

# La cefalea nella malattia di Behçet: contributo casistico e revisione della letteratura\*

## *Headache in Behçet's disease: case reports and literature review*

S. Volpinari<sup>1</sup>, C. Monaldini<sup>2</sup>, J.G. Capone<sup>3</sup>, A. Lo Monaco<sup>1</sup>, R. La Corte<sup>1</sup>, F. Trotta<sup>1</sup>, M. Govoni<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cattedra e Unità Operativa Complessa di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Ferrara;

<sup>2</sup>Sezione di Clinica Neurologica, Dipartimento di Discipline Medico-Chirurgiche della Comunicazione e del Comportamento, Università degli Studi di Ferrara;

<sup>3</sup>U.O. di Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze, Azienda Ospedale, Università degli Studi di Ferrara

### SUMMARY

**Objective:** To evaluate the prevalence of headache and its different patterns in patients with Behçet's disease (BD) with and without neurological involvement and to investigate clinical correlations.

**Methods:** Patients fulfilling the International Study Group criteria for Behçet disease (ISGc) were studied. Patients were invited to fill a "headache questionnaire", which consisted of two sections: the first one included demographic and anamnestic data, family history for both headache and BD, disease duration and clinical manifestations of BD; the second section included items about headache, investigated accordingly to International Headache Society diagnostic criteria (IHS, 2004). Clinical history and current comorbidities-medications were collected. Each patient underwent a neurological examination to assess neurological involvement (Neuro-BD) and, if necessary, instrumental investigations. One hundred-fifty healthy subjects matched for age and gender were used as control group for comparison.

**Results:** Of the 55 patients diagnosed as BD (ISG criteria) 41 patients adhered and were enrolled into the study. Headache occurred in 29 of BD patients (70,7%) and in 13 of Neuro-BD patients (92,8%). Migraine without aura did prove the most frequent type of headache in BD patients (with and without neurological involvement) and there were no differences in the frequency of the different pattern of headache between BD patients and controls.

**Conclusions:** Headache is a frequent manifestation in BD and primary headache like migraine emerged as the most frequent type of headache. A careful search for headache should be included in the diagnostic work-up of BD since this manifestation may be related to the underlying disease.

Reumatismo, 2009; 61(3):174-181

### INTRODUZIONE

La malattia di Behçet (MB) è una vasculite sistemica ad eziologia sconosciuta che può interessare arterie e vene di qualsiasi calibro e nella quale ogni organo o apparato può essere coinvolto: più spesso risultano colpiti l'occhio, la cute, l'apparato muscolo-scheletrico, il sistema nervoso

centrale, l'apparato cardiovascolare e quello gastroenterico (1). Dal punto di vista epidemiologico, la malattia ha una distribuzione geografica peculiare, essendo maggiormente rappresentata nelle zone che si trovano lungo una fascia geografica compresa tra i 30-45° di latitudine Nord, corrispondente alla antica "via della seta".

Tale area si estende dal Giappone ai paesi del bacino del Mediterraneo. La prevalenza più elevata si osserva in Turchia (80-370/100.000), Iran e Giappone (70/100.000), seguita da alcuni paesi del bacino Mediterraneo: Italia, Grecia, Arabia Saudita. La malattia è, invece, più rara nell'Europa centro-settentrionale e negli Stati Uniti (0.12-0.3/ 100.000) (2, 3). Un interessamento neurologico si manifesta

\*Lavoro premiato al XLV Congresso SIR, Venezia 2008.

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott.ssa Stefania Volpinari  
Corso della Giovecca, 203  
44100 Ferrara  
E-mail: svolpinari@email.it

in circa il 5-25% dei casi e, pur non essendo contemplato nei Criteri diagnostici ISG attualmente impiegati (Tab. I) (4), non di rado rappresenta un elemento evocatore della malattia ed uno degli aspetti più importanti da considerare ai fini prognostici (5).

Attualmente il coinvolgimento neurologico viene distinto in neuro-Behçet (NB) e vasculo-Behçet (VB). Il NB è caratterizzato da un interessamento parenchimale del sistema nervoso centrale (SNC), prevalentemente di tipo multifocale, consistente in un processo meningoencefalitico prevalentemente a carico delle strutture del tronco encefalico, gangli della base, diencefalo e capsula interna (6).

Dal punto di vista clinico la sintomatologia è alquanto pleiomorfa in relazione alla sede delle lesioni parenchimali; tra le manifestazioni cliniche si possono osservare disturbi piramidali, cefalea, disordini sfinterici, impotenza e disturbi comportamentali. Nel VB il danno parenchimale è secondario ad un processo patologico a carico di grossi vasi venosi e, meno frequentemente, arteriosi. La trombosi dei seni venosi con ipertensione endocranica secondaria rappresenta uno dei quadri più caratteristici, mentre rare sono le arteriti intracraniche, le occlusioni delle arterie carotidiche e le emorragie intracraniche da rottura di aneurismi (7). La cefalea è un sintomo piuttosto frequente; può essere "primaria" (es. emicrania, cefalea tensiva) come accade nella maggior parte dei casi e, quindi,

non direttamente correlata all'impegno vasculitico o neurologico della malattia, oppure "secondaria", distinta in tre diverse tipologie:

- cefalea secondaria all'interessamento parenchimale encefalico;
- cefalea secondaria a trombosi dei seni venosi cerebrali o ad arterite dei vasi intracranici;
- cosiddetta cefalea "non-strutturale", recentemente proposta da alcuni autori (8).

Si tratta di una cefalea non contemplata dalla classificazione IHS, che può essere definita come di tipo "simil-emicranico" per la ricorrenza di attacchi caratterizzati da dolore pulsante senza una chiara prevalenza di lato.

L'insorgenza di questa forma può essere contestuale o successiva all'esordio della malattia con fasi di acuzie che, solitamente, corrispondono alle fasi di riattivazione della malattia, soprattutto di tipo muco-cutaneo ed oculare, in assenza di sintomi/segni d'interessamento neurologico.

Fino a pochi anni fa la prevalenza di cefalea nella MB non era nota; uno studio epidemiologico condotto nel 2003 da Monastero et al. ha documentato una prevalenza di cefalea nel 88.9% dei casi di MB (9).

In precedenza sono stati pubblicati solo studi descrittivi sul NB, nei quali però questo aspetto non è stato specificatamente valutato (10, 11). Gli obiettivi del nostro studio sono stati di valutare la prevalenza di cefalea nella MB in una casistica monocentrica e di caratterizzare il tipo di cefalea, valutando le eventuali correlazioni con altre manifestazioni cliniche della patologia di base.

**Tabella I** - Criteri Classificativi della malattia di Behçet (ISG criteria).

Criteri proposti dal Gruppo Internazionale di studio sulla malattia di Behçet	
Ulcere orali ricorrenti	Aftose minori, aftosi maggiori, erpetiformi che recidivano almeno 3 volte in 1 anno
+ 2 delle seguenti	
Ulcere genitali ricorrenti	Ulcere o esiti cicatriziali
Lesioni oculari	Uveite anteriore, uveite posteriore, o cellule nel corpo vitreo all'esame con lampada a fessura; vasculite retinica osservata da un oculista
Lesioni cutanee	Eritema nodoso, pseudofollicolite, lesioni papulo-pustolose, o noduli acneiformi in pazienti postadolescenti non in trattamento steroideo
Patergy test positivo	Lettura effettuata da un medico dopo 24-48 h

## PAZIENTI E METODI

Lo studio è stato effettuato su un campione di pazienti affetti da MB, seguiti c/o la nostra U.O. dal 1999 al 2008 e su un gruppo di soggetti sani di controllo di età paragonabile.

Ai pazienti è stato somministrato un questionario composto da 20 domande (16 domande chiuse, a risposta multipla e 4 con inserimento di dati), proposto dallo stesso operatore durante un periodo continuativo di circa 6 mesi.

In tutti gli intervistati, in base alle risposte fornite, venivano registrati i dati anamnestici (familiarità per cefalea, abitudini voluttuarie, principali comorbidità in atto o pregresse, terapia farmacologica) e le informazioni inerenti la eventuale presenza di cefalea e le sue principali caratteristiche cliniche (età d'esordio, durata e frequenza degli at-

tacchi, sede e caratteristiche del dolore, sintomi d'accompagnamento, presenza di aura, fattori scatenanti/aggravanti, risposta alla terapia, ecc.). Per la rilevazione della prevalenza di cefalea si è fatto riferimento alla "lifetime prevalence".

Nella seconda parte del questionario è stata indagata la patologia di base e l'approccio terapeutico attuale e pregresso.

I questionari sono stati interpretati (per la conferma diagnostica) e congiuntamente elaborati dallo specialista reumatologo (che aveva somministrato il questionario) e da uno specialista neurologo; nei casi dubbi i pazienti sono stati ri-contattati telefonicamente e/o rivalutati clinicamente per una ulteriore definizione diagnostica.

La diagnosi di cefalea è stata formulata secondo i criteri dell'International Headache Society (IHS- II del 2004) (12).

La diagnosi di N, in assenza di criteri validati ed in accordo con quanto recentemente consigliato dal "Gruppo di Studio sul neuro-Behçet", è stata formulata sulla base dei seguenti elementi: presenza di segni o sintomi di interessamento neuro-psichiatrico, neuro-imaging compatibile ed esclusione di altre possibili cause in grado di giustificare il quadro neuro-psichiatrico osservato (ENS Teaching Course 2007-University of Istanbul-Aksel Siva).

Tutti i casi con sospetto interessamento neurologico sono stati valutati dallo specialista neurologo e sottoposti a studio neuroradiologico secondo le indicazioni cliniche; in casi selezionati, è stato effettuato anche uno studio del liquor. Un gruppo di 150 soggetti sani è stato sottoposto allo stesso questionario (modificato, senza la sezione relativa alla MB), nel medesimo periodo e dallo stesso operatore.

La valutazione statistica è stata effettuata con il software Primer, applicando il t-test di Student per il confronto tra medie ed il test chi-quadro per i dati espressi in percentuale; come limite di significatività statistica si è assunto un valore di  $p < 0,05$  con C.I. al 95%.

I dati sono stati espressi come media  $\pm$  deviazione standard e come valori percentuali.

## RISULTATI

L'UOC di Reumatologia di Ferrara è centro regionale di riferimento per la MB e dal 1999 è attivo un ambulatorio dedicato alla malattia. Sono stati identificati 55 pazienti in cui è stato possibile for-

mulare la diagnosi di MB secondo i criteri ISG (International Study Group criteria) (4); altri 65 casi, che avevano manifestato soltanto alcuni dei segni/sintomi caratteristici di malattia, sono stati definiti come "forme incomplete di MB" e non sono stati inclusi nello studio. Dei 55 pazienti con patologia definita, 41 pazienti hanno accettato di sottoporsi allo studio di tipo retrospettivo caso-controllo.

41 pazienti con MB (25 femmine e 16 maschi, F/M=1,56:1) con età media di  $46,4 \pm 16,1$  anni (range 22-74 anni) sono stati sottoposti allo studio. Di questi, 29 pazienti (70,7%), con un rapporto F/M pari a 2,2:1, sono risultati affetti da cefalea. Nel gruppo di controllo, composto da 150 soggetti (92 femmine e 58 maschi, F/M=1,58:1) di età media di  $33,2 \pm 14,9$  anni, 74 pazienti hanno riferito una storia di cefalea (49,3%), con un rapporto F:M = 2,5:1. Dal confronto tra pazienti e controlli è emersa, nei primi, una "headache lifetime prevalence" significativamente maggiore ( $p = 0,024$ ).

Nei pazienti con MB la cefalea è esordita in età più avanzata rispetto al gruppo di controllo, dove la cefalea si è manifestata soprattutto nella fascia di età tra gli 11 e i 20 anni (48,3% MB vs 71,6% controlli,  $p=0,049$ ).

Nelle restanti fasce di età non si sono riscontrate differenze significative tra i due gruppi (Tab. II). Nel 65,6% dei pazienti con MB e cefalea, quest'ultima è esordita prima che la malattia fosse diagnosticata; nel 34,4% dei casi l'esordio è stato successivo alla diagnosi della malattia. Non si è evidenziata nessuna differenza significativa nelle caratteristiche della cefalea in relazione all'esordio precedente o successivo alla diagnosi di MB.

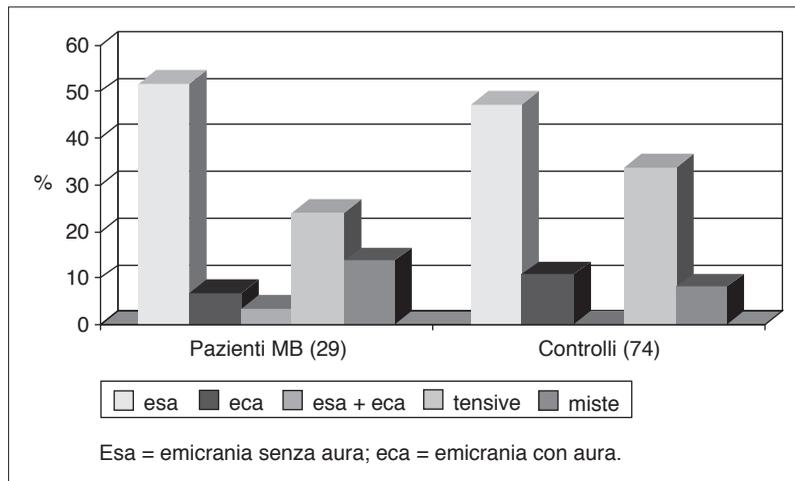
La presenza di familiarità per cefalea (parenti di primo grado) è risultata significativamente più bassa nel gruppo MB (31%) rispetto al gruppo di controllo (58,1%;  $p=0,025$ ).

Utilizzando i criteri IHS per la classificazione delle cefalee, l'emigrania senz'aura è risultata la for-

**Tabella II** - Esordio della cefalea nei casi e nei controlli.

Età d'esordio della cefalea	Controlli (74)	Pazienti (29)	P
Infanzia (<10 aa)	4 (5,4%)	-	ns
Età giovanile (<20 aa)	53 (71,6%)	14 (48,3%)	0,049
20-30 anni	15 (20,2%)	9 (31%)	ns
30-40 anni	2 (2,7%)	4 (13,7%)	ns
40-50 anni	-	2 (6,8%)	ns

**Figura 1** - Distribuzione delle forme di cefalea in pazienti con MB e controlli sani.



ma di cefalea più comune. Non sono emerse differenze significative riguardo alla frequenza delle singole forme di cefalea nei 2 gruppi considerati. Nel gruppo MB il 62% (18/29) ha presentato una emicrania, il 13,7% (4/29) una forma mista (emicrania + cefalea di tipo tensivo) e il 24,1% (7/29) una cefalea tensiva.

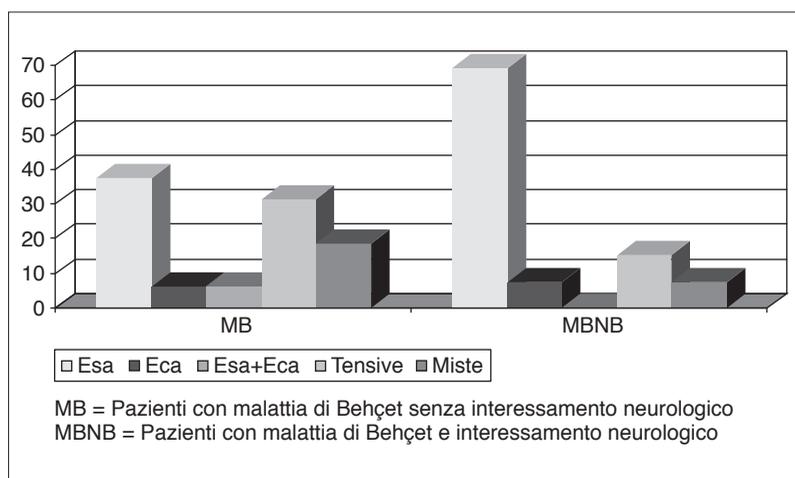
Dei 29 pz con emicrania, l'11,1% (2/18) ha presentato una emicrania con aura. Nel gruppo dei pazienti con MB, 2 soggetti hanno presentato una cefalea secondaria. Nel gruppo dei controlli con cefalea il 58,1% (43/74) ha presentato una emicrania, l'8,1% (6/74) una cefalea mista (emicrania + cefalea di tipo tensivo) e il 33,7% (25/74) una cefalea tensiva. Tra i pazienti con emicrania il 18,6% (8/43) ha presentato una emicrania con aura. Non sono emersi casi di cefalea a grappolo o altre forme di cefalea primaria in nessuno dei due gruppi considerati (Fig. 1).

Tra i pazienti con MB e controlli non sono state riscontrate differenze nella risposta ai FANS. Non sono, inoltre, emersi quadri di cefalea associati all'assunzione di terapie (ad es. immunosoppressori nei pazienti con MB).

Nel 34% (14/41) dei pazienti del gruppo MB è stato documentato un interessamento del SNC, confermato dall'imaging (lesioni encefaliche e/o midollari alla RM) in 12 di essi. Nei pazienti con MB e interessamento neurologico (MBNB) è emersa un'età media significativamente più bassa rispetto ai pazienti con MB senza interessamento del SNC (MB) ( $39,8 \pm 7,2$  vs  $49,8 \pm 14$  anni,  $p=0,01$ ).

La cefalea nel gruppo di pazienti MBNB è risultata presente nel 92,8% dei casi (13/14), mentre nel gruppo MB nel 59,2% (16/27 pazienti), ( $p=0,06$ ). L'età di esordio di malattia, pur essendo lievemente inferiore nel gruppo MBNB ( $25,2 \pm 7,4$  anni) non è risultata significativamente diversa rispetto al

**Figura 2** - Distribuzione delle varie forme di cefalea nei 2 gruppi MB e MBNB.



gruppo MB ( $32,2 \pm 13,1$  anni,  $p=0,07$ ). La durata media di malattia è risultata pari a  $13,8 \pm 4,2$  anni nei pazienti con MBNB e  $17,5 \pm 10,7$  anni nei pazienti con MB ( $p=ns$ ).

In entrambi i gruppi (MBNB e MB), la forma di cefalea più spesso riscontrata è stata l'emicrania, presente nel 50% dei pazienti con MB e nel 76,9% dei pazienti con MBNB ( $p=ns$ ). Non sono emerse differenze significative tra i 2 sottogruppi MB e MBNB riguardo ai diversi tipi di cefalea riscontrati (Fig. 2), né riguardo l'età d'esordio della cefalea, l'esordio rispetto all'epoca della diagnosi di MB, la familiarità per cefalea, la durata e frequenza degli attacchi, i sintomi associati alla cefalea, le abitudini predisponenti e risposta ai FANS.

Relativamente agli effetti della terapia steroidea sulla cefalea, nei pazienti con MBNB è stata registrata una risposta favorevole in quota significativamente maggiore rispetto al gruppo dei pazienti con MB (tra i 13 MBNB 9 hanno riferito miglioramento con il cortisone (69,2%), mentre tra i 16 MB, 4 hanno mostrato risposta positiva (25%),  $p=0,04$ ).

Nella nostra casistica, 2 pazienti con MBNB hanno presentato una cefalea secondaria.

In un caso la cefalea è risultata secondaria ad un quadro di ipertensione endocranica correlata a pseudotumor cerebri recidivante (codice IHS 7.1.1) in assenza di evidenza di trombosi dei seni venosi; nel secondo caso la cefalea è risultata secondaria ad una trombosi del seno venoso sagittale (codice IHS 6.6).

Entrambi i pazienti presentavano una anamnesi positiva per emicrania senza aura; in occasione della diagnosi di cefalea secondaria entrambi i pazienti avevano riferito una significativa modificazione delle caratteristiche cliniche della cefalea (sub-continua, gravativa, più intensa ed invalidante che in precedenza) ed in entrambi i casi l'esame obiettivo neurologico aveva evidenziato delle anomalie.

## DISCUSSIONE

La cefalea è una delle manifestazioni più comuni della MB, in particolare delle forme con interessamento del SNC (Neuro-Behçet). Studi su ampie casistiche hanno dimostrato che le forme più comuni di cefalea nei pazienti affetti da MB, con e senza interessamento del sistema nervoso, sono le forme primarie (emicrania e cefalea di tipo tensivo), benché nei casi di neuro-Behçet la percentuale di forme secondarie aumenti significativamente

(13). Solo recentemente la cefalea è stata oggetto di indagini più accurate nella MB (8, 9, 13, 14). Il primo studio epidemiologico nel quale la cefalea è stata indagata utilizzando i criteri dell'International Headache Society è stato effettuato da Monastero e colleghi (9). In questo studio sono stati esaminati 27 pazienti affetti da MB senza coinvolgimento neurologico ai quali è stato somministrato un questionario basato sui criteri IHS. Una storia di cefalea è stata documentata nel 88,9% dei pazienti con MB, con una prevalenza dell'emicrania senz'aura significativamente maggiore nei pazienti rispetto ai controlli, mentre non sono state evidenziate altre differenze significative tra i due gruppi. Aykutlu E. et al. (14) hanno studiato una popolazione di 118 pazienti affetti da MB, di cui 98 (83%) presentavano cefalea. Anche in questo caso l'emicrania è risultata la forma di cefalea primaria più comune, presente in 37/60 pazienti (61,6%), seguita dalla cefalea di tipo tensivo, presente in 20/60 soggetti (33,3%). 37 pazienti presentavano una cefalea secondaria a trombosi dei seni venosi cerebrali o a interessamento del parenchima cerebrale correlato alla MB. In 13 pazienti con cefalea primaria gli autori hanno osservato un peggioramento della cefalea durante le riaccensioni della malattia di base. Saip e collaboratori (8) hanno condotto uno studio analogo su una coorte di 228 pazienti affetti da MB.

La cefalea è stata riportata nel 66,2% dei soggetti (151/228); nel 58,2% (88/151) si trattava di una cefalea primaria, di tipo tensivo nel 61,3% (54/88) ed emicranico nel 38,6% (34/88). Una cefalea secondaria è stata riscontrata nel 41,7% dei pazienti (63/151). In 12/63 pazienti la cefalea è risultata associata ad un coinvolgimento neurologico e in 42/63 pazienti è stata descritta una cefalea associata alle riacacerbazioni della sintomatologia mucocutanea. Risultati simili a quelli sopra riportati sono stati ottenuti da Haghghi e collaboratori, che hanno condotto uno studio caso-controllo su 180 pazienti con MB.

Nel 65% dei soggetti è stata riscontrata una cefalea, di tipo primario nel 78,6% (92/117) e di tipo secondario nel 21,3% (25/117). Anche in questa coorte di pazienti la forma primaria dominante è stata l'emicrania, riscontrata in 49/92 pazienti ed è stato individuato un gruppo di 15 soggetti con cefalea correlata all'interessamento neurologico di tipo vascolare o parenchimale (13) (Tab. III). Nel nostro studio, una cefalea è stata rilevata nel 70,7% dei pazienti, un dato in linea con quanto riportato in letteratura. Nella popolazione generale i dati del-

Tabella III - Principali studi presenti in Letteratura sulla prevalenza della cefalea nella MB.

Studi retrospettivi (basati sui criteri IHS)	N. dei pazienti	N. dei Neurobehçet (NB)	N. controlli	% di cefalea (n° pz)	Forme primarie	Forme emicraniche	Forme tensivo	Forme miste (Tensiva+emicrania)	Forme secondarie	Forme secondarie al NB	Altre Cause
Monastero et al. Cephalalgia 2003 Studio caso-controllo Italia	27	/	27	88.9% (24/27)	83.3% (20/24)	60% (12/20)	40% (8/20)	/	16.6% (4/24)	/	16.6% (4/24)
Aykutlu et al. Cephalalgia 2005 Studio caso-controllo Turchia	118	32	479	83% (97/118)	61.8% (60/97)	61.6% (37/60)	33.3% (20/60)	1.6% (1/60)	38.1% (37/97)	86.5% (32/37)	3.3% primarie (2/60) 13.5% secondarie (5/37)*
Saip et al. Headache 2005 Studio descrittivo Turchia	228	12	/	66.2% (151/228)	58.2% (88/151)	38.6% (34/88)	61.3% (54/88)	/	41.7% (63/151)	19% (12/63)	81% (51/63)
Kidd et al. Rheumatology 2006 Studio descrittivo Inghilterra	223	/	/	90% (201/223)	90%	88% (197/201)	2% (4/201)	/	/	/	/
Haghighi et al. Headache 2008 Studio caso-controllo Iran	180	15	1023	65% (117/180)	78.6% (92/117)	53.2% (49/92)	46.7% (43/92)	/	21.3% (25/117)	60% (15/25)	40% (10/25)
Nostro Studio	41	14	150	70.7% (29/41)	70.7% (29/41)	62% (18/29)	24.1% (7/29)	13.7% (4/29)	6.8%** (2/29)	6.8%** (2/29)	/

\*15/37 pz con forma primaria e secondaria; \*\*2 pazienti con forma primaria+secondaria.

la letteratura relativi alla "lifetime prevalence" della cefalea variano dal 60 al 95%; una recente review condotta da Stovner et al. riporta, in Italia, una prevalenza media di cefalea globale nella popolazione generale pari al 50% (15). Nella nostra casistica, la frequenza di cefalea nei pazienti con MB è risultata significativamente superiore a quella rilevata nei soggetti di controllo e nella popolazione generale. L'elevata prevalenza di cefalea osservata sia nel gruppo dei pazienti che in quello dei controlli è probabilmente da attribuire alle caratteristiche del questionario utilizzato.

Di fatto, sono stati considerati cefalalgici tutti i soggetti che nell'arco della vita hanno manifestato attacchi di cefalea ("lifetime prevalence") e che comunque soddisfacevano i criteri IHS-II sia per le forme primarie che secondarie. Nella tabella III sono riportati, in sintesi, i dati degli studi sino ad ora pubblicati. La tipologia di cefalea di più frequente riscontro è risultata l'emicrania (62%), soprattutto

quella senz'aura (83% delle forme emicraniche). Confrontando i pazienti con MB ed i controlli, si è osservata una distribuzione delle diverse forme di cefalea simile nei due gruppi. Mentre questo dato relativamente alla MB - conferma sostanzialmente quanto già reperibile in letteratura (8, 9, 13, 14, 16), si discosta per quanto riguarda la popolazione generale, dove solitamente la cefalea di tipo tensivo è la forma maggiormente rappresentata (17). Questo aspetto rappresenta un limite del nostro studio da attribuirsi essenzialmente al tipo di questionario utilizzato, maggiormente strutturato in ordine al riconoscimento ed alla caratterizzazione delle forme emicraniche, derivandone una probabile sottostima delle forme di tipo tensivo.

Altri dati provenienti da studi descrittivi, da case-reports o casistiche più limitate hanno fornito informazioni discordanti riguardo alla prevalenza di cefalea nella MB o di una forma di cefalea rispetto ad un'altra. Differenze metodologiche (studi non

specificatamente mirati a valutare la cefalea ma più in generale l'interessamento neurologico nella MB, criteri di selezione dei pazienti non univoci, mancanza di gruppi di controllo) sono verosimilmente alla base di tali differenze ([18-21).

In alcuni studi è stata segnalata una forma di cefalea cosiddetta "non strutturale", non contemplata dalla classificazione IHS, caratterizzata da dolore pulsante, frontale bilaterale e da un esordio contemporaneo o successivo alla malattia, nella quale gli attacchi sono strettamente correlati alle ricadute di malattia.

Utilizzando gli attuali criteri IHS, questa forma di cefalea potrebbe essere classificata come "emicrania probabile". Tale forma di cefalea non è stata osservata nel nostro studio che, essendo di natura retrospettiva, non era peraltro adeguato al riconoscimento di questa tipologia di cefalea.

Per lo stesso motivo nella nostra casistica non è stato possibile verificare l'esistenza di una eventuale correlazione tra le fasi di riacutizzazione mucocutanea e/o oculare della malattia e gli attacchi cefalalgici. Due dati interessanti emersi dalla comparazione tra i pazienti con MB ed i controlli sono l'esordio mediamente più tardivo della cefalea nei pazienti con MB (esordio giovanile nel 48,3%) rispetto ai controlli (esordio giovanile nel 71,6%,  $p=0.049$ ) ed una minore familiarità per cefalea nei pazienti con MB rispetto ai controlli (31% vs 58,1%,  $p=0.025$ ).

Queste due osservazioni supportano l'ipotesi che la stessa MB possa rappresentare un fattore favorente o di aggravamento, o possa comunque influenzare l'espressività clinica di una cefalea primaria in particolare delle forme emicraniche, anche in assenza di un background genetico, spesso presente nei soggetti emicranici nella popolazione generale. Per quanto riguarda le caratteristiche dell'attacco cefalalgico, i fattori favorenti ed i sintomi associati non sono emerse differenze significative tra i pazienti con MB ed i controlli.

I pazienti con interessamento neurologico (MBNB) hanno mostrato un'età media significativamente inferiore rispetto ai pazienti con MB senza interessamento del SNC ed un'età d'esordio della malattia più precoce.

Ciò potrebbe derivare dal fatto che nei pazienti con debutto neurologico difficilmente il quadro clinico viene misconosciuto o sottovalutato come potrebbe succedere con altri sintomi della malattia (oculari o muco cutanei).

D'altro canto è anche ipotizzabile che la patologia tenda a manifestarsi più precocemente quando è

coinvolto il SNC. Tale aspetto assume una certa rilevanza in considerazione del fatto che le segnalazioni di casi di MB a esordio neurologico sono sempre più numerose (22, 23). Tra i nostri pazienti con MBNB, il 92,8% ha presentato cefalea, con una differenza, rispetto ai pazienti con MB ai limiti della significatività (92,8% vs 59,2%,  $p=0.06$ ). Si tratta di un aspetto poco studiato in precedenza che meriterebbe ulteriori approfondimenti su casistiche più ampie, al fine di verificare se una cefalea insorta contestualmente o anche successivamente alla malattia di base possa rappresentare non solo un sintomo di impegno neurologico già in atto, ma anche un eventuale fattore predittivo di un possibile futuro coinvolgimento neurologico.

Non sono, invece, emerse differenze riguardo al tipo di cefalea, essendo risultata l'emicrania senz'aura quella più rappresentata in entrambi i sottogruppi.

È stata, inoltre, evidenziata una migliore risposta del sintomo cefalea alla terapia steroidea (5-10 mg/die) nei pazienti con MBNB rispetto a quelli senza interessamento neurologico, potendosi in tal modo ipotizzare una eventuale correlazione patogenetica tra il sintomo cefalea e lo stato infiammatorio della malattia cronica di base.

Tra le forme di cefalea secondaria secondo i criteri IHS, nella nostra casistica sono stati identificati 2 casi: un caso di ipertensione endocranica secondaria a pseudotumor cerebri recidivante e un caso di trombosi del seno venoso sagittale, entrambe complicanze ben note in corso di NB.

Nella storia anamnestica di entrambi questi pazienti era già presente una cefalea di tipo emicranico senz'aura, alla quale si è sovrapposta una forma secondaria al coinvolgimento neurologico della malattia denunciata da una modificazione delle caratteristiche cliniche della cefalea. In conclusione, dal nostro studio è emersa una elevata prevalenza di cefalea, soprattutto della emicrania senz'aura, nei pazienti con Malattia di Behçet.

Sono stati, inoltre, individuati alcuni elementi a supporto di una possibile correlazione tra cefalea e MB tali da giustificare, a nostro avviso, un completamento del work-up diagnostico (RM cerebrali, esame del liquor) allorché il sintomo cefalea si manifesti in un paziente affetto da tale patologia e soprattutto quando la cefalea compare in concomitanza con l'esordio della malattia o anche successivamente, qualora vi sia una modifica del pattern cefalalgico pre-esistente, si registri una favorevole risposta al trattamento con steroidi e manchi una chiara familiarità per cefalea.

**RIASSUNTO**

L'obiettivo di questo studio è stato valutare la prevalenza di cefalea nella Malattia di Behçet (MB) con e senza interessamento neurologico in una casistica monocentrica; caratterizzare il tipo di cefalea e valutare eventuali correlazioni con altre manifestazioni cliniche della patologia di base. Dallo studio retrospettivo di tipo caso-controllo, è emersa una elevata prevalenza di cefalea (70,7%), soprattutto del pattern "emicrania senz'aura" nei pazienti con MB con e senza interessamento neurologico. Sono stati, inoltre, individuati alcuni elementi a supporto di una possibile correlazione tra cefalea e MB.

**Parole chiave** - Cefalea, malattia di Behçet, neuro-Behçet.

**Key words** - Headache, Behçet's disease, neuro-Behçet.

**BIBLIOGRAFIA**

- Kontogianis V, Powell RJ. Behçet's disease. *Postgrad Med J* 2000; 76: 629-37.
- Yurdakul S, Gunaydin I, Tuzun Y, Tankurt N, Pazarli H, Ozyazgan Y, et al. The prevalence of Behçet's syndrome in a rural area in Northern Turkey. *J Rheumatol* 1998; 15: 820-2.
- Chamberlein M. Behçet's syndrome in 32 patients in Yorkshire. *Ann Rheum Dis* 1977; 36: 491-9.
- International Study Group for Behçet's disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990; 335: 1078-80.
- O'Duffy JD. Behçet's disease. *Curr Opin Rheumatol* 1994; 6: 39-43.
- Akman-Demir G, Serdaroglu P, Taşçi B, NeuroBehçet Study Group. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. *Brain* 1999; 122: 2171-81.
- Lo Monaco A, La Corte R, Caniatti L, Borrelli M, Trotta F. Neurological involvement in North Italian patients with Behçet disease. *Rheumatol Int* 2006; 26: 1113-9.
- Saip S, Siva A, Altintas A, Kiyat A, Seyahi E, Hamuryudan V, et al. Headache in Behçet's syndrome. *Headache* 2005; 45: 911-9.
- Monastero R, Mannino M, Lopez G, Camarda C, Cannizzaro C, Camarda LKC, et al. Prevalence of headache in patients with Behçet's disease without overt neurological involvement. *Cephalalgia* 2003; 23: 105-8.
- Serdaroglu P, Yazici H, Ozdemir C, Yurdakul S, Bahar S, Aktin E. Neurologic involvement in Behçet's syndrome: a prospective study. *Arch Neurol* 1989; 46: 265-9.
- Wechsler B, Dell'Isola B, Vidailhet M, Dormont D, Piette JC, Blètry O, et al. MRI in 31 patients with Behçet's disease and neurological involvement: prospective study with clinical correlation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 793-8.
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders, second edition. *Cephalalgia* 2004; 24 (Suppl. 1): 1-160.
- Haghighi AB, Aflaki E, Ketabchi L. The prevalence and characteristics of different types of headache in patients with Behçet's disease, a case control Study. *Headache* 2008; 48: 424-9.
- Ayutlu E, Baykan B, Akman-Demir G, Topeular B, Ertas M. Headache in Behçet's disease. *Cephalalgia* 2006; 26: 180-6.
- Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K, Terwindt GM, Pascual J. Epidemiology of headache in Europe. *Eur Journal of Neurol* 2006; 13: 333-45.
- Kidd D. Neurological complications in Behçet's syndrome. *Brain* 1999; 122: 2183-94.
- Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population: a prevalence study. *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 1147-57.
- Siva A, Altintas A, Saip S. Behçet's syndrome and the nervous system. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 347-57.
- Kidd D. The prevalence of headache in Behçet's syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2003; 528: 377-9.
- Farah S, Al-Shubaili, Montaser A, Hussein JM, Malaviya AN, Mukhtar M et al. Behçet's syndrome: a report of 41 patients with emphasis on neurological manifestations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 382-4.
- Kocer N, Islak C, Siva A, Saip S, Akman C, Kantarci O, et al. CNS involvement in neuro-Behçet's syndrome: an MR study. *Am J Neuroradiol* 1999; 20:1015-24.
- Mondejar Marin B, Garcia Montero R, Lopez Ariztegui N, Garcia Aparicio A. Relapsing meningoencephalitis as onset of Behçet's disease. *Neurologia* 2007; 22: 324-8.
- Koné-Paut I, Charbrol B, Riss JM, Mancini J, Raybaud C, Garnier JM. Neurologic onset of Behçet's disease: a diagnostic enigma in childhood. *J Child Neurol* 1997; 12: 237-41.