

LAVORO ORIGINALE

Emicrania nel LES: ruolo del fenomeno di Raynaud e degli anticorpi antifosfolipidi

Migraine in SLE: role of antiphospholipid antibodies and Raynaud's phenomenon

Virginia Annese^{1,2}, Paola Tomietto¹, Paolo Venturini³, Serena D'Agostini⁴, Gianfranco Ferraccioli¹

¹Cattedra di Reumatologia, Università Cattolica di Roma;

²Cattedra di Reumatologia, Università di Udine;

³Cattedra di Neurologia, Università di Udine;

⁴Servizio di Neuroradiologia, Ospedale S. Maria della Misericordia, Udine

SUMMARY

Objectives: To determine the role of antiphospholipid antibodies (aPL) and of Raynaud's phenomenon (RP) in the development of migraine in patients with systemic lupus erythematosus (SLE).

Methods: 50 unselected SLE patients and 20 rheumatoid arthritis (RA) controls underwent an interview to define the presence of migraine according to the guidelines of the International Headache Society (1988). Serological tests for aPL were performed in all patients. SLE patients were divided according to positivity for RP and/or aPL into 4 subsets: R-/aPL-, R-/aPL+, R+/aPL- and R+/aPL+. Data were analysed using Fisher's exact test, Chi-square test and U Mann-Whitney test.

Results: SLE and RA patients were similar for demographic and clinical features; aPL positivity was found in a greater proportion of SLE patients versus RA controls (68% vs 25%, $p=0.0036$). 31 of the 50 lupic patients (62%) and 7 of the 20 RA controls (35%) suffered from migraine (OR=3, CI:1-8.9). Among SLE and RA patients, migraine was associated with aPL positivity ($p=0.027$ and $p=0.019$). Analysing the combined effect of aPL and RP on migraine, in R+/aPL+ patients we detected a higher frequency of migraine (85.7%) with respect to the patients negative for these two features (27%, $p=0.0051$, OR=16, CI:2.2-118) and to the patients positive only for aPL (65%, $p=0.0031$, OR=6.2, CI:1.2-32).

Conclusions: Migraine in SLE and RA associates with aPL positivity. The simultaneous presence of RP increases by 2,5 times the probability of having migraine, suggesting that cerebral vasospasm might be more common in patients with peripheral vasospasm, given the presence of aPL.

Reumatismo, 2006; 58(1):50-58

INTRODUZIONE

L'emicrania è una sindrome frequentemente osservabile in corso di lupus eritematoso sistemico (LES), presentando una prevalenza variabile nelle diverse casistiche tra il 3-56% (1-3). Attualmente non è ancora chiaro in letteratura se essa sia

un'espressione primitiva della malattia, una sindrome associata oppure se il LES rappresenti una condizione che aumenta la suscettibilità a sviluppare una sintomatologia di tipo emicranico. Se da un lato la cefalea, nelle sue varie espressioni, è stata indicata dall'ACR Committee come una delle 19 sindromi neuropsichiatriche osservabili in corso di LES (4), dall'altro una recente meta-analisi degli studi condotti sulla cefalea nei pazienti lupici ha evidenziato come la prevalenza della cefalea e in particolare dell'emicrania non risulti superiore ai controlli sani o a pazienti non-lupici (5). Controversa in letteratura risulta anche la relazione tra presenza di emicrania e positività per gli anticorpi antifosfolipidi; se da un lato l'emicrania è una del-

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. G.F. Ferraccioli
Cattedra di Reumatologia
Università Cattolica del Sacro Cuore
Complesso Integrato Columbus
Via Moscati, 31
00168 Roma
E-mail: gf.ferraccioli@rm.unicatt.it

la manifestazioni più frequentemente riportate nei pazienti affetti da sindrome da antifosfolipidi (6), dall'altro non sembrano esistere chiare evidenze della maggiore frequenza degli anticorpi antifosfolipidi nei pazienti emicranici (7). La stessa meta-analisi degli studi sulla cefalea nei pazienti lupici ha indicato la necessità di ulteriori studi per far luce sull'eventuale relazione tra positività per gli anticorpi antifosfolipidi e presenza di emicrania. Infine un numero limitato di studi ha analizzato nel LES l'associazione tra fenomeno di Raynaud e presenza di emicrania (3, 8-11), fenomeni entrambi caratterizzati da una disregolazione della reattività vasale. Il razionale di un'eventuale associazione tra emicrania e fenomeno di Raynaud potrebbe derivare dall'osservazione che in pazienti con fenomeno di Raynaud, affetti da LES, è stata riscontrata una riduzione della perfusione cerebrale, mediante analisi SPECT, dopo l'applicazione di uno stimolo freddo esterno, fenomeno che non si verifica nei pazienti non affetti da fenomeno di Raynaud (12). Anche nell'emicrania con aura, che sembra essere più frequente nei pazienti lupici (5), è stata osservata da alcuni autori una diminuzione del flusso ematico cerebrale che accompagna l'insorgenza dei sintomi focali e che non si osserverebbe nell'emicrania senza aura (13-16). Sulla scorta di queste osservazioni, in questo studio ci siamo proposti di valutare il possibile ruolo degli anticorpi antifosfolipidi e del fenomeno di Raynaud nella patogenesi dell'emicrania nel LES.

MATERIALI E METODI

Caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti

Sono stati arruolati 50 pazienti non selezionati affetti da LES, di cui 5 maschi e 45 femmine, di età compresa tra i 21 e 56 anni e scolarità tra i 5 e i 19 anni. Tutti i pazienti soddisfacevano almeno 4 dei criteri ARA (17). Come gruppo di controllo è stato assunto un campione di 20 pazienti affetti da artrite reumatoide; tale scelta deriva dall'intento di rendere omogeneo nelle 2 popolazioni l'effetto di possibili fattori confondenti quali lo stress emotivo derivante dall'essere affetti da una patologia cronica e l'esposizione a farmaci.

Per ciascun paziente sono stati registrati i dati demografici, la durata di malattia, la storia di traumi cranici, i fattori di rischio cardiovascolare e il dosaggio medio giornaliero di steroide assunto. Per oggettivare la presenza di disturbi psichiatrici, qua-

li possibili fattori influenzanti l'insorgenza di cefalea (18), a tutti i pazienti è stata somministrata l'HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), uno strumento di screening per la valutazione dei livelli d'ansia e depressione in pazienti che frequentano reparti ospedalieri non di tipo psichiatrico (19). Sono stati considerati come significativi punteggi alle due sub-scale, ansia e depressione, maggiori o uguali a 8.

Per i pazienti affetti da LES sono stati determinati l'attività di malattia, secondo l'indice SLEDAI (SLE Disease Activity Index), il danno d'organo con l'indice SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index) e la positività per il fenomeno di Raynaud.

Indagini sierologiche

I sieri di tutti i pazienti affetti da LES e di 16 pazienti con AR sono stati testati per la presenza di anticorpi anticardiolipina (ACA) IgG e di anticorpi anti- β_2 glicoproteina I IgG (anti- β_2 GPI) con metodo ELISA (enzyme-linked immunoassorbent assay) e per la presenza dell'anticoagulante lupico (LAC); questo è stato determinato in presenza di aPTT (tempo di tromboplastina parziale attivata) prolungato, non corretto dall'aggiunta di plasma normale e confermato dal test al veleno di vipera di Russel. La positività per gli anticorpi antifosfolipidi è stata stabilita in presenza di LAC e/o di livelli di ACA IgG e/o anti- β_2 GPI IgG superiori all'intervallo di normalità fornito dal laboratorio in 2 determinazioni (rispettivamente v.n. 0-15 GPLU/ml e 0-20 UI/ml).

Valutazione della cefalea

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una colloquio da parte di un neurologo per definire la presenza o meno di cefalea e le sue caratteristiche cliniche, come la qualità e la sede del dolore, i sintomi associati (nausea, vomito, foto-fono-osmio-fobia e deficit neurologici focali associati e/o precedenti la cefalea), la durata e la frequenza degli attacchi, la relazione con il ciclo mestruale, l'attività fisica, lo stress, le fasi di attività del LES e la familiarità. I pazienti sono stati classificati come affetti e non affetti da emicrania secondo le linee guida dell'International Headache Society del 1988 (HIS) (20).

Analisi statistica

Le caratteristiche demografiche sono state confrontate mediante il test non parametrico U di Mann Whitney con intervallo di confidenza al 95%; so-

no stati considerati statisticamente significativi valori di p inferiori o uguali a 0,05.

Il confronto tra proporzioni è stato condotto mediante il test esatto di Fisher e con il test χ^2 con correzione di Yates; le associazioni sono state stimate con lo stesso metodo con intervallo di confidenza al 95%. Per il calcolo statistico è stato utilizzato il programma Prism.

RISULTATI

Caratteristiche demografiche e cliniche

Come evidenziato dalla tabella I, i 50 pazienti affetti da LES, di età compresa tra i 21 e i 56 anni con media di $36 \pm 9,5$ anni (media \pm DS), e i 20 controlli affetti da artrite reumatoide (AR), di età compresa tra i 24 e i 54 anni con media di 41 ± 10 anni, sono risultati simili per età media, scolarità, sesso, dosaggio medio di corticosteroidi assunto giornalmente e proporzioni di soggetti con fattori di rischio cardiovascolari generici (ipertensione, fumo, obesità, cardiopatia ischemica e dislipidemia). I due gruppi differivano in merito alla pro-

porzione di pazienti con positività per gli anticorpi antifosfolipidi, pari al 68% dei pazienti con LES e al 25% dei pazienti con AR ($p = 0,0036$).

Dalla somministrazione dell'HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) è emerso che 28 dei pazienti affetti da LES (56%) e 9 (45%) dei pazienti con AR presentavano livelli di ansia superiori al cut-off di normalità ($A \geq 8$); per quanto concerne la subscale Depressione, 19 dei pazienti lupici (38%) e 10 (50%) dei pazienti con AR presentavano livelli di depressione oltre la soglia di normalità ($D \geq 8$). Per entrambe le subscale, il confronto tra proporzioni di pazienti con punteggio eccedente il cut-off di normalità nei due gruppi, valutato mediante il test esatto di Fisher (CI: 95%), non è risultato statisticamente significativo.

Fra i 50 pazienti affetti da LES 19 (38%) riferivano il fenomeno di Raynaud (Ray+) e 31 (72%) non lo presentavano: come evidenziato dalla tabella III, questi 2 subset di pazienti lupici presentavano caratteristiche demografiche, cliniche e sierologiche (% di pazienti con positività per gli aPL) paragonabili.

La tabella IV riassume tali dati relativamente ai 2

Tabella I - Dati demografici, clinici e prevalenza dell'emicrania in pazienti con LES e controlli.

	LES (50 pz)	AR (20 pz)	U* o F°
Età (anni): media \pm DS	36+/- 9,5	41+/-10	ns
Scolarità (anni): media \pm DS	11,6+/-3,8	9,6+/-2,7	ns
Sesso: femmine	45 (90 %)	15 (75%)	ns
maschi	5 (10 %)	5 (25%)	ns
Steroide/die (mg): media	7 \pm 10 mg/die	2 mg/die	
Fattori di rischio cardiovascolari			
N° pz totale	28 (56%)	10 (50%)	ns
Iipertensione	13 (26%)	3 (15%)	ns
Fumo	12 (24%)	4 (20%)	ns
Obesità	1 (2%)	2 (10%)	ns
Cardiopatia ischemica	1 (2%)	0	ns
Dislipidemia	3 (6%)	1 (5%)	ns
Positività per aPL	34 (68%)	4/16 (25%)	p = 0,0036 OR = 6,37 CI: 1,77-22,9
N° di pazienti emicranici	31 (62%)	7 (35%)	ns p = 0,06 OR = 3 (CI: 1,03-8,9)
con aura	10	0	
senza aura	21	7	

*Test U di Mann-Whitney (CI: 95%); °Test esatto di Fisher (CI: 95%)

Tabella II - Prevalenza dell'emicrania in pazienti con e senza anticorpi antifosfolipidi (LES e controlli con AR).

	aPL +	aPL-	Test esatto di Fisher (CI:95%)
LES (n° pz)	34 pz	16 pz	
- N° di pazienti emicranici	25 (73,5%)	6 (37,5%)	p = 0,027, OR = 4,6, CI: 1,3-16,4
AR (N° pz)	4 pz	12 pz	
- N° di pazienti emicranici (%)	4 (100%)	3 (25%)	p = 0,0192, OR = 24,43, CI: 1,027-581

subset di pazienti lupici con e senza anticorpi antifosfolipidi, costituiti rispettivamente da 34 (68%) e 16 (32%) pazienti, evidenziando come le caratteristiche demografiche, le proporzioni di soggetti con fattori di rischio cardiovascolare generici e con fenomeno di Raynaud siano risultate omogenee nei due sottogruppi. Dalla somministrazione dell'HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), fra i sottogruppi di pazienti lupici con e senza fenomeno di Raynaud non sono state evidenziate differenze in termini di proporzioni di soggetti con livelli di ansia e depressione eccedenti i cut-off di normalità e di punteggi medi ottenuti dai 2 campioni nelle due subscale dell'HADS; simili risultati sono stati ottenuti da una

analoga analisi condotta fra i sottogruppi dei pazienti lupici con e senza anticorpi antifosfolipidi.

Valutazione dell'emicrania

Trentuno dei 50 pazienti con LES (62%) e 7 dei 20 pazienti con AR (35%) presentavano emicrania, differenza che è risultata prossima alla significatività statistica (p = 0,06, OR = 3, CI:1,03-8,9); in particolare fra pazienti lupici si è osservata una maggiore frequenza dell'emicrania con aura (32% contro lo 0 % nell'AR) (Tab. I).

Fra i 14 pazienti con LES aPL-, 6 (37,5%) erano emicranici, mentre fra i 34 pazienti lupici aPL+, ben 25 (73,5%) presentavano tale sintomatologia (p=0.027, OR 4,6, CI:1,3-16,4); di questi 7 (28%)

Tabella III - Dati demografici e caratteristiche cliniche dei pazienti lupici con e senza fenomeno di Raynaud.

	Ray + (19 pz)	Ray - (31 pz)	U* o F°
Età (anni): media ± DS	34,3 ± 9	37 ± 9,9	ns
Scolarità (anni): media ± DS	11,7 ± 4,4	11,5 ± 3,5	ns
Sesso: femmine	17 (89,5%)	28 (90,3%)	ns
maschi	2 (10,5%)	3 (9,7%)	ns
Durata di malattia (anni): media ± DS	7,8 ± 6,6	6,2 ± 6,2	ns
SLICC: media ± DS	0,84 ± 0,96	0,45 ± 0,68	ns
SLEDAI: media ± DS	4,5 ± 4,5	4,5 ± 4,7	ns
Steroide/die (mg): media	5,9 ± 7,9 mg/die	7,9 ± 12 mg/die	ns
Fattori di rischio cardiovascolari			
N° pz totale	12 (63%)	15 (48,4%)	ns
Iperensione	-4 (21%)	-9 (29%)	ns
Fumo	-6 (31,6%)	-6 (19,3%)	ns
Obesità	-1 (5,3%)	0	ns
Cardiopatía ischemica	-1 (5,3%)	0	ns
Dislipidemia	-1 (5,3%)	-2 (6,4%)	ns
Positività per aPL (N° pz)	14 (73,7%)	20 (64,5%)	ns
N° di pazienti emicranici	15 (79 %)	16(51%)	ns p = 0.07

*Test U di Mann-Whitney (CI: 95%); ° Test esatto di Fisher (CI: 95%)

Tabella IV - Dati demografici e caratteristiche cliniche: pazienti lupici con e senza anticorpi antifosfolipidi.

	aPL + (34 pz)	aPL- (16 pz)	U* o F°
Età (anni): media ± DS	37,2+/-10,2	33,4+/-7,7	ns
Scolarità (anni): media+/-DS	11,3+/-3,8	12,2+/-3,9	ns
Sesso: femmine	30 (88,2 %)	28 (93,75 %)	ns
maschi	4 (11,8 %)	1 (6,25 %)	ns
Durata di malattia (anni): media +/-DS	6,6 +/-6,3	7,1+/- 6,5	ns
SLICC: media+/- DS	0,68+/- 0,81	0,44+/- 0,81	ns
SLEDAI: media +/- DS	4 +/-3,8	5,6 +/-6	ns
Steroide/die (mg): media	6,7+/- 11,7 mg/die	8,2+/- 8,5 mg/die	ns
Fattori di rischio cardiovascolari			
N° pz totale	19 (55,9 %)	8 (50 %)	ns
Iperensione	9 (26,5%)	4 (25%)	ns
Fumo	7 (20,6%)	5 (31,2%)	ns
Obesità	0	1 (6,25%)	ns
Cardiopia ischemica	1 (2,9%)	0	ns
Dislipidemia	3 (8,8 %)	0	ns
Positività per Raynaud (N° pz)	14 (41,2%)	5 (31,25%)	ns

*Test U di Mann-Whitney (CI: 95%); °Test esatto di Fisher (CI: 95%)

presentavano un'emicrania con aura, mentre 18 (72 %) senza aura.

L'associazione tra emicrania e positività per gli anticorpi antifosfolipidi è stata evidenziata anche nel gruppo di controllo. Infatti tutti i pazienti affetti da AR con positività per gli aPL (25%) sono

risultati emicranici (100%) mentre fra i pazienti con AR senza anticorpi antifosfolipidi solo 3 (25%) presentavano tale sindrome, differenza che ha raggiunto la significatività statistica ($p = 0,0192$, OR = 24,43, CI:1,027-581) (Tab. II).

Dalla nostra analisi non è emersa alcuna associa-

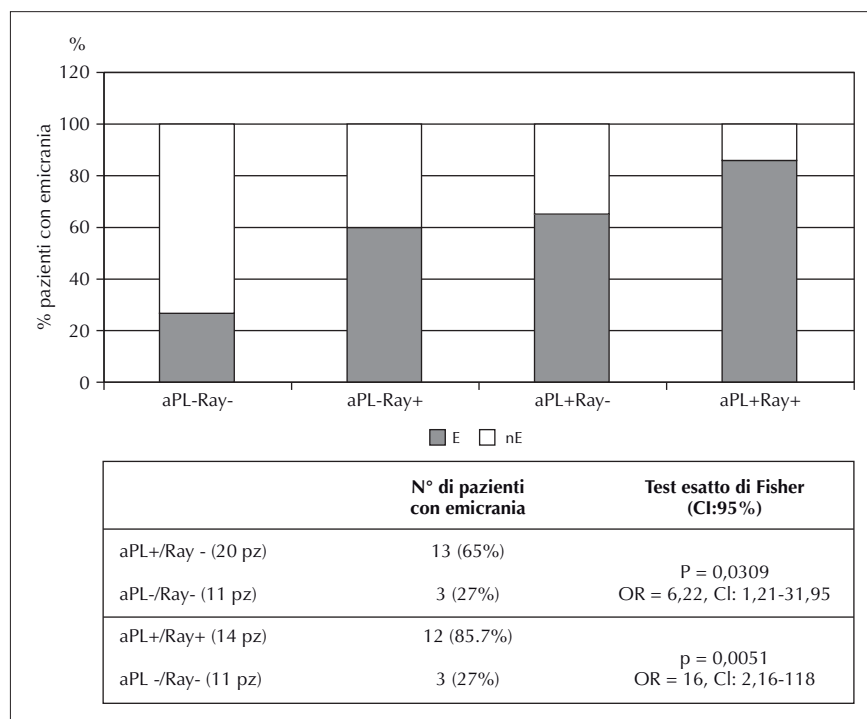


Figura 1 - Prevalenza dell'emicrania: valutazione combinata della positività per aPL e per il fenomeno di Raynaud.

zione tra fenomeno di Raynaud e presenza di emicrania; come evidenziato in tabella III, nonostante fra i pazienti lupici Ray+ sia stata riscontrata una prevalenza maggiore di emicrania (78,9%) rispetto ai pazienti Ray- (51%), tale differenza non ha raggiunto la significatività statistica.

Per valutare l'effetto combinato della positività per il Raynaud e per gli anticorpi antifosfolipidi sulla prevalenza dell'emicrania, i 50 pazienti lupici sono stati suddivisi in 4 sottogruppi a seconda della presenza o meno di questi due fattori: Ray-/aPL- (11 pazienti), Ray-/aPL+ (20 pazienti), Ray+/aPL- (5 pazienti) e Ray+/aPL+ (14 pazienti). Come evidenzia la figura 1, nei pazienti R+/aPL+ è stata riscontrata una prevalenza maggiore dell'emicrania (85,7%) rispetto ai pazienti con positività solo per uno solo di questi fattori (Ray-/aPL+ = 65%, Ray+/aPL- = 60%) e ai pazienti negativi per entrambi i fenomeni (R-/aPL- = 27%); il confronto tra le proporzioni di soggetti emicranici nei diversi subset è risultato statisticamente significativo (χ^2 con correzione di Yates = 15,1, $0,02 < p < 0,05$) e dovuto soprattutto alla differenza fra i sottogruppi Ray+/aPL+ e Ray-/aPL- ($p = 0,0051$, OR = 16, CI: 2,16-118). Nell'ipotesi che tale dato potesse essere dipendente unicamente dalla presenza di pazienti con positività per gli aPL nel sottogruppo Ray+/aPL+, abbiamo confrontato anche il subset Ray-/aPL+ con il subset Ray-/aPL-; il confronto è risultato ugualmente significativo ($p=0,0309$), ma con un OR inferiore (6,22, CI: 1,21-31,95), indicando che la presenza contemporanea del fenomeno di Raynaud e degli aPL aumenta il rischio relativo di sviluppare emicrania di 2,5 volte rispetto alla sola positività per gli aPL.

DISCUSSIONE

Nonostante numerosi studi abbiano analizzato la prevalenza dell'emicrania nel lupus eritematoso sistemico rispetto a popolazioni di controllo sane o affette da altre patologie, appare ancora controverso se tale sindrome, frequentemente osservabile in corso di LES, debba essere considerata un'espressione primitiva della malattia, una sindrome associata o più facilmente indotta dal LES; inoltre ancora in corso di definizione è il ruolo degli anticorpi antifosfolipidi nella sua patogenesi e la possibile associazione con il fenomeno di Raynaud.

Nella nostra casistica, costituita da 50 pazienti lu-

pici e da 20 controlli affetti da artrite reumatoide, la presenza di emicrania non è risultata associata in maniera statisticamente significativa alla patologia di base, quanto piuttosto alla positività, sia nei pazienti lupici che nei controlli, per gli anticorpi antifosfolipidi; tale osservazione potrebbe spiegare la tendenza prossima alla significatività statistica ($p = 0,06$) evidenziata nella nostra coorte di pazienti affetti da LES a presentare più frequentemente una sintomatologia di tipo emicranico, essendo la positività per gli anticorpi antifosfolipidi di più comune riscontro nel LES. Anche una recente meta-analisi degli studi condotti sulla cefalea nei pazienti lupici, ha evidenziato come la prevalenza della cefalea nel LES non risulti superiore ai controlli (5); in particolare fra i tre studi caso-controllo riportanti dati relativi all'emicrania e basati sui criteri dell'HIS (21-23), solo Ainiala et al. (22) hanno evidenziato una maggiore prevalenza dell'emicrania nel LES rispetto ai controlli. Diversi risultati sono stati invece ottenuti in 2 più recenti analisi relative alla prevalenza della cefalea (10) e dell'emicrania (11) in pazienti affetti da LES e artrite reumatoide; in entrambi gli studi cefalea ed emicrania sono risultate statisticamente più frequenti nei pazienti lupici. In una di queste stesse analisi condotta da Appenzeller et al. (11) è stata evidenziata, analogamente al nostro studio, l'associazione tra positività per gli anticorpi antifosfolipidi ed emicrania nei pazienti lupici; tale associazione non è stata riscontrata nei pazienti con AR, in quanto nessuno presentava la positività per tali autoanticorpi. Sebbene nessuno degli studi controllati precedenti abbia evidenziato un ruolo degli anticorpi antifosfolipidi nello sviluppo dell'emicrania nel LES (23-26), in studi retrospettivi su popolazioni selezionate di pazienti, valutati per la presenza di antifosfolipidi dopo un ictus o un TIA, la frequenza dell'emicrania nei pazienti con positività per gli antifosfolipidi era 2 volte maggiore rispetto alla popolazione generale (27). Anche Silvestrini et al. (28) in uno studio prospettico su pazienti con ictus hanno evidenziato una maggior frequenza dell'emicrania fra i pazienti con aPL rispetto ai pazienti negativi per tali autoanticorpi. L'emicrania inoltre è frequentemente osservabile in corso di sindrome da antifosfolipidi (6) e si è dimostrata in taluni casi responsiva alla terapia con eparine a basso peso molecolare (29). Infine l'osservazione che non esistono chiare evidenze della maggiore frequenza degli aPL nei pazienti emicranici (7), non esclude che questi autoanticorpi giochino un ruolo come cofattore nella patogenesi di

una sindrome multifattoriale come l'emicrania; in tal senso il LES costituirebbe una patologia predisponente l'insorgenza di fenomeni emicranici, piuttosto che una causa primitiva.

Per quanto concerne il ruolo del fenomeno di Raynaud relativamente allo sviluppo di emicrania, nella nostra casistica non si sono riscontrate differenze statisticamente significative nella prevalenza dell'emicrania fra pazienti lupici con e senza fenomeno di Raynaud, ma solo una tendenza dei primi a presentare più frequentemente una sintomatologia emicranica. Tale dato trova riscontro nelle conclusioni riportate dalla meta-analisi precedentemente citata (5) e relative agli studi controllati di Isenberg et al. (3), Glanz et al. (8) e Vasquez-Cruz et al. (9), mentre non è stato confermato dai recenti lavori di Weder-Cisneros et al. (10) e Appenzeller et al. (11) nei quali il fenomeno di Raynaud sembra essere più frequente nei pazienti lupici con emicrania; Appenzeller et al. (11) inoltre hanno evidenziato un peggioramento del fenomeno di Raynaud riferito dai pazienti prima e durante l'aura emicranica. In realtà anche nella nostra analisi il fenomeno di Raynaud sembra avere un ruolo nella probabilità di sviluppare fenomeni emicranici. Infatti l'osservazione più interessante emersa dal nostro studio e non ancora riportata in letteratura è che la presenza contemporanea degli anticorpi antifosfolipidi e del fenomeno di Raynaud si associa in maniera statisticamente significativa ad una maggiore probabilità di presentare emicrania (85,7%, $0,02 < p < 0,05$) rispetto all'assenza di entrambi i fattori (27%) o alla positività per uno solo di essi (60 e 65%). In particolare la contemporanea presenza degli aPL e del fenomeno di Raynaud aumenta il rischio relativo di sviluppare emicrania di 2,5 volte rispetto alla sola positività per gli aPL. Tale riscontro fornisce un possibile correlato clinico alla precedente osservazione di Ferraccioli et al. (12) riguardo la maggior prevalenza di fenomeni di vasospasmo cerebrale identificati mediante analisi SPECT in pazienti lupici con Raynaud periferico e suggerisce che il vasospasmo cerebrale possa verificarsi ed essere un fenomeno più frequente in presenza di fattori determinanti danno endoteliale, quali gli anticorpi antifosfolipidi.

L'effetto sinergico degli anticorpi antifosfolipidi e del vasospasmo cerebrale nell'induzione di danno è stata per la prima volta evidenziata da Hirashima et al. (30, 31) che hanno riportato come pazienti con positività per gli anticorpi antifosfolipidi presentassero un outcome peggiore in corso

di vasospasmo cerebrale post-emorragia subaracnoidea rispetto ai pazienti negativi per tali autoanticorpi; Nomura et al. (32) hanno confermato tale dato in un modello sperimentale di emorragia subaracnoidea. Uno dei meccanismi attraverso il quale gli anticorpi antifosfolipidi potrebbero amplificare le alterazioni indotte dal vasospasmo cerebrale è l'up-regulation della sintesi dell'endotelina 1 (33), peptide con potente azione vasocostrittiva i cui livelli sierici sono solitamente incrementati nelle diatesi vasospastiche (34); essa sembra in grado di indurre una iperresponsività dell'endotelio a vari stimoli, di potenziare gli effetti vasocostrittori della serotonina e della noradrenalina e di aumentare la sensibilità al calcio della muscolatura liscia vascolare (34). L'endotelina 1 è stata recentemente implicata anche nella patogenesi dell'aura emicranica, essendo stato osservato da Dreier et al. (35) che essa è in grado di determinare l'insorgenza del "cortical spreading depression", fenomeno di depolarizzazione neuronale che sembrerebbe determinare la riduzione del flusso cerebrale caratterizzante l'aura; tale osservazione, secondo gli autori, potrebbe spiegare come fenomeni di disfunzione endoteliale possano fungere da trigger per la complessa serie di eventi che esitano nell'aura emicranica. Pertanto altri meccanismi con cui gli anticorpi antifosfolipidi potrebbero incrementare la suscettibilità a sviluppare una sintomatologia di tipo emicranico consistono nell'attivazione delle cellule endoteliali, nell'attivazione piastrinica e dell'aggregazione leuco-piastrinica, fenomeni quest'ultimi osservati più frequentemente anche nei pazienti emicranici non lupici (36); infine le evidenze sperimentali della capacità degli anticorpi antifosfolipidi di depolarizzare e permeabilizzare preparati di sinaptoneurosomi (37), inducono ad ipotizzare che gli anticorpi antifosfolipidi possano direttamente depolarizzare strutture neuronali già ipereccitabili, contribuendo a scatenare l'attacco emicranico ed eventualmente amplificandolo tramite l'attivazione delle cellule endoteliali. Indipendentemente da tali ipotesi patogenetiche in questo studio gli anticorpi antifosfolipidi e il fenomeno di Raynaud, soprattutto se presenti contemporaneamente, sono risultati due fattori in grado di incrementare la suscettibilità a sviluppare una sintomatologia di tipo emicranico; essendo due fenomeni di più comune riscontro nel LES, essi giustificherebbero la tendenza dei pazienti lupici osservata in alcuni studi a presentare più frequentemente fenomeni emicranici.

RIASSUNTO

Nella nostra casistica l'emicrania è risultata associata alla presenza degli aPL sia nei pazienti con LES che nei controlli con artrite reumatoide. La prevalenza dell'emicrania è risultata maggiore nei pazienti con positività contemporanea per gli aPL e per il fenomeno di Raynaud rispetto ai pazienti con uno o nessuno di questi fattori; in particolare la contemporanea presenza degli aPL e del Raynaud aumenta il rischio relativo di sviluppare emicrania di 2,5 volte rispetto alla sola positività per gli aPL. L'evidenza che la positività per il fenomeno di Raynaud in pazienti con aPL aumenta la probabilità di sviluppare emicrania, fa ipotizzare che il vasospasmo cerebrale possa essere un fenomeno più comune nei pazienti con vasospasmo periferico, soprattutto in presenza di fattori determinanti danno endoteliale.

Parole chiave - Eemicrania, fenomeno di Raynaud, lupus eritematoso sistemico, anticorpi antifosfolipidi, artrite reumatoide.

Key words - *Migraine, Raynaud's phenomenon, systemic lupus erythematosus, antiphospholipid antibodies, rheumatoid arthritis.*

BIBLIOGRAFIA

- Rozell CL, Sibbitt WL Jr, Brooks WM. Structural and neurochemical markers of brain injury in the migraine diathesis of systemic lupus erythematosus. *Cephalalgia* 1998; 19: 209-15.
- Mok CC, Lau CS, Wong RW. Neuropsychiatric manifestations and their clinical association in southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2001; 28: 766-71.
- Isenberg DA, Meyrick-Thomas D, Snaith ML, McKernan RO, Royston JP. A study of migraine in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1982; 41: 30-2.
- ACR Ad Hoc Committee. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 599-608.
- Mitsikostas DD, Sfrikakis PP, Goadsby PJ. A meta-analysis for headache in systemic lupus erythematosus: the evidence and the myth. *Brain* 2004; 127: 1200-9.
- Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Euro-Phospholipid Project Group. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestation and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1019-27.
- Tietjen GE, Day M, Norris L, Aurora S, Halvorsen A, Schultz LR, Levine SR. Role of anticardiolipin antibodies in young person with migraine and transient focal neurologic events: a prospective study. *Neurology* 1998; 50: 1433-40.
- Glanz BI, Venkatesan A, Schur PH, Lew RA, Khosbin S. Prevalence of migraine in patients with systemic lupus erythematosus. *Headache* 2001; 41: 285-9.
- Vasquez-Cruz J, Traboulssi H, Rodriguez-De la Serena A, Geli C, Roig C, Diaz C. A prospective study of chronic or recurrent headache in systemic lupus erythematosus. *Headache* 1990; 30: 232-5.
- Weder-Cisneros ND, Tellez-Zenteno JF, Cardiel MH, Guibert-Toledano M, Cabiedes J, Velasquez-Paz AL, et al. Prevalence and factors associated with headache in patients with systemic lupus erythematosus. *Cephalalgia* 2004; 24: 1031-44.
- Appenzeller S, Costallat LTL. Clinical implications of migraine in systemic lupus erythematosus: relation to cumulative organ damage. *Cephalalgia* 2004; 24: 1024-30.
- Ferraccioli GF, Di Poi Emma, Di Gregorio F, Giacomuzzi F, Guerra UP. Changes in regional blood flow after a cold hand test in systemic lupus erythematosus patients with Raynaud's syndrome. *The Lancet* 1999; 354: 2135-6.
- Olesen J, Friberg L, Olsen TS, Iversen HK, Lassen NA, Andersen AR, et al. Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. *Ann Neurol* 1990; 28: 791-8.
- Sanchez del Rio M, Bakker D, Wu O, Agosti R, Mitsikostas DD, Ostergaard L, et al. Perfusion weighted imaging during migraine: spontaneous visual aura and headache. *Cephalalgia* 1999; 19: 701-7.
- Cutrer FM, O'Donnell A, Sanchez del Rio M. Functional neuroimaging: enhanced understanding of migraine pathophysiology. *Neurology* 2000; 55: S36-45.
- Boasso LE, Fischer AQ. Cerebral vasospasm in childhood migraine during the intermigrainous period. *J Neuroimaging* 2004; 14: 158-61.
- Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-77.
- Breslau N, Davis GC. Migraine, major depression and panic disorder: a prospective epidemiologic study of young adults. *Cephalalgia* 1995; 15: 358-69.
- Zigmond AS, Snaith RP. The Anxiety and Depression Scale. *Acta psychiatr Scand* 1983; 67: 361-70.
- Headache classification Committee of the international Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 7: 1-96.
- Goh R, Heritzen A, Tan CT, Hoh MC. Headaches and systemic lupus erythematosus: is there an entity of "lupus headache"? *Neurol J Southeast Asia* 1997; 2: 51-6.

22. Ainiala H, Hietaharju A, Loukkola J, Petrola J, Korpe-la M, Metsanoja R, et al. Validity of the new American College of Rheumatology criteria for neuropsychiatric lupus syndromes: a population-based evaluation. *Arthritis Rheum* 2001; 45: 419-23.
23. Fernandez-Nebro A, Palacios-Munoz R, Gordillo J, Abarca-Castalago M, De Haro-Liger M, Rodriguez-Andreu H, et al. Chronic recurrent headache in patients with systemic lupus erythematosus: a case control study. *Lupus* 1999; 8: 151-6.
24. Montalban J, Cervera R, Font J, Ordi J, Vianna J, Hago HJ, et al. Lack of association between anticardiolipin antibodies and migraine in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 1992; 42: 681-82.
25. Markus HS, Hopkinson N. Migraine and headache in systemic lupus erythematosus and their relationship with antibodies against phospholipids. *J Neurol* 1992; 239: 39-42.
26. Sfikakis PP, Mitsikostas DD, Manoussakis MN, Foukaneli D, Moutsopoulos HM. Headache in systemic lupus erythematosus: a controlled study. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 300-3.
27. Crassard I, Conard J, Bousser MG. Migraine and haemostasis. *Cephalalgia* 2001; 21: 630-6.
28. Sivestrini M, Cupini LM, Matteis M, De Simone R, Bernardis G. Migraine in patients with stroke and antiphospholipid antibodies. *Headache* 1993; 33: 421-6.
29. Hughes GRV, Cuadrado MJ, Khamashta MA, Sanna G. Headache and memory loss: rapid response to heparin in the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2001; 10: 778.
30. Hirashima Y, Kurimoto M, Tsukamoto E, Endo S, Takaku A. Antiphospholipid antibodies and cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 1995; 135: 191-7.
31. Hirashima Y, Endo S, Kurimoto M, Tsukamoto E, Takaku A. Platelet-activating factor and antiphospholipid antibodies in subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 1994; 128: 144-9.
32. Nomura H, Hirashima Y, Endo S, Takaku A. Anticardiolipin antibody aggravates cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in rabbits. *Stroke* 1998; 29: 1014-9.
33. Riboldi P, Gerosa M, Raschi E, Testoni C, Meroni PL. Endothelium as a target for antiphospholipid antibodies. *Immunobiology* 2003; 207: 29-36.
34. Flammer J, Pache M, Resink T. Vasospasm, its role in the pathogenesis of diseases with particular reference to the eye. *Prog retin eye res.* 2001; 20: 319-49.
35. Dreier JP, Kleeborg J, Petzold G, Priller J, Windmuller O, Orzechowski HD, et al. Endothelin-1 potently induces Leao's cortical spreading depression in vivo in the rat. A model for an endothelial trigger of migrainous aura? *Brain* 125: 102-12.
36. Zeller JA, Frahm K, Baron R, Stingele R, Deuschl G. Platelet-leukocyte interaction and platelet activation in migraine: a link to ischemic stroke? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 984-87.
37. Chapman J, Cohen-Armon M, Shoenfeld Y, Corczyn AD. Antiphospholipid antibodies permeabilize and depolarize brain synaptoneuroosomes. *Lupus* 1999; 8: 127-33.