

Bolesti hlavy a hormony

MUDr. Ingrid Niedermayerová

Neurologická ambulance Quattromedica Brno a Neurologická klinika LF MU a FN Brno

Migréna je typickým onemocněním, u kterého je patrný významný vliv ženských pohlavních hormonů. U trigeminové vegetativní cefalgie dochází k aktivaci hypotalamu v průběhu ataky. Adenomy hypofýzy se projevují nejčastěji migreniformními bolestmi, méně často jako cluster headache. Apoplexie hypofýzy je provázená akutní bolestí hlavy typu thunderclap headache. U 30 % osob s hypofunkcí štítné žlázy je přítomna bolest hlavy. U 50–80 % osob s feochromocytomem se vyskytují paroxysmální bolesti hlavy. Při nasazení kombinované orální hormonální kontracepce u žen s migrénou s auroou dochází ke zvýšení výskytu záchvatů a navíc se zvyšuje riziko migrenózního infarktu zejména u žen kuřáček. Podávání hormonální substitute u více než poloviny žen preexistující četnost migrény nezmění. Estrogenní substitute může vyprovokovat migrénu s auroou nebo izolovanou auroou.

Klíčová slova: bolest hlavy, adenom hypofýzy, štítná žláza, hormonální kontracepce, hormonální substituční terapie.

Headache and hormones

Migraine is a typical disease with a significant influence of women sex hormones. In trigeminal autonomic cephalgias is activated hypothalamus during attacks. Migrainelike headache is the most common presentation of pituitary adenomas, clusterlike headache is less often. Pituitary apoplexy is manifested by thunderclap headache. Headache is presented in 30 % patient with hypothyroidism. Paroxysmal headache occur in 50–80 % patients with pheochromocytoma. Migraines with aura in females is more likely to worsen due to combined oral hormonal contraception and are higher at risk of migraine stroke, especially with those who smoke. Administration of hormone replacement therapy leaves the frequency of preexisting migraine in more than half women unchanged. Estrogen replacement can be provocative for migraines with aura or isolated aura.

Key words: headache, pituitary adenoma, thyroid, hormonal contraception, hormone replacement therapy.

Interní Med. 2010; 12(10): 494–496

Seznam zkratk

- BH – bolest hlavy
- COC – kombinovaná orální kontracepce
- CMP – cévní mozková příhoda
- EE – ethynilestradiol
- HRT – hormonální substituční terapie
- SUNCT – Short-lasting Unilateral Neuralgiform headache attacks with Conjunctival injection and Tearing
- TAC – trigeminové vegetativní cefalgie

Bolest hlavy (BH) patří mezi nejčastější neurologická onemocnění. Většina lidí ji prožila alespoň jednou v životě, někteří jí trpí pravidelně.

Dle mezinárodní klasifikace International Headache Society (IHS) z r. 2004 dělíme BH na primární a sekundární (1). Nejznámější primár-

ní BH je migréna, jejíž prevalence je u žen 18 % a u mužů 6 %. Bolest je obvykle jednostranná, střední až vysoké intenzity, doprovázená nauzeou či zvracením, foto- a fonofobií. Trvá od 4–72 hodin. Nejčastějším typem primárních cefálií je tenzní bolest hlavy, jejíž prevalence je u žen dokonce 88 % a u mužů 69 %. Od migrény se liší tím, že je spíše tupého charakteru a oboustranná, trvá od několika hodin až do 7 dnů a nemá vegetativní doprovod. Ostatní primární BH hlavy jsou méně frekventní (tabulka 1). Trigeminové vegetativní cefalgie, mezi něž patří cluster headache, paroxysmální hemikranie a SUNCT (tj. krátkodobé unilaterální neuralgiformní bolesti hlavy), se vyznačují velmi intenzivní jednostrannou bolestí kolem oka spojenou s jednostrannými vegetativními příznaky (slzení, zarudnutí spojivky oka, sekrece z nosu, mióza a ptóza). K dalším primárním BH patří hypnická cefalea s typickým výskytem v noci a tzv. „thunderclap headache“. Jedná se o BH s náhlým vznikem a extrémní intenzitou, u které musíme vždy vyloučit sekundární příčinu.

Sekundární BH představují různorodou skupinu, kdy je cefalea podmíněna jiným organickým onemocněním. Tyto BH mohou mít rozličný zcela nespecifický klinický obraz, někdy mohou imitovat migrénu či tenzní BH nebo se projevit jako tzv. thunderclap headache.

Hormonální rovnováha, resp. její porucha může významným způsobem ovlivnit rozvoj primárních i sekundárních BH.

PRIMÁRNÍ BOLESTI HLAVY

Migréna a ženské pohlavní hormony

Migréna je typickým onemocněním, kde je patrný vliv ženských pohlavních hormonů, a proto je také 2–3x častější u žen než u mužů. Její frekvence u žen narůstá od puberty. Typicky se vyskytuje v období menses (tzv. menstruační migréna) a frekvenci migrén ovlivňuje také období hormonálních zvratů (gravidita, laktace, premenopauza, perimenopauza, menopauza).

Menstruační migréna je podmíněna poklesem hladiny estrogenů a progesteronu před menses. V graviditě v důsledku nárůstu hladiny estrogenu migréna s auroou přetrvává, nebo se dokonce vyskytne poprvé v životě, frekvence migrény bez aury se ve druhém a třetím trimestru významně redukuje. V laktaci pak závisí výskyt migrén na přítomnosti resp. absenci anovulačních cyklů. V premenopauze a perimenopauze mohou nově vzniknout migrény z důvodu kolísání hormonálních hladin estrogenů a progesteronu. Období menopauzy vede ke zlepšení nebo zhoršení asi u 1/3 žen, u 27–64 % žen se stav

Tabulka 1. Primární bolesti hlavy

Migréna	bez aury
	s auroou
Tenzní bolest hlavy	
Trigeminové vegetativní cefalgie	cluster headache
	paroxysmální hemikranie
	SUNCT
Jiné primární bolesti hlavy	hypnická bolest hlavy
	thunderclap headache

nemění, nově se migréna vyskytne v 9–13 %. Chirurgická menopauza může z důvodu náhlého snížení hladiny estrogenů rovněž vyvolat migrénu (2).

Jiné primární BH a hormony

Ataky hypnické BH a trigeminové autonomní cefalgie (TAC) se vyskytují v různém stupni cirkadiánní rytmicity. Hypnická BH je exkluzivně vázaná na spánek a TAC se vyskytují až u 75 % osob ve spánku. Funkční MRI a PET prokazuje u TAC (především u cluster headache a SUNCT) aktivaci hypotalamu během atak a je prokázána i porucha produkce hormonů hypofýzy, např. kortizolu a melatoninu. Hypotalamus je považován za generátor BH s vazbou na cirkadiánní rytmus a může být rovněž cílem při léčbě refrakterních bolestí u cluster headache za pomoci hluboké mozkové stimulace (3).

SEKUNDÁRNÍ BOLESTI HLAVY

Sekundární BH mohou vzniknout jak při abnormitách produkce vlastních hormonů (hypofýzy, štítné žlázy, nadledvin), tak při aplikaci preparátů, které obsahují exogenní hormony. Jedná se především o hormonální kontracepci a hormonální substituční terapii.

Adenomy hypofýzy

BH se projevují jak u mikro, tak makroadenomu hypofýzy. Adenomy mohou být hormonálně aktivní s produkcí nejčastěji prolaktinu, ACTH či růstového hormonu. BH může být oboustranná frontotemporálně či retroorbitálně. Levy (4) v prospektivní studii z r. 2005 uvádí, že nejčastěji imituje migrénu (76 %), dále pak jiné primární BH ze skupiny TAC (10 %), kazuisticky je popisován i výskyt hypnické BH (5) a u části pacientů je BH kombinací migrenózních a trigeminových vegetativních příznaků. V důsledku tlaku makroadenomu na okolní struktury se rozvíjí i další příznaky – porucha okulomotoriky s dvojitým viděním, postupnou ztrátou zorného pole (bitemporální hemianopsie) a postupná alterace mentálního stavu. Současně se mohou rozvíjet příznaky hormonální abnormality. Endokrinologická léčba agonisty dopaminergních receptorů pak vede obvykle k odeznění BH. U makroadenomů zvažujeme i léčbu chirurgickou. Bohužel operace není vždy zárukou, že BH vymizí. Jsou dokonce hlášeny i případy s rozvojem nových bolestí typu cluster headache nebo SUNCT v návaznosti na odstranění adenomu hypofýzy (6).

Asi 5 % nádorů hypofýzy se manifestuje apoplexií, tj. akutním hemoragickým infarktem. Projevuje se akutně vzniklou intenzivní retroor-

bitální, frontální nebo difúzní BH (charakteru tzv. thunderclap), která je doprovázena některými z následujících příznaků: nauzea či zvracení, horečka, hypotenze, alterace vědomí, hypopituitarismus, oftalmoplegie či porucha zorného pole. BH spontánně odezní asi do 1 měsíce (1).

Onemocnění štítné žlázy

U přibližně 30 % osob se BH rozvíjí za 1–2 měsíce po vzniku prvních příznaků hypotyreózy. Je obvykle oboustranná, mírná, ale trvalá nepulzního charakteru. Není doprovázena nauzeou ani zvracením. Reaguje na jednoduchá analgetika. Ženy a rovněž osoby s anamnézou migrény v dětství bývají postiženy častěji. Po nasazení hormonální substituce dochází ke zlepšení stavu (1, 7).

U tyreotoxikózy nepatří BH k typickým průvodním příznakům. Může se projevit akutně vzniklou silnou bolestí hlavy doprovázenou dalšími příznaky tyreotoxikózy (8). Jinou možností je pozvolné narůstání intenzity BH, která je způsobena narůstáním intrakraniálního tlaku u Gravesovy-Basedowovy nemoci (9, 10).

Feochromocytom

Paroxysmální BH se vyskytují u 50–80 % pacientů s feochromocytomem (1). Je to obvykle velmi intenzivní trvalá nebo pulzní bolest (charakteru thunderclap), která je lokalizována frontálně nebo okcipitálně. Typickým rysem je krátké trvání. U 50 % pacientů trvá méně než 15 min. a u 70 % osob méně než 1 hodinu. Je doprovázena bledostí, třesem, palpitacemi, bolestmi na hrudníku či břicha, nauzeou či zvracením. Současně je extrémně vysoký krevní tlak. V mezidobí může být TK trvale zvýšen, ale i normální. Tato silná imobilizující BH charakteru thunderclap headache může být rovněž prvním projevem feochromocytomu, a proto zejména u pacientů s normalizací TK po odeznění záchvatu je nutno myslet i na tuto vzácnější příčinu. So-Hyang (11) popisuje rekurentní thunderclap headache po vymočení a cvičení u pacienta s feochromocytomem v močovém měchýři.

Hormonální kontracepce

Hormonální kontracepce (HK) je založena na principu navození stavu reverzibilní neplodnosti podáváním exogenních pohlavních hormonů typu estrogenu, progestinů nebo jejich kombinací. Nejčastějším typem je kombinovaná orální kontracepce (COC), která je tvořena kombinací syntetického estrogenu ethynilestradiolu (EE) v různé dávce a jedním z mnoha progestinů, které se v současnosti užívají (jen na našem trhu je

10 různých druhů). Podle rozložení podávaných hormonů během jednoho cyklu dělíme HK na monofázovou, dvoufázovou a třífázovou. Dávka EE v jedné tabletkě je v rozmezí 15–50 mikrogramů, přičemž 40–50 mikrogramů se považuje za vysokou dávku, 30–37,5 mikrogramů je nízká dávka a 15–20 mikrogramů je velmi nízká dávka. Mimo perorální způsob podání existují kombinované preparáty ve formě injekční, náplasti a vaginálního kroužku. Dalším typem kontracepce jsou čistě progestinové preparáty podávané jednak perorálně nebo formou injekční, dále jako implantáty nebo v nitroděložním tělísku (12).

Hormonální kontracepce a migréna bez aury

Výskyt migrény u žen, které dosud migrenou netrpěly, není u uživatelky COC vyšší ve srovnání s kontrolní skupinou. Pokud nasadíme COC u žen, které migrenou trpí, je důležitým faktem, že vliv COC na výskyt záchvatů je odlišný u typu s aurou a typu bez aury. Tato odlišnost je dána vlivem estrogenů na migrenózní záchvat. Provedené studie ukazují, že výskyt migrény je nezměněn u 44–67 % uživatelky, zhoršen u 24–35 % a zlepšen pouze u 5–8 % uživatelky COC (13). Rozvoj bolestí hlavy je u nových uživatelky COC vyšší, pokud jsou starší 35 let (14). Pokud se migréna vyskytuje, pak je to nejčastěji v období menstruační pauzy z vysazení estrogenů. Tyto záchvaty lze výhodně ovlivnit buď kontinuálním podáváním COC, nebo režimem s rozšířeným cyklem, který spočívá v aplikaci trvajících 3 měsíce, po níž následuje obvyklá menstruační pauza.

Ženy trpící menstruační migrenou mohou profitovat z nasazení COC, která je podávána ve výše uvedených režimech. U některých žen lze u menstruační migrény s výhodou podat čistě progestagenní preparáty (15).

Vzhledem k výskytu migrény je optimální podávání nízkých dávek EE v monofázových preparátech, protože rozdílná hladina EE v jednotlivých fázích cyklu u vícefázové kontracepce může provokovat záchvaty. Aplikace velmi nízkých dávek, tj. 20 a méně mikrogramů EE, může nedostatečně suprimovat ovulaci a tím způsobit zvýšenou produkci endogenního estrogenu, která může být důvodem zhoršení bolestí hlavy (14).

Hormonální kontracepce a migréna s aurou

U žen s migrenou s aurou dochází ke zvýšení výskytu záchvatů vlivem COC a studie ukazují, že 50–57 % žen je zhoršeno na rozdíl od pacientek s migrenou bez aury, kde je zhoršení popisová-

váno od 24 % do 35 % (13). U některých žen se může vyskytnout aura nově nebo opakovaně izolované aury, či dokonce migrenózní infarkt. Příčinou je stimulační působení exogenního estrogenu. Při nasazení COC u žen s migrénou s aurou se možnost vzniku CMP zvyšuje až 4x ve srovnání se ženami neužívatelkami (16). U žen s cévními riziky (kouření, arteriální hypertenze, dyslipidemie, koagulopatie), které užívají COC, se pravděpodobnost výskytu CMP dále zvyšuje (odds ratio 34) (17). Riziko CMP narůstá u uživatelek COC se zvyšující se dávkou estrogenu (30–50 mikrogramů) a u 2. a 3. generace progestinů (norgestrel, levonorgestrel, desogestrel, gestoden, norgestimát). Čistě progestinová kontracepce není asociována se zvýšeným výskytem CMP (18).

Proto je podle doporučení Světové zdravotnické organizace (WHO) i České gynekologické a porodnické společnosti podávání COC či jiné kombinované kontracepce u žen s migrénou s aurou kontraindikováno (16). U těchto žen je možné nasadit pouze čistě progestinové preparáty (perorální, injekční, implantáty, nitroděložní tělísko) nebo nehormonální kontracepci.

Hormonální substituční terapie a migréna

HRT se podává u klimakterického syndromu v případě významných projevů vegetativních (vazomotorické poruchy) nebo organických (např. osteoporóza). HRT může být realizována jako substituce samotnými estrogeny, což je vhodné pouze u žen po hysterektomii, dále samotnými progestiny, které se podávají buď v druhé fázi cyklu, nebo kontinuálně (depotní medroxyprogesteron acetát i. m., tělísko s levonorgestrem), nebo kombinovanými preparáty (19).

Podávání HRT u více než poloviny žen (57 %) preexistující četnost migrény nezmění, u menšího počtu žen dojde ke zlepšení (22 %) nebo zhoršení (21 %) (20). Přítomnost estrogenů může vyprovokovat migrénu s aurou nebo izolovanou aurou. Proto nasazení kombinované nebo čistě estrogení HRT je u pacientek trpících migrénou s aurou kontraindikováno.

Při výběru preparátu a způsobu aplikace doporučujeme u žen s migrénou bez aury raději kombinované přípravky v tzv. kontinuálním režimu, kdy se podává denně stejná dávka estrogenu i progestinu. Za méně vhodný považujeme režim sekvenční, při kterém se k estrogenu přidává progestin až ve druhé fázi cyklu (13).

Závěr

Bolesti hlavy podmíněné hormonálně jsou mezioborovou problematikou, se kterou se mimo praktického lékaře a neurologa může setkat v denní praxi i internista, gynekolog či lékař jiné odbornosti. Je proto důležité znát jejich základní diferenciální diagnostiku.

Literatura

1. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition. Cephalalgia 2004; 24 (Suppl. 1): 1–160.
2. Martin VT, Behbehani M. Ovarian hormones and migraine headache: Understanding mechanisms and pathogenesis – part 1. Headache 2006; 46: 3–23.
3. May A. Hypothalamic deep-brain stimulation: target and potential mechanism for treatment of cluster headache. Cephalalgia 2008; 28: 799–803.
4. Levy MJ, Matharu MS, Meeran K, et al. The characteristic of headache in patient with pituitary tumours. Brain 2005; 128: 1921–1930.
5. Valentinis L, Tuniz F, Mucchiut M, et al. Hypnic headache secondary to growth hormone-secreting pituitary tumour. Cephalalgia 2008; 29: 82–84.
6. Evans RW, Levy MJ. Headache and pituitary tumors. Headache 2008; 48: 280–283.

7. Moreau T, Manceau E, Giroud-Baleydier F, et al. Headache in hypothyroidism. Prevalence and outcome thyroid hormone therapy. Cephalalgia 2008; 18: 687–689.
8. Stone J, Foulkes A, Adamson K, et al. Thyrotoxicosis presenting with headache. Cephalalgia 2007; 27: 561–562.
9. Herwig U, Sturzenegger M. Hyperthyroidism mimicking increased intracranial pressure. Headache 2002; 3: 228–230.
10. Yaka E, Cakmur R. Increased intracranial pressure due to hyperthyroidism. Cephalgia early view 2009. Dostupný z WWW: <http://www3.interscience.wiley.com>.
11. So-Hyang Im, Nam-Hee Kim. Thunderclap headache after micturition in bladder pheochromocytoma. Headache 2008; 48: 965–967.
12. Křepelka P. Kombinovaná hormonální kontracepce. Dostupný z WWW: <http://www.euni.cz>.
13. Martin VT, Behbehani M. Ovarian hormones and migraine headache: Understanding mechanisms and pathogenesis – part 2. Headache 2006; 46: 365–386.
14. Loder EW, Buse DC, Golub JR. Headache and Combination Estrogen-Progestin Oral Contraceptive: Integrating Evidence, Guidelines, and Clinical Practice. Headache 2005; 45: 224–231.
15. Mastík J. Léčba menstruační a perimenstruační migrény. Neurol. pro praxi 2008; (9)6: 356–360.
16. Čepický P. Doporučení WHO k užívání kombinované hormonální antikoncepce 2004. Moderní gynekologie a porodnictví 2005; 14(1) (Suppl.): 11–26.
17. Bouser MG, Conard 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. Cephalalgia 2000; 20: 155–156.
18. Lidegaard O, Kreiner S. Contraceptives and cerebral thrombosis: A five-year national case-control study. Contraception 2002; 65(3): 197–205.
19. Křepelka P. Estrogendeficitní syndrom, klimakterium a HRT. Dostupný z WWW: <http://www.euni.cz>.
20. Hodson J, Thompson J, al-Azzawi F. Headache at menopause and in hormone replacement therapy users. Climacteric 2000; 3(2): 119–124.

MUDr. Ingrid Niedermayerová
Neurologická ambulance
Quattromedica Brno a
Neurologická klinika LF MU a FN
Kounicova 26, 602 00 Brno
ingrid.niedermayerova@gmail.com

