacientul trebuie să fie supravegheat și luat în șarjă (Bousser, 2005).

Cefaleea atribuită aneurismelor saculare

Cefaleea este semnalată în 18% dintre pacienții cu aneurisme cerebrale nerupte (Solomon et al., 1994)

Diagnostic. Cefaleele sunt prezente la 1/3 din pacienții purtători de aneurism (Bousser et al., 2001).

HSA sau scurgerea minoră în cazul unui aneurism sacular sau MAV cere a fi suspectată la orice pacient, care acuză cefalee sau dureri faciale severe, neobișnuite, neremitente, cu debut brusc, în special hemicranice sau hemifaciale (Østergaard J.R., Ramadan N.M., 2006). Gradul de suspiciune crește la asocierea cefaleei cu vomă, redoare nucală sau tulburări cognitive. Uneori se constată creșterea cefaleei la efort fizic, fiind asociată cu fenomene de focar tranzitorii, pierderea conștienței, vome sau convulsii.

Un semnal de alarmă este varietatea clasică de “cefalee de avertizare” ce se traduce prin apariția brutală a unei paralizii de nerv III cu midriază și cefalee ipsilaterală retroorbitală („nervul III dureros”), care, de regulă, este condiționat de un aneurism al zonei terminale de carotidă internă la originea arterei comunicante posterioare (Schievink, 1997; Raps et al., 1993). Mecanismul cefaleei în cazul aneurismelor nerupte este legat cu peretele arterial și poate manifesta o expansiune brutală a aneurismului, o hemoragie în perete sau un spasm local (Hauser et al., 1971).

Criterii de diagnostic ale cefaleei atribuite aneurismelor saculare nerupte:

- A. Orice cefalee nouă acută, inclusiv cefaleea în “lovitură de trăsnet” și/ sau paralizia dureroasă a nervului oculomotor care corespunde criteriilor C și D
- B. Evidența neuroimagică a aneurismului sacular

- C. Există dovezi de legătură cauzală a cefaleei cu anevrismul sacular
D. Hemoragia subarahnoidiană, hemoragia intracerebrală sau alte cauze de cefalee sunt excluse prin investigații adecvate

În pofida faptului că durerea nu are trăsături specifice, totuși, „cefaleea în lovitură de trăsnet” apare până la hemoragia subarahnoidiană confirmată la circa 50% pacienți. Deși cefaleea de trăsnet poate apărea în absența malformațiilor vasculare, asemenea malformații trebuie căutate prin investigații adecvate neinvazive (angio-IRM sau angio-CT) și în cazurile dubioase prin angiografie convențională.

Pacienții, cărora li s-a descoperit prezența anevrismelor cerebrale multiple sau malformațiilor cavernoase li se va recomanda un diagnostic familial prin rezonanță magnetică.

Tratament. Cefaleea și alte simptome, ca neliniștea, agitația motoră vor fi reduse prin administrarea analgezicelor și sedativelor. Aspirina în aceste cazuri este contraindicată, deoarece crește riscul hemoragiilor. Se va administra acetaminofen (paracetamol) ori codeina, nimodipina (nimotop), un antagonist al canalelor de calciu pentru a reduce spasmul vascular.

În cazul unei „cefalei în lovitură de trăsnet” izolate sau a unui „nerv III dureros „ brutal și cu midriază asociate cu descoperirea unui anevrism nerupt – se va postula neapărat legătura cauzală și se va recurge la o intervenție(endovasculară ori neurochirurgicală) de urgență (Boussier,2005).

Cefaleea atribuită malformației arterio-venoase (MAV)

Criterii de diagnostic:

- A. Orice cefalee nouă acută care corespunde criteriilor C și D
B. Evidența neuroimagică a malformației arterio-venoase
C. Există dovezi de legătură cauzală a cefaleei cu malformația arterio-venoasă
D. Cefaleea se remite în 72 de ore
E. Hemoragia subarahnoidiană, hemoragia intracerebrală sau alte cauze de cefalee sunt excluse prin investigații adecvate

Au fost raportate diferite cazuri care evidențiază asocierea dintre MAV și o varietate de cefalei, precum cefaleea cluster, hemicrania paroxistică cronică și SUNCT, dar aceste cazuri prezentau trăsături at-

pice. Nu există dovezi suficiente pentru o relație dintre MAV și aceste cefalee primare atunci când sunt tipice.

Migrena cu aură a fost raportată până la 58% din femeile cu MAV. Un argument puternic în favoarea relației cauzale este corelația dintre partea cefaleei sau a aurei și partea MAV. Este astfel o sugestie că MAV pot cauza atacuri de migrenă cu aură (migrenă simptomatică). În serii largi de studiere a MAV migrena este un simptom de prezentare rar, mult mai rar întâlnit decât hemoragia, epilepsia sau deficitul de focar.

Cefaleea atribuită fistulei durale arterio-venoase

Criterii de diagnostic:

- A. Orice cefalee nouă acută care corespunde criteriului C
- B. Evidența neuroimagică a fistulei durale arterio-venoase
- C. Există dovezi de legătură cauzală a cefaleei cu fistula
- D. Hemoragia subarahnoidiană, hemoragia intracerebrală sau alte cauze de cefalee sunt excluse prin investigații adecvate.

Studii ale cefaleei datorate fistulei arterio-venoase durale lipsesc. Tinitusul pulsatil dureros poate fi un simptom de prezentare, la fel ca și cefaleea cu alte semne de hipertensiune intracraniană datorată scăderii drenajului venos și uneori trombozei de sinus. Fistule carotido-cavernose se pot prezenta cu oftalmoplegie dureroasă.

Cefaleea atribuită angiomului cavernos

Codificată în altă parte:

Cefaleea atribuită hemoragiei intracerebrale sau convulsiilor secundare angiomului cavernos este codificată la 6.2.1 Cefaleea atribuită hemoragiei intracerebrale sau la 7.6 Cefaleea atribuită convulsiei epileptice.

Criterii de diagnostic:

- A. Orice cefalee nouă acută care corespunde criteriului C
- B. Evidența neuroimagică a angiomului cavernos
- C. Există dovezi de legătură cauzală a cefaleei cu angiomul cavernos
- D. Hemoragia subarahnoidiană, hemoragia intracerebrală sau alte cauze de cefalee sunt excluse prin investigații adecvate

Angioamele cavernose sunt tot mai des recunoscute la IRM. Nu sunt studii suficiente pentru cefaleea asociată cu aceste malformații.

Cefaleea este adesea raportată ca o consecință a hemoragiei cerebrale sau a convulsiilor datorate angiomului cavernos și trebuie să fie codificată conform acestor afecțiuni.

Cefaleea atribuită angiomatozei encefalotrigeminale sau leptomeningeale (sindromul Struge -Weber)

Criterii de diagnostic:

- A. Orice cefalee nouă acută care corespunde criteriului C
- B. Angiom facial, convulsii și evidența neuroimagică a angiomului meningeal ipsilateral angiomului facial
- C. Există dovezi de legătură cauzală a cefaleei cu angiomul
- D. Hemoragia subarahnoidiană, hemoragia intracerebrală sau alte cauze de cefalee sunt excluse prin investigații adecvate.

Cefaleea este adesea raportată în această stare, dar este puțin documentată. Cazuri izolate sugerează că angiomatoza encefalotrigeminală sau leptomeningeală poate fi o cauză de migrenă simptomatică, în particular de atacuri cu aură prelungită (posibil în relație cu oligohemia cronică).

CEFALEEA ATRIBUITĂ ARTERITEI

Arteritele pot condiționa cefalee prin inflamația arterelor durale și cerebrale. Ele sunt cauzate de depunerea complexilor imuni în peretele vascular. Clasificarea cefaleelor deosebește 3 variante de arterite: arterita cu celule gigante, arterita primară a SNC și arterita secundară.

Cefaleea atribuită arteritei cu celule gigante

Arterita cu celule gigante (ACG) este o maladie polisimptomatică întâlnită la vârstnici și se caracterizează printr-o inflamație granulomatoasă a ramurilor arterei carotide externe. Simptomele majore sunt: cefaleea și alte dureri craniene, claudicația mandibulei, pierderea vederii, încordarea mușchilor centurii humero-scapulare.

Termeni utilizați anterior: arterita temporală, maladia Horton

Epidemiologie. Incidența ACG este de 3-9 la 100.000 populație pe an (Hauser et al., 1971; Bengtson, Malmvall, 1982), după 50 de ani incidența crește dramatic, atingând 17,4-22 la 100.000 populație (Ross, Russell, 1999).

Manifestări clinice. Arterita cu celule gigante trebuie suspectată la apariția la un pacient mai în vârstă de 60 ani a cefaleei, pierderea vederii, și de eficiența corticosteroizilor, care o poate preveni. Cefaleea este în 70% cazuri simptomul principal și la 50% - simptom inițial (Caselli, Hunder, 2001). Debutul ACG este acut sau subacut, asociat cu cefalee difuză, cu predominanță temporală sau occipitală, cu un accent unilateral, severitate diversă, durere permanentă, uneori pulsatilă, cu caracter de fringere, dar poate fi săcâitoare. Alodinia cutanată este o acuză importantă a pacienților cu ACG. Durerea cefalică se agravează la palparea tâmpiei, se asociază și cu alte simptome, cum ar fi: alterarea stării generale, dureri „în centură”, claudicația mandibulei, atingerea unor nervi cranieni și dureri la nivelul carotidei cervicale. Claudicația mandibulară și masticatorie este un simptom aproape patognomic pentru ACG (Wall M și Corbett J.J., 2006). Durerea, care apare la masticatie, se resimte în mandibulă sau mușchii temporali și necesită de a fi diferențiată de disfuncția temporo-mandibulară, care, de regulă, este localizată în zone preauriculară.

Cefaleea este constantă la o ½ din numărul pacienților și intermitentă – la restul (Fischer, 1982). Atacurile repetate de *amaurosis fugax* sau cu fosfene se întâlnesc la circa 10% dintre pacienți și vor duce inevitabil la cecitate în absența tratamentului. Diplopia și pierderea părului pot preceda tulburările vizuale la o parte de pacienți. De aceea, regula generală este de a considera ca o ACG orice cecitate monoculară tranzitorie asociată unei cefalee recente și persistente la o persoană vârstnică (Caselli, Hunter, 2001; Solomon, Kappa, 1987). De altfel, cefaleea poate fi și atipică (occipito-nucală sau „în lovitură de trăsnet”, dureri în gât), iar alte simptome pot fi absente și următoarea regulă este de a suspecta o ACG la orice cefalee recentă, fără cauze evidente. Variabilitatea în caracteristicile cefaleei și alte simptome asociate ale arteritei cu celule gigante (polimialgia reumatică, claudicația mandibulei) este atât de mare, încât orice cefalee recentă persistentă la un pacient mai în vârstă de 60 de ani trebuie să sugereze AG și necesită investigații adecvate (Bousse, 2004).

Criterii de diagnostic a cefaleei atribuite arteritei cu celule gigante:

A. Orice cefalee nouă persistentă care corespunde criteriilor C și D

B. Cel puțin una din următoarele:

1. edemul și încordarea arterei temporale în asociere cu creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor și / sau creșterea proteinei C reactive

2. biopsia arterei temporale demonstrează arterita cu celule gigante
- C. Cefaleea se dezvoltă în relație temporală strânsă cu alte simptome și semne ale arteritei cu celule gigante
- D. Cefaleea se remite sau se ameliorează semnificativ în 3 zile de tratament cu steroizi în doze mari

Dintre toate arteritele și afecțiunile colageno-vasculare, arterita cu celule gigante este cel mai vizibil asociată cu cefaleea (care este datorată inflamației arterelor capului, în majoritate ramurilor arterei carotide externe). La examenul clinic se constată edemul, încordarea și durerea arterei temporale, la palpare fiind puțin elastică, deși în unele cazuri poate avea și o elasticitate obișnuită. Viteza de sedimentare a hematiilor va fi efectuată în mod urgent și ea este majorată în 97% cazuri, iar creșterea proteinei C-reactive se întâlnește și mai frecvent. În acest caz, următorul pas diagnostic este biopsia arterei temporale, demarând imediat corticoterapia chiar fără a aștepta rezultatul biopsiei. Inflamația implică toate cele 3 tunici arteriale, cu un accent pe intima elastică, care este fragmentată și conține celule gigante multinucleare, care sunt patognomice pentru maladie. Tehnica corectă a biopsiei necesită prelevarea țesutului arterei temporale în zona maximă dureroasă, cu multiple fragmente, deoarece leziunile pot fi segmentare.

Rezultatul pozitiv al biopsiei arterei temporale se constată în 86% cazuri, iar rezultatul negativ nu exclude diagnosticul de ACG. Scanaarea duplex a arterelor temporale poate vizualiza îngroșarea peretelui arterial pe secțiunile axiale și poate fi utilă în selectarea locului pentru biopsie (din comentarii CIRC-2004)

Complicațiile grave ale ACG apar aproape întotdeauna după declanșarea cefaleei și necesită imperativ prevenție medicamentoasă. Cea mai frecventă este cecitatea, în mare parte prin neuropatie optică ischemică, prin leziunea arterelor ciliare scurte posterioare și, mai rar, cauzată de ocluzia arterei centrale a retinei. Afectarea unui ochi va fi urmată în câteva zile și de afectarea celuilalt, cauzând o cecitate bilaterală completă sau aproape completă ireversibilă. În afară de cele menționate, pot surveni infarcte cerebrale, adesea în teritoriul sistemului vertebro-bazilar (în 5% cazuri) și pot provoca tulburări cognitive, chiar stare demențială.

Tratamentul cefaleei atribuite ACG este, de fapt, tratamentul maladiei ca atare. Uneori doze înalte sau megadoze de corticoterapie sunt aplicate. Tratamentul constă în următoarele: Prednison 1mg/kg în for-

mele unde predomină cefaleea, Methylprednisolone 1 g/zi în caz de cecitate monoculară tranzitorie sau atingere cerebrală, cu diminuarea progresivă a dozelor în funcție de VSH. Spre sfârșitul primei luni dozele cotidiene pot fi încă la nivelul de 30-40 mg, apoi reducerea lor va continua cu diminuarea cu câte 5 mg la fiecare 2-3 săptămâni, ajungând la doza de circa 10 mg, care va fi menținută timp de 2 ani (Boussier, 2005). După dispariția cefaleei se cere o supraveghere atentă și orice recurență a cefaleei necesită un control al VSH-lui, la majorarea căruia se va mări doza de prednison.

Cefaleea atribuită angeitei primare a sistemului nervos central (SNC)

Termeni utilizați anterior: angeita izolată a SNC, angeita granulomatoasă a SNC

Criterii de diagnostic:

- A. Orice cefalee nouă persistentă care corespunde criteriilor D și E
- B. Semne encefalice de orice tip (ex. ictus, accese convulsive, alterarea conștienței, tulburări cognitive)
- C. Angeita SNC demonstrată prin biopsie meningeală sau cerebrală sau suspectată pe baza semnelor angiografice în absența arteritei sistemice
- D. Cefaleea se dezvoltă în relație temporală strânsă cu semnele encefalice
- E. Cefaleea se ameliorează în 1 lună de tratament steroid și / sau imunosupresiv

Cefaleea este simptomul dominant în angeita SNC (fie primară sau secundară). Este prezentă în 50-80% de cazuri conform metodelor de diagnostic folosite, respectiv angiografia și biopsia. Totuși, nu are trăsături specifice și este astfel de importanță diagnostică minoră până la apariția altor semne ca deficitul de focar, convulsiile, alterarea conștienței sau cognitive. Totuși, absența cefaleei și a pleocitozei în LCR face diagnosticul de angeită a SNC improbabil.

Patogenia cefaleei este multifactorială: inflamația, ictusul (ischemic sau hemoragic), creșterea presiunii intracraniene și / sau HSA.

Efectul tratamentului este mult mai puțin dramatic decât în cefaleea atribuită arteritei cu celule gigante. Angeita SNC demonstrată histologic rămâne a fi o stare serioasă și adesea letală.

Cefaleea atribuită angeitei secundare a SNC

Criterii de diagnostic:

- A. Orice cefalee nouă persistentă care corespunde criteriilor D și E
- B. Semne encefalice de orice tip (ex. ictus, accese convulsive, alterarea conștiinței sau tulburări cognitive)
- C. Evidența arteritei sistemice
- D. Cefaleea se dezvoltă în relație temporală strânsă cu semnele encefalice
- E. Cefaleea se ameliorează în 1 lună de tratament steroid și / sau imunosupresiv

Cefaleea este simptomul dominant în angeita SNC (fie primară sau secundară). Este prezentă în 50-80% de cazuri conform metodelor de diagnostic folosite, respectiv angiografia și biopsia. Totuși, nu are trăsături specifice și este astfel de importanță diagnostică minoră până la apariția altor semne ca deficitul de focar, convulsiile, alterarea conștiinței sau cogniției. Totuși, absența cefaleei și a pleocitozei în LCR face diagnosticul de angeită a SNC improbabil.

Dificultatea este din două motive:

- 1. Diagnosticul de angeită a SNC la un pacient cunoscut de a avea una din multiplele stări care cauzează angeită și
- 2. Depistarea afecțiunii cauzale (inflamatorie, infecțioasă, malignă sau toxică) la un pacient care se prezintă cu semne de angeită a SNC.

Patogenia cefaleei este multifactorială: inflamația, ictusul (ischemic sau hemoragic), creșterea presiunii intracraniene și / sau HSA.

DISECȚII ALE ARTERELOR CAROTIDE SAU VERTEBRALE

Disecția arterelor cervicale este o patologie relativ rară, în care sângele penetrează peretele arterei posibil prin ruptura tunicii endoteliale. Ea este tot mai frecvent recunoscută ca o cauză a ictusului, în special la persoane tinere (Baumgardner et al., 2001; Biousse et al. 1998; Dziewas et al., 2003), fiind cauza a circa 20% de ictusuri ischemice la pacienții sub vârsta de 40 de ani (Schievink, 2001).

Artera carotidă internă este afectată cu mult mai frecvent decât cea vertebrală, iar localizarea disecției este mai frecventă în segmentele extracraniene decât în cele intracraniene.

Epidemiologie. Circa 2,5% pacienți cu ictus primar au o disecție de arteră carotidiană cu predominarea (90%) a porțiunii cervicale și doar în 10% a celei intracraniene, disecția vertebrală întâlnindu-se la circa 1/3 din totalitatea disecțiilor arteriale menționate (Evans, Mathew, 2005). Incidența anuală a disecției spontane a arterei carotide este de 2,5-3 la 100.000 populație și 0,5-2,5 – a disecției vertebrale. Durerea cefalică se întâlnește la 60-95% în disecția carotidiană și la circa 70% în cea vertebrală. Durerea este cel mai frecvent simptom inaugural în ambele tipuri de disecție (Biousse V., Mitsias P., 2006) și poate fi uneori doar unicul simptom al afecțiunii. Necesitatea diagnosticului precoce este determinată de faptul, că în circa 80% cazuri cefaleea va fi urmată în câteva ore-zile de un ictus ischemic cerebral, uneori foarte sever.

Fiziopatologie. Disecțiile pot apărea după un traumatism cranio-cervical independent de severitatea lui, dar ele sunt mai frecvent „spontane”, când nu se poate evoca cu certitudine vreun factor cauzal; mai frecvent se presupune un factor favorizant așa ca o infecție sau de o mișcare neobișnuită a gâtului, utilizarea diverselor tehnici osteopatice de manipulare cervicală, activitatea sportivă, somnul cu o poziție incomodă a capului, exerciții yoga, activitate sexuală, sărituri pe saltea elastică, etc. (Evans, Mathew, 2005). Factorii de risc predispozanți pentru disecții spontane sunt: migrena, hipertensiunea arterială, utilizarea contraceptivelor orale, displazia fibromusculară (constatăată în circa 15% cazuri), arterita temporală, poliarteritis nodosa, sindromul Ehlers-Danlos, sindromul Marfan, necroza medială cistică și maladia moyamoya (Guillon, Bousser, 2002, Evans, Mathew, 2005). Consecințele hemoragiei în peretele arterial duc la 3 tipuri de efecte: 1) stenoză sau ocluzie arterială, ce provoacă ischemie cerebrală sau retiniană; 2) ruptură arterială, ce se întâmplă foarte rar, exclusiv la nivel intracranian, mai frecvent la nivelul arterei vertebrale și se manifestă prin HSA; 3) dilatarea arterei ce provoacă semne locale ca durerea, semnul Claude Bernard - Horner și mai rar atingerea ultimilor nervi cranieni (Biousse, 2005).

Manifestări clinice

Criteriile de diagnostic al cefaleei, durerii faciale sau cervicale atribuită disecției arteriale:

A. Orice cefalee, durere facială sau cervicală nouă cu debut acut, cu sau fără alte simptome sau semne neurologice și care corespunde criteriilor C și D

- B. Demonstrarea disecției prin investigații vasculare și/sau neuroimagingice adecvate
- C. Durerea se dezvoltă în relație temporală strânsă și este de aceeași parte cu disecția
- D. Durerea se remite în 1 lună

Cefaleea cu sau fără durere cervicală poate fi unica manifestare a disecției arteriale cervicale. Este cel mai frecvent simptom (55-100% cazuri) și este de asemenea cel mai frecvent simptom inaugural (33-86% cazuri). Cefaleea și durerea facială și cervicală sunt de obicei unilaterale (ipsilateral cu artera disecată), severe și persistente. Neavând de fapt trăsături specifice durerea poate simula diverse forme de cefalei (CITC-2004).

Durata cefaleei este, în mediu, 3-5 zile, dar poate varia de la o oră până la o lună (Biousse et al.,1994, Silbert et al.1995). În 90% cazuri ele regresează în mai puțin de 10 zile. Dacă cefaleea se asociază cu semne de ischemie cerebrală, ceea ce se întâmplă frecvent, diagnosticul nu prezintă o problemă.

La pacienții cu cefalei primare, care fac o disecție arterială, durerea se deosebește de cea precedentă, dar la 1/3 pacienți cu migrenă durerea din disecție este identică cu cea din criza de migrenă (Biousse et al.,1994).

Disecțiile carotidiene. Debutul cefaleei în disecțiile carotidiene poate fi brutal, sever, uneori cu calități de cefalee „în lovitură de trăsnet”, indicând o HSA într-o disecție intracraniană, dar hemoragia poate fi absentă. Dar totuși mai frecvent (în 85% cazuri) cefaleea are un debut insidios (Silbert et al.1995), progresiv în câteva ore sau zile. Calitatea durerii este variabilă, uneori pulsatilă, alteleori – de constrângere (Biousse et al.,1994 Biousse et al.,1992, Silbert et al.1995)

Cefaleea în disecția carotidiană este aproape totdeauna ipsilaterală părții afectate (91%) (Biousse et al.,1994, Biousse et al.,1992,Buvle et al.,2001), având mai des o localizare zonală decât difuză, cu toate că orice parte a capului poate fi afectată. Durerile faciale ce includ zona orbitală și auriculară se întâlnesc în 48-61% cazuri, iar durerile faciale și orbitale pot fi chiar și în absența cefaleei. La 2/3 de pacienți durerea este surdă săcâitoare și doar la ¼ poate fi pulsatilă și mai rar – ascuțită (Jeng et al.,2004).

Semnele și simptomele de ischemie retiniană sau cerebrală sunt cele mai frecvente manifestări clinice în disecția de carotidă. Dacă un ictus ischemic, un AIT sau un tinitus dureros cu debut acut este asociat cu o cefalee sau cervicalgie unilaterală severă – toate acestea sunt foarte sugestive pentru o disecția de carotidă. O cefalee unilaterală tranzitorie asociată cu o cecitate monoculară ipsilateral la fel va sugera, evident, ideea unei disecții carotidiene. Semnele de focar, de regulă, sunt mai puțin frecvente în disecțiile arterei vertebrale spre deosebire de cele de carotidă internă. Semnul major este sindromul Claude Bernard-Horner, constatat în 60% de disecții a carotidei interne, iar în 10% cazuri fiind unicul simptom prezent (Fisher, 1982, Galende et al 2004). Regula generală în aceste cazuri este următoarea: „ *Un sindrom Claude Bernard-Horner dureros este un simptom de disecție carotidiană până la dovada contrariului*” ((Boussier, 2005). De menționat, că disecțiile arteriale fără semne de ischemie cerebrală sunt foarte rar diagnosticate. Alte semne, așa ca paralizia nn. IX, XII, V și III se întâlnesc doar în 5% cazuri.

Disecțiile vertebrale. Debutul în disecțiile vertebrale poate fi la fel, insidios (în 72% cazuri) ca și în cele carotidiene, și doar în 22% - debutul este acut. Uneori debutul gradual poate fi urmat de o exacerbare rapidă și brutală a simptomelor (Silbert et al., 1995).

În cadrul disecției vertebrale 44% de pacienți au dureri occipitale sau parieto-occipitale (Schievink et al., 2001). Durerile occipitale mai frecvent sunt resimțite în zonele mediale decât laterale, cu toate că disecția este unilaterală (Schievink et al., 2001), iar circa 46% pacienți menționează dureri unilaterale. Durerea este, de obicei, de constrângere sau pulsatilă.

Semnele asociate disecției vertebrale sunt cele de ischemie trunculară, cerebeloasă sau a lobilor occipitali ca rezultat al embolismului arterio-arterial (Mokri et al., 1988). Apariția la adultul tânăr a durerilor occipitale și cervicale asociate cu semne de ischemie vertebro-bazilară, în special sindromul Wallenberg, este foarte sugestiv pentru un diagnostic de disecție vertebrală. Mai rar disecția poate duce la apariția ischemiei spinale (Schievink et al., 2001). Fenomenele ischemice survin, de regulă, peste o lună după debutul durerilor (Bioussie et al., 1995).

Disecțiile arteriale și migrena. Două studii clinice au demonstrat, că migrena a fost de 2 ori mai frecventă la pacienții care au avut disecții decât la martorii sănătoși sau decât grupurile de pacienți cu AVC ischemic cerebral ce nu a fost condiționat de o disecție arterială (D'Anglejan Chatillon et al., 1989). Natura relației acestei asociații statistice, care nu este neapărat cauzală, rămâne neelucidată (Boussier., 2005). Anomalia peretelui arterial în ambele afecțiuni (migrena și disecția arterială) a fost studiată, fiind cert stabilită în disecții și suspectată la pacienții cu migrenă. Din punct de vedere practic, este necesar de exclus o disecție arterială în cazul unei crize de migrenă diferită de cele anterioare prin durata și severitatea sa, examinând atent pacientul, dacă este sau nu prezent sindromul Claude Bernard-Horner.

Problemele de diagnostic apar mai ales atunci, când durerea este izolată, ceea ce constituie 3% de disecții ale arterei carotide și 15% de disecții ale arterei vertebrale. Durerea orbitală sau facială izolată se întâlnește la 10% dintre pacienți. Cefaleea izolată se întâlnește la 69% de pacienți cu disecție vertebrală, iar la 46% este prezentă durerea cervicală izolată sau asociată cu cefaleea. Uneori disecțiile de arteră vertebrală se manifestă doar prin durere nucală, „pseudotorticolis” cu o limitare minoră a mișcărilor capului (Strachan et al., 1995). În aceste situații, manipulările cervicale din cadrul terapiei manuale sunt extrem de periculoase, pot duce la disecție asociată cu AVC ischemice de trunchi cerebral, uneori fatale (Mas set al., 1989).

Investigațiile suplimentare joacă un rol decisiv în diagnosticul disecției arteriale. Tehnicile utilizate sunt orientate spre depistarea patologiei vasculare: Eco-doppler, angio-CT, RM, angio-RM sau CT și, în cazurile dubioase angiografia convențională. În primele 2-3 zile de instalare ale disecției modificările vasculare patologice pot fi absente, de aceea investigațiile repetate sunt adesea necesare. Sunt efectuate frecvent câteva din aceste investigații, deoarece efectuate izolat nu pot fi totdeauna convingătoare în favoarea unui diagnostic cert.

Tratamentul. Ținând cont de faptul că disecția arterială se manifestă inițial doar prin cefalee și cunoscând că este imposibil de a distinge evoluția ulterioară a disecției, care se poate complica cu un AVC, conform unui consensus existent este indicat tratamentul cu anticoagulante (heparina sau warfarina), hemodinamica pacientului fiind monitorizată prin metodele menționate mai sus. Anticoagulantele sunt contraindicate

în cazul disecțiilor intracraniene complicate cu HSA (Boussier M.G., 2005). Cefaleea adesea severă se va trata cu paracetamol pe cale orală sau parenterală. Aspirina se va evita în cazul HSA. Deoarece o parte din cefalei au trăsături caracteristice pentru cefaleele trigeminal-vegetative, indometacina este uneori eficientă.

Durata tratamentului cu anticoagulante durează circa 6 luni, iar în cazul unei stenoze poate fi prelungită. Recidivele disecției sunt rare (circa 1% pe an), pacienții fiind la o evidență continuă.

De menționat că disecțiile arteriale, cervicale și cerebrale constituie una din cele mai importante cauze vasculare ale cefaleelor și un diagnostic rapid și argumentat poate duce la evitarea AVC ischemice cerebrale.

Cefaleea după endarterectomie

Criterii de diagnostic:

- A. Cefalee acută cu una din următoarele caracteristici și care corespunde criteriilor C și D
 1. durere difuză ușoară
 2. durere unilaterală de tip "cluster" care apare în atacuri de 1-2 ori pe zi și are durata de 2-3 ore
 3. durere severă unilaterală pulsatilă
- B. A fost efectuată endarterectomia
- C. În absența disecției cefaleea apare în decursul 1 săptămâni după intervenție
- D. Cefaleea se remite în 1 lună după intervenție

Au fost descrise trei subforme de cefalee după endarterectomie carotidiană. 1) cel mai frecvent întâlnită (până la 60% cazuri) este o cefalee difuză ușoară izolată care apare în primele zile după intervenție. 2) durere de tip cluster-like (38% cazuri), - atacuri cu durata de 2-3 ore și care apare de 1-2 ori pe zi. Se remite în aproape 2 săptămâni. 3) cefalee ca parte componentă a sindromului de hiperperfuzie rar întâlnit, cu durere unilaterală pulsatilă severă care apare la un interval de 3 zile după intervenție. Deseori precedează o creștere a TA și debutul unor convulsii sau a deficitului neurologic în aproximativ ziua a 7-a. Este necesar tratamentul de urgență, deoarece aceste semne pot indica hemoragia cerebrală (CITC-2004).

Cefaleea după angioplastie carotidiană

Criterii de diagnostic:

- A. Orice cefalee nouă acută care corespunde criteriilor C și D
- B. A fost efectuată angioplastia extra- sau intracraniană
- C. În absența disecției cefaleea apare în decursul 1 săptămâni după angioplastie
- D. Cefaleea se remite în 1 lună după intervenție

În prezent sunt în curs trialuri randomizate care studiază angioplastia percutanată transluminală cu protezare și proceduri chirurgicale. Datele asupra cefaleei sunt incerte și cefaleea nu este menționată în serii largi după angioplastie carotidiană. Într-o serie mică de 53 de pacienți durerea cervicală a apărut la 51% din pacienți, iar durerea de cap la 33% în timpul umflării balonului. În majoritatea cazurilor a dispărut în câteva sec după dezumflarea balonului (CITC-2004).

Cefaleea ca parte a sindromului de hiperperfuzie (vezi *Cefaleea postendarterectomie*) de asemenea a fost raportată după angioplastie carotidiană

Cefaleea atribuită procedurilor endovasculare intracraniene

Criterii de diagnostic:

- A. Cefalee unilaterală severă cu debut brutal și care corespunde criteriilor C și D
- B. A fost efectuată angioplastia sau embolizarea intracraniană
- C. Cefaleea se dezvoltă în câteva sec după procedură
- D. Cefaleea se remite în 24 de ore după finalizarea procedurii

A fost raportată o subformă foarte specifică de cefalee după umflarea balonului sau după embolizarea unei MAV sau a unui anevrism. Este o durere severă cu debut brutal, localizată în arii specifice conform arterei implicate, care apare în câteva sec după procedură și dispare rapid (CITC).

Cefaleea după angiografie

Criterii de diagnostic:

- A. Cefalee acută cu una din următoarele caracteristici și care corespunde criteriilor C și D

1. durere difuză severă cu caracter de arsură
 2. cefalee cu trăsături de migrenă la un pacient migrenos
- B. A fost efectuată angiografia intra-arterială carotidiană sau vertebrală
- C. Cefaleea se dezvoltă în timpul angiografiei
- D. Cefaleea se remite în 72 de ore

Injectarea intracarotidiană sau intravertebrală a substanței de contrast induce o cefalee severă difuză cu o senzație de ardere care se remite spontan. Injectarea de asemenea poate induce un atac de migrenă la un pacient migrenos (CITC-2004).

CEFALEEA ATRIBUTĂ TROMBOZEI VENOASE CEREBRALE

Definiție: Cefaleea este cel mai frecvent simptom al trombozei venoase cerebrale (TVC), prezent în 80-90% din cazuri, de asemenea și cel mai frecvent simptom inaugural. Nu are trăsături specifice, dar în majoritatea cazurilor este difuză, progresivă, severă, asemănătoare cu migrena sau cu cefaleea „în lovitură de trăsnet”, asociată uneori cu semne de HIC sau hipotensiunea LCR, eventual cu HSA. Cefaleea poate fi unica manifestare a TVC, dar în mai mult de 90% din cazuri este asociată cu semne de focar (deficit neurologic sau convulsii) și/ori semne de encefalopatie subacută condiționată de tromboza venoasă cerebrală, mai frecvent a sinusului sagital superior și sinusurilor laterale (Boussier M.G., 2005) sau (mai rar) a sinusului cavernos (CITC-2004).

Epidemiologie. Incidența CVT este necunoscută, dar studiile de necropsii au constatat TVC la 10% pacienți decedați de AVC (Banerjee et al., 1989). Clinic TVC se diagnostichează în 0,5% din tot ansamblul AVC, iar cefaleea este un simptom frecvent (în 90%), fiind uneori unica manifestare a TVC. Se presupune, că TVC sunt cu mult mai frecvente, deoarece o parte din ele se remit spontan (Boussier, Russell, 1997; Ameri, Boussier, 1992). Tromboza cerebrală venoasă afectează mai frecvent sinusul sagital superior și sinusurile laterale, mai rar – venele corticale și mult mai rar – venele profunde și cerebeloase. În 60% cazuri TVC afectează câteva vene sau sinusuri cerebrale.

Maladiile predispozante. Femeile de vârstă fertilă sunt mai frecvent afectate de TVC în perioada sarcinii, puerperismului, utilizării contraceptivelor orale și mai rar – în tratamentul hormonal de substituție (Bousser, Kitner, 2000; Cantu, Barinagarrementeria, 1993).

Tabelul 33. Maladiile și stările predispozante pentru TVC
(după Tietjen G.E., 2006)

Infecțioase	Locale	Infecții regionale: mastoidite, sinuzite, otite, dentare
	Generale	Virale: herpes, HIV, citomegalovirus Bacteriene: septicemie, endocardite Fungice: criptococice, aspergilozice Parazitare: tricinoză, malarie
Neinfecțioase	Idiopatice	
	Locale	Trauma capului, intervenții neurochirurgicale, corpuri străine (pacer, cateter jugular), tumoră cerebrală solidă, alte tulburări ale SNC
	Generale	Hemodinamice: deshidratare, insuficiență cardiacă congestivă Cancer Stări protrombotice Sarcină/puerperium Contraceptive orale Inflamatorii: vasculite/aPL, maladii sistemice, așa ca boala Behcet, maladia intestinului inflamă, LES, sarcoidoza

Patogeneza. Factorii predispozanți (vezi tabelul 33) sunt multipli, inclusiv determinați genetic, ca hemofilia, ce predispune la TVC și include proteina activată C-rezistentă, proteina S, proteina C și deficiența antitrombinei III. S-au constatat mutația genei protrobinei hiperhomocisteinemia (Cakmak et al., 2003; Quattrone et al., 2001). Așa factori achiziționați, ca trombocitoza, policitemia și anticorpilor antifosfolipidici joacă, la fel, un rol important în apariția TVC.

Patogeneza cefaleei în TVC este multifactorială: HIC, hemoragie sau infarct cerebral, HSA, hematom subdural, distensia peretelui sinusului. Pot fi, de asemenea, și alte mecanisme ale cefaleelor: meningite, tumori, abcese, sinuzite, etc. Această patogenie multifactorială explică polimorfismul clinic al cefaleelor, precum și modalitatea de instalare a lor, inclusiv cu debut brusc „în lovitură de trăsnet” (De Bruijn et al., 1996).

Manifestări clinice

Criteriile de diagnostic al cefaleei condiționate de tromboza venoasă cerebrală:

- A. Orice cefalee nouă, cu sau fără semne neurologice și care corespunde criteriilor C și D
- B. Evidența neuroimagică a trombozei venoase cerebrale
- C. Cefaleea (și semnele neurologice, dacă sunt prezente) se dezvoltă în relație temporală strânsă cu TVC
- D. Cefaleea se remite în 1 lună după tratament adecvat

În cadrul manifestărilor clinice multiple și diverse, ceea ce constituie un impediment în identificarea trombozei venoase cerebrale – entitate, care este larg subdiagnosticată, pot fi delimitate patru entități clinice sau sindroame majore.

Cefaleea în HIC. Cel mai frecvent are loc o HIC asociată cu cefalee difuză, progresivă, cu predominanță matinală, ce se ameliorează la ortostațiune, rezistentă la analgice, asociată uneori cu greață, vomă, eclipse vizuale, acufene, tinitus, diplopie și edem papilar bilateral (Bouisse, 1999; Newman et al., 1989). Adesea TC cerebrală și LCR fiind normale, dar asociate cu o creștere a tensiunii intracraniene sugerează diagnosticul de HIC idiopatic. Sindromul HIC izolat se întâlnește la 10-40% cazuri (Bouisse et al., 1999).

Semnele de focar se întâlnesc la 70% dintre cazuri, fiind heterogene, manifestându-se uneori prin simptome vizuale tranzitorii de tip migrenos (Newman et al., 1989). Un infarct parenhimatos condiționat de TVC sugerează, de obicei, un AVC arterial, uneori are aspect de tumoare cerebrală sau mimează un abces cerebral (Tietjen G.E., 2006). trombozele venelor corticale pot provoca convulsii parțiale urmate de pareze postictale.

Oftalmoplegia dureroasă sau tromboza sinusului cavernos. Cefaleea localizată în regiunea fronto-orbitală este semnul clinic major în această formă de TVC. Tromboza sinusului cavernos poate fi adesea bilaterală, în unele cazuri durerea este minoră și în aceste forme atipice pot fi doar dureri frontale, hemoză și ptoză (Levine et al., 1998). Oftalmoplegia dureroasă semai poate manifesta și cu dureri în zona orbitei, hemoză ipsilaterală, ptoză, oftalmopareză și anestezii faciale. Oftalmopareza și pierderea auzului unilaterală pot fi o manifestare clinică a trombozei de sinus lateral. Tabloul clasic al oftalmoplegiei dureroase are un debut acut și este legat cu o infecție în zona feței, dar utilizarea frecventă a antibioticelor a redus considerabil frecvența acestor forme menționate.

Encefalopatia subacută. Cefaleea poate fi o manifestare a unei *encefalopatii subacute* condiționate de creșterea progresivă a tensiunii intracraniene, cu dezvoltarea hidrocefaliei obstructive. Se manifestă prin cefalee difuză asociată cu reducerea nivelului de conștiență, uneori pot di ocazional semne de deficit neurologic sau convulsii, dar fără trăsături specifice de HIC. Cefaleea asociată cu o stare comatoasă se poate întâlni în cazul infarctului talamic bilateral condiționat de tromboza venelor profunde (Boussier, Russell, 1997; De Bruijn et al., 1996). Diagnosticul diferențial se va face cu encefalite, coagularea diseminată intracerebrală, vasculite cerebrale (Boussier et al., 2001)

Aceste patru sindroame majore indicate menționate mai sus (HIC, sindromul focal, encefalopatia subacută și oftalmoplegia dureroasă) sunt doar o parte din manifestările clinice întâlnite în TVC. Alte forme clinice se prezintă sub formă de: lovitură de trăsnet (cu sau fără HSA), cefalee migrenoasă cu sau fără aură, dureri retromastoidiene, și mai ales cefalee izolată recentă, fără caracteristici clinice specifice (Boussier M.G., 2005).

Diagnostic. Ținând cont de manifestările clinice extrem de diverse ale TVC, e necesar de a menține un indice înalt de suspiciune independent de localizare, severitate și simptome asociate, mai ales când sunt prezente condițiile predispozante și riscurile de TVC menționate în tabelul 34.

Tabelul 34. Manifestările clinice cele mai frecvente ale trombozei venoase cerebrale (după Bousser, observații personale, 2001)

Simptom/semn	Incidența (N=160)
Cefalee	131 (82%)
Edem papilar	81 (51%)
Convulsii	67 (42%)
Deficite neurologice focale (motorii, senzorii, afazie)	62 (39%)
Somnolență, stare confuzională, tulburări cognitive, comă	49 (31%)
Leziuni multiple ale nervilor cranieni	17 (11%)
Semne corticale bilaterale	7 (4%)
Semne cerebeloase	4 (2%)

Simptomul clasic al TVC la computer tomografia cerebrală cu contrast este „semnul delta” (empty triangle) – hiperdensitate triunghiulară determinată de trombul înconjurat de substanță de contrast specific pentru tromboza sinusului sagital superior. Se mai relevă edem cerebral, hemoragii parenchimotoase (infarctizări transformate hemoragice), hemoragie subarahnoidiană (Hufschmidt, Lucking, 1999). CT cerebrală adesea este neconcludentă în cazul trombozelor venelor punții, ale venelor cerebrale interne, ale sinusului drept.

Cea mai informativă metodă de investigație este rezonanța magnetică nucleară, care scoate în evidență formarea trombozei prin hipersemnal în imaginile T1 și T2 ale secvențelor senzitive, reprezentarea lumenului rezidual, obstrucția vaselor și prezența semnelor indirecte de TVC, așa ca infarctul cerebral, edemul parenchimei, focarele hemoragice, rețeaua venoasă și mastoidita (Tietjen J.E., 2006).

O metodă performantă este RM asociată cu venografia prin RM (RMV). Computer-tomografia este fără modificări în 1/3 de cazuri. O problemă mare de diagnostic după constatarea TVC rămâne diagnosticul etiologic, ținând cont de multitudinea factorilor etiologici. O importanță mare în acest sens joacă puncția lombară, mai ales în cazurile de HIC cu absența modificărilor parenchimotoase neuroimagistice și în cazurile sindroamelor infecțioase sau inflamatorii, la fel și în cazurile absenței unei cauze evidente (Bousser M.G., 2005)

Diagnosticul diferențial e necesar de efectuat cu *infarctul ischemic transformat hemoragic*, ce se manifestă prin agravarea acută a simptomatologiei la pacienții cu factori de risc vascular, *encefalită*, mai ales herpetică, modificările asemănătoare ale LCR în cazul trombozelor sinusale sunt posibile, iar diferențierea sigură necesită angiografie, *procesele înlocuitoare de spațiu*, în special infiltrația difuză prin gliom malign, *pseudotumoare cerebrală* adesea o manifestare a trombozei sinusale și unica ei manifestare clinică, HIC idiopatic – diagnostic de excludere când angiohgrafia este neconcludentă, *edem cerebral* condiționat de tulburări electrolitice, insolație, etc. (Neurologie integrală, p.51).

Tratament. Terapia cu anticoagulante (heparina i.v.) este cea acceptată de ghidurile existente (Ameri, Bousser, 1992; Bousser, 1991; Dulli et al., 1996). După un bolus inițial de 3000-5000 UI heparina cere a fi administrată i.v. în perfuzii până INR se dublează. Tratamentul va fi continuat până la remisiunea stării acute (dispariția cefaleei, ameliorarea semnelor de focar, normalizarea stărilor de conștiință). În această perioadă se va efectua trecerea la anticoagulante orale (warfarină), iar terapia cu heparină va fi reluată în cazul înrăutățirii stării. Warfarina va fi continuată 3-6 luni sau mai mult în cazurile coagulopatiei subiacente.

În situațiile mai rare de extindere continuă a trombozei sinusului în pofida tratamentului cu anticoagulante și celui simptomatic este indicată tromboliza cu urokinază sau cu activatorul plasminogen tisular recombinat (rt-PA) (Ferro et al., 2003). Tromboliza ca o metodă de rutină nu este recomandată, deoarece terapia cu heparină, de regulă, este eficientă, iar riscul hemoragic al terapiei trombolitice este înalt.

Ținând cont de faptul că 30-50% pacienți cu TVC prezintă convulsii, tratamentul cu anticonvulsivante este, evident, indicat.

Reducerea presiunii intracraniene mărite va fi efectuată cu acetazolamidă și alte diuretice. În funcție de entitățile concrete se utilizează antibiotice, corticosteroizi și imunosupresoare. În cazul unei HIC severe cu durata 1-2 săptămâni se vor utiliza și opioizi. De obicei, ameliorarea survine rapid și însănătoșirea are loc în câteva zile până la câteva săptămâni.

Proгноza TVC, în marea majoritate a cazurilor este bună. O recuperare fără sechele are loc în 80% cazuri, sechele moderate în 10%, severe – în 2% și decese – în 8% - în cercetarea a 600 de cazuri în lotul de pacienți studiați de Ferro et al. (2004).

CEFALEEA ATRIBUITĂ ALTOR AFECȚIUNI VASCULARE INTRACEREBRALE

Sindromul CADASIL (*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencefalopathy*) - arteriopatie cerebrală autosomal-dominantă cu infarcte subcorticale și leucoencefalopatie

Sindromul CADASIL este o arterioopatie neaterosclerotică preponderent cerebrală, condiționată de mutația genei *Notch 3* situată pe cromosomul 19q12 cu alterarea celulelor musculare netede ale mediei arteriilor mici peretelui vascular (Joutel et al., 1996; Chebreat et al., 1995). La nivel clinic boala se manifestă mai des la adultul tânăr prin AVC ischemice subcorticale recidivante, migrenă cu aură, tulburări ale dispoziției și demență. Metodele neuroimagistice, în special RM în T2, scot în evidență leziuni ale substanței albe, care de regulă preced apariția primelor simptome clinice.

Criterii de diagnostic al sindromului CADASIL:

- A. Atacuri de migrenă cu aură, cu sau fără alte semne neurologice
- B. Modificări tipice în substanța albă în T2 la RM
- C. Diagnosticul confirmat prin biopsie cutanată sau prin testare genetică (mutația 3 Notch)

Migrena cu aură se întâlnește la 20-30% pacienți și ea indică debutul clinic al bolii, în mediu la vârsta de 26 ani la femei și 36 ani – la bărbați. Adesea migrena apare, în mediu, cu 15 ani anterior de primul ictus ischemic. A fost descrisă migrena retiniană la pacienții cu CADASIL (Ravaglia et al., 2004).

În cadrul uneia și aceleiași familii migrena poate fi sindromul central al bolii, în alte cazuri ea poate fi absentă. Spre deosebire de manifestările clinice ale migrenei primare, cu care practic este identică, se constată doar o frecvență înaltă de aură atipică. Într-un grup cercetat de 41 pacienți 56% dintre ei au avut cel puțin o criză cu aură atipică, uneori foarte severă, cu stare confuzională, sindrom meningean și febră (Vahedi et al., 2004).

Evoluția sindromului CADASIL se poate uneori manifesta doar prin crize de migrenă cu aură asociate cu leziuni ale substanței albe vizualizate prin RM.

Una din principalele manifestări clinice ale CADASIL-ului sunt evenimentele subcorticale recurente (ictusuri ischemice), care au loc

în mediu la vârsta de 45 ani. Următorul fenomen specific pentru CADASIL este demența subcorticală asociată cu sindromul pseudobulbar, care se întâlnește la 1/3 din membrii familiilor afectate și la 90% a pacienților înainte de deces, caracterizându-se prin simptome de tip frontal, tulburări de memorie, tulburări ale mersului, semne piramidale și incontinență de urină (Silberstein et al., 2001).

Rezonanța magnetică depistează diverse modificări patologice și în funcție de vârsta pacientului. Astfel, leziuni hiperintense în lobul temporal anterior, leziuni lacunare subcorticale se constată adesea în perioada de 20-30 ani; de la 30-40 infarctele lacunare și zonele de hiperintensitate se decelează adesea în capsula externă, ganglionii bazali și trunchiul cerebral. În perioada de vârstă 41-50 ani microhemoragii sunt constatate în 19% cazuri, iar după 50 de ani sunt frecvent întâlnite zone de hiperintensitate, leziuni lacunare subcorticale, infarcte lacunare și microhemoragii (Van den Boom et al., 2003; Evans, Matew, 2005).

Diagnosticul se bazează pe testarea genetică și biopsia cutanată simplă cu imunocolorația anticorpilor Notch 3.

CADASIL este considerat un model excelent de studiere a patofiziologiei migrenii cu aură și a relației ei cu ictusul ischemic (CITC).

Tratamentul CADASIL rămâne deocamdată simptomatic, tratând atacurile de migrenă (cu evitarea triptanilor și derivaților de ergot).

Encefalopatia mitocondrială, acidoza lactică și episoadele de tip ictus (MELAS) – (*Mitochondrial Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke like episodes*)

Este o citopatie mitocondrială legată în marea majoritate cu mutația 3243, iar în alte cazuri – cu mutațiile 3250 și 3271 (Paviakis et al., 1984). Alte mutații nedepistate pot avea un rol în migrenă și în ictusul ischemic, deoarece atacurile de migrenă în marea lor majoritate cu aură apar și în alte afecțiuni mitocondriale. Disfuncția mitocondrială implică la nivel vascular alterația celulelor endoteliale și a mușchilor netezi, cu prezența mitocondriilor gigantice, alterarea barierei hemato-encefalice și trombozei vasculare. Manifestările clinice adesea sunt severe, cu ictus cerebral, crize de epilepsie, confuzii, halucinații, uneori stări comatoase, iar în plan somatic – cardiomiopatie, surditate, diabet și febră.

Criterii de diagnostic ale sindromului MELAS:

A. Atacuri de migrenă cu sau fără aură

B. Episoade de tip stroke și convulsii

C. Anomalie genetică (mutație punctiformă 3243 a ADN mitochondrial în gena ARNt Leu sau alte mutații punctiforme în ADN mitochondrial)

Crizele de migrenă cu aură, adesea severe și atipice, se întâlnesc în 20-30% cazuri (Klopstock et al., 1996). Printre simptomele facultative se pot menționa înălțimea mică a pacientului, prezența tulburărilor vizuale (hemianopsie), ș.a

La CT se constată leziuni corticale și subcorticale hipodense, fără legătură cu zonele de irigare vasculară, izolate sau în combinație cu scleroze ale ganglionilor bazali. La RM – leziuni hiperintense în secțiunile T2. Analizele de laborator constată nivel crescut de lactat în ser și LCR, dar nu la toți pacienții. Diagnosticul va fi constituit în baza sindroamelor clinice și valorilor patologice ale lactatului, modificărilor patologice musculare în biopsie și decelarea unei mutații a mtADN-ului.

Terapie cauzală nu există, în unele cazuri se utilizează corticosteroizi.

Cefaleea atribuită angiopatiei benigne (reversibile) a sistemului nervos central

Criterii de diagnostic:

A. Cefalee difuză, severă cu debut brutal sau progresiv, cu sau fără deficit neurologic de focar și/sau convulsii epileptice și care corespunde criteriilor C și D

B. Aspect de "șirag de perle" la angiografie și hemoragie subarahnoidiană exclusă prin investigații adecvate

C. Una sau ambele dintre următoarele:

1. cefaleea se dezvoltă simultan cu deficitul neurologic și/sau convulsiile epileptice

2. cefaleea conduce la efectuarea angiografiei și descoperirea aspectului de "șirag de perle"

D. Cefaleea (și deficitul neurologic, dacă este prezent) se remite în 2 luni

Aceasta este o stare puțin cunoscută, caracterizată clinic prin cefalee severă difuză cu debut variabil: poate fi brutal, asemănător HSA sau rapid progresiv, timp de câteva ore sau mai lent, timp de câteva zile. Este una din cauzele identificate ale cefaleei de tip „lovitură de trăsnet”. Poate fi unicul simptom al acestei stări, dar este de obicei asociată cu deficit neurologic de focar fluctuant și uneori cu convulsii. Angiografia este anormală prin definiție, cu segmente alternante de constricție și dilatație arterială.

O serie de cauze au fost identificate: cel mai bine este definită angiografia post-partum care a fost în unele cazuri raportată în relație cu folosirea bromcriptinei. Maladia este autolimitată la 1-2 luni fără tratament și cu dispariția anomaliei arteriale, dar, având în vedere dificultatea de diagnostic diferențial cu aneurismele primare ale SNC, este uneori administrat un curs de steroizi.

Cefaleea atribuită apoplexiei pituitare

Criterii de diagnostic:

- A. Cefalee severă acută retroorbitală, frontală sau difuză însoțită de cel puțin una din următoarele și care corespunde criteriilor C și D:
 - 1. greață și vomă
 - 2. febră
 - 3. diminuarea nivelului de conștiență
 - 4. hipopituitarism
 - 5. hipotensiune
 - 6. oftalmoplegie sau diminuarea acuității vizuale
- B. Evidența neuroimagică a ictusului pituitar hemoragic acut
- C. Cefaleea se dezvoltă simultan cu ictusul hemoragic pituitar acut
- D. Cefaleea și alte simptome și/sau semne se remit în 1 lună

Comentarii:

Acest sindrom clinic rar întâlnit este o stare acută, periculoasă pentru viață, caracterizată prin ictusul hemoragic spontan al hipofizei (glandei pituitare). Este una dintre cauzele cefaleei de tip „lovitură de trăsnet”.

IRM este mai sensibilă decât CT în depistarea patologiei intrasclerale.

Capitolul XI. Cefaleele infecțioase

Cefaleea atribuită infecțiilor

Cefaleea atribuită infecțiilor intracraniene

Cefaleea atribuită meningitei bacteriene

Cefaleea atribuită meningitei limfocitare

Cefaleea atribuită encefalitei

Cefaleea atribuită abcesului cerebral

Cefaleea atribuită empiemului subdural

Cefaleea atribuită infecțiilor sistemice

Cefaleea atribuită infecțiilor sistemice bacteriene

Cefaleea atribuită infecțiilor sistemice virale

Cefaleea atribuită altor infecții sistemice

Cefaleea atribuită HIV/SIDA

Cefaleea postinfecțioasă cronică

Cefaleea cronică postmeningită bacteriană

Cefaleea atribuită infecțiilor constituie capitolul 9 al noii clasificări și constă din 4 grupuri: cefaleea atribuită infecțiilor intracraniene, cefaleea atribuită infecțiilor sistemice, cefaleea atribuită infecției HIV/SIDA și cefaleea postinfecțioasă cronică

CEFALEEA ATRIBUITĂ INFECȚIILOR INTRACRANIENE

Introducere

Cefaleea atribuită infecțiilor intracraniene este cefaleea apărută pentru prima dată în relație temporală strânsă cu o infecție și este codificată ca cefalee secundară atribuită infecției. Aceasta este de asemenea valabilă dacă cefaleea are caracteristicile de migrenă, cefalee tensională sau cluster.

Orice cefalee asociată cu febră (cefalee febrilă) constituie o urgență pentru un diagnostic etiologic precis și un tratament antiinfecțios adecvat (Davenport, 2001).

Semnele clinice caracteristice ale cefaleelor infecțioase deocamdată nu sunt suficient studiate, știindu-se doar, că, de regulă, au un debut acut sau subacut, cu amplificare progresivă, uneori cu aspectul cefaleei „în lovitură de trăsnet”. Cefaleele cu debut lent, insidios, cu evoluție

progresivă pot fi revelatoare pentru forme cronice de meningite, meningoencefalite sau abcese.

Un șir de circumstanțe pot facilita diagnosticul, atunci când este vorba despre prezența unei epidemii de gripă, cazuri de meningită într-o colectivitate, revenirea pacientului dintr-o țară tropicală (paludism), antecedente imunodepresive (HIV), traumatism cranian sau facial (meningită pneumococică), intervenții neurochirurgicale (meningite iatrogene).

În aspect diagnostic o cefalee febrilă necesită neapărat scoaterea în evidență a unui eventual sindrom meningean, fiind bine știut faptul că redoarea nucală, cefaleea și febra la un adult tânăr sunt specifice, de regulă, pentru o meningită (Choucair, 2001). Evident, simptomele de focar, vor fi la fel căutate, pentru a exclude o encefalită sau un abces, mai ales dacă pacientul a avut crize epileptice. În cazul absenței atât a sindromului meningean, cât și a semnelor de focar, cefaleea febrilă poate să denote, mai degrabă, o infecție sistemică virală benignă, mai ales dacă sunt prezente mialgiile, hiperemia cutanată, etc.

În toate cazurile menționate mai sus examenele complementare cer a fi realizate în regim de urgență.

Puncția lombară va fi efectuată mai ales în cazul suspectării unei meningite și ea va preceda alte investigații (Potel et al., 2001).

Contraindicațiile pentru efectuarea puncției lombare sunt următoarele:

- prezența semnelor de hipertensiune intracraniană, ce se manifestă prin cefalee, edem papilar, vărsături, tulburări de conștientă asociate cu/sau fără semne neurologice de focar; computer-tomografia cerebrală fiind realizată și fiind excluse procesele cu efect de masă și angajarea cerebrală – toate acestea permit efectuarea ulterioară a puncției lombare. Riscul cel mai important al puncției lombare în acest caz este decesul prin angajarea conului de presiune (herniere cerebrală) care este maxim la pacienții cu procese înlocuitoare de spațiu sau cu edem cerebral post-traumatic și cu mult mai rar în cazuri de meningită spontană;

- procese septice locale la locul puncției;
- suspiciune clinică de compresie medulară;

- prezența tulburărilor cunoscute de hemostază la pacient (diatzeze hemoragice), fie de tip constituțional, așa ca hemofilia sau maladia Wilibrand, fie achiziționate, ca insuficiența hepatocelulară, tratamentul cu anticoagulante orale. Așadar, PL este contraindicată, în cazul unui timp

de sângerare patologic (>6 min.), unei trombocitopenii (<50.000) sau deficiențe funcționale a trombocitelor (Neurologie integrală, pag. 387).

În aceste cazuri un minimum necesar de investigații hematologice cer a fi realizate (numărul de trombocite) pentru ca o corecție rapidă a tulburărilor respective, să dea posibilitate efectuării unei puncții lombare (Ducros A, 2005).

Rezultatele analizei lichidului cefalo-rahidian (LCR) au o importanță majoră în diagnosticul diferitor forme de meningite. Un LCR tulburat sau purulent direcționează diagnosticul spre o meningită bacteriană, iar un lichid transparent este asociat cel mai frecvent cu meningită sau meningoencefalită limfocitară. După obținerea LCR se vor efectua analize citologice, biochimice, bacteriologice și vor fi efectuate culturi de agenți patogeni. În funcție de situațiile concrete vor fi necesare unele investigații complementare ale LCR, ca antigenii solubili, colorație cu cerneală chinezească (pentru depistarea criptococului); hemocultură a agenților patogeni și LCR nativ pe medii speciale (suspiciune de meningită fungică); decelarea bacilei acidoalcolorezistente și însămânțarea pe mediul Lowensteine (la suspiciune de meningită tuberculoasă), PCR viral în caz de meningoencefalită.

Primele rezultate ale examenului LCR trebuie obținute în 30 min, ceea ce permite inițierea unui tratament antiinfecțios.

CEFALEEA ATRIBUITĂ MENINGITEI BACTERIENE

Meningita bacteriană (meningită piogenică sau purulentă) este o inflamație a leptomeningelui cu infectarea lichidului cefalo-rahidian (LCR) în spațiul subarahnoidian al creierului, măduvei spinării și sistemului ventricular. Ea determină o mortalitate de 70-100% la pacienții netratați, iar întârzierea inițierii tratamentului crește riscul sechelelor neurologice severe (Crook et al., 1996).

Cauzele meningitei bacteriene pot fi multiple și sunt evocate în tabelul 35.

Tabelul 35. Etiologia meningitei bacteriene purulente.

(După Pfister HF, 1996, Quagliarello VJ, 1997, Tunkel AR, Sheld WM, 1995 – citați de Hufschmidt A, Lucking CH, 1999, Neurologie integrală – trad. în română 2002, Karen L. Roos, 2002, Ducros A, 2005)

Agent patogen	Modalitatea de tratament	Alternative terapeutice
<i>Neisseria meningitidis</i>	Penicilina G	Amoxicilina sau cefalosporine din a III-a generație*
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Vancomicina + cefalosporine din a III-a generație*	Penicilina G Cefotaxim Vancomicină, doze înalte
<i>Haemophilus influenza</i>	Cefalosporine din a III-a generație*	Ampicilina + cloramfenicol
<i>Listeria monocytogenes</i>	Amoxicilină + gentamicină sau cotrimoxazol	Ampicilina + aminoglicozid-trimetoprim-sulfametoxazol
<i>Streptococcus (grupa B)</i>	Penicilina G	Cefalosporine din a III-a generație*, ampicilină
<i>Enterobacterii</i>	Cefalosporine din a III-a generație* + aminoglicozidă	Penicilină de spectru larg (de ex. piperacilin sau mezlocilin) + aminoglicozid sau aztreonam
<i>Pseudomonias aeruginosa</i>	Ceftazidim + aminoglicozidă	
<i>Stafilococcus</i> (methicilin-sensibil)	Flucloxacilin	Vancomicină
<i>Stafilococcus</i> (methicilin-rezistent)	Vancomicină	Trimetoprim-sulfametoxazol

* ceftriaxon sau cefotaxim; în caz de alergie: vancomicină

În ultimii ani situațiile când agentul patogen nu este depistat, au devenit mai frecvente, probabil condiționate de faptul inițierii tratamentului antibacterian până la spitalizarea pacientului.

Trei specii bacteriene condiționează cel mai frecvent (în 75% cazuri) meningita bacteriană la copil și adult: pneumococul (*Streptococcus pneumoniae*), meningococul (*Neisseria meningitidis*) și *Haemophilus influenzae* (Saez-Llorence et al., 2003).

Meningitele după traumatism cranian sever, după intervențiile neurochirurgicale la pacienții cu derivații ale LCR și după puncții lombare cel mai des sunt cauzate de stafilococ, pneumococ și bacili gram-negativi (Ducros A, 2005).

Aspecte patogenice. Porțile de intrare ale bacteriilor ce provoacă meningita bacteriană, de obicei, este nazofaringele, bacteriile aderând pe mucoasă prin intermediul cililor și moleculelor de adeziune și condiționând bacteriemie. Infecția bacteriană se poate propaga și nimeri în meninge pe diferite căi: hematogenă, limfogenă, prin contact direct sau fiind inoculate în cazul traumatismelor craniene deschise, intervențiilor neurochirurgicale și, rar, în timpul puncțiilor lombare. Meningita poate fi divizată în 3 entități clinice: meningita neonatală, meningita copilului și meningita adultului. Ultima entitate va fi, de fapt, discutată în acest capitol.

Manifestările clinice

Tabloul clinic al meningitei bacteriene este constituit dintr-un ansamblu de *simptome infecțioase, cefalei severe, sindrom de iritație meningeală, asociat cu fotofobie, greață, vomă, tulburări a stării de conștiență (somnolență, confuzii, comă,) convulsii generalizate* cu instalare rapidă în mai puțin de 24 ore, (Adams et al.1997, Karen L.Roos, 2002).

Criteriile de diagnostic al cefaleei atribuită meningitei bacteriene:

- A. Cefalee cu cel puțin una din următoarele caracteristici și care corespunde criteriilor C și D :
 - 1. durere difuză
 - 2. intensitate crescândă până la severă
 - 3. asociată cu greață, fotofobie și/sau fonofobie
- B. Evidența meningitei bacteriene prin examinarea LCR
- C. Cefaleea se dezvoltă în timpul meningitei
- D. Una sau alta din următoarele:
 - 1. cefaleea se remite în 3 luni după tratamentul meningitei

2. cefaleea persistă, dar nu au trecut încă 3 luni de la tratamentul meningitei

Cefaleea este cel mai frecvent și poate fi și primul simptom al meningitei. Ea este un simptom-cheie al sindromului meningeal sau al meningismului care constă de obicei în cefalee, rigiditatea cefei și fotofobie (CITC-2004). *Cefaleea febrilă* sugerează în primul rând o iritație meningeală de origine inflamatorie. În marea majoritate a cazurilor cefaleea devine rapid severă și domină ulterior tabloul clinic, întâlnindu-se precoce la 81-91% cazuri. Ea este difuză sau frontală, cu iradiere nucală și cervicală, continuă, amplificându-se la mișcări ale capului sau globilor oculari, asociată cu fotofobie, vărsături, mai rar cu fonofobie.

Mecanismul apariției cefaleei este condiționat de stimularea directă a terminațiilor senzitive nociceptive perivascularare localizate în meninge de către infecția bacteriană, determinând debutul cefaleei. Produsele bacteriene (toxine), mediatorii inflamației ca bradikininele, prostaglandinele și citokinele și alți agenți eliberați de inflamație nu numai cauzează în mod direct durere, ci și induc sensibilizarea și eliberarea neuropeptidelor (CITC-II, p.175). De asemenea, un rol important în geneza cefalalgiei îl joacă și HIC cauzată de blocarea circulației LCR, cât și factorul febril.

Sindromul meningeal în afară de cefalee se manifestă prin *redoa-rea cefei* (mai bine evidențiată prin flexia pasivă ușoară, rotația gâtului pacientului culcat) (Crook et al., 1996) întâlnită la 90% pacienți cu meningită și alte fenomene. Dacă pacientul își poate flexa foarte bine capul este puțin probabil să aibă meningită (Crook et al., 1996). Simptomele clasice Kernig (imposibilitatea extensiei complete a gambei la flexia coapsei pe abdomen) și Brudzinski (îndoirea reflexă a membrelor inferioare la flexia capului) sunt întâlnite doar la o jumătate dintre pacienți (Ducros A, 2005). Ulterior, în cazurile severe, pacienții cu iritație meningeală importantă iau o poziție caracteristică cu gâtul și spatele în extensie maximă, ca în opistotonusul tetanic (Crook et al., 1996).

Febra se întâlnește la 73-96% cazuri, deci în cazuri mai rare febra poate fi absentă.

Atingerea encefalică are loc la o parte dintre pacienți în stare gravă manifestându-se prin tulburări de conștiență de diferite grade, explicabilă nu doar numai de HIC provocat de edemul cerebral și hidrocefalie, dar și de o eventuală ventriculită și tromboză a sinusurilor venoase. Mai pot fi și crize convulsive, semne neurologice de focar și suferința ner-

vilor cranieni, mai ales a nervilor oculomotori, dar și a altor nervi, ca n. II, VII și VIII. Tulburările vegetative cu insuficiență hemodinamică sau respiratorie pot surveni în rezultatul unui șoc septic sau condiționată direct de atingerea trunchiului cerebral.

Doar un mic număr de pacienți au evoluție fulminantă, evoluând în câteva ore de la o cefalee febrilă până la o comă profundă, cu tulburări vegetative importante. Această formă se întâlnește mai frecvent la pacienții care au fost supuși unei splenectomii.

Modificările LCR. Analiza LCR este crucială în diagnosticul meningitei și ea va fi realizată imediat după spitalizarea de urgență a pacientului suspectat de prezența unei meningite. Se va ține cont de contraindicații pentru efectuarea puncției lombare, menționate în debutul capitolului dat (HIC, procese septice locale la locul puncției, suspiciune clinică de compresie medulară, tulburări de hemostază).

La efectuarea PL se constată frecvent o presiune crescută (>200 mm H₂O), uneori atingând valori de 500 mm H₂O cu pericol de angajare (!), iar la examen microscopic LCR este tulbure sau purulent.

Examenul microscopic constată o pleocitoză (>500 celule/mm³) cu predominarea neutrofilelor, hiperproteinorahie (> 1g/l) și o hipoglicorahie. În cazurile unei meningite bacteriene superacute, primele puncții pot demonstra un LCR transparent, cu o pleiocitoză limfocitară.

Examenul cu colorație Gram poate identifica bacteria cauzală în 60-90% cazuri.

Tabelul 36. Modificările specifice ale parametrilor LCR în meningita bacteriană și virală (Hufschmidt, Lücking, 2002)

Parametrul	LCR în meningita bacteriană	LCR în meningita virală
Numărul de celule/mm ³	> 500	< 500
Tipul de celule	Neutrofile mai mult decât limfocite	Limfocite mai mult decât neutrofile
Proteine (g/l)	> 2	< 2
Indice de albumină	> 20	< 20
Glucosa (mg/dL)	< 0,5	> 0,6
Lactat (mmoli/l)	> 3,5	< 3,5

În funcție de agentul patogen există anumite trăsături specifice ale următoarelor forme de meningite purulente: meningita meningococică, pneumococică și provocată de *Haemophilus influenza*. Meningita *meningococică* sau epidemică apare la pacienții cu contact cu cei infectați și este mai frecventă la persoanele cu un deficit ereditar ale unor componente ale complementului. Una din complicațiile grave este starea septică meningococică (sindromul Waterhouse-Friderichsen cu șoc endotoxic, coagulopatie de consum și afectare a glandelor suprarenale, infarct hemoragic), sindromul CID (coagulare intravasculară deseminată). Meningita *pneumococică* apare cel mai frecvent la pacienții cu pneumonie, otită medie sau mastoidită, sinusită, traumatism cranio-cerebral și fistulă licvoriană. Factori predispozanți: prezența unei boli cronice, splenectomia, diabetul zaharat, mielomul multiplu, terapia de durată cu corticosteroizi și alte stări asociate cu imunodeficiență. Meningita provocată de *Haemophilus influenza* se întâlnește mai frecvent la copii în primii 6 ani de viață. La maturi această formă de meningită este cauzată de sinuzita acută, otita medie și la fracturi ale oaselor craniene. Stările de imunodeficiență menționate mai sus sunt factori predispozanți și pentru această formă.

Diagnostic și diagnostic diferențial

Algoritmul diagnostic. În cazul unei suspiciuni de meningită bacteriană trebuie efectuate în mod urgent următoarele (Hufschmidt, Lücking, 2002)

- examinare neurologică
- hemocultură
- prima administrare de antibiotic după probabilitatea agentului patogen în funcție de vârsta pacientului
- CT cerebral (numai la pacienții comatoși, cu suspiciune de HIC sau semne neurologice focale)
- puncție lombară, ținând cont de contraindicații.

Diagnosticul necesită de a delimita și alte forme de meningite. Există câteva situații, când diagnosticul de meningită bacteriană este dificil.

Astfel, în 20-30% cazuri, mai ales la copii și bătrâni, tabloul clinic se manifestă printr-un debut insidios, cu slăbiciune generală, irascibilitate, vărsături, stări confuzionale și tulburări de comportament. De menționat, că simptomele cruciale tipice pentru meningita bacteriană (cefalee, febră și redoare nucală) în aceste cazuri sunt absente.

Altă situație este determinată de așa-numita meningita bacteriană „decapitată” condiționată de utilizarea antibioticelor până la spitalizare.

Diagnosticul diferențial se va efectua cu meningita virală în debutul ei, cu procese expansive intracraniene infecțioase sau neinfecțioase, tromboza venoasă cerebrală, hemoragia subarahnoidiană, tumori intracraniene, meningitele tuberculoasă, criptococică și fungice, cu un șir de meningite aseptice (meningita bacteriană parțial tratată, meningita chimică la introducerea substanței de contrast, agenților antimicrobieni, anestezia rahidiană) (Karen L. Ros, 2002), cu maladia inflamatorie non-infecțioasă (maladia Behcet). Uneori redoarea nucală poate fi condiționată de infecții locale ale mușchilor gâtului, spondiloza cervicală, mai ales la bătrâni sau în cadrul altor boli febrile, ca de ex. pielonefrita (fenomenul de meningism, asociat cu LCR normal). De asemenea, este necesar de identificat meningita posttraumatică și infecția șuntului LCR.

Tratamentul este fondat pe antibioticoterapie și va fi inițiat îndată după obținerea unui LCR tulbure ce confirmă diagnosticul de meningită purulentă și înainte de abținerea rezultatelor bacteriologice. Alegerea antibioticelor va fi empirică, determinată de vârsta pacientului, bazându-se pe probabilitatea cunoscută a agenților patogeni mai frecvent întâlniți la diferite vârste (vezi tabela 26-II). Ea va fi ulterior modificată de rezultatele survenite din laborator, ce vor elucida cu o mai mare certitudine agentul patogen.

Antibioticoterapia va fi asociată cu tratament simptomatic: antalgice, antipiretice, hidratare adecvată. Deocamdată nu există un consensus referitor la utilizarea coricosteroizilor în faza cută a meningitei bacteriene (Hufschmidt, Lücking, 2002, Ducros A.2005). Alți autori (Degans, Vandebeq, 2002) consideră că dexametazona a demonstrat reducerea mortalității și a schelelor neurologice la pacienții cu meningită bacteriană, dar efectul asupra cefalee acute sau cefalee cronice postinfecțioase rămâne incert. Academia pediatrică americană recomandă tratamentul cu dexametazonă copiilor de vârstă mică și medie în cazul meningitei bacteriene sau la suspiciunea acesteea (Karin L.Ros 2002). Dexametazona se administrează câte 0,15 mg/kg corp/6 ore timp de 2 zile în infecții cu *Haemophilus influenza* și *Streptococcus pneumoniae* sau confirmarea unui edem cerebral pe CT, semne clinice de HIC sau pacienți comatoși. Prima administrare a dexametazonei se efectuează, pe cât e posibil, înainte de începerea terapiei cu antibiotice, nu se va administra în cazul endocarditei bacteriene (Hufschmidt, Lücking, 2002).

Tabelul 37. Antibioticoterapia empirică a meningitei bacteriene purulente.

Vârsta și fundalul prezent	Germeii presupuși	Antibioticul indicat
Nou-născuți (< 3 luni)	Streptococul B, <i>E. coli</i> , enterobacteriile, <i>Listeria</i>	Ampicilină 100mg/ kg/8 ore + ceftriaxon 50-100 mg/kg/12 ore
Copii 3 luni – 18 ani	<i>Haemophilus</i> , pneumococ, Meningococ	Ceftriaxon 50-100 mg/kg/12 ore sau cefotaxim 50 mg/kg/6 ore
Adulți 18-50 ani	Infecțați prin contact cu pacientul (meningococ, pneumococ)	Ceftriaxon 2 g/12 ore sau cefotaxim 2 g/6 ore
Adulți după 50 ani	Meningococ, pneumococ, bacili gram-negativi	Ampicilină 2 g/4 ore + ceftriaxon 2g/12 ore sau cefotaxim 2g/6 ore
Pacienții imunodeficitari	<i>Listeria</i> , bacili gram-negativi	Ampicilină 2 g/4 ore + ceftazidim 50-100 mg/kg/8 ore
Traumatism cranian, intervenții neuro- chirurgicale, infecția șuntului LCR	Stafilococ, pneumococ sau bacili gram-negativi	Vancomicină 2 g/zi în 2 prize + ceftazidim (Fortum) 1g/8 ore

După Quagliarello VJ, Scheld WM, 1997, citat de Cambier J., Masson M., Dehen H., 2004, Karen L.Roos, 2002; J.Choucair, 2001, Ducros A, 2005.

În pofida tratamentului adecvat al meningitelor purulente au loc frecvent complicații diverse. Sechelele neurologice sunt întâlnite în 11% cazuri: hipoacuzie, deficit motor, tulburări oculomotorii, tulburări cognitive, afazie și ataxie, accese epileptice, hidrocefalie cu presiune normală. Circa 1/3 din pacienți acuză cefalee cronică (Bohr et al., 1983).

Meningitele bacteriene cu lichid transparent

Unele bacterii, care provoacă meningită, se asociază cu modificări ale LCR, fie cu polinucleare, sau cu forme de meningită cu lichid transparent, uneori cu o componentă celulară mixtă sau cu o predominanță limfocitară. Cel mai des în aceste cazuri este vorba de meningita tuberculoasă și de listerioză.

Meningita (meningoencefalita) provocată de listerioză

Listeria monocytogenes este o bacterie gram-pozitivă, care în afară de meningită poate provoca sepsis subacut, endocardită, leziuni cutanate, atacând cu predilecție persoanele imunodeprimite, suferind de cancer, alcoolism, diabet zaharat, cu o vârstă avansată sau copiii nou-născuți și mici, femeile gravide (Iahno, 2005 vol. I). În circa 90% cazuri are loc o meningită sau meningoencefalită, iar în 10% - encefalită de trunchi cerebral (Hufschmidt, Lücking, 2002).

Contaminarea are loc mai des pe cale digestivă, prin intermediul produselor lactate și mezelurilor.

Tabloul clinic se manifestă printr-o meningita acută sau subacută asociată în jumătate din cazuri cu rombencefalită (atingerea nervilor cranieni, cerebelului, căilor ascendente și descendente, tulburări ale stării de veghe și tulburări cardiorespiratorii) asociate cu microabcese ale trunchiului cerebral. Un specific al sindromului meningean al meningitei listeriozice este absența frecventă a redoarei cefei.

Lichidul cefalo-rahidian se elimină sub presiune, mai frecvent transparent, rar purulent. Pleiocitoza atinge 200-300 celule, componența celulară este mixtă, asociată cu o hiperproteinoză moderată (0,5-2,3 g/l). În 20-30% cazuri se constată o hipoglicorahie, iar formula de tip „meningită virală benignă” cu LCR cu predominanță limfocitară și glucoza în limitele normale se întâlnește în circa 105 cazuri.

Diagnosticul se fondează pe manifestări clinice de meningită asociată eventual cu semne de rombencefalită și confirmarea agentului pato-

gen în hemocultură sau în LCR, rata depistării în LCR fiind de 75% în timp de 48 ore.

Tratamentul va fi inițiat urgent, fără a aștepta confirmarea diagnostică de laborator. Se indică amoxicilină i.v. asociată în debut cu un amiozid sau cotrimoxazol.

Mortalitatea rămâne înaltă, atingând 30%, în pofida tratamentului adecvat.

Meningita tuberculoasă

Tuberculoza continuă să rămână o problemă majoră a sănătății publice la nivel mondial (Kumar et al., 2005).

Meningita tuberculoasă, cea mai periculoasă formă a tuberculozei, provocată mai frecvent de *Mycobacterium tuberculosis* are o evoluție subacută sau cronică, având ca factori predispozanți persoanele imunodeprimite și alte maladii, ce provoacă imunosupresie (Schoucair, 2001).

Tabloul clinic este uneori constituit dintr-o fază prodromală, cu alterarea stării generale, transpirații nocturne și subfebrilitate. Ulterior se dezvoltă un sindrom meningitic cu o cefalee ce evoluează în intensitate. În lipsa unui diagnostic și tratament poate surveni o atingere de nervi cranieni III, VI și VII, care denotă o leziune a meningelor bazale, tulburări cardiorespiratorii. Și alte semne de leziune encefalică mai pot fi întâlnite: crize epileptice, tulburări de conștiență, stază papilară, hemipareze (Hufschmidt, Lücking, 2002)

Lichidul cefalo-rahidian se elimină sub presiune, este de obicei transparent, poate fi xantocrom. În LCR, care este modificat în 97% cazuri se constată inițial o pleiocitoză granulocitară tranzitorie la 25-50% pacienți, dar, de obicei, predomină o pleiocitoză limfocitară ($50-800\text{mm}^3$), asociată cu o hiperproteinorahie superioară de 1 g/l în majoritatea cazurilor, iar un nivel mai mare de 5 g/l poate sugera un blocaj spinal (Crook et al, 1996). Hipoglicorahia se întâlnește în 74-70- 90% cazuri (Verdon et al.1996, Crook et al, 1996), dar este inconstantă. De altfel, asocierea tipică a unei meningite subacute limfocitare cu hipoglicorahie se constată doar în 17% cazuri de meningită tuberculoasă (A.Ducros, 2005). De menționat, că reducerea glucozei se întâlnește nu numai în cazul meningitei tuberculoase, ci poate fi întâlnită și în meningitele purulente, fungice, coreomeningitei limfocitare, meningitei

cauzată de parotidita epidemică, carcinomatozei meningelor cerebrale, encefalitei herpetice, sarcoidozei .

Detectarea bacililor Koch în LCR prin prepararea frotiului (colorație Ziehl-Neelsen) reușește doar în 15%. Sunt utilizate diverse metode de decelare a agentului patogen (inclusiv culturi din LCL și însămânțarea pe animale – considerat tradițional standardul de aur, dar care adesea este insensibil, iar rezultatul pozitiv – după 30 zile, etc); reacția de polimerizare în lanț (PCR) este cea mai rapidă, având o sensibilitate predicativă de 90% și o specificitate de 99% (A.Ducros, 2005)

Și alte investigații pot fi utile în diagnostic: metodele neuroimagistice (priză de contrast a meningelor bazei craniului, găsirea tuberculoamelor, prezența infarctului secundar angieiitei tuberculoase, hidrocefalia), radiografia toracică (normală în 50%), hemograma, analiza sputei, secreției traheale, sucului gastric, urinei, testul cu tuberculină ș.a. Este important de depistat implicarea în procesul patologic și a altor organe (plămâni, ochii, pericardul, aparatul urinar, ficatul)

Diagnosticul diferențial se va efectua cu meningitele virale, bacteriene (parțial tratate), meningitele carcinomatoase și granulomatoase, neoplasme cerebrale, neurolues, sarcoidoza, meningitele fungice, meningita cu toxoplasmoză la persoanele imunodeprimăte cu SIDA, cisticercioza, meningita cu criptococ, meningoencefalita amoebică (Crook et al, 1996)

Tratamentul este fondat pe utilizarea antibioticelor bactericide și bacteriostatice în decurs de 9 luni minimum. În conformitate cu recomandările OMS pacienților li se administrează inițial o asociere din 3-4 medicamente specifice: *izoniazid*, *rifampicină*, *pirazinamidă*, *etambutolul* și *streptomicina*. Deoarece izoniazidul poate induce o neuropatie suplimentară este indicată administrarea piridoxinei în doze de 10-30 mg/zi. Se vor respecta anumite regimuri terapeutice în funcție de eficiența și efectele adverse ale medicamentelor.

Corticosteroidii sunt indicați în cazul edemului cerebral pronunțat, reducând HIC și respectiv sindromul cefalalgic, diminuând riscul sechelelor și măbind rata supraviețuirii pacienților. Dar această strategie continuă să rămână discutabilă. Utilizarea dexametazonei în doze de 8 – 12 mg/zi (sau echivalent de prednison oral) pe o durată de 6 – 8 săptămâni duc lent la ameliorarea stării pacientului, creșterea ponderală și la o reducere certă a cefaleei (A.Ducros, 2005, Hufschmidt, Lücking, 2002).

Prognoza meningitei tuberculoase rămâne severă: 7 – 38% mortalitate în pofida tratamentului efectuat, și 35-53 % sechele grave (hidrocefalie, hemiplegie, tulburări oculomotorii, cecitate, accese epileptice, tulburări intelectuale)

Cefaleea atribuită meningitei limfocitare

Cel mai frecvent meningita seroasă sau limfocitară este condiționată de o infecție virală. Meningitele virale cu LCR transparent, de regulă, sunt meningite virale benigne, cu prognoză bună și cu vindecare spontană în câteva zile. În debutul bolii meningita cu lichid transparent necesită o evocare sistemică a câtorva forme severe, la care ne vom referi mai jos.

Criteriile de diagnostic a cefaleei atribuite meningitei limfocitare:

- A. Cefalee cu cel puțin una din următoarele caracteristici și care corespunde criteriilor C și D :
 1. debut acut
 2. intensitate severă
 3. asociată cu redoarea cefei, febră, greață, fotofobie și/sau fonofobie
- B. Examinarea LCR demonstrează pleocitoză limfocitară, proteine ușor crescute și glucoză normală
- C. Cefaleea se dezvoltă în relație temporală strânsă cu meningita
- D. Cefaleea se remite în 3 luni după tratamentul cu succes sau remisiunea spontană a meningitei

Meningita virală benignă are loc mai des în cadrul epidemiilor, în timpul verii sau toamna. Agenții patogeni cei mai frecvenți sunt considerați: enterovirusurile Cocksackie (A și B) și ECHO; arbovirusurile, HIV, virusul Herpes simplex I și II, virusul coriomeningitei limfocitare, virusul Varicelazosterian, Oreillons, adenovirusurile, virusul Epstein Barr, virusul gripal A, B, rujeola, virusul paragripal, rujeola. În experiența clinică curentă un bilanț etiologic extensiv în cazurile izolate de meningită virală se realizează destul de rar (Popa, 1997).

Manifestările clinice. Sindromul meningitic acut adesea apare precedat de rinofaringită, angină, gastroenterită, conjunctivită, erupții cutanate, parotidită. Cefalalgiile pot fi violente, asociate cu greață, vomă și fonofobie, apărând brutal, pe fundalul unei febre moderate (26.14-

1995, Hd). Redoarea cefei poate fi prezentă, dar poate și lipsi. În aceste forme benigne nu sunt semne de gravitate generală, somatică și nici neurologică.

Puncția lombară denotă o creștere moderată a presiunii LCR. Modificările LCR relevă o pleiocitoză ($> 50/\text{mm}^3$) cu predominanță limfocitară sau mixtă asociată cu o hiperproteinorahie moderată (cca 1 g/l), glicorahie normală sau în unele cazuri redusă.

Trebuie de menționat, că o polinucleoză moderată este posibilă în primele ore de debut ale meningitei limfocitare. Examenul LCR și cultura din LCR, de regulă, sunt negative, iar dacă sindromul meningeal este izolat la un subiect imunocompetent, iar LCR limfocitar este normoglicorahic, nu sunt necesare investigații serologice multiple, cu excepția cercetării HIV, deoarece un tablou clinic de meningită limfocitară poate releva o seroconversie.

Tratamentul este constituit din administrarea analgicelor, antipireticelor și regim de pat. Evoluția cu reducerea simptomelor maladeive durează câteva zile, iar uneori cefaleea și un sindrom pseudogripal asociat poate dura o săptămână sau mai mult.

Sindromul meningitei limfocitare în maladii severe și diagnosticul lui

Versiunea meningitei virale benigne prezentată mai sus pune o problemă importantă, mai ales în debutul maladeiei, în funcție de anumite simptome și semne asociate. Este necesar de menționat, că un LCR limfocitar poate fi prezent și în infecții severe, virale (Herpes, HIV), bacteriene (tuberculoză, listerioză, spirochete) sau în meningite bacteriene tratate anterior sau în debutul lor, parazitoze (accese periculoase de malarie) sau micotice (criptococice) (Chillet et al., 2001). (vezi tabelul 38).

În cazul unei meningite limfocitare este necesar de fiecare dată de evocat și de exclus 4 forme severe de meningită: meningita decapitată condiționată de faptul, că pacientul a luat anterior antibiotice; listerioza; meningita tuberculoasă și meningoencefalita herpetică (vezi tabelul 38).

Tabelul 38. Agenții patogeni ai meningitelor infecțioase severe cu LCR transparent

LCR transparent cu hipoglicorahie

- Listerioză
- Meningită bacteriană decapitată (anterior tratată)
- Tuberculoza
- Criptococc
- Candida

LCR transparent asociată cu atingerea nervilor cranieni

- Tuberculoza
- Listerioza
- Criptococc
- Spirocheta (Lyme, sifilis)
- Bruceloza

LCR transparent cu formula limfocitară, normoglicorahie, proteionorahie <1 g/l

- Virusul herpetic (meningoencefalită herpetică)
- Infectare primară HIV
- Paludism (reîntoarcere din zonă endemică)

După Chillet et al.,2001

În cazul unei meningite bacteriene decapitate, un interogatoriu detaliat cu pacientul poate scoate în evidență faptul utilizării antibioticelor. În celelalte 3 cazuri meningita poate fi adesea asociată cu un sindrom infecțios sever, cu semne encefalitice sau cu atingerea nervilor cranieni. Dacă LCR în aceste situații demonstrează o componentă mixtă și/sau hipoglicorahie, două ipoteze diagnostice sunt listerioza sau meningita bacteriană decapitată. Se va iniția imediat un tratament cu amoxicilină asociat cu un aminozid. Dacă peste 48 de ore evoluția clinică, analizele de laborator și rezultatul puncției lombare repetate denotă o evoluție negativă, tratamentul va reevaluat și un tratament antituberculos va fi asociat.

Dacă pacientul prezintă un LCR limfocitar, asociat cu normoglicorahie, diagnosticul va fi determinat de prezența semnelor neurologice. Semnele encefalitice orientează diagnosticul spre meningoencefalita herpetică, ce va fi urmat de un tratament cu Aciclovir în doze de 10 mg/kg/8 ore

intravenos. Dacă semnele neurologice denotă o rombencefalită, ipoteza diagnostică este listerioza și se va administra un tratament cu amoxicilină cu aminozid. În caz de incertitudine, ambele tratamente sunt înstitute, ele vor fi menținute până la rezultatele hemoculturii, culturii din LCR și PCR viral.

Un sindrom meningeal clinic izolat cu un lichid limfocitar normoglicorahic direcționează diagnosticul spre o meningită virală benignă și unicul tratament este cel simptomatic, cum a fost menționat mai sus.

Neuroborrelioza acută (maladia Lyme)

Maladia Lyme este o infecție cauzată de spirocheta *Borrelia burgdorferi* transmisă prin înțepătura de căpușă. Meningita poate apărea peste câteva săptămâni sau luni după contaminare. Des au loc meningo-radiculite, cu atingeri pluriradiculare, dureroase și/sau atingerea nervilor cranieni (nervul VII, uneori bilateral). Cefaleea poate fi un simptom izolat, cu trăsături de cefalee de tip tensional.

Diagnosticul este suspectat în cazul înțepăturii de căpușă în antecedente, prezenței eritemului cronic migrator, prezența și altor manifestări din partea diferitor sisteme, mai ales în stadiul II al maladii (artralgiile, artrite, mialgii, febră, transpirație nocturnă, scădere ponderală, bloc atrioventricular, aritmii). În LCR se relevă o pleiocitoză limfocitară cu hiperproteinoză moderată, normoglicorahie și benzi oligoclonale (Manole, 2002).

Tratament: ceftriaxon parenteral în forme severe și amoxicilină per os în forme mai ușoare.

Cefaleea provocată de encefalite

Encefalita este un proces inflamator ce implică encefalul, asociindu-se frecvent cu o meningită, realizând o meningoencefalită. Cefaleea în aceste cazuri este condiționată atât de iritația meningeală, cât și de HIC, frecvent prezentă. Cauzele encefalitei sunt diverse, fie infecțioase (virală, bacteriană, parazită, fungică), fie neinfecțioase (maladie sistemică, de ex. vasculită). Într-un lot de 432 de pacienți cu diagnosticul inițial presupus de encefalită herpetică, ulterior s-a constatat următoarele: pacienții s-au divizat în următoarele grupuri: encefalită herpetică (45%), encefalită de etiologie nedeterminată (33%), alte diagnostice (22%, printre care 40% - de etiologie virală și 18% - de etiologie bacteriană) (P. Chillet et al., 2001).

Cercetările ultimilor ani au demonstrat etiologia virală ca cea mai frecventă cauză a encefalitelor, iar decelarea unui virus concret are loc în mai puțin de jumătate de cazuri. Doar meningoencefalita virală herpetică și cauzată de virusul Varicela Zoster dispun de un tratament specific: Aciclovir. Restul cauzelor (bacteriene: listerioza, tbc; parazitare (malaria, toxoplasmoza) sau fungice (criptococică) sunt mai puțin frecvente, dispunând la fel de un tratament specific eficient.

Criteriile de diagnostic al cefaleei atribuite encefalitei:

- A. Cefalee cu cel puțin una din următoarele caracteristici și care corespunde criteriilor C și D :
 1. durere difuză
 2. intensitate crescândă până la severă
 3. asociată cu greață, fotofobie sau fonofobie
- B. Simptome și semne neurologice ale encefalitei acute și diagnostic confirmat prin EEG, examinarea LCR, neuroimagică și/sau alte investigații de laborator
- C. Cefaleea se dezvoltă în timpul encefalitei
- D. Cefaleea se remite în 3 luni după tratamentul cu succes sau remisiunea spontană a infecției

Tabloul clinic este constituit din febră, cefalee, tulburări de conștiință (de la confuzie la comă), deficit neurologic focal și crize de epilepsie. Sindromul meningeal este inconstant.

Cefaleea este frecventă în encefalitele acute, fiind adesea asociată cu febră și redoare nucală; uneori ea este simptomul revelator, fiind intensă, cu apariție brutală sau din contra – moderate, cu agravare progresivă. Uneori o cefalee moderată asociată cu astenie, frisoane (febricule) și mialgii precedă cu câteva zile apariția semnelor encefalitice.

Tabloul clinic variază în funcție de agentul patogen. El poate fi sever, grav, catastrofal în cazul meningoencefalitei herpetice și moderat în oreillon. Prezența semnelor de focar și tulburărilor de conștiință impun efectuarea unei TC cerebrale înainte de puncția lombară. LCR este transparent, formula limfocitară sau mixtă, glicorahia normală sau micșorată în dependență de caz. Dacă pacientul n-a revenit din zona de endemie de malarie, conduita terapeutică este aceeași ca și în cazul meningitei cu lichid transparent.

Din punct de vedere practic, tabloul de meningoencefalită trebuie sistematic să suspecteze 3 etiologii, ce necesită un tratament specific: meningoencefalita herpetică, listerioza și tuberculoza (Chillet et al., 2001). Alte diagnostice sunt mai puțin urgente, fie că prognoza este mai puțin severă, fie din cauza lipsei până în prezent a unui tratament eficient.

Tabelul 39. Caracteristicile meningoencefalitelor frecvente, cu lichid transparent (Regnier et al., 1995)

	Herpes	Listerioză	Tuberculoză
Teren		Epidemie, surse alimentare, vârsta > 64 ani, alcoolism, diabet	Condiții socio-economice precare, alcoolism
Manifestări clinice	Leziuni temporale	Atingerea n. cranieni, simptome digestive	Debut subacut, atingere bazală, diseminare miliară
Analize de laborator			Hiponatriemie, leucopenie posibilă
LCR Elemente	Limfocite (polinucleare și/sau posibil hematii în debut)	Elemente mixte (polinucleare mai mult decât limfocite); rar – doar polinucleare sau doar limfocite	Limfocite (polinucleare posibile în debut)
Proteină	Mai puțin de 2 g/l	0,5-3 g/l	Mai mult de 2 g/l
Glucoza	Normală	Redusă sau normală	Redusă sau normală
Microscopia directă		Plus 30%	Plus 10-30%
CT/IRM	Leziuni temporale	Normală, Microabcese de trunchi cerebral	Arahnoidită bazală, hidrocefalie, ischemie
EEG	Focar temporal	Nespecific	Nespecific
Tratamentul	Aciclovir	Amoxicilină, Gentamicină	Izoniazid, Rifampicin, Ethambutol, Pirazinamid, +/- corticosteroizi

Encefalita herpetică

Encefalita herpetică este cea mai frecventă encefalită virală primitivă sporadică, fiind una din cele mai severe, cu un indice înalt de mortalitate. Gravitatea prognozei în absența tratamentului specific depășește mortalitatea de 70%, cu sechele grave frecvente la supraviețuitori. Eficiența documentată a aciclovirului (supraviețuire – 70%, însănătoșire fără sechele – 38%) explică necesitatea unui diagnostic și tratament precoce.

Encefalita herpetică este o encefalită focală acută *necrotizantă*, provocată de virusul Herpes simplex (VHS) de tip II la adult și tip I – la copii. Sunt atinși cel mai frecvent lobii temporali, și anume regiunile hipocampale, insula, zona orbitală a lobului frontal și circumvoluțiunea cingulară. Edemul cerebral este responsabil de o angajare temporală.

Tabloul clinic este marcat de o febră constantă, asociat cu cefalee, care este un simptom precoce foarte frecvent. Adesea se observă tulburări de comportament, pacientul devine confuz, are tulburări de memorie, elemente de afazie, care au o importanță diagnostică majoră, atrăgând atenția asupra disfuncției lobului temporal. Cefaleea, de regulă, este difuză, intensă, fiind asociată, după cum s-a menționat mai sus, cu stare de confuzie mintală, tulburări de comportament. Acest tablou clinic necesită efectuarea de urgență a unei TC cerebrale.

În practica medicală, la capitolul neuroinfecții, *orice stare de confuzie febrilă trebuie interpretată ca o meningoencefalită herpetică până la proba contrarie.*

Faza prodromală, care se caracterizează prin febră și/sau sindrom pseudogripal, este inconstantă. Febra se întâlnește în 94% cazuri, cefaleea uneori este unicul simptom al sindromului meningeal, care poate fi prezent în mai puțin de jumătate cazuri. Sunt constatate mai frecvent fenomene de dezorientare (70%), tulburări de personalitate (61%), crize convulsive (50%), tulburări de memorie (44%), un deficit motor (33%), o afazie (31%). Evoluția ulterioară poate duce la stare comatoasă, asociată cu tulburări neurovegetative, ce pot condiționa decesul (Chillet P. et al., 2001).

De menționat câteva forme de encefalită herpetică, care pot duce în eroare medicul: 1) forma apiretică, 2) forma pseudopaihiatrică, 3) leziune predominantă a trunchiului cerebral, 4) forme recurente, 5) sindrom opercular anterior, 6) tulburări de memorie și cefalee, 7) meningită aseptică recidivantă de tip Mollaret (Chillet P. et al., 2001).

Investigațiile neuro-imagistice și mai ales a LCR constituie un suport esențial în elucidarea diagnosticului. Efectuarea computer-tomo-

grafiei cerebrale relevă o hipodensitate temporală, insulară sau fronto-orbitală, cu priză de contrast, efect de masă și uneori cu hiperdensitate, ce corespunde hemoragiilor mici, care sunt mai bine vizualizate prin IRM. Rezonanța magnetică este tehnica cea mai sensibilă pentru detectarea leziunilor precoce, atunci când CT este frecvent normal în primele zile ale maladiei. Rezonanța magnetică demonstrează un edem (hipersemlal în secvența T2, hiposemlal în T1) în regiunile temporale, insulare, cingulare și fronto-orbitale. Utilizarea substanței de contrast Gadolinium scoate în evidență o priză de contrast de către meninge și/sau parenchim în jurul edemului; RM poate fi normal în cazuri rare.

Puncția lombară se efectuează, de regulă, după CT cerebrală. LCR este limpede, se constată o reacție celulară limfocitară (mai frecvent – 50-500/mm³), hiperproteinorahie moderată (0,5-1 g/l, uneori până la 2 g/l), glicorahia fiind, de obicei, normală. Caracterul necrotico-hemoragic al meningoencefalitei herpetice explică prezența frecventă a hematiilor. În 5% cazuri componența LCR este normală; în 10-15% cazuri mai mult de 40% celule sunt polinucleare; hematiile pot fi uneori numeroase (până la 25.000/mm³); o hipoglicorahie moderată poate fi uneori menționată.

Reacția de polimerizare în lanț (PCR). Elementul esențial în diagnosticul encefalitei herpetice este actualmente scoaterea în evidență a genomului viral din LCR cu ajutorul reacției de polimerizare în lanț (*polimerase chain reaction* – PCR). Avantajele acestei tehnici sunt numeroase: rezultatul este obținut în 24-48 ore cu o sensibilitate de 95% și specificitate de 99%. Reacția devine deja pozitivă cu apariția primelor semne neurologice, rămânând persistent pozitivă în cursul primei săptămâni de tratament (Chillet P. et al., 2001).

Această reacție înlocuiește tot mai frecvent necesitatea unei biopsii cerebrale practicate anterior. În rare cazuri de rezultat fals-negativ al PCR este necesară repetarea ei, dacă suspiciunea de encefalită herpetică persistă, continuând tratamentul cu aciclovir. Rezultatul PCR negativ la un pacient în cursul tratamentului cu aciclovir nu poate exclude diagnosticul de encefalită herpetică.

EEG este, de regulă, modificată patologic, fără a fi specifică. Așa modificări, ca prezența unui focar în regiunea temporală sau frontală, este un semn revelator.

Tratament. Tratamentul cu aciclovir se instalează din momentul presupunerii diagnosticului de encefalită herpetică, pacientul fiind spitalizat în reanimare. Aciclovirul este administrat în doza de 30 mg/kg/zi

timp de 10 zile în perfuzii intravenoase. În pofida eficienței tratamentului etiologic este necesar de realizat și un tratament simptomatic, mai ales contra edemului cerebral, utilizând manitol și corticosteroizi, mai ales cunoscând riscul de angajare cerebrală. Antalgicele, antipireticele, anticonvulsivantele sunt, la fel, indicate în caz de necesitate.

Urmează trei tabeluri, care sistematizează într-un mod concis și informativ diverse aspecte ale meningoencefalitelor, necesare pentru un diagnostic diferențial.

Tabelul 40. Elemente anamnestice de orientare în diagnosticul de meningoencefalită (Chllet, 2001)

Element anamnostic	Agentul patogen și diagnosticul posibil
Teren socio-economic nefavorabil	Tuberculoza
Alcoolism	Tuberculoza
Alimentație precară	Listerioza, bruceloza, febra Q, febra tifoidă, arboviroza, trichineloză
Scăldare în lac cu apă dulce	Leptospiroză
Contact cu animale	Coriomeningita limfocitară, bruceloza, leptospiroză, febra Q
Muşcat sau zgâriat de animale	Rage, leptospiroză, maladia zgârâieturii pisicii, virus B
Înțepătură de căpușă	Maladia Lyme, riketsioza, arboviroza, febra Q
Înțepătură de țânțari	Arboviroza

Tabelul 41. Semne clinice extraneurologice de orientare în diagnosticul de meningoencefalită (Chllet, 2001)

Episod infecțios recent	Encefalopatia acută diseminată
Manifestări respiratorii	Micoplasmă, tuberculoză, gripă, febra Q, adenovirus, coriomeningită limfocitară, hlamidii, legionela
Manifestări cutanate	Maladie eruptivă, VZV, coriomeningită limfocitară, micoplasmă, Maladia Lyme, riketsioză, trichinelă

Manifestări digestive	Listerioză, enterovirus, febră tifoidă, micoplasm
Adenopatii	VIH, EBV, CMV, toxoplasmoză, boala zgâriatului de pisică, bruceloză
Mialgii	Coxsakiie, micoplasmă, leptospiroză, trichinoză
Artralгии	Coriomeningită limfocitară, micoplasmă
Rahialgii	Bruceloză
Anghină	EBV, ecovirus
Anghină herpetică	Coxsakiie
Parotidită	Oreillon, coriomeningită limfocitară, bruceloză
Orhită	Oreillon, coriomeningită limfocitară, bruceloză

Tabelul 42. Tabela IV. Elemente biologice de orientare în diagnosticul de meningoencefalită (Chllet, 2001)

Hiperleucocitoză	Micoplasmă, leptospiroză
Hipereozinofilie	Trichinoză
Leucopenie	Tuberculoză, bruceloză, febră tifoidă, arboviroză, coriomeningită limfocitară
Sindrom mononucleozic	EBV, HIV, CMV, toxoplasmoză
Trombopenie	Arboviroză, coriomeningită limfocitară
Alterarea probelor biochimice hepatice	Leptospiroză, hepatită virală, arbovirus, EBV, bruceloză
Hiperamilazemie	Oreillon

Abcesele cerebrale

Abcesul cerebral este o colecție purulentă situată în interiorul parenchimului cerebral. Toți agenții piogeni pot fi cauza unui abces cerebral, dar cei mai frecvenți germeni responsabili de un abces sunt: streptococul, stafilococul, gemenii gram-negativi și microbi anaerobi. Pot fi menționate 3 situații etiologice diferite: abcesul posttraumatic, din cauza unei fracturi a unei cavități septice (sinus) sau din cauza persistenței unui corp străin; abcesul condiționat de o infecție supurativă ORL cu propagare prin continuitate: otitele afectează mai des lobul tempo-

ral, supurațiile mastoidiene – cerebelul, iar infecțiile sinusurilor paranazale – lobul frontal; abcesele metastatice (hematogene), care provin dintr-o supurație pulmonară, endocardită bacteriană, cardiopatie cu insuficiență cardiacă (Cambier et al., 2004). Sinuzitele, otitele, un focar pulmonar sau dentar sunt constatate în marea majoritate a cazurilor de abces.

Din punct de vedere fiziopatologic, infecția cerebrală precede formarea abcesului printr-o fază presupurativă, encefalita locală. În faza supurativă apare o capsulă în jurul abcesului.

Manifestările clinice. Cefaleea este adesea primul simptom al abcesului cerebral (50% cazuri). Mecanismul cefaleei este legat cu compresia directă și iritarea structurilor meningeale sau arteriale și creșterea presiunii intracraniene (CITC-2004). Fiind uneori simptomul predominant cefaleea poate avea câteva aspecte. Apare rapid, este difuză și permanentă în abcesele acute, iar în cele cronice se instalează insidios, progresiv având uneori o evoluție intermitentă cu agravare la efort (A. Ducros, 2005). În abcesele cerebeloase cefaleea poate fi localizată în zona suboccipitală, cu irradiație cervicală și cu redoare nucală. În abcesele de proveniență ORL cefaleea este localizată inițial în zonele cu inflamații supurative ale organelor respective (urechea, zona mastoidiană sau regiunea frontală)

Criteriile de diagnostic al cefaleei atribuite abcesului cerebral:

- A. Cefalee cu cel puțin una din următoarele caracteristici și care corespunde criteriilor C și D :
1. bilaterală
 2. constantă
 3. intensitate crescândă gradual până la moderată sau severă
 4. agravată de încordare
 5. însoțită de greață
- B. Evidența neuroimagică și/sau de laborator a abcesului cerebral
- C. Cefaleea se dezvoltă în timpul infecției active
- D. Cefaleea se remite în 3 luni după tratamentul cu succes al abcesului

Tabloul clinic este caracteristic unui proces expansiv intracranian, cu deficit neurologic local, HIC, tulburări de conștiență și crize epileptice (Ciurea A.V. 1998, Cambier et al., 2004). Sindromul infecțios este frecvent absent (fără febră și fără leucocitoză) în circa 50% cazuri.

Neuroimageria (CT, IRM) este un suport esențial în diagnosticul unui abces cerebral, cu toate că uneori doar biopsia poate diferenția abcesul de o tumoră cerebrală. Hemocultura este pozitivă doar în 10% cazuri, iar căutarea și găsirea porții de intrare este o necesitate.

Puncția lombară este contraindicată în cazul suspiciunii unui abces cerebral, deoarece ea agravează prognoza.

În cazul când germenele cauzal nu a fost decelat, tratamentul este fondat pe o antibioticoterapie din asocierea cefalosporinelor de generația a 3-a, aminozidelor, metronidazolului, fiind monitorizat clinic și neuroimagistic. În cazul lipsei efectului terapeutic se va recurge la un tratament neurochirurgical.

Empiemele subdurale

Empiemul subdural este o colecție purulentă, situată în spațiul subdural, fiind o afecțiune considerată ca cea mai importantă urgență operatorie dintre colecțiile intracraniene (Ciurea A.V. 1998). Empiemul subdural este o afecțiune rară, dar foarte gravă, cel mai frecvent având ca punct de pornire patologia ORL (sinuzită sau otită) sau poate fi o complicație a meningitei. Cel mai frecvent agent etiologic este streptococul.

Criterii de diagnostic:

- A. Cefalee cu cel puțin una din următoarele caracteristici și care corespunde criteriilor C și D :
 1. unilaterală sau mai severă pe o parte
 2. asociată cu încordarea scalpului
 3. însoțită de febră
 4. însoțită de redoarea cefei
- B. Evidența neuroimagistică și / sau de laborator a empiemului subdural
- C. Cefaleea se dezvoltă în timpul infecției active și este localizată în locul sau aproape de empiemul subdural
- D. Cefaleea se remite în 3 luni după tratamentul cu succes al empiemului

Empiemul subdural se manifestă inițial prin cefalee, febră, sindrom meningeal, ceea ce sugerează o eventuală meningită. Tabloul clinic în mare măsură este identic cu cel al unui abces cerebral și doar neuroimageria le poate deosebi.

Tratamentul constă în evacuarea urgentă a supurației, fiind asociată cu o antibioticoterapie intravenoasă (Cambier et al., 2004; A. Ducros, 2005).

Cefaleea atribuită infecțiilor sistemice

Introducere. În pofida faptului că cefaleea este o acuză frecventă, asociată cu starea de rău general și mialgii la bolnavii cu maladii infecțioase, frecvența lor și trăsăturile caracteristice ale cefaleelor au fost foarte puțin studiate.

Infecțiile sistemice pot induce sau agrava migrenă, cefaleea de tip tensional și cefaleea cluster la pacienții suferinzi de cefaleele menționate (Chabreat et al., 1999; Blanchard, 1998). Circa 25% de pacienți cu gripă au dureri retroorbitale (Nadelman et al., 1996).

Aspecte patogenetice. Cefaleea în cazul infecțiilor sistemice (nencefalice) nu sunt condiționate de leziune directe encefalice ci mai degrabă de toxinele pe care le produc germenii sau de febra ca atare. Mecanismele care cauzează cefaleea includ și efectele directe ale microorganismelor înseși. Cauza exactă a cefaleei determinate de febră nu este pe deplin elucidată. Unele microorganisme infecțioase pot influența eliberarea substanțelor ce determină cefaleea, iar endotoxinele pot activa NO-sintetaza inductibilă și respectiv determină producerea oxidului nitric NO (De Marinis M, Welch KM, 1992). Un alt factor ce poate induce cefaleea, mai ales în cazurile de sepsis este lipopolisaccharida. Unii agenți infecțioși au un tropism particular pentru sistemul nervos central. Ei pot activa unele nucleele trunculare unde eliberarea toxinelor induce mecanismele de cefalee.

Manifestările clinice ale cefaleei în cadrul infecțiilor sistemice fac parte din sindromul infecțios general (febră, frisoane, stare de rău general, mialgii, artalgii, astenii). Caracterul cefaleei poate fi divers: difuz, bilateral, de intensitate variată.

În cadrul unor infecții frecvența cefaleei este mare: gripa (*virus influenzae*)- 60 -100%, mai ales dacă febra e pronunțată, infecțiile cu adenovirusuri -80%,- cu hiperimia conjunctivei ,febra Q -70%, legioneloza și infecția cu micoplasme – 90% . La fel de des (până la 90%) cefaleea acompaniază așa infecții ca *Rickettsia* și *Borrelia Burgdoferi*. În alte maladii infecțioase ca malaria și bruceloza cefaleea se întâlnește mai rar.

Criterii de diagnostic al cefaleei atribuite infecției sistemice:

- A. Cefalee cu cel puțin una din următoarele caracteristici și care corespunde criteriilor C și D :
1. durere difuză
 2. intensitate crescândă de la moderată până la severă

3. asociată cu febră, stare de rău general sau alte simptome ale infecției sistemice
- B. Evidența infecției sistemice
 - C. Cefaleea se dezvoltă în timpul infecției sistemice
 - D. Cefaleea se remite în 72 de ore după tratamentul efectiv al infecției

Cefaleea atribuită infecției bacteriene sistemice

Criterii de diagnostic :

- A. Cefaleea care corespunde criteriilor pentru *Cefaleea atribuită infecțiilor sistemice*
- B. Investigațiile de laborator relevă reacția inflamatoare și identifică organismul

Cefaleea atribuită infecțiilor sistemice virale

Criterii de diagnostic:

- A. Cefaleea corespunde criteriilor pentru *Cefaleea atribuită infecțiilor sistemice*
- B. Diagnosticul clinic și de laborator (serologic și/sau PCR) al unei infecții virale

Cefaleea atribuită altor infecții sistemice

Criterii de diagnostic:

- A. Cefaleea corespunde criteriilor pentru *Cefaleea atribuită infecțiilor sistemice*
- B. Diagnosticul clinic și de laborator (serologic și/sau microscopic sau PCR) al altei infecții decât cea bacteriană sau virală

Diagnosticul diferențial implică o responsabilitate importantă în vederea diferențierii cefaleei ca un simptom – parte componentă a unei infecții generale nonencefalice și cefaleea, care poate semnala o infecție intracraniană encefalică sau meningiană. Analiza LCR poate rezolva problema în toate cazurile de suspiciuni, mai ales când sunt prezente așa semne neurologice ca iritarea meningială, semne neurologice de focar, accese epileptice sau tulburări de conștiință (Weber JR, Sakai F, 2006)

Tratamentul cefaleei se efectuează cu analgice(AINS), antipiretice și cu medicamentele antiinfecțioase în funcție de etiologia stabilită sau presupusă. Pacienții cu cefalei primare (migrena, cefaleea de tensiune sau cefaleea cluster) vor fi tratați în conformitate cu tratamentul

cefaleei primare, ținând cont de faptul că ergotamina și remediile ce interacționează cu serotonina nu se vor administra concomitent cu eritromicina (Weber JR, Sakai F, 2006).

CEFALEEA ATRIBUITĂ HIV/SIDA

Introducere

Etiologie. Sindromul imunodeficienței umane (SIDA) a fost pentru prima dată identificat în SUA în 1981, iar în 1983 virusul imunodeficienței umane (HIV) a fost izolat și până în 1984 s-a demonstrat clar, că acesta este agentul cauzal al SIDA. Virusul aparține familiei de retrovirusuri sub familia de lentivirusuri. Microscopia electronică arată că virusul HIV are o structură icosaedrică, formată din 2 proteine majore gp120 externă și gp41 transmembranară. HIV este un virus ARN, a cărui particularitate remarcabilă (ceea ce și determină agresivitatea virusului) este revers-transcripția propriului ARN genomic la ADN prin intermediul enzimei revers-transcriptaza (Fauci, Lane, 1998).

Transmiterea. HIVA este transmis atât prin contact homosexual, cât și heterosexual prin sânge, produse din sânge și produse derivate, precum și de la mamele infectate la copii, fie intrauterin, perinatal sau prin intermediul laptelui.

Manifestările clinice. Există un spectru larg de manifestări clinice ale infecției HIV, având ca punct de pornire sindromul acut al infecției primare, urmat ulterior de un stadiu asimptomatic de durată, ca apoi să survină boala avansată. Este esențial de menționat că la majoritatea pacienților replicarea virală continuă și în perioada de latență clinică, iar funcțiile imune ale pacientului infectat de HIV se află în declin progresiv.

Sindromul HIV acut. Se întâlnește la 50-70% de indivizi cu infecție HIV și prezintă un sindrom clinic cu diverse grade de severitate. La unii pacienți cu nivele înalte de ARN HIV progresează spre manifestările simptomatice mai rapid decât la cei cu nivele scăzute. În tabelul 43 sunt prezentate trăsăturile clinice, care apar în corelație strânsă cu gradul de viremie plasmatică și antigenul p24. Tipic este un sindrom viral, în mare măsură identic cu cel al mononucleozei infecțioase acute.

Tabelul 43. Trăsături clinice ale sindromului HIV acut

Generale	Neurologice
Febră	meningită
Faringită	encefalită
Limfadenopatie	neuropatie periferică
Cefalee/durere retroorbitală	mielopatie
Atralgie/milagie	
Letargie, stări generale de alertă	Dermatologice
Anorexie/scădere ponderală	rush eritematos maculo-papular
Greață, vomă/diaree	ulcerații mucocutanate

După Tyndal și Cooper, 1991 (citată de Fauci și Lane, 1998)

Simptomele persistă de la 1 la câteva săptămâni și se estompează gradual pe măsura dezvoltării răspunsului imun anti-HIV (Fauci și Lane, 1998).

La majoritatea pacienților infecția primară de HIV, cu sau fără sindrom acut, este urmată de perioada prelungită de latență clinică.

Stadiul asimptomatic – latență clinică. Pot fi diverse perioade de timp de la infecția inițială până la dezvoltarea bolii, dar durata medie se estimează aproximativ la 10 ani. În această perioadă asimptomatică de latență clinică replicarea activă virală progresează. Pot fi și pacienți non-progresivi, de lungă durată, asimptomatici, chiar rămânând permanent asimptomatici, și doar apariția unei boli oportuniste poate fi prima manifestare a infecției HIV. La unii pacienți în această perioadă se dezvoltă o limfadenopatie persistentă generalizată.

Boala simptomatică timpurie. Declinul progresiv al funcțiilor imune, o scădere a nivelului de T-limfocite (TCD4+) scade sub 500/mm³. Pacienții încep să manifeste simptome de boală clinică.

Tabelul 44. Caracteristicile clinice ale bolii simptomatice timpurii

Limfadenopatia generalizată
Candidoza orală
Leucoplakia păroasă orală
Zona Zoster
Trombocitopenia
Molluscum contagiosum
Herpes simplex recurent
Condiloma acuminanta
Ulcere atrofice

HIV și sistemul nervos central

Deoarece HIV este un agent înalt neurotrop și penetrează bariera hemato-encefalică, complicațiile neurologice au loc în 10-30% din simptomele inițiale și ajung la 60-70% în decursul evoluției SIDA (Hollowei et al., 1995, Grahan, Vipple, 2001). Mai mult, primele simptome ale infecției se manifestă la 10-20% (McGuire, 2003) ca ulterior 60 de pacienți cu maladii avansate să aibă tulburări neurologice .

Manifestările neurologice mai frecvent se dezvoltă, când numărul de CD4 cade < 200 celule/mm³ (Broder et al., 2001).

Incidența tulburărilor neurologice subclinice este și mai mare: necropsia la pacienții cu SIDA constată modificări patologice în sistemul nervos în 75-90% cazuri în SUA și Europa .

Manifestările neurologice ale infecției HIV. HIV este un virus neuroinvasiv, cu penetrare precoce în sistemul nervos, neurovirulent, provocând neuropatii, mielopatii, miopatii și demență, dar nu neapărat neurotrofic. Virusul este rar decelat atât în neuronii sistemului nervos central, cât și cel periferic. Pacienții imunodepresivi pot avea și infecții coexistente (Mangi, Miller, 2004).

Tabelul 45. Complicații neurologice frecvente ale infecției HIV1
(după Mangi și Miller, 2004, cu modificări)

Neuropatie periferică senzitivă distală
Demență-HIV (DH)
Miopatie vacuolică frecvent asociată cu DH
Polimiozită HIV
Infecții oportuniste
Toxoplasmoză
Meningita criptococică
Tuberculoză - meningită, abces, tuberculom
Citomegalovirus: encefalită, retinită, poliradiculopatie lombară, neuropatie periferică, vasculitică
Leucoencefalopatie multifocală progresivă
Encefalite virale (herpes simplex, varicela zoster)
Neurosifilis
Bolile neoplazice
Limfom primar l SNC
Limfom sistemic metastatic
Complicațiile tratamentului
Neuropatii periferice cauzate de ddl, ddC și d4T; izoniazid
Miopia (zidovudin)

Cefaleea în infecția HIV

În pofida faptului că cefaleea este un simptom frecvent al infecției HIV, încercările de a găsi un pattern specific prezintă rezultate controversate. Astfel, clasificarea IHS descrie cefalee cu localizare și intensitate variabilă, bilaterală și surdă, reamintind cefaleea de tip tensional (Brew, Miller, 1993). Astfel de tip de cefalee, conform unui studiu recent (Marchioni et al., 2006) pare a fi caracteristic cefaleelor provocate direct de HIV.

Unele studii analizate de Graham au încercat să găsească o legătură dintre specificul cefaleei și modificările neuropatologice la pacienții cu HIV. S-a constatat că valoarea predictivă a cefaleei se modifică în decursul evoluției maladiei, ceea ce face dificilă evocarea unui specific al durerii cefalice.

Cefaleea face parte din tabloul clinic al infecției acute HIV, care durează de la câteva zile până la 3 săptămâni, asociată cu febră, anghină, mialgii, artralгии, rush și limfadenită. În 60-100% această cefalee se asociază cu fotofobie. Cefaleea – simptom major al meningitei limfocitare HIV, care poate surveni atât în momentul seroconversiei, cât și mai târziu. Pacienții au cefalee, febră, greață și redoarea cefei, iar formele recurente și formele cronice au fost la fel descrise.

Cefaleea este simptomul predominant al infecției HIV. De obicei, ea este surdă și bilaterală, similară în mare măsură ce cefaleea de tip tensional (Brew, Miller, 1993). Confirmarea infecției HIV este esențială pentru a discrimina cefaleea de alte stări patologice asociate cu infecția HIV. Este crucial de efectuat investigații neuroimagistice și ale LCR pentru diagnosticul diferențial al cefaleei cu simptomele infecțiilor sistemice HIV asociate. Cefaleea în SIDA poate fi cauzată și de infecții secundare ale SNC, la fel și de tumoră. Infecții frecvente în HIV sau SIDA sunt: toxoplasmoza, tuberculoza și citomegalovirus (Kennedy, 2004). Limfomul primar și limfomul sistemic metastatic sunt cel mai frecvent întâlnite la pacienții cu HIV (Manji, Miller, 2004).

Cercetarea pacienților cu HIV și acuze de cefalee a constatat în 82% cauze concrete, mai frecvente în cazul meningitei criptococice (39%) și toxoplasmozei cerebrale (16%). Se consideră că o asociere de HIV cu cefaleea necesită prezența unui indice înalt de suspiciune referitor la patologia oportunistă. Graham și Vipple, 2001 evocă ideea, că cefaleea severă la pacienții cu HIV este condiționată, de regulă, de o cauză identificabilă, așa ca patologia cu efect de masă sau meningită (mai frecvent aseptică sau criptococică) în 80% cazuri.

Este important de menționat, că infecția HIV poate fi un trigger al creșterii intensității și frecvenței cefaleelor primare, de care sufereau anterior pacienții. Dar în stadiile avansate ale SIDA frecvența și intensitatea migrenei scade (Evers et al., 2000).

Manifestările neurologice condiționate de HIV

1. Neuropatia periferică senzitivă (algică) distală se întâlnește până la inițierea tratamentului HAART, variind de la 35-55% cazuri (Mac Guire, 2003). Sindromul algic instalat la acești pacienți cu neuropatie distală poate fi foarte pronunțat, iar prevalența durerii, care în stadiile avansate ale SIDA este comparabilă cu cea a pacienților canceroși, are o geneză

mixtă: neuropatică și visceral-somatică. Sindromul algic în aceste situații este insuficient studiat. Tratatamentul cu antidepresive triciclice și cu anticonvulsivante este una dintre indicațiile de bază în terapia algiiilor menționate.

2. Demența HIV. Până la debutul tratamentului HAART, demența se dezvoltă la 20% dintre pacienții cu SIDA. Printre factorii de risc cei mai importanți este reducerea cantității CD4, încărcătura înaltă a viremiei plasmaticice, vârsta avansată, sexul feminin, anemia. Tratatamentul HAART reduce HIV-demența cu 50%, cu toate că prevalența ei va continua ulterior să crească odată cu durata supraviețuirii pacienților. În stadiile precoce, simptomele cognitive sunt minore, sugerând eronat o depresie: reducerea concentrației, lentoare psihică și apatie. Ulterior se mai adaugă tulburări de memorie și de personalitate, tulburări motorii și sfincteriene (asocierea unei mielopatii vacuolice, se constată tulburări ale mișcărilor sacadate oculare, hiperreflexia, semne frontale și cerebeloase. Investigațiile IRM demonstrează o atrofie cerebrală și modificări ale substanței albe. LCR, de obicei, nu este modificat, dar este necesar de investigat pentru a exclude neurosifilisul, citomegalovirusul și leucoencefalopatia multifocală progresivă. Examenul neuropsihologic constată tulburări cognitive polimorfe.

Criteriile de diagnostic al cefaleei atribuită HIV/SIDA:

- A. Cefalee cu debut, localizare și intensitate¹ variabilă care corespunde criteriilor C și D
- B. Confirmarea infecției HIV și/sau a diagnosticului de SIDA și prezența fiziopatologiei asemănătoare cu HIV/ SIDA capabile să determine cefalee, prin neuroimagistică, examinarea LCR, EEG, și / sau investigații de laborator
- C. Cefaleea se dezvoltă în relație temporală strânsă cu HIV/SIDA
- D. Cefaleea se remite în 3 luni după dispariția infecției

¹ Cefaleea ca simptom al infecției HIV este surdă și bilaterală. De altfel, debutul, localizarea și intensitatea cefaleei variază după stările asociate cu HIV/SIDA (meningita, encefalita sau o infecție sistemică).

Cefaleea surdă și bilaterală poate fi o parte a simptomatologiei infecției cu HIV. Cefaleea, de asemenea, poate fi atribuită meningitei aseptice în timpul infecției cu HIV (dar nu exclusiv în stadiile SIDA) sau meningitei secundare ori encefalitei asociate cu infecții oportuniste sau

neoplasme (care apar mai mult în stadiile SIDA). Cele mai frecvente infecții intracraniene în HIV/SIDA sunt toxoplasmoza și meningita criptococică.

Cefaleea care apare la pacienții cu HIV / SIDA, dar este atribuită unei infecții specifice suplimentare este codificată conform acestei infecții.

Infecțiile oportuniste

Leziunile cu efect de masă sunt un indice al patologiilor, care apar în situațiile de imunosupresie, când limfocitele CD4 scad sub 200/mmi. Cele mai frecvente cauze ale leziunilor sunt: toxoplasmoza, limfomul primar al SNC, granulomul tuberculos sau abcesul tuberculos. În ciuda faptului că biopsia în aceste cazuri rămâne standardul de aur experiența clinică dezvoltă protocoale de diagnostic, în care investigațiile radiologice și neuroimagistice pot ajuta esențial în diferențierea diferitor etiologii.

Toxoplasmoza

Toxoplasmoza este una din cele mai frecvente cauze ale leziunilor SNC cu efect de masă, condiționate în marea majoritate a cazurilor de activarea endogenă de către HIV a *toxoplasmei gondi* - parazit intracelular, purtătorul căruia este o mare parte a populației. Cercetările anterioare indicau o frecvență de 3-40% în funcție de localitate. Toxoplasmoza cauzează mai frecvent multiple focare cerebrale, cu semne atât generale, cât și focale, dar pot fi forme cu leziuni unice (e necesar de diferențiat cu un limfom). Cele 3 simptome tipice de debut mai frecvent întâlnite sunt: cefaleele (55%), stările confuzionale (52%) și febra (47%). În formele encefalitice difuze manifestările neurologice se pot traduce printr-o confuzie febrilă, subacută, fără deficit neurologic, în alte cazuri leziunile de focar pot atinge 70% dintre pacienți (Porter, sande, 1992).

Cefalcea, adesea simptomul predominant, asociat cu febră, ce se instalează concomitent cu alte semne neurologice, trebuie să sugereze o suspiciune de toxoplasmoză la un pacient HIV-pozitiv.

CT cu contrast sau IRM scot în evidență leziuni de focar de inele, cu predilecție pentru cortex și structurile substanței cenușii, ca ganglionii bazali. Cerebelul și trunchiul cerebral sunt implicate destul de rar. O leziune unică este mai degrabă revelatorie pentru un limfom primar de SNC.

Abcesele tuberculoase sunt, în mare măsură, identice cu toxoplasmoza, în timp ce tuberculomul este de dimensiuni mai mici, fără efect de masă (Mangi, Miller, 2004).

Rezultatele investigațiilor serologice la anticorpii IgG pentru *Toxoplasma gondii* sunt pozitive în 85%, puncția lombară este, de obicei, contraindicată din cauza leziunilor cu efect de masă, dar în lipsa contraindicațiilor analiza LCR este utilă pentru diagnosticul limfomului primar cerebral.

Terapia de primă intenție în faza acută constă dintr-o combinație dintre Pirimetamină (100 mg/zi) 3 zile, apoi câte 75 mg/zi; Sulfadiazină (6-8 g/zi) asociate cu acid folic (15 mg/zi). O terapie de alternativă o constituie clindamicina – 600-900 mg/zi, care o înlocuiește pe sulfadiazină, în caz de intoleranță a acesteia.

Tratamentul de menținere constă în Pirimetamină 25-50 mg/zi, plus Sulfadiazină 2-4 g/zi, plus acid folic 10 mg/zi. Clindamicina 600 mg/zi poate fi utilizată în locul sulfadiazinei.

CEFALEEA POSTINFECȚIOASĂ CRONICĂ

Cefaleea cronică postmeningită bacteriană

Criterii de diagnostic:

- A. Cefalee cu cel puțin una din următoarele caracteristici și care corespunde criteriilor C și D :
 1. durere continuă difuză
 2. asociată cu amețeli
 3. asociată cu dificultăți în concentrare și / sau diminuarea memoriei
 - B. Evidența infecției bacteriene intracraniene precedente din examinarea LCR sau neuroimagică
 - C. Cefaleea este o continuare directă a *9.1.1 Cefaleea atribuită meningitei bacteriene*
 - D. Cefaleea persistă mai mult de 3 luni după rezolvarea infecției
- S-a raportat că 32% din supraviețuitorii unei meningite bacteriene suferă de cefalee persistentă.

Deocamdată nu există date precum că cefaleea persistentă urmează și după alte infecții nebacteriene, sunt necesare studii ulterioare.

Capitolul XII. CEFALEEA ATRIBUITĂ HIPERTENSIUNII ARTERIALE, HIPOXIEI, HIPERCAPNIEI ȘI ALTOR TULBURĂRI HOMEOSTATICE

Cefaleea atribuită tulburărilor homeostatice

Cefaleea atribuită hipoxiei și /sau hipercapnicii

Cefaleea de altitudine

Cefaleea de scufundare

Cefaleea de apnee de somn (sleep apnea)

Cefaleea de dializă

Cefaleea atribuită hipertensiunii arteriale

Cefaleea atribuită feocromocitomului

Cefaleea atribuită crizelor hipertensive fără encefalopatie hipertensivă

Cefaleea atribuită encefalopatiei hipertensive

Cefaleea atribuită preeclampsiei

Cefaleea atribuită eclampsiei

Cefaleea atribuită răspunsului presor acut la un agent exogen

Cefaleea atribuită hipotiroidismului

Cefaleea atribuită foamei

Cefalalgia cardiacă

Cefaleea atribuită altor tulburări homeostatice

Introducere

O cefalee de tip nou, care apare pentru prima dată în relație temporală strânsă cu o tulburare homeostică, este considerată, conform noii clasificări (CITC-2), ca cefalee secundară atribuită maladiei respective. Aceasta este valabilă și pentru cefaleea cu caracteristici de migrenă, cefalee tensională sau cluster. Dar o cefalee primară preexistentă se poate agrava în relație temporală strânsă cu tulburarea homeostazei și atunci apare o problemă, uneori dificilă pentru a aprecia rolul acestor două posibilități în cefaleea prezentă.

Diagnosticul de cefalee atribuită tulburărilor homeostazei este de obicei definitiv dacă cefaleea dispare sau se ameliorează după tratamentul eficient sau după remisiunea spontană a tulburării cauzale. Dacă maladia nu poate fi tratată eficient sau nu se remite spontan, ori în cazul când nu a fost suficient timp pentru ca aceasta să se întâmple, poate fi utilizat diagnosticul de cefalee probabilă atribuită tulburărilor homeostatice.

Cefaleele descrise în acest capitol au fost anterior referite la capitolul cefaleelor asociate cu maladiile metabolice sau sistemice. Totuși, s-a considerat că cefaleea atribuită tulburărilor homeostatice reflectă mai exact natura adevărată a acestor cefalei. Cefaleea cauzată de tulburări semnificative ale presiunii arteriale și de ischemia miocardului a fost inclusă în acest capitol. Totodată, tulburările homeostatice, destul de diverse, care afectează o varietate de organe și sisteme, inclusiv gazele sangvine, tulburările de volum, ca în dializă, și dereglările funcției endocrine, sunt de asemenea discutate aici. Este inclusă și cefaleea datorată foamei (CITC-2).

Cercetările recente au exclus hipoglicemia din capitolul noii clasificări, iar cefaleele legate cu HTA, care erau atribuite capitolului cefaleelor vasculare, actualmente sunt incluse în capitolul de față, atribuit tulburărilor homeostatice

Expunerea entităților clinice ce urmează va fi într-o altă consecutivitate decât cea a ordinii academice a clasificării IHS. Motivul este simplu și ține atât de frecvența maladiilor întâlnite în practica medicală, cât și de orientarea mai concretă spre medicul specialist pe care această problemă îl vizează: cardiolog, obstetrician, endocrinolog etc.

Cefaleea atribuită hipertensiunii arteriale și cefaleea cardiacă

Cefaleea atribuită hipertensiunii arteriale

Cefaleea atribuită feocromocitomului

Cefaleea atribuită crizelor hipertensive fără encefalopatie hipertensivă

Cefaleea atribuită encefalopatiei hipertensive

Cefaleea atribuită răspunsului presor acut la un agent exogen

Cefalgia cardiacă

Cefaleele în patologia sarcinii

Cefaleea atribuită preeclampsiei

Cefaleea atribuită eclampsiei

Cefaleea atribuită hipoxiei și /sau hipercapniei

Cefaleea de altitudine

Cefaleea de scufundare

Cefaleea de apnee de somn (sleep apnea)

Cefaleea de dializă

Cefaleea atribuită hipotiroidismului

Cefaleea atribuită foamei

Cefaleea atribuită altor tulburări homeostatice

CEFALEEA ATRIBUITĂ HIPERTENSIUNII ARTERIALE

Hipertensiunea arterială (HTA) este tradițional considerată de pacienți și de medici o cauză a cefaleei. Însă faptul prevalenței înalte (10–20%) a HTA în populație, pe de o parte, și a cefaleelor primare, pe de altă parte, care duc întâmplător la faptul, că în 4% ambele maladii se întâlnesc la același pacient (A. Ducros, 2005).

Hipertensiunea arterială este definită ca o mărire persistentă a tensiunii arteriale (TA). Hipertensiunea arterială *ușoară* (140-159 /90-99 mmHg) sau *moderată* (160-179 /100-109 mmHg) nu pare să determine apariția cefaleei. Păreră că HTA moderată provoacă cefalee, rămâne controversată, deoarece numeroase studii, inclusiv monitorizarea ambulatorie în 24 de ore a presiunii arteriale la pacienții cu HTA ușoară și moderată nu a demonstrat o relație convingătoare între fluctuațiile presiunii arteriale și prezența sau absența cefaleei. Totodată creșterea bruscă, severă, paroxistică a TA se asociază cu cefalee (Dodick, Daves, 2006).

Situația este cu totul altă în cazul HTA *acută și severă* cu sau fără encefalopatie hipertensivă asociată, prezentând situația de cefalee secundară propriu-zisă. Din punct de vedere fiziopatologic cefaleea acută și severă asociată cu encefalopatie (tensiunea sistolică >160-180 mm Hg și cea diastolică >120 mm Hg) condiționează pierderea controlului de autoreglare vasculară ce conduce la o dilatare a vaselor cerebrale, apariția edemului cerebral și HIC.

În aspect clinic, examenul unui pacient hipertensiv cu cefalee mai presupune unele momente ajustate la situația concretă:

- măsurarea TA, de altfel obligatorie și în cazul oricărui pacient cu cefalee;
- de a lua în considerare faptul că unele medicamente antihipertensive, mai ales blocatorii canalelor de calciu, pot, eventual, induce cefalee
- de a evidenția prezența eventuală a unei cefalei primare coexistente (exp. cefaleea de tip tensional, care este o de fapt o hipertensiune a mușchilor pericranieni sau o tensiune psihică, condiționată adesea de factorii psihici) și nu are legătură cu HTA a pacientului. Aceeași situație, destul de frecventă, este și în cazul migrenei, care adesea este atribuită cronat HTA, cu toate că situația este mai degrabă inversă, când o criză de migrenă implică, de regulă, o creștere a valorilor tensionale.

Cefaleea atribuită feocromocitomului

Feocromocitomul este o tumoare benignă, cel mai frecvent localizată în suprarenale, iar în 9-27% - extrasuprarenal, care sintetizează catecolamine, fiind prezent la 0,1% din populația hipertensivă. Este curabil în caz de diagnostic însă dacă nu este corect diagnosticat și tratat poate fi fatal (Lendsberg, Young, 1998). Fiind o maladie rară, feocromocitomul va fi suspectat la pacienții cu HTA, tulburări autonome, atacuri de panică.

Criterile de diagnostic :

- A. Atacuri intermitente discrete de cefalee, însoțite de cel puțin una din următoarele și care corespunde criteriilor C și D :
 - 1. transpirații
 - 2. palpitații
 - 3. anxietate
 - 4. paloare
- B. Demonstrarea feocromocitomului prin investigații biochimice, imagistică și/sau chirurgie
- C. Cefaleea se dezvoltă concomitent cu creșterea bruscă a presiunii arteriale
- D. Cefaleea se remite sau se ameliorează semnificativ în 1 oră după normalizarea presiunii arteriale

Cefaleea paroxistică apare la 51-80% din pacienții cu feocromocitom. Este adesea severă, frontală sau occipitală și în general descrisă ca pulsatilă sau constantă în calitate. O trăsătură importantă este durata scurtă: <15 min la 50% și < 1 oră la 70% din pacienți.

Triada clasică a manifestărilor clinice (palpitații, cefalee și transpirații) se întâlnește doar la un sfert din pacienți (A.Ducros, 2005), mai des fiind asociate și de alte simptome de stimulare adrenergică, așa ca paloarea sau hiperemia facială, anxietatea, senzația de moarte iminentă, tremorul, tulburările vizuale, durerile abdominale și toracale, greața, voma și eventual parestezii (Dodick, Daves, 2006). De menționat că o treime de pacienți cu feocromocitom au TA normală între paroxismele de hipertensiune.

Diagnosticul este stabilit prin demonstrarea excreției crescute de catecolamine sau de metabolizii catecolaminelor și de obicei poate fi efectuat prin analiza unei mostre de urină de 24 de ore, când pacientul este hipertensiv sau simptomatic.

Un rol important în diagnostic le revine și altor metode de diagnostic: CT, IRM și scintigrafia.

Diagnosticul diferențial se va efectua cu:

- atacurile de panică asociate cu valorile majore ale TA
- tumora de fosă posterioară
- hemoragia subarahnoidiană
- epilepsia diencefalică

Tratamentul este, de regulă, chirurgical prin ablația tumorii – intervenție care tratează HTA în 66% și o ameliorează în 26% din cazuri (A. Ducros, 2005).

Cefaleea atribuită crizei hipertensive fără encefalopatie hipertensivă

Hipertensiunea paroxistică poate apărea în asociere cu insuficiența reflexelor baroreceptorii (după endarterectomie carotidiană ori după iradierea gâtului) sau la pacienți cu tumori din celule enterocromafine.

Hipertensiunea arterială paroxistică poate surveni în cazul unei insuficiențe a reflexelor baroreceptorii. Baroreceptorii din sinusurile carotidiene constituie un releu informațional referitor la distensia vaselor mediată prin intermediul nervilor glosofaringieni spre nucleii tractului solitar, care la rândul lor activează influențele parasimpatice cardiace și inhibă influxul simpatic vasomotor. Alți mecanoreceptori ai arcului aortic și al vaselor mari ale toracelui transmit informația similară prin nervii vagus spre nucleii tractului solitar, generând reacții depresorii similare. Leziunile bilaterale care implică sinusurile carotidiene sunt frecvent solicitate să producă o insuficiență baroreflexorie, în pofida faptului că leziunea centrală în regiunea tractului solitar poate produce același efect (Dodick, Daves, 2006).

Insuficiența reflectorie baroreceptorie a fost descrisă la pacienții cu leziuni bilaterale ale nucleilor tractului solitar sau cu sindromul familial paragangliom și după rezecții chirurgicale ale nervilor glosofaringieni (Dodick D, 2000). Versiunea idiopatică a acestui sindrom (sindromul PAGE) a fost la fel descrisă (Robertson et al., 1993); adesea el se întâlnește la pacienții după radioterapie în regiunea gâtului și a capului tratați de cancer sau după endarterectomia carotidiană.

Spectrul simptomelor clinice asociate episoadelor hipertensive include: cefalee, palpitații, senzații de căldură, diaforezis, hiperemie cutanată și labilitate emoțională ((Robertson et al., 1993).

Manifestările clinice ale acestui sindrom sunt foarte similare cu cele ale feocromocitomului.

Criteriile de diagnostic:

- A. Cefalee cu cel puțin una din caracteristicile următoare și care corespunde criteriilor C și D:
 - 1. bilaterală
 - 2. calitate pulsatilă
 - 3. precipitată de activitatea fizică
- B. Criza hipertensivă este definită ca o creștere paroxistică în presiunea arterială sistolică (până la >160 mm Hg) și / sau diastolică (până la >120 mm Hg), dar fără trăsături clinice pentru encefalopatia hipertensivă
- C. Cefaleea se dezvoltă în timpul crizei hipertensive
- D. Cefaleea se remite în 1 oră după normalizarea presiunii arteriale
- E. Investigațiile adecvate au exclus toxinele vasopresoare sau medicamentele ca factori cauzali

Pacienții cu insuficiență baroreceptorie au un răspuns dramatic la clonidină, un simpatoinhibitor central. Clonidina reduce TA la pacienții cu insuficiență baroreflexorie și disreflexia autonomă, alt sindrom hipertensiv mediat central, dar nu este eficient în cadrul feocromocitomului.

Cefaleea atribuită encefalopatiei hipertensive

Encefalopatia hipertensivă (EPH) este un sindrom cerebral acut cauzat de o creștere bruscă și severă a tensiunii arteriale. EPH prezintă simptome neurologice tranzitorii asociate cu o stare de HTA malignă în situație de urgență. Simptomele de obicei sunt reversibile la inițierea promptă a terapiei. Examenul unui pacient cu EPH necesită excluderea unei maladii sistemice și diverse evenimente cerebro-vasculare, care se pot prezenta în constelații de fenomene clinice similare.

De obicei, este vorba despre o urgență medicală întâlnită la 1% dintre hipertensivii din SUA. Deși encefalopatia hipertensivă la pacienții cu hipertensiune arterială cronică este, de obicei, însoțită de presiunea diastolică > 120 mm Hg și de gradul 3 sau 4 de retinopatie hipertensivă (clasificarea Keith-Wagner), indivizii normotensivi anterior pot dezvolta semne de encefalopatie la presiunea arterială de 160 /100 mmHg. Retinopatia hipertensivă poate să nu fie prezentă la momentul exami-

nării clinice. Orice cauză de hipertensiune, inclusiv feocromocitomul și ingestia de toxine vasopresorii, poate conduce la encefalopatie hipertensivă.

Manifestările clinice. EPH, pe lângă faptul că prezintă o entitate clinică destul de bine conturată, mai are și un important aspect clinico-neuroradiologic, ce ține de așa-numitul sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă (posterior leuko-[reversible] encephalopathy syndrome - PLES) (Healton et al., 1982; Hinchey et al., 1996). Simptomele neurologice ale EPH-PLES sunt multiple. În aspect neurologic se pot manifesta prin HIC (cefalee cu intensitate crescândă, greață, vome, edem papilar), tulburări vizuale (încețoșarea vederii, reducerea acuității vizuale, cecitate corticală, agnozia culorilor), pot fi tulburări de conștiință și a funcțiilor cognitive, agitație, dezorientare temporo-spațială, somnolență asociate cu accese de epilepsie parțială sau generalizată.

Criteriile de diagnostic al cefaleei atribuite EPH:

- A. Cefalee cu cel puțin una din următoarele caracteristici și care corespunde criteriilor C și D :
1. durere difuză
 2. calitate pulsatilă
 3. agravată de activitatea fizică
- B. Creșterea persistentă a presiunii arteriale până la $>160/100$ mm Hg cu cel puțin una din următoarele:
1. confuzie
 2. reducerea nivelului de conștiință
 3. dereglări vizuale (altele decât cele tipice pentru aura migrenoa-să), inclusiv orbirea
 4. convulsii
- C. Cefaleea se dezvoltă în relație temporală strânsă cu creșterea presiunii arteriale
- D. Cefaleea se remite în 3 luni după tratamentul efectiv și controlul hipertensiunii
- E. Alte cauze pentru simptomele neurologice au fost excluse

Cel mai frecvent PLES este o complicație a HTA cronice, dar mai rar se poate întâlni și la persoane care au fost normotensive sau la femeile cu o eclampsie, sau în cazul unei patologii renale asociate cu HTA.

Acest sindrom poate fi constatat și la pacienții tratați cu droguri imu-

nosupresive, așa ca imunoglobulina administrată i.v., ciclosporina A, tacrolimus și interferon α (Healton et al., 1982).

Modificările la nivel neuroimagicistic și morfologic constată un edem al substanței albe în zonele posterioare parieto-occipitale cu extindere spre gâgionii bazali, trunchiul cerebral și cerebel.

Un tratament prompt antihipertensiv sau stoparea drogurilor imunosupresive adesea poate conduce la o restabilire completă clinică și radiologică. Uneori manifestările clinice, imaginile CT și IRM nu pot fi diferențiate de un sindrom de ictus bilateral în bazinul arterelor cerebrale posterioare, de aceea diagnosticarea precoce a PLES este importantă.

Aici e necesar de a menționa un lucru important din punct de vedere clinic: asocierea concomitentă a fenomenelor de EPH cu manifestările neurologice caracteristice poate releva de fapt și o situație inversă decât cea adesea presupusă. Astfel, mulți pacienți cu ictus cerebral mai ales în faza lui inițială prezintă o HTA, care, de fapt, este secundară, o consecință a ictusului și nu cauza lui.

Fiziopatologia EPH nu este pe deplin elucidată. Se consideră că ea apare atunci când vasoconstricția cerebrovasculară compensatorie nu mai poate preveni hiperperfuzia cerebrală pe măsură ce presiunea arterială crește. Odată cu suprasolicitarea autoreglării fluxului cerebral crește permeabilitatea endotelială și apare edemul cerebral. La IRM acesta este cel mai evident în substanța albă parieto-occipitală.

Tratamentul pacienților cu EPH este necesar de efectuat în cadrul serviciului de terapie intensivă. Un moment important constituie reducerea HTA, care nu trebuie micșorată prea rapid. Sunt utilizate diferite antihipertensive în conformitate cu standardele existente. Astfel, poate fi administrat i.v. în perfuzie Nitroprussid de sodiu (Nitropress) (0,25-10 mg/kg/min.) până la reducerea TA cu 30-40%, Labetalol (normodin) în bolus 10-20 mg la fiecare 10-20 min., fără a depăși doza de 150-300 mg.

Un tratament hipotensiv peroral va fi inițiat din momentul când acesta este posibil. Alte aspecte ale tratamentului țin de combaterea edemului (cortizol sau manitol), de administrarea remediilor antiepileptice, (de preferință pe cale i.v.), de corectarea echilibrului electrolitic etc.

Cefaleea atribuită răspunsului presor acut la un agent exogen

Criteriile de diagnostic:

A. Cefalee, fără caracteristici tipice cunoscute, care corespunde criteriilor C și D

- B. A fost administrat sau ingerat un agent sau o toxină și a apărut creșterea bruscă a presiunii arteriale
- C. Cefaleea se dezvoltă în relație temporală strânsă cu creșterea acută a presiunii arteriale
- D. Cefaleea se remite în 24 de ore după normalizarea presiunii arteriale
- E. Nu este alt mecanism aparent pentru cefalee

Cu excepția cocainei, agenții, care pot produce creșterea acută a presiunii arteriale, includ simpatomimetice, amfetamine și inhibitorii monoaminoxidazei când interacționează cu alimente ce conțin tiramină.

Nu există date suficiente pentru a stabili criteriile valorilor presiunii arteriale necesare pentru a produce cefaleea, care poate varia de la o persoană la alta. Criteriul D este arbitrar, dar este inclus pentru a crește specificitatea criteriilor de diagnostic.

CEFALALGIA CARDIACĂ

Cefalalgia nedagnosticată ca fiind o manifestare a unei ischemii cardiace, este una dintre cele mai grave erori în practica medicului de familie, medicului neurolog, dar în special a medicului cardiolog. Necunoașterea *cefalalgiei cardiace* poate avea consecințe grave.

Criteriile de diagnostic:

- A. Cefaleea poate fi severă, agravată de exerciții, însoțită de greață și corespunde criteriilor C și D
- B. Este prezentă ischemia miocardică acută
- C. Cefaleea se dezvoltă concomitent cu ischemia miocardică acută
- D. Cefaleea se remite și nu apare după tratamentul medical eficient pentru ischemia miocardului sau după revascularizarea coronariană

Diagnosticul trebuie să includă documentarea exactă a cefaleei și a ischemiei cardiace simultane în timpul testării nucleare cardiace. Diagnosticul necesită o argumentare și documentare detaliată a simultaneității cefaleei și ischemiei cardiace în timpul probei cu efort (treadmill) sau testului de stres cardiac nuclear. Din punct de vedere clinic, eșecul în stabilirea corectă a diagnosticului de cefalee cardiacă poate avea consecințe grave și în sensul că confundarea cefaleei cu migrena și administrarea medicamentelor vasoconstrictoare (triptani și ergot), indicate în tratamentul migrenei, sunt absolut contraindicate pacienților cu

ischemie cardiacă. Ambele tulburări, atât cefaleea cardiacă, cât și migrena, pe lângă cefaleea severă sunt asociate cu greață, iar efortul fizic amplifică durerea cefalică în ambele situații. Cefaleea de tip migrenos mai poate fi declanșată și de tratamentul cu nitroglicerina al anginei pectorale.

Tulburările cefalalgice care au loc în timpul infarctului miocardic (cefalgia cardiacă) au fost detaliat studiate (Vernay et al., 1989; Blacky et al., 1987; Brown, Oppenheimer, 1993; Fleetcroft, Maddocks, 1985).

Cefaleea cardiacă poate fi diferențiată de alte forme de cefalee exercițională prin aspectul temporal al durerii. Diagnosticul trebuie suspectat la pacienții cu un debut de cefalee după 50 de ani și cu factori de risc cardiac. Este necesar de a efectua o evaluare cardiologică la acești pacienți înainte de stabilirea diagnosticului de cefalee exercițională primară, cefalee sexuală primară sau migrenă.

Mecanismul cefaleei cardiace nu este pe deplin elucidat, dar probabilitatea implicării convergenței influxului vagal sau simpatic la nivelul nucleilor trigeminali caudali este presupusă. Cu toate acestea, alte posibilități, precum creșterea tensiunii intracraniene în urma insuficienței cardiace, cu tulburări ale reînțoarcerii venoase, condiționată de creșterea presiunii în camerele drepte ale cordului, ca rezultat al unui eventual mediator neidentificat ce acționează asupra structurilor dolore senzitive intracranine. Serotonina, bradichinina, histamina și substanța P au fost propuse ca mediatori ai durerii ischemice și ar putea la fel să aibă efecte intracranine la distanță (Lipton et al., 1997).

CEFALEELE SURVENITE ÎN PATOLOGIA SARCINII

Suferința sistemului nervos în sarcină și patologia gravidelor constituie un capitol important al medicinei și neurologiei moderne. Durerea de cap este frecvent asociată cu patologia gravidelor, fiind mai vast studiată în cazurile de oscilații tensionale importante. În noua clasificare a IHS anume acest aspect este prezent în cazurile de preeclampsie și eclampsie.

Cefaleea atribuită preeclampsiei și eclampsiei

Preeclampsia este o tulburare multisistemică, care are loc după 20 de săptămâni de sarcină. Triada clasică a preeclampsiei constă în hiper-

tensiune, edeme și proteinurie, iar definiția modernă a preeclampsiei se orientează spre creșterea presiunii arteriale condiționată de gestația asociată cu o proteinurie mai mare de 0,3 g/24 ore. Edemele nu intră în definiție, deoarece nu sunt specifice (Rachal, Nelson-Piercy, 2004)

Placenta este esențială pentru dezvoltarea preeclampsiei. Preeclampsia este o afecțiune multisistemică cu forme variate, asociate hipertensiunii și proteinuriei, edemelor tisulare. Mai pot surveni și trombocitopenii și anomalii în funcția hepatică. Preeclampsia implică un răspuns matern antiinflamator puternic, cu activitate sistemică imunologică largă.

Eclampsia este definită ca prezența unui acces convulsiv generalizat în asociere cu preeclampsia. Circa 6,5% dintre paciente au tulburări neurologice: afazie, pareze, pierderea vederii, ictus, psihoză sau comă (Rachal, Nelson-Piercy, 2004). Cefaleea asociată preeclampsiei sau eclampsiei este adesea bilaterală, pulsatilă și agravată la efort. Pot fi cefalei de tipul „loviturii de trăsnet”, vasospasm cerebral reversibil în asociere cu sindromul de leucoencefalopatie posterioară (Van den Veyver et al., 1994).

Preeclampsia se întâlnește la 5-6%, iar eclampsia – la 1-2% dintre gravide. Frecvența este mai mare la gravidele cu HTA, cu sarcini multiple, antecedente familiale de preeclampsie și hipertensiune cronică (Broughton Pipkin, 2001).

Raporturile de caz arată că eclampsia poate să apară atât în perioada puerperală, cât și în timpul sarcinii.

Cefaleea atribuită preeclampsiei

Criteriile de diagnostic:

- A. Cefalee cu cel puțin una din următoarele caracteristici și care corespunde criteriilor C și D
 - 1. bilaterală
 - 2. calitate pulsatilă
 - 3. agravată de activitatea fizică
- B. Sarcină sau perioada puerperală (până la 7 zile post-partum) și preeclampsia definită de ambele din următoarele:
 - 1. hipertensiune ($>140/90$ mmHg) documentată prin două măsurări ale presiunii arteriale la un interval de cel puțin 4 ore
 - 2. excreția proteinei urinare $> 0,3$ g pe 24 de ore
- C. Cefaleea se dezvoltă în timpul perioadelor de presiune arterială înaltă
- D. Cefaleea se remite în 7 zile după tratamentul efectiv al hipertensiunii

- E. Investigațiile adecvate au exclus toxinele vasopresorii, medicamentele sau feocromocitomul ca factori cauzali

Cefaleea atribuită eclampsiei

Criteriile de diagnostic:

- A. Cefalee cu cel puțin una din următoarele caracteristici și care corespunde criteriilor C și D :
1. bilaterală
 2. calitate pulsatilă
 3. agravată de activitatea fizică
- B. Sarcină sau perioada puerperală (până la 4 săptămâni post-partum) și preeclampsia definită de toate din următoarele:
1. hipertensiune ($>140/90$ mmHg) documentată prin două măsurări ale presiunii arteriale la un interval de cel puțin 4 ore
 2. excreția proteinei urinare $> 0,3$ g pe 24 de ore
 3. a fost o convulsie
- C. Cefaleea se dezvoltă în timpul perioadelor de presiune arterială înaltă
- D. Cefaleea se remite în 7 zile după tratamentul efectiv al hipertensiunii
- E. Investigațiile adecvate au exclus toxinele vasopresorii, medicamentele sau feocromocitomul ca factori cauzali
- F. Ictusul a fost exclus

Aspectele fiziopatologice. Preeclampsia și eclampsia includ o adaptare insuficientă utero-placentară, în special cu o posibilă prezență a anomaliilor de dezvoltare a arterelor placentare, asociată de o tromboză și ischemie, ce induc un agent circulant presupus, dar deocamdată necunoscut, care ar putea provoca o disfuncție endotelială placentară difuză, ce declanșează ulterior insuficiența modificărilor cardio-vasculare în sarcină, conducând la HTA, la reducerea volumului plasmei și la dereglări ale perfuziei în organele întregului organism. Are loc un vasospasm și creșterea activității trombocitelor și a sistemului de coagulare, ce condiționează formarea microtrombilor.

Tratamentul HTA severe include controlul TA, utilizând parenteral Hydralazine sau Labetalol. Alte medicamente, ca inhibitorii enzimelor de conversie și blocantele receptorilor angiotenzinici, sunt fetotoxice; ele vor fi evitate în trimestrul III al sarcinii. Profilaxia acceselor convulsive va fi efectuată cu magneziu sulfat.

Crizele convulsive survenite în eclampsie pot să se asocieze cu modificări la CT și IRM, caracteristice pentru encefalopatia hipertensivă. Tratamentul în regim de urgență va fi realizat cu anticonvulsivante și antihipertensivele menționate (în primul rând cu sulfat de magneziu)

CEFALEEA ATRIBUITĂ HIPOXIEI ȘI /SAU HIPERCAPNIEI

Cefaleea apare în 24 de ore după debutul acut al hipoxiei cu $PO_2 < 70$ mm Hg sau la pacienții cu hipoxie cronică cu PO_2 persistent la acest nivel sau mai jos.

Adesea este dificil de a separa efectele hipoxiei și hipercapniei.

Cefaleea de altitudine

Manifestările clinice. Cefaleea este o complicație frecventă a ascensiunii care apare în mai mult de 80% din cazuri. Cefaleea de altitudine probabil nu depinde de antecedentele anterioare de cefalee ale individului, deși pacienții cu migrenă pot descrie cefaleea mai severă ce se aseamănă cu atacurile tipice de migrenă.

Boala de ascensiune acută constă din cel puțin cefalee moderată cu una sau mai multe dintre următoarele simptome: greață, anorexie, oboseală, amețeală și tulburarea somnului.

Criteriile de diagnostic:

- A. Cefalee cu cel puțin două din următoarele caracteristici și care corespunde criteriilor C și D:
1. bilaterală
 2. frontală sau frontotemporală
 3. surdă sau calitate de presiune
 4. intensitate ușoară sau moderată
 5. agravată de efort, mișcare, încordare, tuse sau aplecare
- B. Crește la altitudine mai mare de 2 500 m
- C. Cefaleea se dezvoltă în 24 de ore după ascensiune
- D. Cefaleea se remite în 8 ore după coborâre

Cefaleea este cel mai frecvent simptom neurologic și complicație, care apare în 80% din cazuri la ascensiunea $> 2 500$ m (Hackett, Rennie, 1976). Un studiu prospectiv a constatat că frecvența cefaleelor este mai mare la femei (95%) și ele sunt mai severe în comparație cu acele 82% printre bărbați, care sunt de o intensitate mai mică (Silberstein et al., 2003).

Răul de munte acut. Ascensiunea rapidă a persoanelor la altitudine înaltă comportă un risc de dezvoltare a stării de „rău de munte” acute („acute mountain sickness”), ale cărui simptome de bază sunt: cefaleea moderată sau severă asociată cu greață, anorexie, oboseală, vertij, tulburări de somn. În cazuri extreme se constată o encefalopatie acută, ce se manifestă prin ataxie și scăderea nivelului de conștiință, condiționată de edemul cerebral de altitudine confirmat prin IRM (Hackett, Roach, 2001).

Tratament. *Acetazolamida* (125 mg două sau trei ori pe zi) poate reduce susceptibilitatea pentru boala de ascensiune. Strategiile de prevenire includ aclimatizarea timp de două zile – o perioadă necesară anterior trecerii la alt regim ce implică exerciții fizice la altitudini înalte, respectând restricția evitării alcoolului și consumul adecvat (abundent) de lichide. Majoritatea cefaleelor de altitudine răspund la analgezice simple precum paracetamolul (acetaminofenul) sau ibuprofenul. Trip-tanii pot fi eficienți la migrena declanșată de altitudine.

Cefaleea de scufundare

Cefaleea de scufundare, termen acceptat de noua clasificare IHS, are o geneză complexă și multiplă, ceea ce explică multitudinea de termeni utilizați anterior: migrena, cefalee de tip tensional, cefalee primară la efort, cefalee cervicogenă, nevralgie supraorbitală, cefalee la compresia externă și cefaleea de stimuli reci, cefalee facială condiționată de disfuncția temporomandibulată, toate aceste fiind precipitate de scufundare.

În același timp, unul din factorii procesului complex, care acționează asupra scufundărilor sau plonjorilor de mare adâncime (presiunea, compresia externă, hipotermia, efortul fizic, etc.), poate fi un trigger al unei cefalei preexistente latente enumerate mai sus la persoana concretă. De aceea cefaleea de scufundare necesită analiză fină a fiecărui caz concret pentru un diagnostic și tratament adecvat.

Criteriile de diagnostic:

- A. Cefalee, fără caracteristici tipice cunoscute, care corespunde criteriilor C și D
- B. Scufundarea la adâncimea mai mare de 10 m
- C. Cefaleea se dezvoltă în timpul scufundării și este însoțită de cel puțin unul din următoarele simptome de intoxicare cu CO₂ în absența bolii de decompresie:

1. senzație de cap ușor
2. confuzie mentală
3. dispnee
4. senzație de valuri de căldură în față
5. necoordonare motorie

D. Cefaleea se remite în 1 oră după tratamentul cu 100% O₂

Hipercapnia (PCO₂ >50 mm Hg) determină relaxarea mușchilor netezi vasculari cerebrali și induce vasodilatația și creșterea presiunii intracraniene. Există unele date, precum că hipercapnia în absența hipoxiei este asociată cu cefalee (66 – In Hdc, p. 1001). Cel mai bun exemplu clinic de cefalee atribuită hipercapniei se constată la persoanele care se scufundă. Bioxidul de carbon se poate acumula la o persoană care își reține respirația intenționat intermitent în încercarea greșită de a menține aerul, sau la persoana care face inspirații scurte pentru a minimaliza variațiile plutirii în spațiile înguste ale unei peșteri sau ale unui vas scufundat. Persoanele care se scufundă, de asemenea pot hipoventila neintenționat când o jachetă de compensare a plutirii sau un costum strâmt limitează expansiunea peretelui toracic ori când ventilația este neadecvată în raport cu efortul fizic depus. Exercițiul fizic încordat crește rata de producere a CO₂ mai mult de 10 ori, ceea ce rezultă în creșterea tranzitorie a PCO₂ până la mai mult de 60 mm Hg. Cefaleea de scufundare de obicei se intensifică în timpul fazei de decompresie sau după revenirea la suprafață.

O cefalee ușoară nespecifică este des întâlnită la scufundătorii cu boala de decompresie și poate fi asociată cu dureri musculoscheletale și, în cazurile mai serioase, cu simptome neurologice de focar și/sau respiratorii, pierderea conștienței și/ori deficit cognitiv.

Cefaleea la scufundători poate să apară și ca rezultat al intoxicației cu monoxid de carbon, care rareori contaminează dispozitivele de compresie a aerului dacă sistemul de aprovizionare cu aer este poziționat astfel, încât se acumulează gazele eliminate de la arderea combustibilului. Asemenea cefalee este codificată ca „Cefaleea indusă de monoxidul de carbon” (capitolul 8.1.3 al noii clasificări IHS).

După cum s-a menționat mai sus, migrena, cefaleea de tip tensional, cefaleea primară exercițională, cefaleea cervicogenă, nevralgia supra-orbitală, cefaleea la compresia externă și cefaleea la stimul rece pot apărea în timpul unei scufundări, dar în aceste cazuri ea trebuie să fie considerat factor precipitant și nu o cauză (CITC).

Tratament. Prevenția este cel mai bun tratament. Scufundarea trebuie să fie lentă, respirația profundă, cu evitarea respirației neritmice și a eforturilor fizice de durată la profunzime. Tratamentul hipercapniei constă în asigurarea respirației libere, absența rezistenței respiratorii, odihnă fizică și respirație profundă confortabilă. Medicamentele antiinflamatoare non-steroidiene și derivații de ergot nu sunt eficiente, iar sedativele, opioizii, butalbitalul sau fenotiazinele vor fi evitate, deoarece pot afecta nivelul de veghe și gândire, mai ales la profunzimea de 20-30 m (Dodick, Daves, 2006).

Cefaleea de apnee de somn (*sleep apnoea*)

Prevalența sindromului de apnee obstructivă în somn constituie 2-4%. S-a constatat că circa jumătate din pacienții cu cefalee nocturnă sau matinală precoce suferă de tulburări de somn, inclusiv *sleep apnoea* (Paiva et al., 1997).

Manifestările clinice. Deși cefaleea de dimineață este semnificativ mai frecvent întâlnită la pacienții cu apnee în somn decât la populația generală, cefaleea prezentă la trezire este un simptom nespecific care apare într-o varietate de cefalee primare și secundare, în alte tulburări de somn decât apneea de somn (ex. sindromul Pickwick, maladii pulmonare cronice obstructive) și în alte tulburări primare ale somnului, ca de exemplu mișcările periodice ale picioarelor în timpul somnului. Diagnosticul definitiv de *cefalee de apnee de somn* necesită polisomnografie nocturnă.

Criteriile de diagnostic:

- A. Cefalee recurentă cu cel puțin una din următoarele caracteristici și care corespunde criteriilor C și D :
 1. apare > 15 zile pe lună
 2. bilaterală, calitate de presiune și nu este însoțită de greață, fobofobie sau fonofobie
 3. fiecare cefalee se remite în 30 min
- B. Sleep apnoea este demonstrată prin polisomnografie nocturnă (indicele de tulburare respiratorie >5)
- C. Cefaleea este prezentă la trezire
- D. Cefaleea cedează în 72 de ore și nu reapare după tratamentul eficient al apneei de somn

Este neclar dacă mecanismul cefaleei la apnee de somn este în relație cu hipoxia, hipercapnia sau tulburarea somnului (CITC-2004).

Tratament. Sindromul de apnee-hipopnee obstructivă în somn este o maladie cronică, care necesită consultația medicului specialist în problema dată. Deoarece marea majoritate a pacienților sunt supraponderali și au factori de risc cardio-vascular, modificarea stilului de viață prin reducerea masei corporale, evitarea alcoolului și sedativelor, stoparea fumatului, toate acestea pot ameliora starea lor. Dar standardul contemporan constă în utilizarea aparatului de presiune continuă pozitivă. Ca tratament de alternativă pot fi utilizate dispozitive orale, care pot lărgi în mod mecanic sau stabiliza căile respiratorii superioare prin deplasarea anterioară a mandibulei și limbii. Operația de uvulo-palato-faringoplastie, care modifică căile respiratorii retro-palatine, poate fi uneori eficientă (Dodick, Daves, 2006).

Cefaleea de dializă

Criterii de diagnostic:

- A. Cel puțin 3 atacuri de cefalee acută care corespunde criteriilor C și D
- B. Pacientul este la hemodializă
- C. Cefaleea se dezvoltă în timpul a cel puțin jumătate din ședințele de hemodializă
- D. Cefaleea se remite în 72 de ore după fiecare ședință de hemodializă și/sau cedează după transplantul reușit

Cefaleea apare de obicei în asocieră cu hipotensiunea și sindromul de dezechilibru de dializă. Sindromul de dezechilibru poate începe cu cefalee, apoi progresează până la obnubilare și în final până la comă, cu sau fără convulsii. Sindromul este relativ rar și poate fi prevenit prin modificarea parametrilor de dializă.

Deoarece cafeina este rapid înlăturată de dializă, la pacienții care consumă cantități mari de cafeină trebuie să se țină cont de *cefaleea indusă de întreruperea consumului cofeinei* (codul 8.4.1)

Circa 70% din pacienții supuși dializei suferă de dureri de cap (Antonazzi et al., 2003; Bana et al., 1972). Cefaleea condiționată de HTA este a doua după frecvența sa formă de cefalee la acești pacienți. Cel mai frecvent este observată între a 3-a și a 4-a oră de dializă. Cefalee-

ea în timpul sesiunilor de hemodializă este similară migrenei fără aură sau cefaleei de tip tensional. Hemodializa poate fi trigger al cefaleelor primare preexistente, dar cefaleea poate apărea de novo în timpul procedurii. Hipoxemia, hiponatriemia, modificările nivelului de serotonină, alterările nivelului de uree, aldosteron și sindromul de dezechilibru sunt considerate mecanisme de producere a cefaleei (Dodick, Daves, 2006).

Cefaleea atribuită hipotiroidismului

S-a estimat că aproximativ 30% din pacienții cu hipotiroidism suferă de cefalee, al cărei mecanism nu este clar. Există o predominanță feminină și un istoric de migrenă din copilărie. Cefaleea atribuită hipotiroidismului nu este asociată cu greață sau vomă.

Manifestările clinice. Câteva studii prospective efectuate anterior au constatat prezența cefaleelor la pacienții cu hipotiroidism. Caracteristicile majore ale cefaleelor, care de altfel se întâlnesc mai frecvent la femei, sunt: localizarea bilaterală (80%), caracterul non-pulsatil (90%), prezența durerilor permanente fără atacuri cefalalgice (95%), intensitatea ușoară (95%), greața, voma, fotofobia, răspuns bun la terapia cu salicilați și durata mai mare de 72 ore (82%)(Moreau et al., 1988).

Criteriile de diagnostic:

- A. Cefalee cu cel puțin una din următoarele caracteristici și care corespunde criteriilor C și D
 - 1. bilaterală
 - 2. nepulsatilă
 - 3. continuă
- B. Hipotiroidismul este demonstrat prin investigații adecvate
- C. Cefaleea se dezvoltă în 2 luni după apariția altor simptome ale hipotiroidismului
- D. Cefaleea se remite în 2 luni după tratamentul efectiv al hipotiroidismului

Tratament. Cefaleea descrește în intensitate peste 15 zile de la tratamentul hormonal la o parte dintre pacienți, iar la o minoritate – cefaleea dispare peste 12 luni. Istoricul personal și familial de migrenă este prezent la circa 20% din pacienți (Moreau et al., 1988).

Cefaleea atribuită foamei

Criteriile de diagnostic:

- A. Cefalee cu cel puțin una din următoarele caracteristici și care corespunde criteriilor C și D
 1. localizare frontală
 2. durere difuză
 3. nepulsatilă
 4. ușoară sau moderată în intensitate
- B. Pacientul nu a mâncat > 16 ore
- C. Cefaleea se dezvoltă în timpul foamei
- D. Cefaleea se remite în 72 de ore după reluarea consumului de alimente

Cefaleea de foame este semnificativ mai frecvent întâlnită la indivizii cu istoric precedent de cefalee. La pacienții cu anamneză de migrenă, cefaleea poate fi asemănătoare cu *migrena fără aură*. Probabilitatea ca cefaleea să se dezvolte în timpul foamei crește odată cu durata foamei.

Cefaleea asociată cu foamea nu pare să fie în relație cu durata somnului, excluderea cofeinei sau cu hipoglicemia. Deși cefaleea poate apărea în condiții de disfuncție cerebrală indusă de hipoglicemie, nu este vreo evidență concludivă pentru o asociere cauzală. Studiile sistematice (Awada et al., 1993) au demonstrat că hipoglicemia, frecvent considerată factor esențial al cefaleei în timpul foamei, nu are de fapt o mare importanță; cefaleea este prezentă în timpul foamei și în lipsa ghipoglicemiei; hipoglicemia indusă de insulină nu precipită cefaleea la migrenosi și cefaleea nu este o acuză a pacienților care se prezintă de urgență cu hipoglicemie simptomatică. Mai sunt necesare studii verificate pentru a demonstra o relație cauzală, dacă aceasta totuși există (CITC-2004).

Cefaleea atribuită altor tulburări homeostatice

Criteriile de diagnostic:

- A. Cefalee care corespunde criteriilor C și D
- B. Evidența unei alte tulburări a homeostazei decât cele descrise mai sus
- C. Cefaleea se dezvoltă în 2 luni după debutul maladiei și există alte dovezi că maladia poate cauza cefalee
- D. Cefaleea se remite în 3 luni după ameliorarea tulburării homeostatice

Capitolul XIII. CEFALEEA ATRIBUITĂ PATOLOGIILOR OCHILOR

Cefaleea atribuită patologiilor ochilor

Cefaleea atribuită glaucomului acut

Cefaleea atribuită erorilor de refracție

Cefaleea atribuită heteroforiei sau heterotropiei (strabismul latent sau manifest)

Cefaleea atribuită patologiilor oculare inflamatoare

Introducere

Cefaleea este un motiv frecvent de adresare pentru o consultații oftalmologică. Adesea pacienții cu migrenă, având dureri fronto-orbitale, se adresează în primul rând la oftalmolog, fiind convinși că durerea este condiționată de o maladie oculară, mai ales atunci când sunt prezente fenomene ale aurei vizuale. Și alte fenomene oculare, așa ca hiperemia conjunctivei și lăcrămarea unilaterale (manifestări ale cefaleei cluster, hemicraniei paroxistice, sindromului SUNCT) asociate cu o cefalee ipsilaterală constituie la fel un motiv frecvent de adresare primară la oftalmolog. Evident că există un spectru larg de maladii neurologice cu dureri secundare în regiunea orbitală, periorbitală și retroorbitală, care țin de dureri condiționate de patologii organice cerebrale.

Însă acest capitol este consacrat cefalalgiilor condiționate de patologii ale ochilor, dureri care au constituit 3 subgrupuri bine individualizate al capitolului 11 al clasificării IHS (2004). Ele sunt cu mult mai rare și în prezent există criterii certe de diagnostic.

Relațiile dintre ochi și cefalee sunt complexe. Inervația senzitivă a ochiului și regiunii perioculare este asigurată de ramura I a n. trigemen. Ramurile recurente ale n. V inervează dura mater intracraniană, sinusurile venoase și vasele cerebrale. Aceasta explică de ce anumite patologii extraoftalmice asociate cu cefalee pot iradia în ochi și orbită, iar la rândul său, afecțiunile oculare primare se pot referi la diferite zone ale capului și feței.

Consultația oftalmologului în cazul unui pacient cu cefalee va lua în cont anumite aspecte, și în primul rând analiza detaliată a fenomenului algic, deoarece durerea „oftalmologică” analizată detaliat poate oferi un șir de indici orientativi importanți pentru diagnostic; orarul cefaleelor; factorii declanșatori (efort vizual) și de diminuare a durerii (închiderea ochilor, odihna);

localizarea durerii (retrooculară, zona nazală superioară etc.); asocierea cu alte semne oculare (lăcrămare, prurit, încreșoșarea vederii, diplopie).

CEFALEEA ATRIBUITĂ GLAUCOMULUI ACUT

Glaucomul este un spectru de maladii oftalmologice, ce se caracterizează prin leziuni ale nervului optic, frecvent asociat cu creșterea presiunii intraoculare. Doar glaucomul primar acut de unghi închis și unele forme de glaucom secundar asociat cu inflamație sau neurovascularizare sunt dureroase, în timp ce marea majoritate a altor forme de glaucom cu unghi deschis nu prezintă dureri.

În funcție de configurația unghiului dintre iris și corneea există glaucom cu unghi deschis și glaucom cu unghi închis.

Tabloul clinic. Spre deosebire de glaucomul de unghi deschis, care are o prevalență de 2% la persoanele după 40 de ani, și se manifestă prin simptome funcționale inconstante, ca apariția unui nimb colorat, iar durerile oculare pot fi ușoare și vagi, glaucomul acut de unghi închis se întâlnește mai rar, prezentând o simptomatologie cu dureri intense în regiunea ochiului și periocular. Durerea se poate asocia cu năusee, vomă, bradicardie, transpirații; acuitatea vizuală scade, ochiul este roșu și corneea edemațiată, iar pupila se află în stare de semimidriază, fiind areactivă. Acest fapt uneori sugerează o greșeală de diagnostic, și anume, prezența unui anevrism de arteră comunicantă posterioară. Tensiunea intraoculară este mărită.

Criteriile de diagnostic ale cefaleei atribuite glaucomului acut

- A. Durere în ochi și retroocular sau deasupra ochiului și care corespunde criteriilor C și D
- B. Presiunea intraoculară crescută și cel puțin una din următoarele :
 - 1. hiperemie conjunctivală
 - 2. corneea neclară
 - 3. dereglări vizuale
- C. Cefaleea și glaucomul apar simultan
- D. Cefaleea dispare în 72 de ore după tratamentul efectiv al glaucomului

Diagnosticul cert de glaucom se stabilește prin constatarea măritii presiunii intraoculare, îngustării sau blocării filtrației lichidului prin unghiul camerei anterioare (metoda gonioscopică) și estimarea profunzimii unghiului camerei anterioare.

Tratament. Criza de glaucom acut de unghi închis este o urgență terapeutică, care necesită reducerea presiunii intraoculare cu inhibitori de anhidrază carbonică sau agenți osmotici (mannitol), reducând midriaza cu pilocarpină. După o criză de glaucom acut, este indicată o iridectomie periferică cu laser efectuată pe ambii ochi pentru a evita recidivele.

Un șir de cercetări a relației dintre migrenă și glaucom au fost realizate (Vignal-Clemont C, 2005, De Marinis et al., 1999; Wang et al., 1997; Pradalier et al., 1998), constatându-se o asociere dintre migrenă și un glaucom cu presiune normală. S-a demonstrat, că la o parte din pacienți cu migrenă se constată alterări campimetrice de tip glaucomatos, în pofida prezenței unei presiuni intraoculare normale.

CEFALEEA ATRIBUITĂ ERORILOR DE REFRACTIE

Cefaleele condiționate de erorile de refracție cel mai frecvent sunt bilaterale, frontale, dar uneori și retrooculare, uneori fiind localizate în partea superioară internă a orbitei (zona mușchiului oblic superior foarte implicat în lectură). Cel mai frecvent durerile sunt declanșate și amplificate de eforturi vizuale, ca la vederea de aproape (lectura), vederea la distanță intermediară (calculatorul) și mai rară la vederea la distanță (conducerea automobilului). Fiind mai pronunțate în a doua parte a zilei, cefaleea se ameliorează la odihnă și la închiderea ochilor pentru un timp mai lung. Încețoșarea intermitentă a privirii, diplopia pasageră, lăcrămarea și senzația de prurit ocular sunt uneori asociate cefaleei. Acest sindrom complex mai numit uneori și astenopie, trădează, de fapt, una din următoarele forme ale tulburărilor de refracție: hiperopia, presbiopia, astigmatismul și purtarea ochelarilor incorecți.

Criteriile de diagnostic ale cefaleei atribuită erorilor de refracție:

- A. Cefalee recurentă ușoară în regiunea frontală și propriu-zis în ochi și care corepunde criteriilor C și D
- B. Eroarea de refracție necorectată (de exemplu, hiperopia, astigmatismul, presbiopia, purtarea ochelarilor incorecți)
- C. Cefaleea și durerea oculară se dezvoltă prima dată în relație temporală strânsă cu eroarea de refracție, este absentă la trezire și agravată de sarcinile vizuale prelungite la distanța sau unghiul la care vederea este dereglată

D. Cefaleea și durerea oculară dispar în 7 zile și nu revin după corecția adecvată a erorii de refracție

Hiperopia sau hipermetropia este principala eroare de refracție, care condiționează cel mai frecvent cefalee și oboseală vizuală. La un hipermetrop ochiul este în proces de permanentă acomodare pentru a fixa imaginea pe retină în scop de a avea o vedere clară. Aceste eforturi permanente de acomodare sunt responsabile pentru apariția cefaleelor. Hipermetropia poate fi mult timp bine tolerată și cefaleea apare spre vârsta de 30 de ani, când rezervele acomodative s-au redus. Corecția hipermetropiei duce la dispariția cefaleei și a jenei vizuale.

Prezbiopia începe de la 40-50 de ani, devine simptomatică mai precoce la un individ cu hiperopie.

O cornee normală este rotundă și netedă ca o minge de fotbal. Afectată de **astigmatism**, corneea se alungește sever devenind ca o minge de rugby. Pentru persoanele care suferă de astigmatism, toate obiectele - apropiate sau îndepărtate - apar distorsionate. Imaginile sunt neclare pentru că unele din fasciculele luminoase sunt focalizate, iar altele nu.

Corecția optică în cazul astigmatismului duce la o plasare a imaginilor diverse pe același plan pe retină.

Simptomele, care sugerează o eroare de refracție, condiționată de purtarea ochelarilor rău ajustați, sunt următoarele: ochi obosiți, încheșarea privirii la distanță, cefalee care se amplifică la purtarea ochelarilor noi, nausee, perceperea obiectelor înclinate (prea mari sau prea mici), liniile verticale par neregulate (Tomsak RL și Daroff RB, 2006).

Unii pacienți au o cefalee retrooculară asociată cu oboseală vizuală. Este vorba despre o insuficiență de convergență asociată cu 3 fenomene sincrone: convergența axelor vizuale, acomodarea și contracția pupilară, mioza). Dezechilibrul dintre amplitudinea acomodării și amplitudinea convergenței este cauza cefaleelor menționate. Cel mai des această insuficiență este o consecință a traumatismului cranian, a utilizării medicamentelor sau în cadrul maladiei Parkinson.

Cefaleea atribuită heteroforiei sau heterotropiei (strabismul manifest sau latent)

Criterii de diagnostic:

A. Durere recurentă ușoară sau moderată nepulsatilă în regiunea frontală și care corespunde criteriilor C și D

- B. Este demonstrată heteroforia sau heterotropia cu cel puțin una din următoarele:
1. Vedere încețoșată intermitentă sau diplopie
 2. Dificultăți în ajustarea distanței focale la privirea de departe și de aproape
- C. Cel puțin una din următoarele:
1. cefaleea apare sau se agravează în timpul unei solicitări vizuale, îndeosebi la oboseală
 2. ameliorarea simptomelor după închiderea unui ochi
- D. Cefaleea se remite în 7 zile și nu revine după corecția adecvată a vederii

Heteroforia este un strabism latent, la care axele vizuale sunt menținute, deoarece obiectul este fixat în binocularitate. Când amplitudinea de contopire este suficientă, heteroforia este compensată și asimptomatică; când ea se decompensează, apare cefaleea și oboseala vizuală asociată cu o încețoșare a privirii sau diplopie tranzitorie.

Tratamentul constă în corecția optică adaptată și exerciții speciale pentru a ameliora amplitudinea de fuziune și diminuarea devierii axelor oculare. În caz de eșec sau recidivă este indicat un tratament cu prizme sau chirurgical.

CEFALEEA ATRIBUITĂ PATOLOGILOR INFLAMATORII ALE OCHILOR

Inflamațiile oculare pot fi diverse. Inflamația oculară poate avea diferite forme și poate fi categorizată în funcție de sediul anatomic (irită, ciclită, coroidită), evoluție (acută, subacută, cronică), cauza presupusă (agenți infecțioși endo- sau exogeni, în legătură cu lentilele, traumatică) sau de tipul inflamației (granulomatoasă sau negranulomatoasă).

Criteriile de diagnostic ale cefaleei atribuite patologiilor inflamatoare ale ochilor

- A. Durerea la nivelul ochiului și retroocular sau în jurul ochiului și care corespunde criteriilor C și D
- B. Inflamația oculară diagnosticată prin investigații adecvate
- C. Cefaleea apare în timpul inflamației
- D. Cefaleea se remite în 7 zile după eliminarea maladiei inflamatoare

Cu excepția scleritei posterioare, marea majoritate a inflamațiilor oculare se manifestă prin: ochi roșu, cu un număr mare de vase congestionate, în funcție de severitate și întinderea procesului inflamator. De exemplu, în uveitele anterioare acute regiunea afectată va fi mai pronunțată în zona de frontieră a sclerei cu corneea. Sclerita anterioară va fi asociată cu injecția conjunctivală și edem (hemoză).

Fotofobia se întâlnește frecvent în maladia corneei și uveita anterioară, de obicei se asociază cu lăcrămare și blefarospasm reflector. Durerea poate fi acută, înțepătoare și severă.

Tratamentul maladiei de bază va duce la jugularea cefaleelor.

Cefaleele condiționate de maladiile oculare sunt destul de rare. Anomaliile de refracție și heteroforiile sunt mai frecvent considerate responsabile de cefalalgii, nu întotdeauna corecția lor ameliorează univoc durerea, deoarece cauzele pot fi multiple. Analiza topografică și patenul temporal al cefaleei necesită a fi precizat pentru a nu scăpa din vedere o altă patologie extraoculară asociată (Vignal-Clemont C, 2005).

Capitolul XIV. CEFALEEA ATRIBUITĂ PATOLOGIILOR ORL

Cefaleea atribuită patologiilor urechilor
Cefaleea atribuită rinosinuzitei
Cefaleea la contact cu punctele mucoasei

Introducere. Cefaleele și durerile faciale prezintă un motiv de consultație frecventă nu numai pentru neurologi și medici generaliști, dar și pentru specialiștii ORL.

Rinosinuzita, mai ales forma acută, supranumită și „*sinuzita dureruoasă*” pare să fie cauza cea mai frecventă a durerilor de cap. Sinuzita cronică nu este deocamdată validată drept o cauză de cefalee sau durere facială cu condiția că nu se transformă în stare acută.

Alte stări care sunt adesea considerate că induc cefaleea nu sunt suficient validate drept cauze de cefalee. Acestea includ devierea de sept nazal, adenoizi hipertrofici, atrofia membranelor din sinusuri și contactul cu mucoasa. Ultimul este definit în anexa noii clasificări în subgrupul (A11.5.1) sub denumirea de *cefalee la puncte de contact cu mucoasa*.

Ținând cont de aceste considerente ne vom opri mai detaliat la cefaleele condiționate de rinosinuzite.

CEFALEEA ATRIBUITĂ RINOSINUZITEI

Cefaleele, la fel ca și rinosinuzitele, afectează o mare parte din populație. Dacă prevalența migrenei în populația generală este considerată de 10-15%, cea a rinosinuzitelor cronice este de 3-6% (Chen et al., 2003). O problemă majoră există în faptul, că spre deosebire de cefaleele primare, pentru care sunt elaborate criterii exacte, deocamdată pentru cefaleele condiționate de patologia ORL, în primul rând de sinuzitele dureroase, nu sunt elaborate criterii specifice. Adesea aprecierea durerilor ca „sinuzale” sunt bazate pe faptul, că ele sunt localizate în regiunile frontale, supraorbitale sau infraorbitale (Couch, 1988) și, evident, că această localizare a durerilor nu este suficientă pentru a o atribui patologiei sinusurilor.

Dezvoltarea tehnicilor endoscopice au avansat mult diagnosticul sinuzitelor, iar utilizarea CT și IRM permite o analiză fină și a conținutu-

lui sinusurilor nazale, stării mucoaselor, labirintului etmoidal, peretelui sinuzului și alte aspecte. Dar aceste date necesită a fi interpretate într-un context clinic concret.

E necesar de menționat în aspect anatomic că nervul trigemen este responsabil și asigură cu inervație senzitivă totalitatea cavităților sinuzale. Sinusurile reprezintă niște cavități aeriene, căptușite de o mucoasă de tip respirator, comunicând cu fosa nazală prin meaturi de calibru mic. Mucoasa este acoperită cu un strat de mucus. Bolile infecțioase sau inflamatorii ating mai frecvent atât fosele nazale, cât și cavitățile sinuzale, de unde și termenul de *rhinosinuzită*, utilizat mai frecvent decât cel de *sinuzită*. Simptomele acesteia sunt rinoreea, dizosmia, strănutul etc. Uneori procesul poate fi unilateral, izolat, în cadrul unui sinus concret și în aceste cazuri simptomele clinice pot fi absente. Sinusul maxilar este inervat de ramurile nervului maxilar (V2), celulele etmoidale fiind inervate de ramura oftalmică (V1) prin intermediul n. etmoidal. Acest lucru poate explica faptul, că afectarea sinusurilor menționate poate declanșa o durere cu o topografie identică a celei de criză de migrenă sau chiar poate activa o patologie migrenoasă (Cady, Schereiberg, 2002), și invers, o criză de migrenă autentică poate declanșa simptome rinologice (Wilson et al., 1980). Unul și același pacient poate avea simultan o asociere a 2 patologii, ceea ce poate crea o dificultate de diagnostic și tratament.

De menționat faptul că orice stimulare nociceptivă de origine nazală sau sinuzală poate simula o cefalee primară, de tip migrenos, de tip tensional sau chiar trigeminal-vegetativ.

Prevalența sinuzitelor la copii, care au fost examinați prin IRM pentru cauze neurologice și fără simptome clinice de sinuzită, a fost constatată în 45% cazuri (12, the Hds, p.1027). La adulți această prevalență era de 49,2% (Collins et al., 1997). Ambele studii au demonstrat că modificările inflamatorii ale sinusurilor nazale pot fi asimptomatice.

Sinuzita acută

Simptomele sinuzitei acute sunt condiționate de inflamația mucoasei nazale, sinusurilor și structurilor învecinate. Cel mai des este afectat *sinusul nazal*. Cefaleea în cadrul unei sinuzite acute purulente se întâlnește tipic după o infecție a căilor respiratorii superioare, asociată cu rinită și edem al mucoasei nazale. Obstrucția orificiilor nazale duc

la o blocadă a drenajului și ventilației, care poate fi favorizată de preexistența polipilor nazali. *Sinusul maxilar* poate suporta o inflamație de origine dentară, așa ca abcesele periapicale sau de origine iatrogenă, ca urmare a chirurgiei dentare. Un șir de stări patologice, ca alergია, hipotiroidismul, fibroza cistică, supresia imună și diabetul zaharat duc la o predispoziție în apariția sinuzitelor. În pofida faptului că în mod general sinuzitele se întâlnesc mai frecvent la copii decât la adult, sinuzitele frontale și sfenoidale au o incidență mai mică la copii (Silberstein, Willox, 2001). Traumele și fracturile sinusului nazal, hipertrofia adenoizilor sau tonzilelor sunt, la fel, cauze descrise (Gobel, Baloh, 2006).

Sinuzita cronică

Sinuzita cronică se caracterizează prin inflamația cronică a membranei mucoasei sinuzale, care devine hipertrofică și cauzează tulburări ale acțiunii ciliare și alterează funcția glandelor mucoasei. Sinuzitele nazale cronice sau conha nazală hipertrofică nu a fost validate ca fiind cauză a cefaleei la circa 50% din populație, care au aceste patologii. Este dificil de diferențiat formele cronice de sinuzite de cele acute doar pe baza investigațiilor radiologice. Luarea în considerație a manifestărilor clinice constituie un imperativ absolut necesar în aceste cazuri pentru diagnosticul diferențial.

Criteriile de diagnostic al cefaleei atribuite rinosinuzitei:

- A. Cefalee frontală însoțită de durere în una sau mai multe regiuni ale feței, urechilor sau dinților și care corespunde criteriilor C și D
- B. Evidență clinică, nazală endoscopică, de laborator și/sau imagistică la CT sau IRM a unei rinosinuzite acute sau cronice 1,2
- C. Debut simultan al cefaleei și rinosinuzitei sau la exacerbarea acută a rinosinuzitei
- D. Cefaleea și/sau durerea facială dispar în 7 zile după remisiunea sau tratamentul cu succes al rinosinuzitei acute sau cronice

Durerea în cadrul *sinuzitelor maxilare* este cea mai resimțită comparativ cu alte sinusuri, dar ea poate iradia în zona urechii sau dinților. De asemenea, sinusul nazal afectat, cât și zonele dinților învecinați sunt senzitive la palpare și percuție. Sinuzita maxilară cronică se manifestă clinic prin rinoree, dar dureri tipice sau cefalalgii nu sunt constatate.

Sinuzita frontală acută se manifestă prin cefalee tipică, localizată retroocular și în zona centrală a frunții. Pacienții au senzație de presiune puternică locală, durerea amplificându-se la trezire dimineața și diminuează la trecerea în poziție verticală. Zona sinusului frontal este sensibilă la percuție, iar nervul supraorbital este sensibil la apăsare. Eliminări purulente pot avea loc sau sunt absente în cazul obstrucției complete. În inflamațiile cronice durerile sunt ușoare. În cazul *sinuzitei acute etmoidale* durerea este retroorbitală, cu iradiere în zonele temporale. Ochii sunt sensibili la presiune. Examenul nazofaringeal constată eliminări purulente pe peretele posterior al faringelui. În cazul implicării orbitei poate fi un edem al pleoapelor asociat cu hemoză, existând un risc de dezvoltare a unui abces orbital ulterior.

Investigații suplimentare. *Radiografia standard* e neadecvată pentru evaluarea diagnostică a sinusitelor cu excepția posibilităților de a vizualiza celulele etmoidale anterioare, două treimi superioare a cavității nazale, infundibului, meatus mediu și recesurile de pasaj aerian. *CT* și *IRM* sunt necesare pentru diagnosticul decisiv de *sinuzită sfenoidală*, deoarece radiografia tradițională comportă un eșec diagnostic în 26%. Standardul de aur pentru maladiile sinusului sfenoidal rămâne *CT* și *IRM* ca metodă suplimentară în cazuri dificile de diagnostic (Goldman et al., 1993). Rezultatele metodelor radiologice, inclusiv *CT* și *IRM*, efectuate în cadrul sinuzitelor adesea prezintă dificultăți majore de interpretare. De exemplu, un *CT* realizat în perioada unei sinuzite acute va demonstra imagini înspăimântătoare, care pot dispărea completamente peste câteva săptămâni. Foarte des modificări ale sinusurilor nazale se constată întâmplător, fără ca să fie asociate cu vreun tip de cefalee. Mai multe investigații de acest gen (Kenny et al., 2001) nu constată o corelație dintre fenomenele neuro-imagistice și cele algice. Doar în câteva situații cercetările radiologice pot fi de o utilitate practică. În caz de mucocele, opacități eterogene ce pot evoca o micoză (*une truffe aspergillaire*) sau o amprentă a periostului (*apposition perioste*) pe peretele sinusului, condiții frecvent întâlnite în cazul unei infecții cronice (Cooch, 1988).

Tratament. Sinuzitele nazale acute vor fi tratate cu antibiotice și decongestante orale. Detumescența nazală în 3 zile ameliorează drenajul în această regiune a conhei nazale și orificiilor nazale sinuzale. Sunt utilizate, de asemenea, medicamente steroide local. Tratamentul cu raze infraroșii și comprese calde în regiunea sinusurilor nazale pot

reduce durerea, fiind asociate cu analgezice. Inhalatii cu aerrozol la fel ameliorează drenajul mucoaselor. Este important de determinat bacteria patogenă pentru indicarea ulterioară adecvată a antibioticoterapiei. În cazul eșecului terapeutic se va recurge la chirurgia sinusurilor cu scop de lărgire a orificiilor și înlăturare a structurilor anatomice obstructive. Metoda preferată de tratament operativ sunt metodele endoscopice (Orlandi, Kennedy, 1998; Romagnoli et al., 1998). Complicațiile care pot surveni în rezultatul sinuzitelor acute sau cronice, sunt de nivel intraorbital sau intracranian. Ele necesită investigații urgente neuroimagistice și, în caz de necesitate, intervenție neurochirurgicală.

Evidența clinică poate include eliminări purulente din cavitatea nazală, obstrucție nazală, hiposmie/anosmie și/sau febră.

Migrena și cefaleea tensională sunt adesea confundate cu *Cefaleea atribuită rinosinuzitei* din cauza similarității în localizare. Poate fi definit un grup de pacienți care suplimentar trăsăturilor migrenei fără aură pot avea și trăsături adiționale, astfel ca localizarea durerii în regiunea facială, congestia nazală și cefalee provocate de schimbările meteorologice. Nici unul dintre pacienți nu au eliminări nazale purulente sau alte modificări întâlnite în rinosinuzita acută. Astfel este necesar de a diferenția *Cefaleea atribuită rinosinuzitei* de așa-numita "cefalee de sinus" (cefalee sinuzală), un diagnostic frecvent, dar nespecific. Majoritatea acestor cazuri corespund criteriilor *Migrenei fără aură* cu cefalee fie însoțită de simptome vegetative nazale proeminente, fie provocată de modificări nazale.

CEFALEEA LA CONTACT CU PUNCTELE MUCOASEI

Criterii de diagnostic:

- A. Durere intermitentă localizată în regiunea periorbitală sau temporo-zigomatică și care corespunde criteriilor C și D
- B. Evidență clinică, endoscopică nazală și/sau imagistică CT a punctelor de contact ale mucoasei fără rinosinuzită acută
- C. Evidența că durerea poate fi atribuită contactului cu mucoasa bazată pe cel puțin una din următoarele:
 1. durerea corespunde variațiilor gravitaționale în congestia mucoasei pe măsură ce pacientul își schimbă poziția între orizontală și verticală
 2. abolirea durerii în 5 min după aplicarea topică diagnostică a

anesteziei locale în regiunea "turbinate" cu utilizarea placebo sau a altor substanțe de control¹

D. Durerea se remite în 7 zile și nu reapare după înlăturarea chirurgicală a punctelor de contact ale mucoasei

¹ Abolirea durerii înseamnă ameliorarea deplină a durerii, indicată prin scorul 0 pe scara vizuală analogică.

Cefaleea la contact cu punctele mucoasei este o entitate nouă în clasificare, pentru care datele exacte sunt limitate. Trialuri controlate sunt recomandate pentru a o valida, folosind criteriile enumerate pentru selectarea pacienților.

CEFALEEA ATRIBUITĂ PATOLOGIIILOR URECHILOR

Patologia prezentată aici nu se referă la cefaleea atribuită neurinomului de acustic, care este codificată la grupul 7. (codul 7.4.2. *Cefaleea atribuită direct neoplasmului*).

Criterii de diagnostic :

- A. Cefaleea este însoțită de otalgie și corespunde criteriilor C și D
- B. Leziunea structurală a urechii este diagnosticată prin investigații adecvate
- C. Cefaleea și otalgia apar în relație temporală strânsă cu leziunea structurală
- D. Cefaleea și otalgia dispar simultan după remisiunea sau tratamentul cu succes al leziunii structurale

Nu este vreo evidență că orice patologie poate cauza cefalee fără simptome concomitente de otalgie. Leziunile structurale locale ale pavilionului, canalului auditiv extern, membranei timpanice și urechii medii pot cauza otalgii primare asociate cu cefalee.

Totuși, numai aproximativ 50% din toate durerile în ureche sunt datorate leziunilor structurale ale urechii externe sau medii. Maladiile în afara acestor regiuni pot conduce la otalgii referite ca rezultat al iradierii durerii în regiunea urechii. Fibrele senzitive ale nervilor cranieni V, VII, IX și X sunt proiectate în pavilion, canalul auditiv extern, membrana timpanică și în urechea medie. Din acest motiv durerea referită din leziunile structurale îndepărtate în aceste regiuni anatomice poate fi considerată ca otalgie. Deoarece acestea nu sunt afecțiuni ale urechii, ele sunt codificate în altă parte conform locului și/sau naturii leziunii.

Capitolul XV. CEFALEEA ATRIBUITĂ PATOLOGIIILOR DINȚILOR, MAXILARELOR SAU STRUCTURILOR LEGATE DE ELE ȘI ALTE CAUZE

Cefaleea atribuită patologiilor dinților, mandibulelor și structurilor legate de ele

Cefaleea sau durerea facială atribuită patologiilor articulației temporo-mandibulare

Cefaleea atribuită altor patologii ale craniului, gâtului, ochilor, urechilor, nasului, sinusurilor, dinților, gurii sau altor structuri faciale

Criterii de diagnostic al cefaleei atribuită patologiilor dinților, mandibulelor și structurilor legate de ele:

- A. Cefalee însoțită de durere în dinți și /sau maxilare și care corespunde criteriilor C și D
- B. Evidența unei patologii a dinților, maxilarelor sau structurilor legate de ele
- C. Cefaleea și durerea de dinți și/sau maxilare se dezvoltă în relație temporală strânsă cu patologia cauzală
- D. Cefaleea și durerea de dinți și/sau maxilare se remit în 3 luni după tratamentul cu succes al leziunii cauzale

Maladiile dentare de obicei determină durere de dinți și/sau facială și stările care determină cefalee sunt rare. Durerea de dinți poate fi referită și poate cauza cefalee difuză. Cea mai frecventă cauză de cefalee este periodontita sau pericoronarita ca rezultat al infecției sau iritației traumatice în jurul unui dinte de minte inferior parțial erupt.

Cefaleea sau durerea facială atribuită patologiilor articulației temporo-mandibulare

Criterii de diagnostic :

- A. Durere recurentă în una sau mai multe regiuni ale capului și/sau feței și care corespunde criteriilor C și D
- B. Examenul radiologic, IRM și / sau scintigrafia osoasă demonstrează maladia articulației temporo-mandibulare
- C. Evidență că durerea poate fi atribuită maladiilor articulației temporo-mandibulare, bazată pe cel puțin una din următoarele:
 - 1. durerea este precipitată de mișcările maxilei și/sau masticția alimentelor dure sau tari

2. deschiderea maxilei scăzută sau neregulată
 3. sunet în timpul mișcărilor de deschidere
 4. încordarea capsulei articulare de o parte sau de ambele părți
- D. Cefaleea se remite în 3 luni după remisiunea sau tratamentul cu succes al leziunii cauzale

Durerea de la articulația temporomandibulară sau de la țesuturile din jur este frecvent întâlnită. Aceasta are loc din cauza așa-numitelor patologii temporomandibulare (de exemplu, a deplasărilor de disc, osteoartritei, hipermobilității articulare), artritei reumatoide și poate fi asociată cu cefaleea și durerea miofascială.

Cefaleea atribuită altor patologii ale craniului, gâtului, ochilor, urechilor, nasului, sinusurilor, dinților, gurii sau altor structuri faciale ori cervicale

Criterii de diagnostic:

- A. Cefalee, cu sau fără durere în una sau mai multe regiuni ale feței și care corespunde criteriilor C și D
- B. Evidența patologiei craniului, gâtului, ochilor, urechilor, nasului, sinusurilor, dinților, gurii sau altor structuri faciale ori cervicale care nu au fost menționate mai sus
- C. Cefaleea se dezvoltă în relație temporală strânsă sau altă evidență a relației cauzale între cefalee și afecțiunea craniului, gâtului, ochilor, urechilor, nasului, sinusurilor, dinților, gurii sau altor structuri faciale sau cervicale
- D. Cefaleea se remite în 3 luni după remisiunea sau tratamentul cu succes al leziunii cauzale

Capitolul XVI. CEFALEEA ATRIBUITĂ TULBURĂRILOR PSIHICE

Cefaleea atribuită tulburărilor somatizate

Cefaleea atribuită tulburărilor psihotice

Introducere. În ianuarie 2004 la publicarea celei de-a II-a ediții a Clasificării Internaționale a Cefaleelor, pentru prima dată au fost prezentate un grup de cefalei condiționate de tulburările psihice. Ținând cont de marea problemă a durerii cronice, criteriile concrete permit medicului psihiatru să le utilizeze pentru un diagnostic coerent și congruent cu sistematica modernă a cefaleelor, domeniu care a cunoscut în ultimii ani o ascensiune considerabilă devenind unul din cele mai cercetate domenii a medicinei moderne.

În privința afecțiunilor psihiatrice, nu este nici un motiv – subliniază autorii noii clasificări – de a le trata separat de alte afecțiuni care pot cauza cefalee secundară. Astfel, s-a inclus un capitol nou: „12. Cefaleea atribuită afecțiunilor psihiatrice”. Problema este că sunt puține studii care să elucideze acest domeniu și de aceea capitolul este foarte scurt. Autorii menționează că unele precizări plasate de ei în anexă noii clasificări este mai detaliată și ei speră că toate acestea vor contribui la avansarea cunoștințelor în relațiile dintre afecțiunile psihiatrice și cefalee.

Dacă un nou tip de cefalee apare pentru prima dată la un pacient în relație temporală strânsă cu o tulburare psihiatrică, această cefalee este considerată ca cefalee secundară atribuită tulburării psihiatrice respective. Este de asemenea valabil și în cazul în care cefaleea are caracteristicile de migrenă, cefalee tensională sau cluster. Când o cefalee primară preexistentă este agravată în relație temporală strânsă cu o tulburare psihiatrică, există două posibilități și o decizie este necesară. Pacientul poate avea fie numai diagnosticul de cefalee primară preexistentă sau poate avea ambele diagnostice: de cefalee primară și diagnosticul de cefalee atribuită tulburării psihiatrice.

Diagnosticul de cefalee atribuită tulburărilor psihiatrice devine, de obicei, definit numai dacă cefaleea dispare sau se ameliorează după tratamentul eficace sau remisia spontană a tulburării psihiatrice. Dacă această afecțiune nu poate fi tratată eficace sau nu se remite spontan sau

nu a fost suficient timp pentru aceasta ca să se întâmple, diagnosticul de *cefalee probabilă atribuită tulburării psihiatrice* este de aplicat.

Durerile de cap cronice atribuite (și persistente după rezoluția) unei tulburări psihiatrice nu au fost deocamdată descrise.

Durerile de cap care au drept cauză tulburările psihiatrice au un suport limitat de argumente. Astfel, singurele categorii nosologice incluse în acest capitol se referă la cazurile rare în care o cefalee apare în contextul unei afecțiuni psihiatrice despre care se știe că se poate manifesta simptomatic cu cefalee (de exemplu, un pacient care raportează cefalee asociată cu iluzia că o farfurie de metal i-a fost inserată în cap sau cefaleea care este o manifestare a unei afecțiuni somatizate). Majoritatea cefaleelor care apar în asociere cu tulburările psihiatrice nu au o cauză în relație cu acestea, dar în schimb reprezintă o comorbiditate (posibil reflectând un substrat biologic comun). Durerile de cap au fost raportate ca fiind comorbide cu un număr de tulburări psihiatrice, inclusiv *afecțiuni depresive majore, tulburări distimice, tulburări de panică, anxietate generalizată, afecțiuni somatoforme și tulburări de adaptare*. În asemenea cazuri, ambele diagnostice de cefalee primară și de comorbiditate psihiatrică necesită a fi stabilite.

Astfel, experiența clinică sugerează că în unele cazuri cefaleea care apare exclusiv în cadrul unor afecțiuni psihiatrice frecvente așa ca depresiile majore, tulburările de panică, anxietatea generalizată, afecțiunile somatoforme nediferențiate pot fi considerate ca atribuite acestor afecțiuni. Pentru a încuraja cercetarea ulterioară în acest domeniu, criteriile pentru cefaleele atribuite afecțiunilor psihiatrice respective au fost incluse în anexă.

Diagnosticul de cefalee ar trebui să intensifice indiciile de suspiciune al clinicianului pentru depresia majoră, tulburarea de panică și anxietatea generalizată și vice-versa. Mai mult chiar, sunt dovezi că prezența unei afecțiuni psihiatrice comorbide tinde să agraveze evoluția migrenei și /sau a cefaleei tensionale prin creșterea frecvenței și severității cefaleei și făcându-le mai puțin sensibile la tratament. Astfel, identificarea și tratamentul oricărei comorbidități psihiatrice este important pentru managementul adecvat al cefaleei. La copii și adolescenți, cefaleile primare (migrena, cefaleea tensională episodică și mai ales cea cronică) sunt adesea comorbide cu tulburările psihiatrice. Tulburările de somn, anxietatea, fobia pentru școală, tulburările de adaptare și alte afecțiuni

depistate primar în copilărie sau adolescență (în special, deficitul de atenție cu hiperactivitate, dereglările de comportament, dereglări de învătare, enurezis, encopresis, ticuri) trebuie depistate atent și tratate corespunzător, luând în considerație impedimentul lor asupra incapacității și prognosticului cefaleei pediatrice.

Pentru a afirma că o cefalee trebuie să fie atribuită unei afecțiuni psihiatrice, este foarte important de a determina dacă este sau nu o afecțiune psihiatrică prezentată cu o cefalee. În mod optimal, aceasta necesită o evaluare psihiatrică pentru prezența unei afecțiuni psihiatrice. Cel puțin, este important de interogat în privința celor mai frecvente simptome psihiatrice ca anxietatea generalizată, atacurile de panică și depresia.

Criteriile de diagnostic a cefaleei atribuite tulburărilor somatizate:

A. Cefalee, fără caracteristici tipice cunoscute care corespunde criteriului C

B. Prezența tulburării somatizate care corespunde criteriilor DSM – IV

1. un istoric de numeroase acuze somatice începând înaintea vârstei de 30 ani, care survin într-o perioadă de câțiva ani și care au drept rezultat solicitarea unui tratament și / sau o deteriorare semnificativă în domeniul social, profesional sau în alte domenii importante de funcționare
2. cel puțin patru simptome algice, două simptome gastrointestinale non - dolore, un simptom sexual sau reproductiv și un simptom pseudoneurologic
3. după o investigație corespunzătoare , nici unul din aceste simptome nu poate fi explicat complet de o condiție medicală generală cunoscută sau de efectele directe ale unei substanțe sau unui medicament; sau dacă există o condiție medicală relatată, acuzele sau deteriorarea sunt în exces față de ceea ce ar fi de așteptat din istoric, examenul somatic sau datele de laborator.

C. Cefaleea nu este atribuită altor cauze

Tulburările somatizate, după definiția din DSM – IV, sunt afecțiuni polisimptomatice caracterizate prin dureri multiple recidivante și simptome gastrointestinale, sexuale și pseudoneurologice care apar pe o perioadă de câțiva ani cu debut înainte de vârsta de 30 ani. Aceste simptome sunt prin definiție considerate a fi *somatoforme*; aceasta înseamnă că sunt acuze de simptome somatice sugestive, dar nu com-

plet explicate de o condiție medicală sau de efectele directe ale unei substanțe. În SUA, tulburările somatice au fost găsite predominant la femei, la care riscul total este estimat de 2,0 % cu rata femei /bărbați de aproximativ 10/1. Această rată nu este așa de mare la alte populații (ex. în Grecia și Puerto Rico).

De notat că cerințele către simptomele enumerate în DSM -IV sunt destul de extensive: cel puțin opt simptome somatoforme trebuie să fi apărut pe parcursul vieții pacientului, fiecare din ele suficient de sever pentru a fi solicitat ajutor medical sau administrarea unui medicament (prescris sau cumpărat fără rețetă) sau afectează funcționarea persoanei (de exemplu, cauzând absențe la serviciu). DSM -IV are nu asemenea prag înalt pentru a reduce simptomele fals pozitive și în particular posibilitatea ca simptomele "inexplicate" să fie de fapt o parte dintr-o condiție medicală complexă ne diagnosticată încă, cu prezentare de simptome variabile așa cum ar fi scleroza multiplă sau lupusul eritematos sistemic. Tulburările somatoforme cu mai puțin de opt simptome sunt diagnosticate în DSM - IV ca *tulburare somatoformă nediferențiată*. Din cauza dificultății și incertitudinii asociate cu acest diagnostic de *cefaleea atribuită tulburării somatoforme nediferențiate* este inclusă doar în anexă clasificării.

Pentru a afirma dacă cefaleea este o parte a tulburării somatizate, este important de întrebat dacă pacientul a avut un istoric de acuze somatice multiple, deoarece în orice moment pacientul se poate concentra asupra unei acuze anumite. Se prezintă următorul caz (3):

O femeie de 35 ani s-a adresat cu acuze de cefalee extremă „ca un cuiț introdus pe la ceafă până în ochi” și cu alte dureri de cap zilnice. După ce examinarea medicală și neurologică nu a sugerat vreo etiologie specifică pentru cefalee, a fost important de analizat anamneza simptomelor trecute. În acest caz, femeia a raportat un istoric de alte dureri, inclusiv durere abdominală asociată cu greață și vomă, perioade de constipație, urmate de diaree care au fost evaluate ca afecțiunile vezicii biliare și boala ulceroasă, dar fără modificări semnificative precum și durere în „toate încheieturile”, dar în special în genunchi și spate, despre care a spus că a fost diagnosticată ca artrită degenerativă de la vârsta de 27 ani de ani, însă de atunci nu s-au dezvoltat nici un fel de deformări. Ea a avut probleme menstruale încă de la menarhe, cu dureri din cauza cărora trebuia să stea culcată la pat, cu scurgere excesivă, cu

„cheaguri mari, închise la culoare”, care s-au rezolvat numai după histerectomie cu 2 ani înainte, la vârsta de 33 de ani. Mamă a 4 copii, ea a raportat o lungă istorie de probleme sexuale, inclusiv dureri în timpul contactelor sexuale. I s-a spus că are și un “uter înclinat”. Pe parcursul vieții, a avut foarte rar orgasm și fără plăcere sexuală „de ani de zile”. A raportat episoade de vedere încețoșată cu “pete” în fața ochilor, care au cauzat încetarea activității profesionale și alte episoade când nu auzea nimic „de parcă cineva a pus mâinile peste urechile mele”. A raportat de asemenea perioade de tremor necontrolat și senzația că a pierdut controlul corpului ei, din care motiv a fost investigată în vederea tulburărilor comițiale. Ea a raportat că uneori avea frică de a fi bolnavă de careva boli serioase somatice, dar „cu toate investigațiile făcute, eram sigură că ei ar fi găsit ceva până acum”.

După cum este cert din anamneza completă a bolii, durerile de cap sunt o parte dintr-un sindrom mult mai complex. Această femeie avea acuze somatice multiple cu debut înainte de vârsta de 30 de ani, fără explicație medicală adecvată, care au fost destul de severe ca să solicite atenție medicală și care au afectat o varietate de sisteme de organe, corespunzător criteriilor DSM-IV pentru *dereglări somatizate* (ex. cel puțin patru simptome de durere [cefalee, durere abdominală, durere de spate, durere în genunchi], cel puțin două simptome gastrointestinale non-dolore [greață, vomă, diaree, constipație], cel puțin un simptom sexual/reproductiv [durere în timpul contactelor sexuale, scurgere menstruală excesivă, pierderea plăcerii sexuale] și cel puțin un simptom pseudoneurologic [auz înfundat, tremor necontrolat, vedere încețoșată, pete în câmpul vizual]. Astfel durerea ei de cap ar fi corect diagnosticată drept 12.1. *cefalee atribuită tulburării somatizate*.

Criteriile de diagnostic al cefaleei atribuite tulburărilor psihotice:

- A. Cefalee, fără caracteristici tipice cunoscute, ce corespunde criteriilor C-E
- B. Convingere iluzională despre prezența și/sau etiologia cefaleei care apare în contextul unei patologii ca schizofrenia, episoade depresive majore cu trăsături psihotice, episoade maniacale cu trăsături psihotice sau alte tulburări psihotice care corespund criteriilor DSM-IV.
- C. Cefaleea apare numai în prezența iluziilor

D. Cefaleea se remite după remiterea iluziilor

E. Cefaleea nu este atribuită altor cauze

1. De exemplu, convingerea eronată a pacientului că are o tumoră cerebrală sau un proces de volum intracranian generează cefaleea care corespunde criteriilor DSM-IV pentru *afecțiuni delirante, tipul somatic*.

Ideile delirante, definite în DSM – IV sunt convingeri fixe false fondate pe interpretarea eronată a realității care sunt menținute cu fermitate în pofida dovezilor evidente de contrariu. Ideile delirante, ca și orice convingeri ferm menținute, pot fi despre orice subiect. În 12.2 *cefaleea atribuită tulburărilor psihotice*, ideea delirantă implică în mod specific prezența cefaleei. În unele cazuri, ideea poate implica o falsă convingere că este prezentă o condiție medicală serioasă (ex. tumoră cerebrală) și aceasta este cauza cefaleei, în pofida faptului că s-a repetat asigurarea medicală adecvată și autoritară că o astfel de condiție medicală este absentă. În alte cazuri, conținutul ideii delirante poate fi și mai bizar, de exemplu, că un transmțător a fost implantat chirurgical în cap și aceasta este cauza cefaleelor.

După cum vedem a II ediție a Clasificării Internaționale a Cefaleelor a propus criterii bine definite și relativ ușor utilizabile în experiența clinică psihiatrică. Ceea ce nu este prezentat în textul de bază referitor la alte maladii psihiatrice ce pot condiționa durerile de cap sunt prezentate în anexă, care conform viziunii autorilor clasificării are menirea de a prezenta criterii de cercetare pentru o serie de entități noi care nu au fost suficient validate de diferite studii. Totuși, experiența experților din Subcomitetul de Clasificare a cefaleelor și publicațiile de calitate diferită sugerează că există un număr de entități diagnostice care au fost considerate reale, dar pentru care trebuie să fie prezentate date științifice exacte până a fi acceptate formal.

Totuși, se presupune că un număr anumit de afecțiuni vor fi deplasate ulterior din anexă în structura clasificăției la revizia următoare a clasificării.

Iată formele de cefalee atribuite afecțiunilor psihiatrice

Cefaleea atribuită tulburărilor majore depressive

Cefaleea atribuită tulburărilor de panică

Cefaleea atribuită anxietății generalizate

Cefaleea atribuită tulburărilor somatoforme nediferențiate

Cefaleea atribuită fobiei sociale

Cefaleea atribuită anxietății de separare

Cefaleea atribuită tulburărilor de stres post-traumatic

Problema durerii cronice fiind un domeniu relativ nou atrage tot mai frecvent atenția medicinei moderne, iar durerile de cap fac parte în mare măsură din acest domeniu. Publicarea multasteptatei celei de-a II-a ediții a Clasificării Internaționale a Cefaleelor în 2004 a lansat pentru prima dată criteriile certe de diagnostic ale cefaleelor condiționate de tulburările psihice.

Partea a treia
Nevragiile craniene și alte dureri
faciale

Capitolul XVII. NEURALGIILE CRANIENE ȘI ALTE DURERI FACIALE

Nevralgiile craniene și cauzele centrale ale durerii faciale ..

- Nevralgia trigeminală
- Nevralgia trigeminală clasică
- Nevralgia trigeminală simptomatică
- Nevralgia glosofaringiană
- Nevralgia glosofaringiană clasică
- Nevralgia glosofaringiană simptomatică
- Nevralgia nervului intermediar
- Nevralgia laringiană superioară
- Nevralgia nazociliară
- Nevralgia supraorbitală
- Alte nevralgii ale ramurilor terminale (inclusiv cefaleea numulară)
- Nevralgia occipitală
- Sindromul gât-limbă
- Cefaleea la compresie externă
- Cefaleea de stimuli reci
 - Cefaleea atribuită aplicării externe a stimulului rece
 - Cefaleea atribuită ingestiei sau inhalării stimulului rece
- Durerea constantă cauzată de compresia, iritația sau distorsiunea nervilor cranieni sau rădăcinilor cervicale superioare de către leziuni structurale
- Nevrita optică
- Neuropatia oculomotorie diabetică
- Cefaleea sau durerea facială atribuită herpesului zoster
 - Cefaleea sau durerea facială atribuită herpesului zoster acut
 - Nevralgia postherpetică
- Sindromul Tolosa-Hunt
- “Migrena” oftalmoplegică
 - Cauze centrale ale durerii faciale
 - Anaesthesia dolorosa
 - Durerea centrală postinfarct
 - Durerea facială atribuită sclerozei multiple
 - Durerea facială persistentă idiopatică
 - Sindromul gurii arzânde
- Alte nevralgii craniene sau alte dureri faciale mediate central

NEURALGIILE CRANIENE ȘI ALTE DURERI FACIALE

Introducere. Diagnosticul și tratamentul durerii faciale reprezintă mari dificultăți. Durerea facială poate fi determinată de multiple cauze. Adesea durerile care nu puteau fi cert identificate ca nevralgii „tipice” erau denumite „dureri faciale atipice”, dar noua clasificare internațională IHS recomandă în aceste cazuri utilizarea termenului „durere facială persistentă idiopatică”.

Deși localizarea durerii propriu-zise nu poate fi utilizată pentru a desemna originea ei (fibrelle aferente ale nervului trigeminal sau intermedius, nervii glosofaringieni și vagi și nervii occipitali de la rădăcinile cervicale superioare), ea poate fi referită la orice regiune a feței, capului sau a gâtului. Totuși, uneori localizarea durerii și sensibilitatea locală pot furniza informații importante. Durerea, care a apărut intracranian, poate fi resimțită în regiuni extracraniene și invers. Durerea, apărută inițial în torace sau în unele porțiuni ale esofagului sau stomacului, înervate de n. vag, poate fi referită în zonele feței și urechii.

Fenomenele provocatoare uneori pot sugera etiologia durerii. Durerea după o procedură dentară, agravată de prezența în gură a unor substanțe fierbinți sau reci, ori în timpul masticăției poate sugera origine dentară sau maxilo-facială, în timp ce durerea provocată de un vântișor sau suflare rece spre față sugerează prezența unei nevralgii trigeminale. Durerea indusă de înghițire sau de stimuli gustativi poate fi o manifestare a nevralgiei glosofaringiene, nevralgiei laringiene superioare sau carotodinie. Durerile agravate de alcool, exerciții fizice, somn sau menstruație pot sugera o migrenă sau carotodinie. Durerea provocată de strănut, tuse sau exercițiu poate sugera o patologie structurală intracraniană, inclusiv o malformație arterio-venoasă, un anevrism, procese ale fosei posterioare, patologii occipito-cervicale, hipertensiune intracraniană sau „migrenă exercițională”. Durerea facială, frecvent nevralgică ca origine, atunci când este asociată cu cefalee sau simptome de sinusită, ar putea sugera diagnosticul de sinusită sfenoidală acută. (Saper et al., 1999).

NEURALGIA TRIGEMINALĂ

Nevralgia trigeminală (NT) este o patologie unilaterală, caracterizată prin dureri scurte de tip șoc electric, cu debut și sfârșit brusc, limitate în distribuția uneia sau mai multor ramuri ale nervului trigemen. Durerea este provocată de stimuli triviali, ca spălătul, bărbieritul, fumatul, vorbirea sau/și spălătul pe dinți (factori trigger), frecvent poate apare spontan. Zone mici din câmpul nazolabial și/sau bărbie pot precipita durerea (zone trigger). Durerea se remite, de obicei, în perioade variabile. Această definiție corespunde noii clasificări a HIS (CITC, 2004)

Etiologie și fiziopatologie. Deocamdată nu există o teorie care ar putea să explice caracterul atât de particular al nevralgiei trigeminale (NT). Compresia rădăcinii nervului trigemen de către un vas pare să fie astăzi cea mai probabilă etiologie în majoritatea cazurilor de NT (Burchiel et al., 1988; Janetta, 1997). Janetta a raportat inițial leziunea condiționată de un vas sanguin în 100% din cazurile de NT. Publicațiile ulterioare au constatat, într-adevăr, o rată înaltă de compresie vasculară, în 79-97% cazuri (Edwards et al., 2002; Cindou et al., 2002). O tumoră (mai frecvent – un meningiom) de fosă posterioară poate provoca dureri identice cu cele ale NT în 3% din cazuri (Cheng et al., 1993). Infiltrația directă a nervului sau ganglionului se manifestă, de obicei, prin tulburări de sensibilitate fără caracter paroxistic.

Declanșarea durerii e provocată de un contact strâns între nerv și vas în porțiunea cisternală sau preganglionară ori la nivelul zonei de intrare a radiclei (root entry zone - REZ). Zona de intrare a n. V variază în funcție de pacient, situându-se între 2-6 mm în raport cu ieșirea. În 88% din cazuri de durere e implicată artera cerebeloasă superioară, în 25% cazuri - a. cerebeloasă antero-inferioară, în 27% din cazuri o venă (de regulă, vena pietroasă), în 3,5% cazuri (Yoshino et al., 2003) - o ectazie vertebro-bazilară. În urma studierii leziunilor radiculare la nivelul zonei de conflict vasculo-nervos au fost constatate un șir de modificări patologice (Love, Coakham, 2001): o zonă de demielinizare ce permite un contact între axoni, zone de remielinizare, care pot fi aberante, uneori pierderi neuronale. S-a demonstrat o demielinizare semnificativă, fără implicarea proceselor gliale (Devor et al., 2002).

Procesele de demielinizare duc la apariția sinapselor noi, care transmit impulsul nervos fără participarea neurotransmițătorilor specifici funcției sinaptice. Transmiterea efaptică a impulsurilor nervoase de la

un set de fibre la altul ar putea să medieze impulsurile dureroase din zonele trigger. Zonele axonale afectate dobândesc o stare de hiperexcitabilitate și devin capabile să producă o bombardare intensă pentru câteva secunde sau minute de la stimulare.

Generarea de către zona demielinizantă a potențialelor de acțiune aberante, are loc prin cuplarea anormală de tip efaptic, în timp ce alți neuroni din ganglionul Gasser sunt activați prin fenomenele de radiculă posterioară sau de postdescărcare încrucișată (*postdecharge croisier*) (Devor et al., 2002).

A fost sugerată ideea că modificările secundare la nivelul celulelor ganglionare (fie din cauza unui mediator, deocamdată necunoscut, sau din cauza proceselor degenerative secundare) fac aceste celule susceptibile la excitări încrucișate (*cross excitation*) (Nurmikko, 1991).

Dacă evenimentele enumerate sunt sincronizate, ele ar putea duce la activarea simultană a mai multor celule cu producerea durerilor explozive în NT (Devor et al., 2002).

Compresia vaselor, după cum s-a menționat, joacă un rol important în NT, studii electrofiziologice, demonstrând întârzierea transmisiei în radiculele trigeminale afectate, care se normalizează imediat după decompresie (Lichtor, Mullan, 1990).

Dearte de a fi argumentate complet, aceste ipoteze explică de ce mai multe tratamente sunt eficiente în NT. Decompresia înlătură cauza, tehnicile de ablație neurală influențează comunicarea aberantă a celulelor (cell-to-cell crosstalk) și hiperexcitabilitatea, iar medicamentele previn excitări explozive excesive.

Multe aspecte ale fiziopatologiei NT rămân necunoscute, ca de exemplu, remisiunile spontane, de ce compresia numai într-o minoritate de cazuri duce la NT, mecanismele NT la un număr mic de pacienți au loc fără modificări structurale.

Circa 2-4% dintre pacienții cu NT au scleroză multiplă, dar durerea rareori este o manifestare de debut a maladiei. Se va suspecta scleroză multiplă la pacienții cu vârsta sub 50 ani, mai ales cu un istoric de NT bilaterală. Foarte rar NT poate fi asociată siringobulbiei sau unui infarct truncular. Din totalitatea pacienților cu NT doar 5-7% din cazuri constituie NT simptomatică, în rest – durerea este condiționată de compresia vasculară a rădăcinii n. V sau cauza rămâne necunoscută (Nurmikko TJ, Jensen TS, 2006).

Manifestările clinice

Manifestările clinice ale nevralgiei trigeminale prezintă un ansamblu de fenomene, ale căror nucleu este durerea, care are anumite particularități. Diagnosticul se va constitui în baza unui întreg set de elemente revelatorii, cum ar fi aspectele calitative ale durerii, localizarea și modalitatea de apariție și dispariție, absența semnelor unui deficit neurologic imediat ce criza algică încetează.

Criteriile IHS de diagnostic includ 2 forme de NT: clasică și simptomatică. Fenotipic criteriile NT clasice și celei simptomatice sunt similare, cu o singură excepție. Compresia vasculară este acceptată (în cazul depistării ei) ca o parte a NT „clasice”. Prezența altor leziuni demonstrate (scleroză multiplă, tumoare, malformație vasculară ș.a.) constituie un criteriu distinctiv al NT simptomatice.

NEURALGIA TRIGEMINALĂ CLASICĂ

Criteriile de diagnostic ale nevralgiei trigeminale clasice

- A. Atacuri paroxistice de durere cu durata de la fracțiuni de sec până la 2 min, afectând una sau mai multe ramuri ale nervului trigemen, și care corespund criteriilor B și C
- B. Durerea are cel puțin una din următoarele caracteristici:
 - 1. intensă, ascuțită, superficială sau de împungere
 - 2. precipitată de ariile trigger sau de factorii trigger
- C. Atacurile sunt stereotipice la fiecare individ
- D. Nu există deficit neurologic evident clinic
- E. Nu sunt atribuite altor afecțiuni

NEURALGIA TRIGEMINALĂ SIMPTOMATICĂ

După cum s-a menționat mai sus, clinic NT clasică și cea simptomatică nu se deosebesc conform criteriilor de diagnostic. Doar punctul D este criteriul major de distincție, fiind formulat astfel:

D. O leziune cauzală, alta decât compresia vasculară, a fost demonstrată prin investigații speciale și / sau prin explorarea fosei posterioare

În comentariu, însă, este menționat faptul, că poate fi o afectare senzorială în distribuția ramurii date a nervului trigemen, iar NT simptomatică nu prezintă perioade refractare după paroxism, spre deosebire de cea clasică.

Calitatea durerii este punctul de pornire al desfășurării tabloului clinic al NT. Puternică, chiar de la debut, fiind lancinantă (junghiuri,

zvâcnituri), fulgurantă, uneori este comparată cu o descărcare (șoc) electrică sau cu o lovitură de pumnal, având o durată scurtă, mai frecvent 3 – 20 sec, terminându-se la fel de brusc cum a și apărut.

În timpul completării chestionarelor semistructurate pentru elucidarea aspectelor clinice nu toți pacienții sunt de acord cu caracterul durerii evocat mai sus și nici cu durata de până la 2 min (în conformitate cu criteriile IHS), mulți insistând că durerea poate depăși durata menționată de 2 min.

Numărul atacurilor pe zi poate fi de 5- 10 în formele benigne de evoluție, atingând un număr foarte mare în formele grave.

Violența și intensitatea accesului va modifica și „subjuga” comportamentul pacientului, creând un patern motor caracteristic: oprirea și „încrămenirea” pe loc în momentul declanșării accesului, ducând mâna la față.

Uneori faza dureroasă este urmată de o fază motorie: tremor în anumite grupuri de mușchi sau toată partea ipsilaterală a feței e distorsionată de o grimasă clonică.

În unele cazuri mai poate avea loc și o a treia fază vazomotorie cu congestie de partea dureroasă a feței, injecție conjunctivală, hipersecreție lacrimală, nazală sau bucală.

Localizarea durerii, de regulă, este mai des unilaterală, mai frecvent pe dreapta, resimțită într-o zonă strictă a teritoriului n.V, frecvent limitată la o singură ramură. Mai frecvent durerea este localizată în V2 sau în n. maxilar superior (40%), iar în V3 sau în zona n. maxilar inferior – în 20% din cazuri. Durerea în zona V1, la nivelul n. auriculo-temporal, cu alгии în tâmplă, este foarte rară, la fel ca și nevralgia izolată a n. oftalmic (mai puțin de 10% cazuri).

Apariția durerii într-o zonă, ce corespunde unei anumite ramuri, va fi timp îndelugat localizată în această zonă, ca ulterior să difuzeze și în alte ramuri ale n.V.

Fiind în marea majoritate a cazurilor unilaterală, bilateralitatea NT este excepțională – 1-2%, 5% din cazuri (Vertheimer, Descotes, 1957).

Factorii trigger și zonele trigger. Modalitatea declanșării și instalării durerii în NT poate avea anumite particularități. Sunt specifice așa-numitele zone trigger, care declanșează durerea, ele fiind localizate în orice punct în teritoriul receptiv al n. V, cel mai frecvent – în zona pliceii nazo-labiale sau la hotarul gingio-alveolar. Zonele trigger își pot schimba localizarea, iar în unele cazuri – pot exista mai multe zone declanșatoare. Cercetările au demonstrat, că suprafața lor este limitată și nu depășește

șește 1-2 mm², totuși, în cazurile unei nevralgii cu intensitate mare și cu paroxisme frecvente, zona trigger poate fi largă și difuză (Cugelberg, Lindblom, 1959). Triggerii ai atacurilor de durere pot fi niște manevre fizice triviale, ca de exemplu spălarea pe dinți, mestecatul, vorbirea, suflu rece spre față, bărbieritul, machiajul, deglutiția, consumul lichidelor fierbinți sau reci, atingerea involuntară cu limba a unei gingii, anumite mirosuri sau gusturi etc. De regulă, pacienții încearcă să evite toate acțiunile menționate mai sus, inclusiv alimentarea sau consumul lichidelor, ceea ce poate duce la deshidratare și tulburări nutriționale în unele cazuri.

Prezența zonei "trigger" în zona de distribuție a unei ramuri a nervului trigemen este un fenomen caracteristic, dar nu obligatoriu.

Frictionarea pielii sau a mucoaselor, o presiune profundă pot stopa uneori durerea.

Perioada refractară. Fiecare acces dureros este urmat de o scurtă perioadă refractară, în care nici un stimul nu poate declanșa durerea. Pacientul profită de aceste momente pentru a realiza unele acțiuni pe care le evitau anterior.

Un criteriu adițional pentru diagnosticul de NT poate servi eficiența Carbamazepinei în cazurile NT clasice și un eșec al tratamentului în cazul formelor simptomatice.

Evoluția maladiei este adesea imprevizibilă, perioadele de crize alternează cu faze de remisiuni (săptămâni sau luni). Remisiunile periodice sunt frecvente, cele spontane, cu caracter permanent sunt foarte rare. Cu timpul ele devin tot mai scurte, condiționând uneori o stare de „rău” sau „status” de dureri.

Examinarea fizică și neurologică a pacientului este, de obicei, normală. Afectarea sensibilității în zonele de inervare a n. trigemen este atipică și ar trebui să sugereze posibilitatea unei leziuni structurale, demielinizante sau compresive cu implicarea nervului trigemen, inclusiv sinusita sfenoidală acută.

Formele atipice pot apărea fie de la începutul maladiei, fie după o perioadă mai mare a bolii (Burchiel, Slavin, 2000; Young, 2000).

Forme atipice de debut:

- NT bilaterală, durerile sunt disociate în timp, accesele sunt nesincronizate, afectând o parte sau alta a feței
- Zona trigger localizată în afara teritoriului trigeminal, la nivelul gâtului, în teritoriile C2-C3. Acest fenomen poate fi explicat din punctul de vedere al complexului trigemino-cervical

- Prezența fenomenelor vasomotorii în cursul crizelor dureroase, de durată scurtă, manifestându-se printr-o hiperemie a feței, lacrimație și rinoree

Forme atipice ale maladiei evoluat:

- Modificarea duratei episoadelor dureroase. În stadiile avansate perioadele de acalmie se reduc sau uneori chiar pot dispărea, iar durerea care, de altfel, devine mai puțin acută, dă impresia unei dureri continue. De obicei, episoadele paroxistice au loc pe un fundal dureros permanent cu caracter de arsură sau, mai rar, de tensiune dureroasă
- Prezența unei hipoestezii în teritoriul dureros
- Extinderea durerii în zona vecină sau poate chiar în toate 3 teritorii
- Evoluția NT spre o formă de durere tipică, dar această posibilitate este discutabilă
- Micșorarea eficienței tratamentului medicamentos, deoarece cu timpul se dezvoltă o rezistență terapeutică
- Modificarea tabloului clinic din cauza tratamentului de durată cu Carbamazepină, care creează remisiuni artificiale
- Modificări clinice condiționate de tratamentul chirurgical. Modificarea patternului dureros în aceste cazuri se asociază uneori cu o hipoestezie în zona dureroasă

Forme parcelare

- Nevralgia nazociliară
- Nevralgia supraorbitală
- Nevralgia altor ramuri (infraorbitală, linguală, alveolară, mentonieră)

Particularitățile clinice ale nevralgiilor trigeminale simptomatice

Un șir de manifestări clinice, mai ales, unele variante atipice, care au fost menționate mai sus, sugerează posibilitatea unei maladii, ce condiționează apariția ansamblului NT, dar cu anumite particularități:

- Durere continuă cu paroxisme de durată (3-4 ore), cu creșteri și diminuări lente ale intensității algice
- Absența zonelor și factorilor trigger în circa 40% din cazuri (Sato et al., 2004)
- Fundal dureros permanent
- Insensibilitate la Carbamazepină (circa 10%) (cu excepția durerilor lancinante, cu caracter nevralgic), antidepresivele pot fi eficiente

Anumite modificări neurologice pot sugera prezența unui proces lezional:

- tulburări de sensibilitate – hipoestezie și o alodinie (durere declanșată de un stimul nenociv), hiperalgezie sau chiar hiperpatie în zonele cutanate și ale mucoasei în teritoriul n.V, diminuarea reflexului cornean
 - pareză masticatorie, cu atrofia m.masseter și, mai ales, a mușchilor fosei temporale
 - semne de atingere și a altor nn. cranieni – auditiv, facial, oculomotor, sindromul Claude Bernard-Horner, ș a.
 - durere de origine trigeminală, cu trăsături comune durerilor neuropatice, dar fără celelalte caractere, denumită *neuropatie trigeminală dureroasă*. În aceste forme tratamentul, atât medicamentos cât și chirurgical, este mai puțin eficient (Brisman, 2004; Lihtor, Mullan, 1990)
 - prezența tulburărilor vegetative segmentare și trofice: hipertermie locală, edem după atacuri severe, eritem cu hiperkeratoză, tulburări trofice cu atrofie sau ulceratii (Nurmikko et al., 2000)
- În tabelul 46 sunt prezentate patologiile, ce pot condiționa o NT secundară sau simptomatică (după Valade, 2005).

Tabelul 46. Etiologia nevralgiilor trigeminale simptomatice

I. Leziuni endocraniene extracerebrale

Posterior de ganglionul Gasser

- Procese de unghi ponto-cerebelos
- tumoare (neurinom, meningiom)
 - arahnoidită (rar)
 - chist
 - anevrism fuziform de trunchi bazilar

Procese în afara unghiului ponto-cerebelos

- metastaze
- proces paraneoplazic
- tumoare cerebrală emisferică (cu impact asupra trunchiului cerebral)

Nivelul ganglionului Gasser

- infecție zosteriană
- neurinom (rar)

Anterior de ganglionul Gasser

- meningiom al aripii mici sfenoidale
- anevrism carotidian în interiorul sinusului cavernos

tumoare hipofizară cu expansiune laterală
chist epidermoid cu leziunea stâncii osului temporal
osteită postotitică

II. Leziuni endocraniene intracerebrale

siringomielie
accese vasculare bulbare
scleroză multiplă
tumori bulbo-protuberanțiale

III. Leziuni extracraniene

Cauze rinologice

sinuzită acută
tumoare sinusală
leziunea cornetului mediu

Cauze dentare

granulom apical
osteită localizată
dinte de minte – creștere patologică
leziuni maligne maxilare

Cauze traumatice

eschilă osoasă cu compresie neurală (nevralgia suborbitală)

Meningoradiculite

IV. Leziuni craniene

Procese maligne

tumoare osoasă primitivă
extensia unui epiteliom regional de cavum sau de trompă Eustache (frecvent)
metastaze de cancer (rar)

Cauze traumatice

fractura bazei craniului

Procese infecțioase

osteită de vârf de stâncă

Strategii investigaționale în diagnosticul nevralgiilor trigeminale

Fiecare pacient cu un nou diagnostic de NT necesită un examen prin IRM, care poate oferi clinicianului o informație importantă despre substratul organic al diagnosticului clinic de NT.

Investigația prin IRM are scop dublu:

1. Excluderea altor cauze decât eventuala compresie vasculară
2. Estimarea relației vas - nerv în cazul NT clasice

1. *Imageria prin Rezonanța Magnetică* se efectuează cu scopul de a exclude NT secundară sau simptomatică, mai ales când este vorba de o NT sau o durere facială atipică, ori în cazul unui eșec terapeutic, care sugerează eventuale indicații neurochirurgicale de tipul compresiei vasculare sau altă posibilă intervenție în funcție de substratul organic depistat. În aceste cazuri intervențiile neurochirurgicale nu vor putea fi realizate fără IRM, efectuat cu scopul găsirii reperelor necesare.

Se utilizează tehnica prin secțiuni axiale T2 ponderate ale întregului encefal pentru a depista modificările parenchimotoase (în special, SM) și, mai ales, cele trunculare. Se utilizează și tehnica cu secțiuni T1 ponderate cu Gadolinium pentru depistarea eventualelor modificări patologice în spațiile subarahnoidiene, a bazei craniului, în spațiile profunde ale feței.

2. Cea mai dificilă sarcină este **evaluarea relației nervului cu vasele sanguine** învecinate. Rezonanța magnetică nucleară de rutină nu poate produce imagini precise pentru a determina relațiile dintre vase și nerv.

Unele cercetări au demonstrat, că identificarea fenomenului de compresie a nervului de către un vas este posibilă cu un grad destul de mare de siguranță (Meaney et al., 1995). De obicei, arterele sunt ușor vizualizate, venele pot fi și ele scoase în evidență, utilizând substanța de contrast Gadolinium (Patel et al., 2003).

Situația ce relevă o legătură strânsă între vas și nerv este un argument important pentru diagnostic, dar nu constituie un semn suficient, deoarece în 8% din cazuri se întâlnește și la subiecții fără simptome clinice (Meaney et al., 1995).

O modificare a nervului și anume o distorsiune a lui, constituie un semn important la 83% din pacienții cu NT clasic (Sindou, 2002). Această modificare poate fi constatată și la pacienții, care nu suferă de

NT. Situația, când mai multe vase sunt în contact cu nervul V, nu a fost găsită la subiecții asimptomatici.

Se mai pot evidenția și alte modificări, de exemplu, un unghi patologic al traseului vascular (12%), compresia nervului între protuberanță și marginea posterioară a stâncii din cauza unei mici cisterne, o atrofie globală a nervului V (42% din cazuri).

Tehnica 3-D în T2 ponderat permite obținerea de secțiuni inframilitrice (0,7 mm) și a reconstrucției multiplanare. Nervul trigemen este cel mai gros nerv cranian, fiind perfect vizualizat în spațiul de la protuberanță până la cavum Meckel.

Semnificația funcțională a contactului dintre vas și nervul trigemen nu este clară în cazurile menționate, unde NT este absentă. Mai mult, rezultate fals negative pot fi în cazul arterelor mici, cu diametrul mai mic de 1 mm, sau al îngroșării arahnoidiene și în alte cazuri de acest tip, rar întâlnite la investigații prin IRM. În pofida acestui neajuns, reconstrucția tridimensională (3-D) la RM, la pacienții cu NT asociată cu utilizarea criteriilor clinice de calitate a durerii asigură de departe o siguranță înaltă pentru un diagnostic corect. Utilitatea imaginilor 3-D asociată cu steady-state-precession reconstruction images (FISP) mărește gradul de vizualizare și de precizie al nervului trigeminal și al compresiei vasculare.

Tratamentul. Actualmente sunt disponibile câteva metode eficiente de tratament al NT. O răsturnare a paradigmei terapeutice tradiționale, care câștigă teren în ultimii ani, a modificat esențial viziunea modalității de tratament, mai ales la pacienții tineri. Dacă anterior la tratamentul chirurgical se recurgea doar în cazul eșecului tratamentului medicamentos, acum se consideră că la pacienții cu NT există riscul dezvoltării altor tipuri de durere neuropată, care pot deveni refractare, din aceste considerente intervenția precoce este indicată (Bursciel, Slavin, 2000, Nurmikko, 2003).

Farmacoterapia. Tradițional, tratamentul de prima intenție în NT începe cu administrarea Carbamazepinei, majoritatea pacienților răspunzând în primele 48 de ore. Ulterior, doza va fi ajustată pentru a o găsi pe cea optimă și mai eficientă. Carbamazepina este unicul medicament, care a fost supus cercetărilor randomizate placebo-controlate, fiind demonstrată superioritatea ei în comparație cu placebo (Campbel et al., 1966; Nicol, 1969). La circa 80% din pacienți, Carbamazepina

Tabelul 47. Medicamentele utilizate în tratamentul nevralgicii trigeminale (după Nurmikko și Jensen, 2006).

Medicamentul	Doza inițială	Doza de menținere	Efectele adverse
Carbamazepina (CBZ)	200 mg/zi	400-1200 mg/zi	Sedare, vertij, tulburări cognitive, cefalee, simptome gastrointestinale, reacții alergice cutanate, leucopenie, deficiență de folat, hiponatremie, interacțiune cu unele medicamente (Warfarină)
Oxcarbazepina	300 mg/zi	600-1200 mg/zi	Tolerat mai bine decât CBZ, sedare, vertij, tulburări cognitive, hiperemie, hiponatremie
Gabapentina	300 mg/zi	600- 2400 mg/zi	Sedare, tulburări de memorie, edeme periferice
Fenitoina	300 mg/zi	200-400 mg/zi	Sedare, ataxie, modificări comportamentale, tulburări cognitive, limfadenopatie, osteopenie, acnee, hipertrofia gingiilor, hiperemie, insuficiență de folat, tulburări hepatice, interacțiune cu unele medicamente
Lamotrigina	25-50 mg/zi	200-400 mg/zi	Hiperemie alergică (necesită întrerupere imediată), sedare, vertij, cefalee, ataxie, interacțiune importantă cu alte anticonvulsivante
Baclofenul	10 mg/zi	30-80 mg/zi	Sedare, ataxie, oboseală, simptome gastrointestinale, slăbiciune musculară

duce la o ameliorare totală sau parțială, 25% din pacienți nu răspund la tratament, iar 5-10% din pacienți sunt nevoiți să întrerupă tratamentul din cauza efectelor adverse.

În caz de eșec al tratamentului menționat se vor administra Baclofenul sau Lamotrigina aparte sau combinate (în doze mici) cu Carbamazepina.

Gabapentina sau Clonazepamul pot fi utilizate ca medicație de linia a treia.

Administrarea intravenoasă a Fenitoinei și Lidocainei poate fi eficientă în paroxismele sau *stările de rău ale NT* (Nurmikko, Jensen, 2006).

În tabelul 47 sunt prezentate cele mai utilizate medicamente în tratamentul modern al NT.

Metodele de tratament chirurgical

A fost utilizată o varietate mare de proceduri chirurgicale în tratamentul NT. Tratamentul etiologic presupune decompresia vasculară atunci când conflictul vasculo-nervos este cauza NT. Celelalte metode de tratament au ca scop întreruperea căilor durerii prin metode „lezionale” sau „neuroablative”, dar adesea rămân consecințe ca tulburările senzitive, anestezia dureroasă a feței sau chiar anestezia corneei și che-ratită.

Decompresia vasculară. Compresia vasculară a rădăcinii n. trigemen în zona de intrare a ei (vascular compression of the trigeminal root at the root entry zone) este prezentă la 80-90% din pacienți. Aceasta este baza procedurii Janetta (1985), în care compresia rădăcinii nervului trigemen de către artera cerebeloasă superioară este înlăturată prin craniotomie occipitală. Rezultatele benefice ale acestei proceduri au fost raportate la 80% din pacienții operați (mortalitatea chirurgicală constituind 1%, iar morbiditatea serioasă – 7%). În unele cazuri are loc recurența maladiei, care, probabil, rezultă din aderențele cauzate de căpțușeala (padding - vată, bumbac, material de umplutură) de Teflon.

Au fost utilizate și alte proceduri chirurgicale mai puțin invazive, dar de multe ori la fel de eficiente, cum ar fi injectarea percutanată a glicerolului, rizotomia prin radioterapie, radiochirurgia *gamma knife* etc. pentru pacienții refractari la farmacoterapie. În prezent este dificil de a distinge printre ele rezultatele de lungă durată. Recurența simptomelor este un fenomen frecvent întâlnit, iar intervenția chirurgicală repetată este adesea necesară.

NEURALGIA GLOsofarINGIANĂ

Nevralgia glossofaringiană (NGF) clasică

Definiție. Nevralgia glossofaringiană este o durere tranzitorie severă cu caracter de împunsătură, localizată în ureche, la baza limbii, în fosa tonsilară sau sub unghiul mandibulei. Durerea este simțită în distribuția nervului glossofaringian și a ramurilor auriculare și faringiene ale nervului vag. Este, de obicei, provocată de deglutiție, vorbire sau tuse și se poate remite și recidiva asemănător nevralgiei trigeminale (CITC-2004).

Epidemiologie. Incidența anuală a nevralgiei glossofaringiene (NGF) idiopatice (36-The Headaches) constituie circa 0,8 cazuri la 100.000 de locuitori. Doar în 5% din cazuri NGF este concomitent asociată cu nevralgia trigeminală. Nevralgia glossofaringiană este foarte rară; s-au constatat 8 cazuri în raport cu 2 000 cazuri de nevralgie trigeminală (Minagor, Sheremata, 2000). Frecvența mică a NGF poate fi explicată și prin faptul că pacienții se adresează mai frecvent la medicii ORL și stomatologi. Cea mai afectată vârstă este de 40-50 de ani.

Manifestările clinice. Se disting 2 forme de NGF în funcție de localizarea și dominarea durerii: forma otalgică și orofaringiană (Matz, Barbano, 2002), precum și dureri „tipice” (arzătoare) și atipice (Resnick et al., 1995).

Criteriile de diagnostic al nevralgiei glossofaringiene clasice:

- A. Atacuri paroxistice de durere facială care durează de la o fracțiune de secundă până la 2 min și corespund criteriilor B și C :
- B. Durerea are următoarele caracteristici:
 - 1. localizare unilaterală
 - 2. distribuție în partea posterioară a limbii, în fosa nazală, faringe sau sub unghiul mandibulei și / sau în ureche
 - 3. ascuțită, de înțepare și severă
 - 4. precipitată de deglutiție, masticatie, tuse, vorbire și / sau căscat
- C. Atacurile sunt stereotipice la fiecare pacient
- D. Nu există deficit neurologic clinic evident
- E. Nu este atribuită altor maladii ¹

¹ Alte cauze au fost excluse prin anamneză, examinare fizică și / sau investigații speciale.

Durerea, de obicei, are caracter paroxistic, cu localizare în regiunea rădăcinii limbii, în fosa tonsilară, în zona unghiului mandibulei ori în ureche. Uneori durerea depășește zonele indicate mai sus, cuprinzând ipsilateral zona hemifetei, zona cervicală, membrul superior. Triggerii cei mai frecvenți sunt înghițitul, mai ales al lichidelor reci, masticția și vorbitul, dar poate apărea la căscat, râs, deschiderea gurii, scoaterea limbii, suflatul nasului (mouchages). În formele ușoare pot fi remisiuni. Uneori NGF se asociază cu sindromul slăbiciunii sinusului cardiac (*sick sinus syndrome*), bradicardie severă sau asistolie urmată de sincopă sau convulsii (Ferrante, 1995).

Anatomie și fiziopatologie. Nervul glosofaringian este un nerv mixt, care conține fibre motorii, somatosenzitive, senzitiv-viscerale și vegetative parasimpatice (Geraud). Nervul glosofaringian conține fibre senzitive, ce provin din canalul auditiv extern, amigdale, palatul moale, faringe și partea posterioară a limbii. Conexiunile dintre nucleii somatici și nucleii vegetativi medulari constituie substratul anatomic al sincopelor care au loc uneori la pacienții cu NGF. Cercetările ultimilor ani au demonstrat că NGF poate fi cauzată de compresia în zona de intrare (root entry zone) a nervilor glosofaringian și vagus. Jannetta et al. (Laha R.K., Jannetta P.J., 1977; Resnick D.K., Jannetta P.J. et al., 1995, Yutaka Takusagawa, 2002).

Nevralgia glosofaringiană simptomatică

Cauzele ce provoacă NGF secundară coincid în mare măsură cu cele din nevralgia trigeminală. Dintre cele mai frecvente pot fi enumerate: neoplasmale laringofaringiene și cele ale zonei lingvolaringiene, traumatismele, infecțiile, scleroza multiplă, patologia vasculară (ateromul arterei vertebrale sau anevrismul arterei bazilare), anomalii, ca de ex. dimensiuni mari ale procesului stiloid.

Manifestările clinice. Adesea NGF simptomatică este identică cu forma clasică, cu excepția că durerea poate persista între paroxismele algice, iar tulburările de sensibilitate pot fi constatate în teritoriile n. glosafaringian și n. vagus.

Criteriile de diagnostic al nevralgiei glosofaringiene simptomatice

A. Atacuri paroxistice de durere facială cu durata de la fracțiuni de sec până la 2 min, cu sau fără persistența durerii între paroxisme și care corespund criteriilor B și C

- B. Durerea are următoarele caracteristici:
1. localizare unilaterală
 2. distribuție în partea posterioară a limbii, fosa nazală, faringe sau sub unghiul mandibulei și / sau în ureche
 3. ascuțită, de înțepare și severă
 4. precipitată de deglutiție, masticatie, tuse, vorbire și / sau căscat
- C. Atacurile sunt stereotipice la fiecare pacient
- D. O leziune cauzală a fost demonstrată prin investigații speciale și / sau chirurgical

Tratamentul NGF. Include aceleași medicamente, care sunt utilizate în nevralgia trigeminală, ca: Carbamazepina, Baclofenul, Fenitoina, Gabapentina și Lamotrigina aparte sau în combinație cu Carbamazepina.

În cazul rezistenței la terapia farmacologică se utilizează metodele chirurgicale, ca decompresia vasculară (Yutaka Takusagawa, 2002), rizotomia, care poate fi eficientă (Taha, Tew, 1995) și alte metode.

NEURALGIA NERVULUI INTEREDIAR

Definiție. O afecțiune rară, caracterizată prin paroxisme scurte de durere resimțite în profunzimea canalului auditiv (CITC-2004), uneori se mai pot asocia dureri permanente în structurile faciale profunde.

Anatomie și fiziopatologie. Nervul intermediar (Wrisberg) sau n. VII bis conține aferențe senzitive și eferențe parasimpatice ce merg împreună cu n. facial. Fibrele aferente sunt de origine cutanată și provin din meatul auditiv extern (zona Ramsay Hunt). Aferențele gustative pornesc de la 2/3 anterioare ale limbii, iar fibrele eferente parasimpatice merg cu n. intermediar Wrisberg și inervează glandele lacrimale și glandele cavității nazale prin intermediul n. mare pietros superficial și glandele submaxilare și sublinguale prin chorda tympani. Acest fapt explică apariția în unele cazuri a semnelor secretorii și gustative asociate nevralgiei n. Intermediar (Geraud, Fabre, 2005) Patologia n. intermediar nu este pe deplin elucidată. Punctul de vedere precum că ganglionul geniculat și nervul intermedius stau la originea durerilor nevralgice nu este insuficient argumentat (Nurmikko, Jensen, 2006).

Manifestările clinice.

Criterii de diagnostic:

- A. Paroxisme de durere cu apariție intermitentă, cu durata de sec sau min, simțite în profunzimea urechii
- B. Prezența zonei trigger în peretele posterior al canalului auditiv
- C. Nu este atribuită altei maladii¹

¹ Alte cauze, în particular, o leziune structurală, au fost excluse prin anamnezic, examinare fizică și investigații speciale.

Pe lângă durerile de durată scurtă în profunzimea urechii mai pot fi și semne asociate, așa ca tulburări de lacrimație, de salivatie și fenomene gustative. Există o asociere frecventă cu zona zoster. Datorită unei înervări comune a ariei afectate de către nervul intermedius și nervul glosofaringian, unii pacienți pot avea o variantă otalgică a nevralgiei glosofaringiene.

Diagnosticul clinic necesită excluderea unui proces compresiv prin utilizarea RM cerebrale.

În cazul unei nevralgii „idiopatice” sau „esențiale” tratamentul farmacologic este similar cu cel al altor nevralgii craniene. El va fi administrat în funcție de cauzele care se constată, zona zoster pare a fi cauza cea mai frecventă.

NEURALGIA LARINGIANĂ SUPERIOARĂ

Definiție: Este o afecțiune rară, caracterizată prin durere severă în partea laterală a gâtului, în regiunea submandibulară și sub ureche, provocată de deglutiție, strigăt sau întoarcerea capului.

Criterii de diagnostic:

- A. Paroxisme de durere cu durata de sec sau min, simțite în gât, regiunea submandibulară și /sau sub ureche și care corespund criteriilor B-D
- B. Paroxismele sunt declanșate de deglutiție, încordarea vocii sau întoarcerea capului
- C. Un punct trigger este situat în partea laterală a gâtului, deasupra membranei hipotiroidiene
- D. Starea este ameliorată de anestezie locală și tratată prin secționarea nervului laringian superior
- E. Nu este atribuită altor cauze¹

¹ Alte cauze, în particular o leziune structurală, au fost excluse prin anamnezic, examinare fizică și investigații speciale.

NEURALGIA NAZOCILIARĂ

Termen utilizat anterior: Nevralgia Charlin

Definiție: O stare rară, în care atingerea părții externe a unei narine cauzează o durere lancinantă ce iradiază în regiunea frontală mediană.

Criterii de diagnostic:

- A. Durere de înțepare cu durata de la sec până la ore, situată într-o parte a nasului, cu iradiere în sus spre regiunea frontală mediană
- B. Durerea este precipitată de atingerea părții laterale a narinei unilaterale
- C. Durerea este suprimată de blocarea sau secționarea nervului nazociliar sau de aplicarea de cocaină în narină pe partea afectată

NEURALGIA SUPRAORBITALĂ

Definiție: O maladie rară caracterizată prin durere în regiunea crestei supraorbitale și în regiunea frontală mediană, în aria inervată de nervul supraorbital.

Criterii de diagnostic:

- A. Durere paroxistică sau constantă în regiunea crestei supraorbitale și în regiunea frontală mediană, în aria inervată de nervul supraorbital
- B. Încordare deasupra nervului în regiunea crestei supraorbitale
- C. Ameliorare după anestezia locală sau ablația nervului supraorbital

ALTE NEURALGII ALE RAMURILOR TERMINALE (INCLUSIV CEFALEEA NUMULARĂ)

Definiție: Lezarea sau compresia ramurilor periferice ale nervului trigemen, altele decât nervul nazociliar și supraorbital, poate cauza durere referită în aria inervată de ramura afectată. Exemple sunt nevralgiile de nervi infraorbital, lingual, alveolar și mentonier.

Criterii de diagnostic:

- A. Durere simțită în zona distribuției ramurii periferice a nervului trigeminal, altele decât nervul nazociliar și supraorbital
- B. Încordare deasupra nervului afectat
- C. Ameliorare la anestezia locală sau ablația nervului

Din acest grup mai face parte și *cefaleea numulară* sau *cefalalgia*

în formă de monedă, care este o nevralgie localizată de ram terminal a nervului trigemen și se manifestă printr-o durere într-o regiune circumscrisă a capului în absența oricărei leziuni a structurilor subiacente.

Criterii de diagnostic:

- A. Durere de cap ușoară sau moderată care corespunde criteriilor B și C
- B. Durerea este simțită exclusiv pe o arie tipică rotundă sau eliptică în diametru de 2-6 cm
- C. Durerea este cronică și continuă sau întreruptă de remisiuni spontane cu durată de săptămâni ori luni
- D. Nu este atribuită altei maladii

Aria dureroasă poate fi localizată în orice parte a capului, dar este de obicei în regiunea parietală. Durerea rămâne situată în aceeași arie simptomatică care nu-și schimbă mărimea sau forma pe parcursul timpului. Pot avea loc exacerbări lancinante cu durată de câteva secunde sau cu creștere graduală timp de 10 min până la 2 ore ce se pot suprapune pe durerea de bază preexistentă. În timpul și între perioadele simptomatice în aria afectată pot fi combinații diferite de hiperestezie, dizestezie, parestezii, încordare și/sau disconfort.

Perioade de remisiune spontană au fost observate la 38% din pacienți cu revenirea durerii continue peste săptămâni sau luni.

SINDROMUL GÂT-LIMBĂ

Definiție. Debut brusc al durerii în regiunea occipitală sau în partea superioară a gâtului asociată cu o senzație anormală (amortire) de aceeași parte a limbii.

Fiziopatologie. Fibrele proprioceptive ale zonei limbii intră în sistemul nervos central prin cea de-a doua rădăcină cervicală dorsală, prin conexiunile nervului lingual și hipoglos și între ultima și cea de-a doua rădăcină cervicală. Nervul C2 spinal trece posterior de articulația laterală atlanto-axială, care este inervată de ramura ventrală C2 (Bogduk, 1981). În timpul rotației atlantului poate surveni o subluxație posterioară tranzitorie a procesului articular inferior ipsilateral. Dacă diapazonul mișcării este excesiv, capsula articulației este încordată și nervul C2 poate fi comprimat de marginea inferioară a articulației (Bogduk, 1981).

Sindromul gât-limbă poate avea loc frecvent și la oameni sănătoși (Lance, Anthony, 1980), deși el a fost raportat la pacienții cu artrită reumatoidă sau la cei cu articulația hipermobilă (Bertoft, Vesterberg, 1985).

Manifestările clinice

Criterii de diagnostic:

- A. Durere cu durată de sec sau min, cu sau fără disestezi în aria de distribuție a nervului lingual și a celei de-a doua rădăcini cervicale care corespunde criteriilor B și C
- B. Durerea are debut acut
- C. Durerea este, de obicei, declanșată de întoarcerea bruscă a capului

Tratament. Tratamentul eficient include imobilizarea cu un guler moale (Fortin, Biller, 1985), fuziunea atlanto-axială (Bertoft, Vesterberg, 1985) sau rezecția nervilor spinali C2.

CEFALEEA LA COMPRESIA EXTERNĂ

Definiție: Cefaleea rezultă din stimularea continuă a nervilor cutanați prin aplicarea presiunii, de exemplu, de către o bandă în jurul capului, o pălărie strâmtă sau ochelari de protecție folosiți în timpul înotului.

Criterii de diagnostic:

- A. Cefaleea are toate caracteristicile următoare și corespunde criteriilor C și D:
 - 1. nepulsatilă
 - 2. crește în intensitate în câteva minute
 - 3. fără simptome de însoțire
- B. Aplicarea continuă a presiunii externe pe frunte și pielea capului
- C. Durerea de cap se dezvoltă în timpul presiunii și este maximă de partea presiunii
- D. Cefaleea se remite după eliminarea presiunii

Compresia externă poate cauza cefalee mai severă de tip migrenă, dacă stimulul este prelungit.

Cefalee atribuită aplicării externe a stimulului rece

Definiție: Cefalee generalizată care urmează după expunerea capului neprotejat la temperatura scăzută a mediului înconjurător sau la scufundarea în apă rece.

Criterii de diagnostic:

- A. Cefalee difuză și/sau nepulsatilă care corespunde criteriilor C și D
- B. Prezența stimulilor reci externi, aplicați în regiunea capului
- C. Apare on timpul expunerii la stimuli reci
- D. Se remite după eliminarea stimulului

Cefaleea atribuită ingestiei sau inhalării stimulului rece

Definiție: Cefalee de scurtă durată uneori severă în intensitate, provocată de înghițirea materialului rece (lichid, solid) sau materialului rece gazos la trecerea lui peste vălul palatin și/sau peretele faringian posterior.

Criterii de diagnostic:

- A. Cefalee acută, nepulsatilă, frontală¹ care corespunde criteriilor C și D
- B. Stimularea rece a palatului sau peretelui posterior al faringelui prin ingestia alimentelor reci ori inhalare de aer rece
- C. Se dezvoltă imediat și numai în cazul expunerii la stimuli reci
- D. Cefaleea se remite în 5 min după eliminarea stimulului rece

¹ La pacienții migrenoiși cefaleea în cazul expunerii la stimuli reci se poate dezvolta pe partea migrenoasă.

DURERE CONSTANTĂ CAUZATĂ DE COMPRESIA, IRITAȚIA SAU DISTORSIUNEA NERVILOR CRANIENI SAU RĂDĂCINILOR CERVICALE SUPERIOARE DE CĂTRE LEZIUNI STRUCTURALE

Definiție: Cefalee constantă sau durere facială cauzată de leziunea directă a fibrelor aferente a nervilor ce mediază senzația dureroasă de la cap și/sau gât. Se poate determina deficit senzitiv în zona respectivă.

Criterii de diagnostic:

- A. Durere constantă sau înțepătoare în regiunea inervării nervului cranian senzitiv respectiv care corespunde criteriilor C și D:
- B. Evidențierea compresiunii, iritației sau distorsiunii nervului cranian

- C. Durerea și compresiunea, iritația sau distorsiunea se dezvoltă simultan și au aceeași localizare
- D. Durerea este ameliorată la înlăturarea cauzei de compresie, iritație sau distorsiune

Leziunile structurale pot fi înlocuitoare de spațiu (exemplu: tumoră, aneurism) sau survin în teritoriul anatomic respectiv (exemplu: osteomielita oaselor craniene). Dacă nu există deficit senzitiv sau evidență imagistică, diagnosticul este dubios.

Durerea facială din jurul urechii sau tâmplei poate rezulta din invazia nervului vag de către carcinomul pulmonar.

NEVRITA OPTICĂ

Definiție: Durere retrooculară uni/sau bilaterală, însoțită de scăderea vederii centrale, cauzată de demielinizarea nervului optic.

Criterii de diagnostic:

- A. Durere retrooculară, agravată de mișcarea globilor oculari și care corespunde criteriilor C și D
- B. Deficitul vizual este datorat scotomului central sau paracentral
- C. Debutul durerii și debutul deficitului vizual separate de un interval mai mic de patru săptămâni №
- D. Durerea se remite în patru săptămâni
- E. Se exclude o leziune compresivă

№ Durerea apare înaintea deficitului vizual în mai puțin de patru săptămâni. În acest timp criteriul B nu este îndeplinit și diagnosticul este Nevrită optică probabilă.

Vederea de obicei se ameliorează în 4 săptămâni.

Nevrita optică este adesea o manifestare a sclerozei multiple.

NEUROPATIA OCULOMOTORIE DIABETICĂ

Definiție: Durere în jurul ochiului și frunții asociată cu pareză a unuia sau mai multor nervi oculomotori (de obicei al treilea) la pacienții cu diabet zaharat.

Criterii de diagnostic:

- A. Durerea la pacienții diabetici se dezvoltă în jurul ochiului în câteva ore

- B. Paralizie de nerv oculomotor, deseori cu funcția pupilară păstrată și/sau pareză a nervului patru și/ori șase cranian
- C. Neuropatia se dezvoltă în 7 zile de la debutul durerii¹
- D. Nu este atribuită altor tulburări

¹ Durerea precede semnele neuropatiei cu <7 zile. În acest timp criteriul B nu este îndeplinit și diagnosticul este Neuropatie oculomotorie diabetică probabilă.

CEFALEEA SAU DUREREA FACIALĂ ATRIBUITĂ HERPESULUI ZOSTER

Cefaleea sau durerea facială atribuită herpesului zoster acut

Fiziopatologie. Herpesul zoster afectează ganglionul trigeminal la 10-15% din pacienții cu această patologie și în 80% din cazuri suferă diviziunea oftalmică. Zona herpes poate implica ganglionul geniculat, cauzând erupții în meatul auditiv extern. La unii pacienți poate fi implicat palatul moale sau zona de distribuție a rădăcinilor cervicale superioare.

Herpesul oftalmic poate fi asociat cu paralizii de nervi cranieni trei, patru, șase, herpesul geniculat cu pareză facială și / sau simptome acustice. Herpes zoster se dezvoltă la 10% din pacienții cu limfom și la 25 % din pacienții cu boala Hodgkin (CITC- 2004). Modificările patologice se manifestă prin inflamație, hemoragie și necroză a ganglionului și a coarnelor posterioare afectate (Bogduk N, 2006).

Manifestări clinice. Se traduc prin otalgie sau dureri faciale, ce preced erupția herpetică cu mai puțin de 7 zile. Inițial, modificările cutanate pot fi confundate cu herpesul simplex. Dacă este necesar, diagnosticul poate fi precizat prin reacția de polimerizare în lanț. De obicei, veziculele provocate de zona zoster dispar în decurs de o săptămână și se vindecă în cursul unei luni. La afectarea nervului nasociliar pot apărea așa complicații, ca uveita, keratita sau iridociclita, ce prezintă un risc pentru vedere sau pot fi dureri oculare. Cea mai frecventă complicație poate fi nevralgia postherpetică.

Criterii de diagnostic:

- A. Cefalee sau durere facială în zona de distribuție a nervului sau a unei ramuri nervoase și care corespunde criteriilor C și D
- B. Erupție herpetică în zona de distribuție a nervului

C. Durerea precede erupția herpetică cu mai puțin de 7 zile¹

D. Durerea se remite în 3 luni

¹ Durerea precede erupția herpetică cu mai puțin de 7 zile. În această perioadă criteriul B nu este îndeplinit și diagnosticul este de Cefalee sau durere facială probabilă atribuită herpes zoster.

Tratament. Administrarea medicamentelor antivirale (Aciclovir) este eficientă începând cu primele 72 de ore după apariția manifestărilor cutanate, mai ales în implicarea oftalmică. Terapia antivirală reduce rata eventualei nevralgii postherpetice cu 80%. Durerile puternice pot fi reduse cu Tramadol, iar Amitriptilina va diminua durerea reziduală și incidența nevralgiei postherpetice. Corticosteroizii se vor utiliza, în special, în cazurile de herpes zoster oftalmic. Durerile severe pot fi ameliorate prin perfuzii epidurale cu Bupivacaină și Metilprednisolon, care sunt mai eficiente decât administrarea intravenoasă a combinației dintre Aciclovir și Prednisolon.

Nevralgia postherpetică

Definiție. Nevralgia postherpetică (NPH) este o durere nevralgică persistentă sau recurentă, care se localizează în dermatoamele afectate după o perioadă mare de timp (mai mult de 3 luni) după debutul de herpes zoster.

Aspecte epidemiologice. După 6 luni de la debutul zonei zoster circa 16% din pacienți continuă să aibă dureri, iar după 12 luni rata pacienților cu dureri rămâne de 5-10%. Pacienții după 60 de ani au un risc sporit (circa 50%) de a suferi ulterior de dureri persistente postherpetice.

Fiziopatologie. Modificările patologice ale coanelor posterioare, pierderile neuronale leziunea axonală și demielinizarea cu fibroză în ganglionul radiclei posterioare (dorsal root ganglion) au fost găsite la pacienții decedați care au suferit de nevralgie postherpetică, totuși ele nu pot explica mecanismul durerii care pare să fie mediată mai degrabă de un fenomen central și anume de deaferentarea centrală.

Manifestările clinice

Descriere: Durere facială persistentă sau recurentă la ≥ 3 luni de la debutul de herpes zoster.

Criterii de diagnostic:

A. Cefalee sau durere facială în zona de distribuție a nervului sau diviziunii lui care corespunde criteriilor C și D

- B. Eruptia herpetică în teritoriul nervului afectat
- C. Durerea precede erupția herpetică cu < 7 zile
- D. Durerea durează mai mult de 3 luni

Durerile au un caracter arzător, ascuțit, fiind constante și asociate cu zone de hiperestezie, hiperalgezie sau alodinie. Cel mai frecvent este implicată ramura I a n. trigemen și dermatoamele toracale medii.

Tratament. Medicamentul de elecție este Amitriptilina (25-150 mg/zi) în pofida faptului, că doar circa 50% din pacienți răspund la acest tratament. Gabapentina (300-1200 mg/zi) este eficientă în 33% din cazuri (Rice, 2001), se mai pot utiliza local capsaicina și lidocaina (lidocaina).

Pacienților rezistenți la tratamentul cu Amitriptilină sau Gabapentină li se vor indica opioizi (oxicodon, morfină sau metadona), dar efectele adverse frecvente limitează această terapie. A fost semnalată utilizarea intravenoasă a Lidocainei și Morfinei în cazurile de farmacorezistență la alte medicamente (Row et al., 1992).

În tratamentul nevralgiei postherpetice au mai fost utilizate alte medicamente: Amantadina, Adenozina, Baclofenul și Haloperidolul.

Printre metodele chirurgicale, eficiente s-au dovedit a fi utilizarea stimulării talamice sau nucleotomia stereotaxică în caz de nevralgie oftalmică.

OFTALMOPLÉGIA DUREROASĂ (SINDROMUL TOLOSA-HUNT)

Definiție. Durere episodică asociată cu patologia ipsilaterală a unui sau a mai multor nervi cranieni (III, IV, VI), care, de obicei, se remite spontan, dar are tendință de recidivă (CITC-2).

Oftalmoplegia dureroasă este un sindrom, care poate fi condiționat de diverse maladii, anterior numit *sindromul fisurii orbitale superioare*, *sindromul apexului orbital*, *sindromul sinusului cavernos*, *sindromul paraselar*, *sindromul Collier* și *sindromul Tolosa-Hunt*.

Fiziopatologie. Sinusul cavernos constituie un spațiu, în care diverse structuri sunt compact situate: artera carotis internă, nervii III, IV, V și VI, nervii simpatici și parasimpatici ai ochiului. Infiltrația granulomatoasă a sinusului cavernos duce la o inflamație sau distensie a pereților meningieni ai sinusului sau la iritația ramurii frontale a n. V, ceea ce condiționează durerea, iar compresia sau ischemia n. III, IV, VI cauzează apariția oftalmoplegiei (Bogduk, 2006). Există un spectru

larg de maladii, care pot condiționa oftalmoplegia dureroasă. Prezența unei exoftalmii, hiperemii a ochiului și unui edem palpebral sugerează o inflamație a orbitei, cu sau fără afectarea n. optic. În tabelul 48 sunt prezentate diverse cauze ale unui sindrom al orbitei.

Tabelul 48. Cauzele frecvente ale unui sindrom de orbită
(după Biouse, 2005)

Celulită a orbitei

- bacteriană
 - sinusite (la copii)
 - septicemie
 - endocardită
- traumatică

Inflamații ale orbitei

- idiopatică (pseudotumoarea orbitei)
- asociată unei maladii sistemice inflamatorii
 - sarcoidoză
 - patologia țesutului conjunctiv

Ischemia orbitei

- ocluzie carotidiană
- arterită temporală Horton

Tumoare a orbitei

- primitivă
- metastaze

Hemoragii ale orbitei

- spontane
- posttraumatice

Tromboze ale varicelui orbitei

Tromboza venei oftalmice superioare

Manifestările clinice ale sindromului Tolosa-Hunt

Criterii de diagnostic:

- A. Unul sau multe episoade de durere orbitală unilaterală, persistând pentru câteva săptămâni în cazuri netratate
- B. Pareză a unuia sau a mai multor nervi cranieni trei, patru, șase sau/și demonstrarea granulomului la RM ori biopsie
- C. Pareza coincide cu debutul durerii sau este urmată de aceasta în 2 săptămâni
- D. Durerea și pareza se remite în 72 de ore în cazurile tratate adecvat cu corticosteroizi
- E. Alte leziuni cauzative au fost excluse prin investigații¹

¹ Alte cauze ale oftalmoplegiei dureroase includ: tumori, vasculite, meningita bazală, sarcoidoză, diabetul zaharat, migrena oftalmoplegică.

În unele cazuri raportate de sindromul Tolosa-Hunt au fost implicați suplimentar nervul trigeminal (de obicei, prima ramură) sau optic, facial sau acustic. Inervația simpatică a pupilei este ocazional afectată.

În câteva cazuri la care a fost efectuată biopsia sindromul a fost cauzat de materialul granulomatos din sinusul cavernos, fisura orbitală superioară sau din orbită

Monitorizarea atentă este necesară pentru a exclude alte cauze posibile de oftalmoplegie dureroasă.

Deși răspunsul dramatic al sindromului Tolosa-Hunt la terapia cu corticosteroizi este unul din criteriile de diagnostic, acest răspuns nu poate fi considerat absolut specific. Reducerea oftalmoplegiei dureroase s-a constatat și în alte posibile etiologii ale acestui sindrom, ca tumorile, limfomul, aneurismul, carcinomul nazo-faringian, adenomul hipofizar, tumoarea epidermoidă paraselară, metastaze și actinomicoză (Bogduk, 2006).

Ținând cont de faptul menționat mai sus, că sindromul Tolosa-Hunt se poate asocia cu implicarea și a altor nervi cranieni, de exemplu, nn. I, VII, VII, IX, X și XII, acest sindrom poate fi considerat un subgrup al unei patologii mai vaste a nervilor cranieni și nu neapărat condiționat de afectarea sinusului cavernos (Bogduk, 2006).

Tratament. Corticoterapia duce la o dispariție rapidă a durerii. Se utilizează la debut Prednisolon 100 mg/zi (1-2 mg/kg/zi). Reducerea dozei și durata tratamentului depinde, în mare măsură, de răspunsul la tratament (Geraud, Fabre, 2001). Terapia de întreținere poate dura până la 6 luni (Hufschmidt, Lucking, 2002).

MIGRENA OFTALMOPLEGICĂ

Definiție. Atacuri repetate de cefalee cu caracteristici de migrenă asociate cu pareza unui sau a mai multor nervi cranieni oculomotori (de obicei, nervul trei) în absența oricărei leziuni intracraniene dovedite sau a modificărilor la IRM în nervul afectat.

Fiziopatologia deocamdată este neelucidată. La rezonanța magnetică nucleară cu Gadolinium se constată o intensificare a imaginii nervului oculomotor, interpretată, de obicei, ca o neuropatie demielinizantă recurentă a nervului.

Manifestările clinice. Accesele au loc aproape mereu de aceeași parte, debutând printr-o durere pulsatilă oculară sau orbito-frontală, adesea însoțită de greață și vomă. De regulă, durerea este precedată cu câteva ore de tulburări oculomotorii ipsilaterale. În 85% din cazuri suferă n. oculomotor izolat, altelei durerea este asociată cu implicarea n. VI și IV, realizând rar o oftalmoplegie completă.

Criterii de diagnostic:

- A. Cel puțin două atacuri care corespund criteriului B
- B. Cefalee de tip migrenă asociată sau urmată în 4 zile de la debut de pareza unuia sau a mai multor nervi cranieni, trei, patru, șase
- C. Leziunile paraselare, ale fisurii orbitale sau ale fosei posterioare sunt excluse prin investigații adecvate

Afecțiunea este rară, fiind întâlnită în proporție de 8/5 000 din pacienții cu migrenă (Friedman et al., 1962). Este puțin probabil ca *Migrena oftalmoplegică* să fie o variantă de migrenă, deoarece cefaleea deseori durează o săptămână sau mai mult și există o perioadă latentă de până la 4 zile de la debutul cefaleei până la debutul oftalmoplegiei. Mai mult decât atât, în unele cazuri examinarea prin IRM demonstrează acumularea de gadolinium în partea cisternală a nervului cranian afectat, ceea ce sugerează o stare de neuropatie demielinizantă recidivantă.

Tratament. Tratamentul acestei cefalei deocamdată nu este elaborat în conformitate cu noile concepții, rămâne valabil cel identic managementului migrenei.

CAUZE CENTRALE ALE DURERII FACIALE

ANAESTHEZIA DOLOROSA

Definiție: Anestezia dureroasă sau hiperestezia persistentă în distribuția nervului trigemen ori la una din diviziunile sale sau a nervilor occipitali

Criterii de diagnostic:

- A. durere persistentă sau disestezie în aria de distribuție a unei ori mai multor diviziuni ale nervului trigemen sau nervilor occipitali
- B. hipoestezie la durere și uneori alte tipuri de hipoestezii în zona afectată
- C. există o leziune a nervului respectiv sau a conexiunilor sale centrale

Anestezia dureroasă este frecvent în relație cu un traumatism chirurgical al nervilor occipitali sau al ganglionului trigeminal, provocat cel mai frecvent de rizotomie sau termocoagulare care au fost efectuate pentru tratamentul *13.1.1 Nevralgiei trigeminale clasice.*

DUREREA CENTRALĂ POSTINFARCT

Definiție: Durere unilaterală sau disestezie asociată cu scăderea sensibilității, neexplicate de leziunea nervului trigeminal și care implică o parte a feței sau fața în întregime. Este atribuită leziunii căii trigeminotalamice, talamusului sau proiecțiilor talamocorticale. Simptomele pot implica trunchiul și /sau membrele pe partea afectată sau contralaterală.

Criterii de diagnostic:

- A. Durere și disestezie, implicând jumătate din față și asociate cu hipoestezie superficială și care corespund criteriilor C și D
- B. unul sau ambele din următoarele:
 - 1. istoric de debut brusc, sugerând o leziune vasculară (ictus)
 - 2. demonstrarea leziunii vasculare de aceeași parte prin CT sau IRM
- C. Se dezvoltă în 6 luni după accidentul cerebral
- D. Neexplicată prin leziunea nervului trigeminal

Durerea facială care urmează leziunea talamică este o parte din hemisindrom. În cazul leziunilor bulbare laterale durerea hemifacială se poate dezvolta izolat, dar mai frecvent este însoțită de hemidisestezie încrucișată.

Durerea și disestezia de regulă sunt persistente.

DUREREA FACIALĂ ATRIBUITĂ SCLEROZEI MULTIPLE

Codificată în altă parte: durere atribuită nevritei optice ce se dezvoltă ca o manifestare a sclerozei multiple, este codificată la 13.13 *Nevrita optică*.

Definiție: Durere facială uni sau bilaterală, cu sau fără disestezie, atribuită leziunii demielinizante a conexiunilor centrale ale nervului trigemen, care de obicei recidivează.

Criterii de diagnostic:

- A. Durere facială cu sau fără disestezie, uni- sau bilaterală
- B. Scleroza multiplă diagnosticată
- C. Durerea și disestezia se dezvoltă în relație temporală strânsă cu demonstrarea prin IRM a leziunii demielinizante în punte sau a căii trigeminotalamice
- D. Alte cauze sunt excluse

Durerea poate fi asemănătoare unui tic, ca în 13.1 *Nevralgia trigeminală sau continuă*. Nevralgia trigeminală ce se dezvoltă la persoane tinere, în special cu alternarea părții afectate, prezintă suspiciuni de scleroză multiplă.

DUREREA FACIALĂ IDIOPATICĂ PERSISTENTĂ

Termen utilizat anterior: durere facială atipică

Definiție: Durere facială persistentă ce nu are caracteristici de nevralgii craniene descrise anterior și nu este atribuită altor tulburări.

Criterii de diagnostic:

- A. Durerea facială este prezentă zilnic și persistă toată ziua sau cea mai mare parte a ei și corespunde criteriilor B și C
- B. Durerea este limitată la o zonă pe o parte a feței, este profundă și slab localizată
- C. Durerea nu este asociată cu scăderea sensibilității sau cu alte semne fizice de afectare
- D. Investigațiile de laborator, inclusiv Rx-grafia facială nu depistează anomalii relevante

Durerea la debut de obicei se localizează în regiunea plicii nasolabiale sau pe o parte a bărbiei și se poate răspândi spre maxilarul superior sau inferior ori în zone mai largi ale feței sau gâtului.

Durerea poate fi inițiată de operație sau leziune a feței, dinților sau gingiilor, dar persistă fără o cauză locală demonstrabilă.

Durerea facială în jurul urechii sau tâmplei poate preceda depistarea unui carcinom pulmonar ipsilateral, cauzând durere referită prin invazia nervului vag.

Termenul de odontalgie atipică a fost aplicat pentru durerea continuă în dinți sau în alveola dintelui după extracție în absența oricărei cauze dentare identificabile.

SINDROMUL „GURII ARZÂNDE”

Definiție: Senzație de arsură intrabucală pentru care nu s-a găsit o cauză medicală sau dentară.

Criteria de diagnostic:

- A. Durerea în gură este prezentă zilnic și persistă pentru cea mai mare parte a zilei
- B. Mucoasa bucală este normală
- C. Au fost excluse maladii locale sau sistemice

Durerea poate fi limitată la limbă (glosodinia). Subiectiv pot fi asociate xerostomie, parestezii, alterarea gustului.

Alte nevralgii craniene sau altă durere facială mediată central

Nevralgia Vail Vidian și Nevralgia sfenopalatină Sluder nu sunt suficient validate. Recunoașterea sindromului Eagle ca entitate distinctă (Montalbetti, 1995) necesită clarificare.

ANEXĂ

The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition

1. Migraine
 - 1.1 Migraine without aura
 - 1.2 Migraine with aura
 - 1.2.1 Typical aura with migraine headache
 - 1.2.2 Typical aura with non-migraine headache
 - 1.2.3 Typical aura without headache
 - 1.2.4 Familial hemiplegic migraine
 - 1.2.5 Sporadic hemiplegic migraine
 - 1.2.6 Basilar-type migraine
 - 1.3 Childhood periodic syndromes that are commonly precursors of migraine
 - 1.3.1 Cyclical vomiting
 - 1.3.2 Abdominal migraine
 - 1.3.3 Benign paroxysmal vertigo of childhood
 - 1.4 Retinal migraine
 - 1.5 Complications of migraine
 - 1.5.1 Chronic migraine
 - 1.5.2 Status migrainosus
 - 1.5.3 Persistent aura without infarction
 - 1.5.4 Migrainous infarction
 - 1.5.5 Migraine-triggered seizures
 - 1.6 Probable migraine
 - 1.6.1 Probable migraine without aura
 - 1.6.2 Probable migraine with aura
2. Tension-type headache and new daily persistent headache
 - 2.1 Infrequent episodic tension-type headache
 - 2.1.1 Infrequent episodic tension-type headache associated with pericranial tenderness
 - 2.1.2 Infrequent episodic tension-type headache not associated with pericranial tenderness
 - 2.2 Frequent episodic tension-type headache
 - 2.2.1 Frequent episodic tension-type headache associated with pericranial tenderness
 - 2.2.2 Frequent episodic tension-type headache not associated with pericranial tenderness
 - 2.3 Chronic tension-type headache
 - 2.3.1 Chronic tension-type headache associated with pericranial tenderness
 - 2.3.2 Chronic tension-type headache not associated with pericranial tenderness
 - 2.4 Probable tension-type headache

- 2.4.1 Probable infrequent episodic tension-type headache
- 2.4.2 Probable frequent episodic tension-type headache
- 2.4.3 Probable chronic tension-type headache

3. Cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalgias

- 3.1 Cluster headache
 - 3.1.1 Episodic cluster headache
 - 3.1.2 Chronic cluster headache
- 3.2 Paroxysmal hemicrania
 - 3.2.1 Episodic paroxysmal hemicrania
 - 3.2.2 Chronic paroxysmal hemicrania
- 3.3 Short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing (SUNCT)
- 3.4 Probable trigeminal autonomic cephalgia
 - 3.4.1 Probable cluster headache
 - 3.4.2 Probable paroxysmal hemicrania
 - 3.4.3 Probable SUNCT

4. Other primary headaches

- 4.1 Primary stabbing headache
- 4.2 Primary cough headache
- 4.3 Primary exertional headache
- 4.4 Primary headache associated with sexual activity
 - 4.4.1 Preorgasmic headache
 - 4.4.2 Orgasmic headache
- 4.5 Hypnic headache
- 4.6 Primary thunderclap headache
- 4.7 Hemicrania continua
- 4.8 New daily-persistent headache

5. Headache attributed to head and/or neck trauma

- 5.1 Acute post-traumatic headache
 - 5.1.1 Acute post-traumatic headache attributed to moderate or severe head injury
 - 5.1.2 Acute post-traumatic headache attributed to mild head injury
- 5.2 Chronic post-traumatic headache
 - 5.2.1 Chronic post-traumatic headache attributed to moderate or severe head injury
 - 5.2.2 Chronic post-traumatic headache attributed to mild head injury
- 5.3 Acute headache attributed to whiplash injury
- 5.4 Chronic headache attributed to whiplash injury
- 5.5 Headache attributed to traumatic intracranial haematoma
 - 5.5.1 Headache attributed to epidural hematoma
 - 5.5.2 Headache attributed to subdural hematoma

- 5.6 Headache attributed to other head and/or neck trauma
 - 5.6.1 Acute headache attributed to other head and/or neck trauma
 - 5.6.2 Chronic headache attributed to other head and/or neck trauma
- 5.7 Post-craniotomy headache
 - 5.7.1 Acute post-craniotomy headache
 - 5.7.2 Chronic post-craniotomy headache
- 6. Headache attributed to cranial or cervical vascular disorders
 - 6.1 Headache attributed to ischemic stroke and transient ischemic attacks
 - 6.1.1 Headache attributed to ischemic stroke (cerebral infarction)
 - 6.1.2 Headache attributed to transient ischemic attack (TIA)
 - 6.2 Headache attributed to non-traumatic intracranial hemorrhage
 - 6.2.1 Headache attributed to intracerebral hemorrhage
 - 6.2.2 Headache attributed to subarachnoid hemorrhage (SAH)
 - 6.3 Headache attributed to unruptured vascular malformations
 - 6.3.1 Headache attributed to saccular aneurysm
 - 6.3.2 Headache attributed to arterio-venous malformation (AVM)
 - 6.3.3 Headache attributed to dural arterio-venous fistula
 - 6.3.4 Headache attributed to cavernous angioma
 - 6.3.5 Headache attributed to encephalotrigeminal or leptomeningeal angiomatosis (Sturge Weber syndrome)
 - 6.4 Headache attributed to arteritis
 - 6.4.1 Headache attributed to giant cell arteritis (GCA)
 - 6.4.2 Headache attributed to primary central nervous system (CNS) angiitis
 - 6.4.3 Headache attributed to secondary central nervous system angiitis
 - 6.5 Carotid or vertebral artery pain
 - 6.5.1 Headache or facial or neck pain attributed to arterial dissection
 - 6.5.2 Post-endarterectomy headache
 - 6.5.3 Carotid angioplasty headache
 - 6.5.4 Headache attributed to endovascular procedures
 - 6.5.5 Angiography headache
 - 6.6 Headache attributed to cerebral venous thrombosis (CVT)
 - 6.7 Headache attributed to other intracranial vascular disorders
 - 6.7.1 Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL)
 - 6.7.2 (Mitochondrial Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes (MELAS)
 - 6.7.3 Headache attributed to benign angiopathy of the central nervous system
 - 6.7.4 Headache attributed to pituitary apoplexy
- 7. Headache attributed to non-vascular intracranial disorder
 - 7.1 Headache attributed to high cerebrospinal fluid pressure
 - 7.1.1 Headache attributed to idiopathic intracranial hypertension (IIH)

- 7.1.2 Headache attributed to intracranial hypertension secondary to metabolic, toxic or hormonal causes
- 7.1.3 Headache attributed to intracranial hypertension secondary to hydrocephalus
- 7.2 Headache attributed to low cerebrospinal fluid pressure
 - 7.2.1 Post-dural puncture headache
 - 7.2.2 CSF fistula headache
 - 7.2.3 Headache attributed to spontaneous (or idiopathic) low CSF pressure
- 7.3 Headache attributed to non-infectious inflammatory diseases
 - 7.3.1 Headache attributed to neurosarcoidosis
 - 7.3.2 Headache attributed to aseptic (non-infectious) meningitis
 - 7.3.3 Headache attributed to other non-infectious inflammatory disease
 - 7.3.4 Headache attributed to lymphocytic hypophysitis
- 7.4 Headache attributed to intracranial neoplasm
 - 7.4.1 Headache attributed to increased intracranial pressure or hydrocephalus caused by neoplasm
 - 7.4.2 Headache attributed directly to neoplasm
 - 7.4.3 Headache attributed to carcinomatous meningitis
 - 7.4.4 Headache attributed to hypothalamic or pituitary hyper- or hyposecretion
- 7.5 Headache attributed to intrathecal injection
- 7.6 Headache attributed to epileptic seizure
 - 7.6.1 Hemicrania epileptica
 - 7.6.2 Post-seizure headache
- 7.7 Headache attributed to Chiari malformation type I (CM1)
- 7.8 Syndrome of transient Headache and Neurological Deficits with cere brospinal fluid Lymphocytosis (HaNDL)
- 7.9 Headache attributed to other non-vascular intracranial disorder

- 8. Headache attributed to a substance or its withdrawal
- 8.1 Headache induced by acute substance use or exposure
 - 8.1.1 Nitric oxide (NO) donor-induced headache
 - 8.1.1.1 Immediate NO donor-induced headache
 - 8.1.1.2 Delayed NO donor-headache
 - 8.1.2 Phosphodiesterase (PDE) inhibitor induced-headache
 - 8.1.3 Carbon monoxide-induced headache
 - 8.1.4 Alcohol induced-headache
 - 8.1.4.1 Immediate alcohol induced headache
 - 8.1.4.2 Delayed alcohol induced-headache
 - 8.1.5 Headache induced by food components and additives
 - 8.1.5.1 Monosodium glutamate-induced headache
 - 8.1.6 Cocaine-induced headache
 - 8.1.7 Cannabis-induced headache
 - 8.1.8 Histamine-induced headache

- 8.1.8.1 Immediate histamine-induced headache
- 8.1.8.2 Delayed histamine-induced headache
- 8.1.9 Calcitonin gene-related peptide (CGRP) induced-headache
 - 8.1.9.1 Immediate calcitonin gene-related peptide (CGRP) induced-headache
 - 8.1.9.2 Delayed calcitonin gene-related peptide (CGRP) induced-headache
- 8.1.10 Headache as an acute adverse event attributed to medication used for other indications
- 8.1.11 Headache induced by other acute substance use or exposure
- 8.2 Medication-overuse headache (MOH)
 - 8.2.1 Ergotamine-overuse headache
 - 8.2.2 Triptan-overuse headache
 - 8.2.3 Analgesic-overuse headache
 - 8.2.4 Opioid-overuse headache
 - 8.2.5 Combination medication-overuse headache
 - 8.2.6 Headache attributed to other medication overuse
 - 8.2.7 Probable medication-overuse headache
- 8.3 Headache as an adverse event attributed to chronic medication
 - 8.3.1 Exogenous hormone-induced headache
- 8.4 Headache attributed to substance withdrawal
 - 8.4.1 Caffeine-withdrawal headache
 - 8.4.2 Opioid- withdrawal headache
 - 8.4.3 Oestrogen-withdrawal headache
 - 8.4.4 Headache attributed to withdrawal from chronic use of other substances
- 9. Headache attributed to infection
 - 9.1 Headache attributed to intracranial infection
 - 9.1.1 Headache attributed to bacterial meningitis
 - 9.1.2 Headache attributed to lymphocytic meningitis
 - 9.1.3 Headache attributed to encephalitis
 - 9.1.4 Headache attributed to brain abscess
 - 9.1.5 Headache attributed to subdural empyema
 - 9.2 Headache attributed to systemic infection
 - 9.2.1 Headache attributed to systemic bacterial infection
 - 9.2.2 Headache attributed to systemic viral infection
 - 9.2.3 Headache attributed to other systemic infection
 - 9.3 Headache attributed to HIV/AIDS
 - 9.4 Chronic post-infectious headache
 - 9.4.1 Chronic post-bacterial meningitis headache

- 10. Headache attributed to disorder of homeostasis
 - 10.1 Headache attributed to hypoxia and/or hypercapnia
 - 10.1.1 High-altitude headache
 - 10.1.2 Diving headache
 - 10.1.3 Sleep apnoea headache
 - 10.2 Dialysis-headache
 - 10.3 Headache attributed to arterial hypertension
 - 10.3.1 Headache attributed to pheochromocytoma
 - 10.3.2 Headache attributed to hypertensive crisis without hypertensive encephalopathy
 - 10.3.3 Headache attributed to hypertensive encephalopathy
 - 10.3.4 Headache attributed to pre-eclampsia
 - 10.3.5 Headache attributed to eclampsia
 - 10.3.6 Headache attributed to acute pressor response to an exogenous agent
 - 10.4 Headache attributed to hypothyroidism
 - 10.5 Headache attributed to fasting
 - 10.6 Cardiac cephalalgia
 - 10.7 Headache attributed to other disorder of homeostasis

- 11. Headache or facial pain attributed to disorder of cranium, neck, eyes, ears, nose, sinuses, teeth, mouth or other facial or cranial structures
 - 11.1 Headache attributed to disorder of cranial bone
 - 11.2 Headache attributed to disorder of neck
 - 11.2.1 Cervicogenic headache
 - 11.2.2 Headache attributed to retropharyngeal tendonitis
 - 11.2.3 Headache attributed craniocervical dystonia
 - 11.3 Headache attributed to disorder of eyes
 - 11.3.1 Headache attributed to acute glaucoma
 - 11.3.2 Headache attributed to refractive errors
 - 11.3.3 Headache attributed to heterophoria or heterotropia (latent or manifest squint)
 - 11.3.4 Headache attributed to ocular inflammatory disorder
 - 11.4 Headache attributed to disorder of ears
 - 11.5 Headache attributed to rhinosinusitis
 - 11.6 Headache attributed to disorders of teeth, jaws and related structures
 - 11.7 Headache or facial pain attributed to temporomandibular joint (TMJ) disorder
 - 11.8 Headache attributed to other disorder of cranium, neck, eyes, ears, nose, sinuses, teeth, mouth or other cranial facial or cervical structures

- 12. Headache attributed to psychiatric disorder
 - 12.1 Headache attributed to somatization disorder
 - 12.2 Headache attributed to psychotic disorder

- 13. Cranial neuralgias and central causes of facial pain
 - 13.1 Trigeminal neuralgia
 - 13.1.1 Classical trigeminal neuralgia
 - 13.1.2 Symptomatic trigeminal neuralgia
 - 13.2 Glossopharyngeal neuralgia
 - 13.2.1 Classical glossopharyngeal neuralgia
 - 13.2.2 Symptomatic glossopharyngeal neuralgia
 - 13.3 Nervus intermedius neuralgia
 - 13.4 Superior laryngeal neuralgia
 - 13.5 Nasociliary neuralgia
 - 13.6 Supraorbital neuralgia
 - 13.7 Other terminal branch neuralgias
 - 13.8 Occipital neuralgia
 - 13.9 Neck-tongue syndrome
 - 13.10 External compression headache
 - 13.11 Cold-stimulus headache
 - 13.11.1 Headache attributed to external application of a cold stimulus
 - 13.11.2 Headache attributed to ingestion or inhalation of a cold stimulus
 - 13.12 Constant pain caused by compression, irritation or distortion of cranial nerves or upper cervical roots by structural lesions
 - 13.13 Optic neuritis
 - 13.14 Ocular diabetic neuropathy
 - 13.15 Head or facial pain attributed to herpes zoster
 - 13.15.1 Head or facial pain attributed to acute herpes zoster
 - 13.15.2 Post-herpetic neuralgia
 - 13.16 Tolosa-Hunt syndrome
 - 13.17 Ophthalmoplegic "migraine"
 - 13.18 Central causes of facial pain
 - 13.18.1 Anaesthesia dolorosa
 - 13.18.2 Central post-stroke pain
 - 13.18.3 Facial pain attributed to multiple sclerosis
 - 13.18.4 Persistent idiopathic facial pain
 - 13.18.5 Burning mouth syndrome
 - 13.19 Other cranial neuralgia or other centrally mediated facial pain
- 14. Other headache, cranial neuralgia, central or primary facial pain
 - 14.1 Headache not elsewhere classified
 - 14.2 Headache unspecified

BIBLIOGRAFIA SELECTIVĂ

Abu-Arafah I. Chronic tension-type headache in children and adolescents. *Cephalalgia* 2001; 21:830-6.

Akpunonu BE, Ahrens J. Sexual headaches: case report, review, and treatment with calcium blocker. *Headache* 1991; 31:141-5.

Akpunonu BE, Ahrens J. Sexual headaches: case report, review, and treatment with calcium blocker. *Headache* 1991; 31:141-5.

Anthony M. Cervicogenic headache: Prevalence and response to local steroid therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: (suppl 19):S59-S64.

Anthony M. Headache and the greater occipital nerve. *Clin Neurol and Neurosurg*, 1992; 94(4) :297-301.

Antonaci F, Fredriksen TA, Sjaastad O. Cervicogenic headache: clinical presentation, diagnostic criteria, and differential diagnosis. *Curr Pain Headache Rep.* 2001 Aug; 5(4):387-92.

Amer S, Rawal N, Gustafsson LL. Clinical experience of long-term treatment with epidural and intrathecal opioids-a nationwide survey. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1988; 32: 253-259.

Ay H, Buonanno FS, Rordorf G et al. (1999). Normal diffusion-weighted MRI during stroke-like deficits. *Neurology* 52:1784-1792.

Bahra A, Goadsby PJ. Cough headache responsive to methysergide. *Cephalalgia* 1998; 18: 495-6.

Bahra A, Matharu MS, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Brainstem activation specific to migraine headache. *Lancet* 2001; 357(9261):1016-1017.

Bahra A, Walsh M, Menon S, Goadsby PJ. Does chronic daily headache arise de novo in association with regular analgesic use? *Headache* 2003; 43:179-90.

Bartsch T, Goadsby PJ. Increased responses in trigeminocervical nociceptive neurons to cervical input after stimulation of the dura mater. *Brain* 2003; 126(Pt 8):1801-1813.

Bartsch T, Goadsby, PJ. Anatomy and Physiology of Pain Referral Patterns in Primary and Cervicogenic Headache Disorders. *Headache Currents*, 2005; 2(2):42-48.

Bartsch T, Knight YE, Goadsby PJ. Activation of 5-HT1B/1D receptors in the periaqueductal grey inhibits meningeal nociception. *Ann Neurol* 2004; 56(3):371-381.

Bartschi- Rochaix, W. *Migraine Cervicale: Das encephale Syndrom nach Halswirbeltrauma*. Medizinischer Verlag Hans Huber 1949, Bern.

Baumgartner RW, Arnold M, Baumgartner I, et al. Carotid dissection with and without ischemic events: local symptoms and cerebral artery findings. *Neurology* 2001;57:827-832.

Bendsten L, Jensen R, Jensen NK, Olesen J (1995). Pressure-controlled

palpation: a new technique which increases the reability of manual palpation. *Cephalalgia* 15:205-210.

Bengtsson BA, Malmvall BE. Giant cell arteritis. *Acta Med Scand*, 1982;658:1- 102.

Bigal ME, Rapoport ME, Sheftell FD, Tepper SJ, Lipton RB. Transformed migraine and medication overuse in a tertiary headache centre-clinical characteristics and treatment outcomes. *Cephalalgia* 2004; 24 (6):483-490.

Biller J. Practical Neurology. Vol. 2. Treatment. M, Med Lit., 2005.- 416p.

Biousse V, D'Anglejan-Chatillon J, Massiou H, Bousser MG. Head pain in non traumatic artery dissection: a series of 65 patients. *Cephalalgia* 1994;14:33-6.

Biousse V, D'Anglejan-Chatillon J, Touboul PJ, Amarenco P, Bousser MG. Time course of symptoms in extracranial carotid artery dissections. A series of 80 patients. *Stroke* 1995;26:241-9.

Biousse V, Touboul PJ, D'Anglejan-Chatillon J, et al. Neuroophthalmological Manifestations of internal carotid artery dissections : a series of 146 patients. *Am J Ophihalmol* 1998;126:565-577.

Blau JN, Path EA, MacGregor MB. Migraine and the Neck. *Headache* 1994; 34(2).

Boes CJ, Capobianco DJ. Chronic migraine and medication-overuse headache through the ages. *Cephalalgia* 2005; 25 (5): 378-390.

Boes CJ, Matharu MS, Goadsby PJ. Benign cough headache. *Cephalalgia* 2002; 22:772-9.

Bogduk N, B. Corrigan, P. Kelly et al. Cervical headache. *Med J Aust*, 1985;143:202-207.

Bogduk N. Cervicogenic headache: Anatomic basis and pathophysiologic mechanisms. *Curr Pain Headache Rep* 2001; 5(4):382-386.

Bogduk N. Distinguishing Primary Headache Disorders From Cervicogenic Headache: Clinical and Therapeutic Implications. *Headache Currents* 2005; 2(2):27-36.

Bogduk N. Role of anesthesiologic blockade in headache management. *Curr Pain Headache Rep*, 2004; 8 (5):399-403.

Bogduk N., and O.Marsland. On the concept of third occipital headache. *J Neurol. Neurosurg Psychiatry*, 1986; 49:775-780.

Bogduk N., G. Lambert, and J.W. Duckworth. The anatomy and physiology of the vertebral nerve in relation to cervical migraine. *Cephalalgia*, 1981; (1):11-24.

Bousser M., J. Elghozi, D. Lande et al. Urinary 5-HIAA is lowered in young adults female patients outside attacks. *Cephalalgia*, 1986; 6:205-209.

Bousser MG, Conrad J, Kittner S et al. Recommendations on the risk of ischaemic stroke associated with use of combined oral contraceptives and hormone replacement therapy in women with migraine. The International Headache Society Task Force on Combined Oral Contraceptives and Hormone Replacement Therapy. *Cephalalgia*, 2000, 20 (3) p155-6.

Bousser MG, Good J, Kittner SJ, Silberstein SD. Headache associated with vascular disorders. In: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ, eds. *Wolff's headache and other head pain*. 1 vol. 7th edition. New York: Oxford University Press, 2000:349-92.

Bovim G. and T. Sand. Cervicogenic headache, migraine without aura and tension-type headache. Diagnostic blockade of greater occipital and supraorbital nerves. *Spine*, 1992; 51:43-48

Bowdler I, Kilian J. The association between analgesic abuse and headache: coincidental or causal. *Headache* 1998; 28:494-501.

Bradshaw P. and M. Parsons. Hemiplegic migraine, a clinical study. *Q.J. Med.*, 1965; 133:65-85.

Brain, W., D. Northfield and M. Wilkinson. The neurological manifestations of cervical spondylosis. *Brain*, 1952; (75):187-225.

Britton TC, Guiloff RJ. Carotid artery disease presenting as cough headache. *Lancet* 1988; 1:1406-7.

Bruera OC, ML Figuerola, MD, PhD, C Gandolfo, MD, Javier Saggese MD, JA Giglio MD. Status migrainosus: an unusual presentation of a brain abscess. *Headache* 1999; 39(1).

Bruera OC, ML Figuerola, MD, PhD, C Gandolfo, MD, Javier Saggese MD, JA Giglio MD. Status migrainosus: an unusual presentation of a brain abscess. *Headache* 1999; 39(1).

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(Pt 8): 1703-1709.

Calandre L, Hernandez-Lain A, Lopez-Valdes E. Benign Valsalva's maneuver-related headache: an MRI study of 6 cases. *Headache* 1996; 36:251-3.

Capobianco DJ, Swanson JW, Dodick DW. Medication-induced (Analgesic rebound) headache. Historical aspects and initial descriptions of the North American experience. *Headache* 2001; 41:500-2.

Caselli RJ, Hunder GG. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. In: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ, eds. *Wolff's headache and other head pain*. 1 vol. 7th edition. New York: Oxford University Press, 2001:525-535.

Castillo J, Munoz P, V Guitera et al. Epidemiology of chronic daily headache in the general population. *Headache* 1999; 39:190-196.

Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study. The World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *BMJ*, 1999; 318 (7175) p13-8.

Clasificarea Internațională a Tulburărilor Cefalalgice. Ediția II-a, 2004. Traducere din engleză. Coordonator științific: Prof. univ Dr. Ion Moldovanu. Chișinău, 2004, 270 pag.

Clasificarea Internațională a Tulburărilor Cefalalgice. Ediția II-a, 2004.

Traducere din engleză. Coordonator științific: Prof. univ Dr. Ion Moldovanu. Chișinău, 2004, 270 pag.

Cologno D, P Taelli, C Cademartiri, Gc Manzoni. A prospective study of migraine with aura attacks in a headache clinic population. *Cephalalgia* 2000; 20 (10).

Conlon, P., I. Isdale, and B. Rose. Rheumatoid arthritis of the cervical spine: An analysis of 333 cases. *Ann. Rheum. Dis.*, 1966, 25:120-126.

Couch JR and Diamond S. Status migrainosus: Causative and therapeutic aspects. *Headache*, 1983; 23:94-101.

Cremer PD, Halmagyi GM, Goadsby PJ. Secondary cluster headache responsive to sumatriptan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59(6):633-634.

D'Amico D, M.Leone, and G.Bussoni. Side-locked unilaterality and pain localization in long lasting headaches: Migraine, tension-type headache and cervicogenic headache. *Headache*, 1994; 34:526-530.

Dallessio DJ. Effort migraine [Editorial]. *Headache* 1974; 14:53.

Day JW, Raskin NH. Thunderclap headache: symptom of unruptured cerebral aneurysm. *Lancet* 1986;2:1247-8.

Diamond S, Medina JL. Benign exertional headache: successful treatment with indomethacin. *Headache* 1979; 19:249.

Diamond S. Prolonged benign exertional headache: its clinical characteristics and response to indomethacin. *Headache* 1982; 22:96-8.

Diener DC, Dahlof CGH. Headache associated with chronic use of substances. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, editors. *The Headaches*, 2nd edition Philadelphia: Lippincott, Williams &Wilkins, 1999; 871-8.

Diener HC, Haab J, Peters C, Ried S, Dichgans J, Pilgrim A. Subcutaneous sumatriptan in the treatment of headache during the withdrawal from drug-induced headache. *Headache* 1991; 31:205-9.

Diener HC, J Dichgans WD, E Scholz et al. Analgesic -induced chronic headache: Long-term results of withdrawal therapy. *J Neurol* 1989; 236:9-14.

Diener H-C. Medication overuse is more than just taking too much. Editorial. *Cephalalgia* 2005; 25(7): 481.

Dodick DW, Brown RD Jr, Britton JW, Huston J 3rd. Nonaneurysmal thunderclap headache with diffuse, multifocal, segmental, and reversible vasospasm. *Cephalalgia*. 1999 Mar;19(2):118-23.

Dodick DW, Capobianco DJ. Treatment and management of cluster headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2001 Feb;5(1):83-91. Review.

Dodick DW, Eross EJ, Parish JM, Silber M. Clinical, anatomical, and physiologic relationship between sleep and headache. *Headache*. 2003 Mar;43(3):282-92. Erratum in: *Headache*. 2004 Apr;44(4):384.

Dodick DW, Eross EJ. A not so uncommon cause of thunderclap headache. *Headache*. 2002 Jun;42(6):555. No abstract available.

Dodick DW, Jones JM, Capobianco DJ. Hypnic headache: another indomethacin-responsive headache syndrome? *Headache*. 2000 Nov-Dec;40(10):830-5.

Dodick DW, Lipton RB, Ferrari MD, Goadsby PJ, McCrory D, Cutrer FM, Williams P. Prioritizing treatment attributes and their impact on selecting an oral triptan: results from the TRIPSTAR Project. *Curr Pain Headache Rep*. 2004 Dec; 8(6):435-42.

Dodick DW, Martin VT, Smith T, Silberstein S. Cardiovascular tolerability and safety of triptans: a review of clinical data. *Headache*. 2004 May;44 Suppl 1:S20-30. Review.

Dodick DW, Mauskop A, Elkind AH, DeGryse R, Brin MF, Silberstein SD; BOTOX CDH Study Group. Botulinum toxin type a for the prophylaxis of chronic daily headache: subgroup analysis of patients not receiving other prophylactic medications: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2005, Apr; 45(4):315-24.

Dodick DW, Meissner I, Meyer FB, Cloft HJ. Evaluation and management of asymptomatic carotid artery stenosis. *Mayo Clin Proc*. 2004 Jul;79(7):937-44. Review.

Dodick DW, Mosek AC, Campbell JK. The hypnic ("alarm clock") headache syndrome. *Cephalalgia*. 1998 Apr;18(3):152-6.

Dodick DW, Rozen TD, Goadsby PJ, Silberstein SD. Cluster headache. *Cephalalgia*. 2000 Nov;20(9):787-803. Review.

Dodick DW, Sandrini G, Williams P. Use of the sustained pain-free plus no adverse events endpoint in clinical trials of triptans in acute migraine. *CNS drugs*, 2007; 21(1):73-82.

Dodick DW. Acute and prophylactic management of migraine. *Clin Cornerstone*. 2001;4(3):36-52. Review.

Dodick DW. Analgesic Overuse Is Not A Cause of Chronic Daily Headache. *Headache* 2002; 42(6): 547-554.

Dodick DW. Botulinum neurotoxin for the treatment of migraine and other primary headache disorders: from bench to bedside. *Headache*. 2003 Jul-Aug;43 Suppl 1:S25-33. Review.

Dodick DW. Clinical practice. Chronic daily headache. *N Engl J Med*. 2006 Feb 23;354(8):884.

Dodick DW. Debate: analgesic overuse is a cause, not consequence, of chronic daily headache. Analgesic overuse is not a cause of chronic daily headache. *Headache*. 2002 Jun;42(6):547-54.

Dodick DW. Epidemiology and acute care of migraine headache. *Manag Care Interface*, 2004;17 Suppl D:6-10; discussion 11-3

Dodick DW. Indomethacin-responsive headache syndromes. *Curr Pain Headache Rep*. 2004 Feb;8(1):19-26. Review.

Dodick DW. Introduction: cardiovascular safety and triptans in the acute treatment of migraine. *Headache*. 2004 May;44 Suppl 1:S1-4.

Dodick DW. Patient-focused migraine management: establishing needs. *Drugs Today (Barc)*. 2003;39 Suppl D:3-9. Review.

Dodick DW. Preventing migraine pharmacologically. *Manag Care Interface*, 2004(17) Suppl D:14-7, 22, discussion 23-30.

- Dodick DW. Thunderclap headache. *Headache*. 2002 Apr;42(4):309-15.
- Dodick DW. Triptan nonresponder studies: implications for clinical practice. *Headache* 2005, Feb; 45(2):156-62.
- Dziewas R, Konrad C, Drager B, et al. Cervical artery dissection-clinical features, risk factors, therapy and outcome in 126 patients. *J Neurol* 2003;250:1179-84.
- Edlow JA, Caplan LR. Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 2000;342:29-36.
- Edlow JA, Caplan LR. Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 2000;342:29-36.
- Edmeads, J.G., The cervical spine and headache. *Neurology*, 1988, 38:1874-1878.
- Edmeads, J.G., Wolf's Headache and Other Head Pain. Oxford University Press, 2001, 447-458. Warwick, R. and P.williams, Gray's Anatomy, 1973. Longman, Edinburgh.
- Epstein M.T, J.M. Hockaday and T.D.R. Hockaday. Migraine and reproductive hormones throughout the menstrual cycle. *Lancet*, 1975; I 543-548.
- Esposito SB, Gherpelli JLD. Chronic daily headaches in children and adolescents: a study of clinical characteristics. *Cephalalgia* 2004; 24(6): 476-482.
- F Galli, L Patron, PM Russo, O Bruni, L F Strambi, V Guidetti. Chronic daily headache in childhood and adolescence: clinical aspects and a 4-year follow-up. *Cephalalgia* 2004; 24(10): 850-858.
- Ferro JM, Costa I, Melo TP, Canhao P, Oliveira V, Salgado AV et al. Headache associated with transient ischemic attacks. *Headache* 1995;35:544-8.
- Fisher C.M. Late life migraine accompaniments as a cause of unexplained transient ischemic attacks. *Can J Neurol Sci* 1980; 7:9-17.
- Fisher CM. The headache and pain of spontaneous carotid dissection. *Headache* 1982;22:60-5.
- Fisher, C.M., R.G. Ojemann, and G. Robertson, Spontaneous dissection of cervicocerebral arteries. *Cann. J. Neurol. Sci.*, 1987, 5:9-19.
- Foley KM. Misconceptions and controversies regarding the use of opioids in cancer pain. *Anticancer Drugs* 1995; 6 (suppl. 3):4-13.
- Fredriksen T., R. Salvesen, A. Stolt-Nielsen et al. Cervicogenic headache: Long term post-operative follow-up. *Cephalalgia*, 1999;19:897-900.
- Frese A, Eikermann A, Frese K, Schwaag S, Husstedt IW, Evers S. Headache associated with sexual activity. *Neurology* 2003;61:796-800.
- Freund BJ, Schwartz M. Treatment of chronic cervical-associated headache with botulinum toxin A: a pilot study. *Headache* 2000; 40:231-236.
- Friberg L (1999). Migraine pathophysiology and its relation to cerebral hemodynamic changes. In: Edvinsson L, ed. *Migraine and Headache Pathophysiology*. Martin Dunitz Ltd, London, pp. 133-140.
- Friberg L, Sandrini G, Jänig W et al. (2003). Instrumental investigations in primary headache. An updated review and new perspectives. *Funct Neurol* 8:27-44.

Fukui S, Ohseto K, Shiotani M, Ohno K, Karasawa H, Naganuma Y, Yuda Y. Referred pain distribution of the cervical zygapophysial joints and cervical dorsal rami. *Pain* 1996; 68(1):79-83.

Bartsch T, Goadsby PJ. Stimulation of the greater occipital nerve induces increased central excitability of dural afferent input. *Brain* 2002; 125 (7):1496-1509.

Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine-current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002; 346:257-270.

Goadsby PJ. The pathophysiology of headache. In :Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ, eds. *Wolff's Headache and Other Head Pain*. Oxford University Press, 2001: 57-72.

Goldstein M and T.C. Chen. The epidemiology of disabling headache. In *Advances in Neurology* (M. Critchley, ed) 1982; pp.377-390. Raven Press, New York.

Gorelick PB, Hier DB, Caplan LR, Langenberg D. Headache in acute cerebrovascular disease. *Neurology* 1986;36:1445-50.

Gotlib A., and H. Thiel. A selected annotated bibliography of the core biomedical literature pertaining to stroke, cervical spine manipulation and head-neck movement. *J Can Chiropract Assoc.*, 1985; 29:80-89.

Govind J, King W, Bailey B, Bogduk N. Radiofrequency neurotomy for the treatment of third occipital headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:88-93.

Grace A, Horgan J, Brathnach K, Staunton H. Anginal headache and its basis. *Cephalalgia* 1997; 17:195-6.

Grace A, Horgan J, Brathnach K, Staunton H. Anginal headache and its basis. *Cephalalgia* 1997; 17:195-6.

Granello F, Farina S, Malferrari G, Manzoni GC. Drug abuse in chronic headache: a clinico-epidemiologic study. *Cephalalgia* 1987;7: 15-9.

Grazzi L, Andrasik F, D'Amico D, Leone M, Usai S, Kass SJ et al. Behavioral and pharmacologic treatment of transformed migraine with analgesic overuse: outcome at 3 years. *Headache* 2002; 42:483-90.

Guidetti V, Galli F, Ccrutti R, Fabrizi P. Chronic daily headache in developmental ages: diagnosis issues. *J Headache Pain* 2000; 1(Suppl. 1): S89-S94.

Guilbaud G, Kayser V, Benois JM, Gautron M. Modifications in the responsiveness of rat venrobasal thalamic neurons at different stages of carrageenin-produced inflammation. *Brain Res* 1986; 385(1):86-98.

Guillon B, Bioussé V, Massiou H, Bousser MG. Orbital pain as an isolated sign of internal carotid artery dissection. A diagnostic pitfall. *Cephalalgia* 1998;18:222-4.

Guillon B, Bousser MG. Epidémiologie et physiopathologie des dissections artérielles cervicales spontanées. *J Neuroradiol* 2002 ;29 :241-9.

Haan J, Kors EE, Ferrari MD. Familial cyclic vomiting syndrome. *Cephalalgia* 2002; 22(7). bu-Arafah I, Russel G. Prevalence and clinical features

of abdominal migraine compared with those of migraine headache. *Arch Dis Child* 1995; 72:413-417.

Hauser KA, Ferguson RH, Holley KE, et al. Temporal arteritis in Rochester, Minnesota, 1951-1967. *Mayo Clin Proc*, 1971;46:597-602.

Hering R, Steiner TJ. Abrupt outpatient withdrawal of medication in analgesic-abusing migraineurs. *Lancet* 1991; 337:1442-3.

Hershey AD, Powers SW, Benti AL, Lecates S, Degrauw TJ. Characterization of chronic daily headaches in children in a multidisciplinary headache center. *Neurology* 2001; 56: 1032-7.

Holden EW, Gladstein J, Trulsen M, Barbara-Wall MA. Chronic daily headache in children and adolescents. *Headache* 1994; 34:508-14.

Iglesias S, Baron JC. Circonstance déclenchante inhabituelle de l'angiopathie cérébrale aiguë bénigne: lien avec les céphalées d'effort? *Rev Neurol (Paris)* 1984; 150:241-4.

Iglesias S, Baron JC. Circonstance déclenchante inhabituelle de l'angiopathie cérébrale aiguë bénigne: lien avec les céphalées d'effort? *Rev Neurol (Paris)* 1984; 150:241-4.

Indo T, Takahashi A. Swimmer's migraine. *Headache* 1990; 30:485-7.

Jacome D. Status migrainosus and Adie's syndrome. *Headache* 2002; 42(8).

Jänig W, Baron R (2001). The role of the sympathetic nervous system in neuropathic pain: clinical observations and animal models. In: Hansson PT, Fields HL, Hill RG, Marchettini P, eds. "Neuropathic Pain: Pathophysiology and Treatment". *Progress in Pain Research and Management*, Vol. 21. IASP Press, Seattle, WA, pp. 125-149.

Jänig W, Baron R (2002). Complex regional pain syndrome is a disease of the central nervous system. *Clin Auton Res* 12:150-164.

Jensen K, P. Tfelt-Hansen, M.Lauritzen et al. Classic migraine, a prospective recording of symptoms. *Acta Neurol Scand*. 1986; 73:359-362.

Jensen R, Rasmussen BK, Pedersen B, Olesen J (1993). Muscle tenderness and pressure pain thresholds in headache. A population study. *Pain* 52:193-199.

John DR. Benign sexual headache within a family. *Arch Neurol* 1986; 43:1158-60.

John DR. Benign sexual headache within a family. *Arch Neurol* 1986; 43:1158-60.

Juang K-D, S-J Wang, J-L Fuh, S-R Lu and Y-S Chen. Association between adolescent chronic daily headache and childhood adversity: a community-based study. *Cephalalgia* 2004; 24:54-59.

Jull G, Trott P, Potter H, Zito G, Niere K, Shirley D, Emberson J, Marschner I, Richardson C. A randomized controlled trial of exercise and manipulative therapy for cervicogenic headache. *Spine* 2002; 27(17): 1835-1843.

Kallela M, M Wessman, M Fakkila, A Palotie, M Koskenvuo, M-L Honka-

solo, J Kapiro. Clinical characteristics of migraine in a population-based twin sample: similarities & differences between migraine with and without aura. *Cephalalgia* 1999; 19(3).

Katsarava Z, Fritsche G, Muessig M, Diener HC, Limmroth V. Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans and other headache drugs. *Neurology* 2001; 57:1694-1698.

Katsarava Z, M Muessig, A Dzagnidze, G Fritsche, HC Diener and V Limmroth. Medication-overuse headache: rates and predictors for relapse in a 4-years prospective study. *Cephalalgia* 2005; 25: 12-15.

Keay KA, Bandler R. Vascular head pain selectively activates ventrolateral periaqueductal grey in the cat. *Neurosci Lett* 1998; 245(1):58-60.

Kerr, F., A mechanism to account for frontal headache in cases of posterior fossa tumors. *J.Neurosurg.*, 1961, 18:605-609.

Khajavi K, Chyatte D. Subarachnoid hemorrhage. In. *Neurobase*, 1997. 3rd ed. San Diego: Arbor Publishing Corp, 1997.

Knight YE, Bartsch T, Kaubett, Goadsby PJ. P/Q-type calcium channel blockade in the periaqueductal gray facilitates trigeminal nociception: a functional genetic link for migraine? *J Neurosci* 2002; 22(5):RC213.

Koenig MA, Gladstein J, McCarter RJ, Hershey AD, Wasiewski W. Chronic daily headaches in children and adolescents presenting to tertiary headache clinics. *Headache* 2002; 42:491-500.

Krymchantowski AV, Barbosa JS. Prednisone as initial treatment of drug-induced daily headache. *Cephalalgia* 2000;20:107-13.

Kudrow L. Paradoxical effects of frequent analgesic use. *Adv. Neurol.* 1982; 33:335-341.

Kudrow L. The relationship of headache frequency to hormone use in migraine. *Headache* 1975; 15:36-49.

Lance J.W and M. Anthony. Some clinical aspects of migraine. *Arch Neurol*, 1966; 15:356-361.

Lance JW, Goadsby PJ. Miscellaneous headaches unassociated with a structural lesion. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 1 vol. 2 nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000:751-62.

Lance JW, Goadsby PJ. Miscellaneous headaches unassociated with a structural lesion. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 1 vol. 2 nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000:751-62.

Lance JW, Lambros J. Unilateral exertional headache as a symptom of cardiac ischemia. *Headache* 1998; 38:315-6.

Lance JW, Lambros J. Unilateral exertional headache as a symptom of cardiac ischemia. *Headache* 1998; 38:315-6.

Lance LW, Lambros J. Headache associated with cardiac ischemia. *Headache* 1998; 38: 315-6. Lipton RB, Lowenkopf TJ, Bajwa ZH, Leckie RS,

Ribeiro S, Newman LC. et al. Cardiac cephalgia: a treatable form of exertional headache. *Neurology* 1997; 49:813-6.

Lance LW, Lambros J. Headache associated with cardiac ischemia. *Headache* 1998; 38: 315-6.

Lanzi G, Balottin U, Chiappini C, Perugini M, Pittilo G. A study with children: depression rating scale -revised in children with migraine and headache. *Cephalgia* 1991; 11 (suppl. 1): S129-S130.

Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. *Brain*, 1994; 117:199-210.

Leblanc R. The minor leak preceding subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg* 1987;66:35-39.

Lefkowitz D, Biller J. Bregmatic headache as a manifestation of myocardial ischemia. *Arch Neurol* 1982; 39:130.

Leone M, D'Amico D, Grazzi L, Attanasia A, Bussone G: Cervicogenic headache: a critical review of the current diagnostic criteria. *Pain* 1998, 78:1-5.

Linton-Dahlof P, Linde M, Dahlof C. Withdrawal therapy improves chronic daily headaches associated with long-term misuse of headache medication: a retrospective study. *Cephalgia* 2000; 20: 658-62.

Lipton RB, Stewart WF, Cady R, Hall C, O'Quinn S, Kuhn T et al. Sumatriptan for the range of headaches in migraine sufferers: results of the spectrum study. *Headache* 2000; 40:783-91.

Lipton RB, WF Stewart, Stone AM, et al. Stratified care vs. step care strategies for migraine. The disability in strategies of care (DISC) study a randomized trial. *JAMA* 2000; 284:2499-2505.

Liu GT, Schatz NJ, Galetta SK. Persistent positive visual phenomena in migraine. *Neurology*, 1995; 45:664-668.

Longstreth WT jr, Nelson L. M, Koepsell Td, et al. Clinical course of spontaneous subarachnoid hemorrhage: a population-baset study in King County, Washington. *Neurology*, 1993;34:712-718.

Lord SM, Bogduk N: The cervical synovial joints as sources of post-traumatic headache. *J Musculoskel Pain*, 1996; 4: 81-94.

Lowenkopf TJ, Leckie TS, Bajwa ZH, Newman LC, Ribeiro S, Lipton RB. Cardiac cephalgia: a rare treatable cause of exertional headache. *Neurology* 1996; 46 (Suppl):A204 [Abstract].

Lowenkopf TJ, Leckie TS, Bajwa ZH, Newman LC, Ribeiro S, Lipton RB. Cardiac cephalgia: a rare treatable cause of exertional headache. *Neurology* 1996; 46 (Suppl):A204 [Abstract].

Luciani R., D. Carter, L. Mannix et al. Prevention of migraine during prodrome with naratriptan. *Cephalgia*, 2000;20:122-126.

Luda E, Bo E, Sicuro L et al. Sustained visual aura: a totally new variation of migraine. *Headache*, 1991; 31:582-583.

Lundberg PO, Osterman PO. The benign and malignant forms of orgasmic cephalgia. *Headache* 1974; 14:164-5.

Lundberg PO, Osterman PO. The benign and malignant forms of orgasmic cephalgia. *Headache* 1974; 14:164-5.

Lutchell P, Gholkar A, Vindlacheruvu RR, et al. Unrupted intracranial aneurysms: benign curiosity or ticking bomb? *Lancet Neurol*, 2004;3:85-92.

Maigne R. *Diagnosis and Treatment of Pain of Vertebral Origin*, 1996. Williams and Wilkins, Baltimore.

Manzoni G., S. Farina, M. Lanfranchi et al. Classic migraine-clinical findings in 164 patients. *Eur Neurol*, 1985; 24:163-169.

Martignoni E, Solomon S. The complex chronic headache mixed headache and drug overuse. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, editors. *The Headaches*. New York: Raven Press, 1993: 100-18.

Massey EW. Effort headache in runners. *Headache* 1982; 22:99-100.

Mathew NT, Kurman R, Perez F. Drug-induced refractory headache-clinical features and management. *Headache* 1990; 30:634-8.

Mathew NT, Stubits E, Nigam MP. Transformed or evolutive migraine. *Headache*. 1987; 27:102-106.

Mathew NT, Stubits E, Nigam MR. Transformation of migraine into daily headache: analysis of factors. *Headache*, 1982; 22:66-68.

Mathew NT. Amelioration of ergotamine withdrawal with naproxen. *Headache* 1987; 27:130-3.

Mathew NT. Indomethacin-responsive headache syndromes. *Headache* 1981; 21:147-50.

Mathew NT. Transformed migraine. *Cephalalgia* 1993; 13 (Suppl. 12):78-83.

Mathias CJ, Bannister R (1999). Investigation of autonomic disorders. In: Bannister R, Mathias CJ, eds. *Autonomic Failure*, 4th edn. Oxford University Press, Oxford.

McRae, D.L., Bony abnormalities at the craniospinal junction. *Clin. Neurosurgery* 1969, 16:356-375.

Melo TP, Pinto AN, Ferro JM. Headache in intracerebral hematomas. *Neurology* 1996;47:494-500.

Micieli G, Manzoni GC, Granella F et al. Clinical and epidemiological observations on drug abuse in headache patients. In: Diener HC, Wilkinson M, eds. *Drug-Induced Headache*. Berlin: Springer-Verlag, 1988:20-8.

Milsias P, Ramadan N. Headache in ischemic cerebrovascular disease. Part I clinical features. *Cephalalgia* 1992;12:269-274.

Mishell D.R., MA Stenchever, W. Droegemueller et al. Menopause: Endocrinology, consequences of estrogen deficiency, effects of hormonal replacement therapy, treatment regimens. In *Comprehensive Gynecology* (D.R. Mishell, M.A. Stenchever, W. Droegemueller et al, eds), 1997; pp.1159-1198. Mosby, St. Louis.

Mokri B, Houser WO, Sandol BA, et al. Spontaneous dissections of the vertebral arteries. *Neurology* 1988;38:880-885.

Mokri B, Sundi TM, Houser OW, et al. Spontaneous dissections of the cervical internal carotid artery. *Ann Neurol* 1986;19:126-138.

Mokri B. Spontaneous CSF leaks mimicking benign exertional headaches. *Cephalalgia* 2002; 22:780-3.

Mokri B. Spontaneous CSF leaks mimicking benign exertional headaches. *Cephalalgia* 2002; 22:780-3.

Moldovanu I, Odobescu S, Rotaru L. Some clinical phenomena suggestive for migraine and its diagnostic value: analysis of 88 cases. *Cephalalgia* V 25, Number 10, October 2005, p. 971.

Moldovanu I, Odobescu S. Migrena cronică – o complicație a migrenei episodice: profilul clinic, comorbiditatea și factorii posibili de transformare. *Revista Romana de Neurologie*, Vol. IV, Rezumatele Congresului Național al Societății de Neurologie din România, București, 18-21 mai 2005, p. 52-53.

Moldovanu I, Odobescu S, Andronescu C, Rotaru L. Migrena: erori frecvente de diagnostic și mituri persistente. *Rezumatele Congresului Național al Societății de Neurologie din România, București, 10-13 noiembrie 2004, Revista Română de neurologie*, Vol. III, Nr. 3-4, 2004, p. 152.

Moldovanu I, Odobescu S, Dodick D. Severe headache secondary to Autonomic Dysreflexia (AD) associated with hemibody sweating and diaphoresis. Case report. *Cephalalgia*, V.23, N.7 September 2003, p.682.

Moldovanu I, Odobescu S, Dodick D. Chronic migraine associated with hysterical conversion. *Cephalalgia*, V.23, N.7 September 2003, p.588.

Moldovanu I, Odobescu S, Sarov M. Les attaques de panique: sont-elles un facteur de transformation de la migraine? *Abstracts du 1er Congres du Groupe Francophone d'Etudes des Céphalées, Marrakech (Maroc), septembre 2002*, p. 17.

Moldovanu I, Odobescu S, Vasiliev V. Cefaleea atribuită tulburărilor psihice. *Materialele Congresului de Psihiatrie cu participare internațională „Actualități în psihiatrie”, Chișinău, 27-28 mai 2004*, p. 173-180.

Moldovanu I, Vovc I. Conceptul neurologiei funcționale. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei*, 4 (8), 2006, p. 16-21.

Moldovanu I, Vovc V. A possible paradigm of functional neurology. *Functional Neurology*, October/December 1998, vol. XII- N4, 305-310.

Moldovanu I. Cefaleea cervicogenă: criterii diagnostice moderne. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei*, 4 (8), 2006, p. 189-196.

Nelsson, N. The prevalence of cervicogenic headache in a random population sample of 20-59 years old. *Spine*, 1995a, 20:1884-1888.

Neri I, F. Granella, R.M. G.C. Nappi et al. Characteristics of headache at menopause: A clinico-epidemiologic study. *Maturitas*, 1993; 17:31-37.

Nilson N, Christensen HW, Hartvigsen J. The effect of spinal manipulation in the treatment of cervicogenic headache. *J Manipulative Physiol Ther* 1997; 20(5): 326-330.

Nilsson, N. A randomized controlled trial of the effect of spinal manipula-

tion in the treatment of cervicogenic headache. *J Manipulative Physiol. Ther.*, 1995b, 18:435-440.

Nuwer M (1997). Assessment of digital EEG, quantitative EEG and EEG brain mapping. Report of the American Academy of Neurology and the American Clinical Neurophysiology Society. *Neurology* 49:277-292. Ambrosini A, Maertens de noordhout A, Sandor P, Schoenen J (2003). Electrophysiological studies in migraine: a comprehensive review of their interest and limitations. *Cephalalgia* 23 (Suppl. 1):13-31.

Odobescu S, Moldovanu I, Siric A. Insuficiența vegetativă periferică drept eventual marker fiziopatologic al migrenei cronice. Rezumatele Congresului Național al Societății de Neurologie din România, București, 10-13 noiembrie 2004, *Revista Română de neurologie*, Vol. III, Nr. 3-4, 2004, p. 151.

Odobescu S, Moldovanu I, Tiple D, Rotaru L. Autonomic Function in Chronic Migraine Patients with Cranial Unilateral Autonomic Symptoms. Abstracts of 8th Congress of the European Federation of Neurological Societies (EFNS), Paris, France, 4-7 September 2004, p.97.

Odobescu S, Moldovanu I. Chronic migraine: the frequency of cutaneous allodynia. *Cephalalgia* V 25, Number 10, October 2005, p. 971.

Odobescu S, Moldovanu I. Clinical pattern and autonomic profile in cluster headache. *The Journal of Headache and Pain*, Volume 7, Suppl. 1, April 2006, S44.

Odobescu S. Cefaleele trigeminal-vegetative. Diagnostic și tratament. *Analele științifice ale USMF "N. Testemitanu", Zilele Universitatii* (16-17 octombrie 2003), V. 2, p.304-308

Odobescu S. Dereglări ale patternului de respirație la pacienții cu tulburări vegetative suprasedgmentare. Teză de doctor în științe medicale, 2000, Chișinău.

Olesen J. Some clinical features of the acute migraine attack. An analysis of 750 patients. *Headache* 1978;18:268-271.

Olesen J, Friberg L, Olsen TS, Andersen AR, Lassen NA, Hansen PE et al. Ischaemia-induced (symptomatic) migraine attacks may be more frequent than migraine-induced ischaemic insults. *Brain*, 1993; 116:187-202.

Ostergaard J.R. Warning leak in subarachnoid hemorrhage. All too often the diagnostic importance of a warning headache is missed. *BMJ*, 1990;301:190-191.

PTfelt-Hansen, Lous I, J Olesen. Prevalence and Significance of Muscle Tenderness During Common Migraine Attacks. *Headache* 1981; 21(2).

Pascual J, Oterino A, Iglesias F, Moris G, Vazquez-Barquero A, Berciano J. Cough headache. *Headache Quarterly* 1996; 7:201-6.

Pascual P, Iglesias F, Oterino A. Vasquez-Barquero A, Berciano J. Cough, exertional, and sexual headache. *Neurology* 1996; 46:1520-4.

Paulson GW, Zipf RE, Beekman JF. Pheochromocytoma causing exercise-related headache and pulmonary edema. *Ann Neurol* 1979; 5:96-9.

Peatfield R, Dodick DW. Headaches. Second edition. Health Press, Oxford, 2002, 103 p.

Pfaffenrath V and H. Isler. Evaluation of the nosology of chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 1993; 13: 60-62.

Pfaffenrath V., and H. Kaube. Diagnostics of cervicogenic headache. *Funct Neurol*, 1990; 5:159-164.

Pfaffenrath V., R. Dandekar and W. Pollmann. Cervicogenic headache- the clinical picture, radiological findings and hypotheses on its pathophysiology. *Headache*, 1987;27:495-499.

Pini L-A, Cicero AFG, Sandrini M. Long-term follow-up of patients treated for chronic daily headache with analgesic overuse. *Cephalalgia* 2001; 21: 878-83.

Pini LA, M Bigarelli, G Vitale et al. Headaches associated with chronic use of analgesics: A therapeutic approach. *Headache* 1996; 36:433-439.

Piovesan EJ, Kowacs PA, Tatsui CE, Lange MC, Ribas LC, Werneck LC. Referred pain after painful stimulation of the greater occipital nerve in humans: Evidence of convergence of cervical afferents on trigeminal nuclei. *Cephalalgia* 2001; 21(2): 107-109.

Pollman W, M. Keidel, and V.Pfaffenrath. Headache and the cervical spine-a critical review. *Cephalalgia*, 1997;17:801-816.

Proietti Cecchini A, Sandrini G, Fokin IV, Moglia A, Nappi G. (2003). Trigemino-facial reflexes in primary headaches. *Cephalalgia* 23 (Suppl. 1):33-42.

Ramirez-Lassepas M, Esinosa CE, Cicero JJ, Johnston KL, Cipolle RJ, Barber DL. Predictors of intracranial pathologic findings in patients who seek emergency care because of headache. *Arch Neurol* 1997;54:1506-9.

Rapoport AM, Weeks RE, Sheftell FD et al. The "analgesic washout period": a critical variable in the evaluation of headache treatment efficacy. *Neurology* 1986; 36: 100-1.

Rapoport AM. Analgesic rebound headache. *Headache* 1988; 28:662-665.

Raps EC, Rogers JD, Galetta DL, Solomon RA, Lennihan L, Klebanoff LM et al. The clinical spectrum of unruptured intracranial aneurysms. *Arch Neurol* 1993;50: 265-8.

Raskin N.H. Migraine treatment. In *Headache* (N.H.Raskin, ed), 1988; pp229-230. Churchill-Livingstone, New York.

Raskin NH. Repetitive intravenous dihydroergotamine as therapy for intractable migraine. *Neurology* 1986; 36:995-7.

Raskin NH. The cough headache syndrome; treatment. *Neurology* 1995; 45:1784.

Ratinahirana H., Y. Darbois and M.G Bousser. Migraine and pregnancy: A prospective study in 703 women after delivery. *Neurology*, 1990; 40:437.

Ravaglia S, Costa A, Santorelli FM, et al. Retinal migraine as unusual feature of cerebral Autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL), *Cephalalgia*, 2004;24:74-77.

Ravishankar K. Headache pattern in India-a headache clinic analysis of 1000 patients [abstract]. *Cephalalgia* 1997; 17:316-317.

Rocceanu A, Băjenaru O. Diagnosticul și tratamentul cefaleelor. Editura Medicală AMALTEA, București, 2005, 240 p.

Rome HP, Rome JD. Limbically augmented pain syndrome (LAPS): kindling, corticolimbic, sensitization and the conversions of affective and sensory symptoms in chronic pain disorders. *Pain Med* 2000; 1:7-23.

Rooke E. Benign exertional headache. *Med Clin North Am* 1968; 52:801-8.

Rosenberg J, Alter M, Byrne TD et al. Practice parameter: the electroencephalogram in the evaluation of headache. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 1995; 45:1411-1413.

Ross Russell RW. Giant cell arteritis: special reference to cyclic fluctuations. *Rheumatology*, 1999;38:1208-1212.

Rothrock JF. Successful treatment of persistent migraine aura with divalproex sodium. *Neurology*, 1997; 48: 261-262.

Rozen TD. Melatonin as treatment for idiopathic stabbing headache. *Neurology* 2003; 61: 865-6.

Russel MB and J.Olesen. A nosographic analysis of the migraine aura in a general population. *Brain*, 1996; 119:355-361.

Sacks O. *Migraine: Understanding a Common Disorder*. University of California Press 1985, Berkeley.

Salvesen R, Sand T, Sjaastad O (1988). Cluster headache: combined assessment with pupillometry and evaporimetry. *Cephalalgia* 8:211-218.

Sandrini G, Alfonsi E, Ruiz L et al. (1991). Impairment of corneal pain perception in cluster headache. *Pain* 3:299-304.

Sandrini G, Friberg L, Schoenen J, Nappi G (2003). Exploring pathophysiology of headache. *Cephalalgia* 23(suppl 1):1-52.

Sandrini G, Proietti Cecchini A, Milanov I, Tassorelli C, Buzzi MG, Nappi G (2002). Electrophysiological evidence for trigeminal neuron sensitization in patients with migraine. *Neurosci Lett* 317:135-138.

Saper J.R., SD Silberstein, CD Gordon et al. *Handbook of Headache Management: A Practical Guide to Diagnosis and Treatment of Head, Neck and Facial Pain*. Lippincott-Williams & Wilkins, 1999, Baltimore.

Saper JR, RL Hamel, AE Lake III. Medication overuse headache (MOH) is a biobehavioral disorder. *Cephalalgia* 2005; 25(7):545-546.

Saper JR, SD Silberstein, AE Lake et al. Double-blind trial of fluoxetine: Chronic daily headache and migraine. *Headache* 1994; 34:497-502.

Saper JR. Chronic headache syndromes. *Neurol Clin* 1989; 7:387-412.

Saper JR. Ergotamine dependency- a review. *Headache* 1987; 27: 435-438.

Saper JR. *Headache Disorders: Current Concepts in Treatment Strategies*, 1983. Wright-PSG, Littleton, MA.

Saunte C, Russell D, Sjaastad O (1983). Cluster headache: on the mechanisms behind attack-related sweating. *Cephalalgia* 3:175-185.

Scher A, Lipton RB, W Stewart. Risk Factors for Chronic Daily Headache. *Current Pain and Headache Reports* 2002; 6: 486-491.

Scher AI, Stewart WF, Liberman J, Lipton RB. Prevalence of frequent headache in a population sample. *Headache* 1998; 38:497-506.

Schievink WI. Intracranial aneurysms. *N Engl J Med* 1997;336:28-40.

Schievink WI. Spontaneous dissections of the carotid and vertebral arteries. *N Engl J Med* 2001;344:898-906.

Schnider P, S Aull, C Baumgartner et al. Long-term outcome of patients with headache and drug abuse after inpatient withdrawal: Five-year follow-up. *Cephalalgia* 1996; 16: 481-485.

Schoenen J, Bendtsen L (2000). Neurophysiology of tension-type headache. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*, 2nd ed. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, PA.

Schoenen J, Thomsen LL (2000). Neurophysiology and autonomic dysfunction in migraine: In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*, 2nd ed. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, PA.

Schwartz BS, Stewart WF, Simaon D, Lipton RB. Epidemiology of tension – type headache. *JAMA* 1998; 279 (5):381-383.

Selby G, Lance JW. Observation on 500 cases of migraine and allied vascular headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23:23-32.

Selby G. and W. Lance. Observation on 500 cases of migraine and allied vascular headaches. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23:23-32.

Silberstein S.D. and Lipton R.B. Overview of diagnosis and treatment of migraine. *Neurology* 1994; 44:6-16.

Silberstein S.D. and W.B.Young . Migraine aura and prodrome. *Semin Neurol* 1995a; 45:175-182.

Silberstein S.D. Migraine symptoms:Results of a survey of self-reported migraineurs. *Headache*, 1995; 35:387-396.

Silberstein SD and G.R Merriam. Sex hormones and headache. In *Headache* (P.J.Goadsby and S.D. Silberstein eds) 1997; pp. 143-173. Butterworth-Heinemann, Woburn, MA.

Silberstein SD and Lipton RB. Overview of diagnosis and treatment of migraine. *Neurology* 1994; 44:6-16.

Silberstein SD, and G.R Merriam. Estrogens, progestins and headache. *Neurology*, 1991; 41:775-793.

Silberstein SD, Lipton RB, Sliwinski M. Classification of Daily and Near-Daily Headaches. *Field Trial Revised HIS Criteria Neurol* 1996; 47:871-5.

Silberstein SD, Lipton RB. Chronic daily headache, including transformed migraine, chronic tension-type headache, and medication overuse. In: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ, editors. *Wolff's Headache and Other Head Pain*. New York : Oxford University Press, 2001:247-82.

Silberstein SD, Lipton RB. Chronic daily headache. In: Goadsby, PJ, Silberstein SD, editor. *Headache*. Boston: Butterworth-Heinemann, 1997; 201-25.

Silberstein SD, PJ Goadsby. Review. Migraine: preventive treatment. *Cephalalgia* 2002; 22:491-512.

Silberstein SD, Schulman EA, Hopkins MM. Repetitive intravenous DHE in the treatment of refractory headache. *Headache* 1990; 30:334-9.

Silbert PL, Edis RH, Stewart-Wynn EG, Gubbay SS. Benign vascular sexual headache and exertional headache: interrelationships and long term prognosis. *J Neurosurg Psychiatry* 1991; 54:417-21.

Silbert PL, Hankey GJ, Prientice DA, Apsimon HT. Angiographically demonstrated arterial spasm in a case of benign sexual headache and benign exertional headache. *Aust NZJ Med* 1989; 19:466-8.

Silbert PL, Mokri B, Schievink WI. Headache and neck pain in spontaneous internal carotid and vertebral artery dissections. *Neurology* 1995;45:1517-22.

Sjaastad O, and LS Bakketeig. Caffeine-withdrawal headache. The Vaga study of headache epidemiology. *Cephalalgia* 2004; 24:241-249.

Sjaastad O, Bakketeig LS. Exertional headache. I. Vaga study of headache epidemiology. *Cephalalgia* 2002; 22:784-90.

Sjaastad O, Fredriksen TA, Rfaffenrath V. Cervicogenic headache: diagnostic criteria. *Headache* 1990; 30:725-726.

Sjaastad O., C.Saunte, H. Hovdal et al. Cervicogenic headache: An hypothesis. *Cephalalgia*, 1983; 3:249-256.

Sjaastad O., T.Fredriksen and V. Pfaffenrath. Cervicogenic headache; diagnostic criteria. *Headache*, 1998; 38:442-445.

Slesari I, Moldovanu I, Odobescu S, Corcea G. Migrena hemipleică familială. primul caz descris în Republica Moldova. *Revista Romana de Neurologie*, Vol. IV, Rezumatele Congresului Național al Societății de Neurologie din România, București, 18-21 mai 2005, p. 53-54.

Smith WS, Messing RO. Cerebral aneurysm presenting as cough headache. *Headache* 1993; 33:203-4.

Snyder BD, Mac Clelland RR. Isolated benign cerebral vasculitis. *Arch Neurol* 1978;35: 612-4.

Solomon RA, Fink ME, Pike-Spellman J. Surgical management of unruptured intracranial aneurysms. *J. Neurosurs*, 1994;80:440-446.

Solomon S, Cappa KG. The headache of temporal arteritis. *J Am Geriatr Soc* 1987;35:163-5.

Solomon S, Lipton RB, Newman LC. Clinical features of chronic daily headache. *Headache* 1992; 32:325-329.

Somerville B.W. A study of migraine in pregnancy. *Neurology*, 1972; 22:824-828.

Srikiatkachorn A, Tarasub N, Govitrapong P. Effect of chronic analgesic exposure on the central serotonin system: a possible mechanism of analgesic abuse headache. *Headache* 2000; 40:343-350.

Staikov IN, Mattle HP. Vertebrobasilar dolicoectasia and exertional headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57:1544.

Stewart W.F., A. Schechter and R.B.Lipton. Migraine heterogeneity: Disability, pain intensity, attack frequency and duration. *Neurology*, 1994; 44: S24-S39.

Stovner LJ, Kolstad F, Helde G. Radiofrequency denervation of facet joints C2-C6 in cervicogenic headache: a randomized, double-blind sham-controlled study. *Cephalalgia* 2004; 24: 821-830.

Symonds C. Cough headache. *Brain* 1956; 79:557-68.

Taylor F. Distinguishing Primary Headache Disorders From Cervicogenic Headache: Clinical and Therapeutic Implications, Commentary. *Headache Currents*, 2005; 2(2):37-41.

Tfelt-Hansen P and AA Krabbe. Ergotamine. Do patients benefit from withdrawal? *Cephalalgia* 1981; 1:29-32.

The Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 81:1-96.

The international classification of headache disorders, 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; 24 (Suppl 1):1-160.

Tournier-Lasserre E., Joutel A, and J. Melki. Cerebral autosomal arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy maps to chromosomes. *Nat Genet.*, 1993; 3:256-259.

Tracey I, Ploghaus A, Gati JS, Clare S, Smith S, Menon RS, Matthews PM. Imaging attentional modulation of pain in the periaqueductal gray in humans. *J Neurosci* 2002; 22:2748-52.

Tratat de algeziologie. Sub redacția Mungiu oștin C. Editura POLIROM, 2002, București, 1040 p.

Treatment of Head, Neck and Facial Pain. Lippincott-Williams & Wilkins, 1999, Baltimore.

Tzourio C, Kittner SJ, Bousser MG et al. Migraine and stroke in young women. *Cephalalgia* 2000, 20 (3) p 190-9.

Van der Wee N, Rinkel GJE, Hasan D, Van Gijn J. Detection of subarachnoid hemorrhage on early CT: is lumbar puncture still needed after a negative scan? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:357-9.

Vanderah TW, Gardell LR, Burgess SE, et al. Dynorphin promotes abnormal pain and spinal opioids antinociceptive tolerance. *J Neurosci*. 2000; 20:7074-7079.

Vanderah TW, Suenaga NM, Ossipov MH, Malan TP Jr, Lai J, Porreca F. Tonic descending facilitation from the rostral ventromedial medulla mediates opioid-induced abnormal pain and antinociceptive tolerance. *J Neurosci*. 2001; 21: 279-286.

Vernay D, Deffond D, Fraysse P, Dordain G. Walk headache: an unusual manifestation of ischemic heart disease. *Headache* 1989; 29:350-1.

Vernon H. The effectiveness of chiropractic manipulation in the treatment of headache: an exploration in the literature. *J Manipulative Physiol Ther.* 1995;18:611-617.

Vincent M. Validation of criteria for cervicogenic headache. *Funct Neurol* 1998; 13:74-75.

Vincent MB, JJ Freitas de Carvalho. Primary headache care delivery by nonspecialists in Brazil. *Cephalalgia* 1999; 19(5).

Walczak T, Jayakar P (1998). Interictal EEG in epilepsy. In: Engel J, Pedley T, eds. *A Comprehensive Textbook*. Lippincott Raven, Philadelphia, New York, pp. 831-848.

Wang SJ, Fuh JL, Lu SR et al. Chronic daily headache in Chinese elderly: prevalence, risk factors, and biannual follow-up. *Neurology* 2000; 54:314-319.

Wang SJ, Fuh JL, Lu SR. Benign cough headache is responsive to acetazolamide. *Neurology* 2000; 55:149-50.

Weiller C, May A, Limmroth V, Juptner M, Kaube H, SchayckRV, Coenen HH, Diener HC. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1995; 1(7):658-660.

Weir B. Headache from aneurysms. *Cephalalgia*, 1994;14:79-87.

Williams B. Cough headache due to craniospinal pressure dissociation. *Arch Neurol* 1980; 37:226-30.

Wingerchuk DM, Nyquist PA, Rodriguez M, Dodick DW. Extratrigeminal short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing (SUNCT): new pathophysiologic entity or variation on a theme? *Cephalalgia*. 2000 Mar;20(2):127-9.

Wolff H. *Headache and Other Head Pain*. New York: Oxford University Press, 1963.

Young WB, Silberstein SD. Editorial Commentary. Long-term follow-up of patients treated for chronic daily headache with analgesic overuse. *Cephalalgia* 2001; 21: 873.