

# Original

KRANION 2002;2:3-7

## Cefalea en pacientes con tumores hipofisarios

C. ROIG, B. PASCUAL-SEDANO, S.M. WEBB<sup>1</sup>

### RESUMEN

Para conocer la frecuencia y las características de la cefalea en los tumores hipofisarios, se ha estudiado un grupo de 55 pacientes diagnosticados y tratados por dicha patología. Los diagnósticos más frecuentes son: macroadenoma productor de hormona de crecimiento (GH)<sup>14</sup>; macroprolactinomas<sup>13</sup>; micro-prolactinomas<sup>10</sup>; adenomas no secretores<sup>6</sup> y microadenomas productores de ACTH<sup>5</sup>.

Presentaron cefalea el 80% de la serie, pero se valoró como relacionada con el tumor sólo en 20 casos (36%). La cefalea se catalogó de tipo tensión en el 38%, migraña sin aura en un 22% y en el 27% como no clasificable. El tipo de cefalea relacionada más frecuente fue la no clasificable. Los macroadenomas productores de GH se asociaron significativamente a cefalea ( $p = 0,006$ ). Sin llegar a ser estadísticamente significativo, la mayor intensidad de la cefalea tendía a relacionarse con los macroadenomas. En nuestra serie la cefalea relacionada con los tumores hipofisarios mezcla características de cefalea tipo tensión y de migraña. Predominan la topografía bilateral, la calidad opresiva, una alta frecuencia, no presentan un predominio hora-

### SUMMARY

In order to determine the frequency and characteristics of headache in hypophyseal tumours, a study was carried out on a group of 55 patients diagnosed and being treated for this complaint. The most frequent diagnoses are: macroadenoma producer of growth hormone (GH) (14); macroprolactinomas (13); microprolactinomas (10); non-secreting adenomas (6) and; microadenomas producers of ACTH (5). Headache was present in 80% of cases, but it was only considered to be related to the tumour in twenty cases (36%). The headache was classed as a tension headache in 38%, migraine without aura in 22% and not classifiable in 27% of cases. The most frequent type of headache was not classifiable. Macroadenomas producers of GH have a significant association with headache ( $p = 0.006$ ). Without being statistically significant, the headaches of greatest intensity tended to be associated with macroadenomas. In our series of patients, headache associated with hypophyseal tumours seems to combine the characteristics of tension headache and migraine. The location is predominantly bilateral, the quality oppressive, and they are highly frequent without occurring at

Servicio de Neurología

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Universitat Autònoma de Barcelona

### Dirección para correspondencia:

Dr. Carles Roig

Servicio de Neurología

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

C/ Sant Antoni M<sup>a</sup> Claret 167, 08025 Barcelona

Tel.: 932919049. Fax: 932919275. e-mail: croig@hsp.santpau.es

rio y se acompañan de síntomas vegetativos y son de intensidad grave en un tercio de los pacientes.

**Palabras clave:** Cefalea secundaria. Tumores hipofisarios. Macroadenomas.

## INTRODUCCIÓN

La cefalea es un síntoma descrito con una frecuencia muy variable en los tumores hipofisarios<sup>1</sup> y no existen trabajos que analicen las características de la cefalea en esta patología. Por otro lado, existe controversia respecto a los mecanismos de producción de la cefalea. Parece evidente que uno de los mecanismos es el de tracción, compresión o infiltración de estructuras meníngeas, vasculares o de nervios craneales, por parte de lesiones que excedan el volumen sellar. Pero también se plantea la posible relación de la cefalea con factores hormonales, en parte por la efectividad antiálgica de algunos antagonistas hormonales<sup>2</sup>.

El objetivo del presente trabajo es el de estudiar la incidencia y las características de la cefalea en pacientes diagnosticados de tumores hipofisarios. Asimismo, se intenta determinar la relación entre la existencia y las características de la cefalea y las variables del tumor, como, por ejemplo, su tamaño y estirpe secretora.

## MATERIAL Y MÉTODO

Para ello, administramos un cuestionario clínico de cefalea a una población de pacientes diagnosticados de una tumoración de hipófisis. Los pacientes fueron reclutados durante un período de 2 meses en el dispensario semanal de patología hipofisaria del Servicio de Endocrinología, incluyendo pacientes diagnosticados y tratados de adenomas u otros tumores de la región sellar, excluyendo a los pacientes con sospecha diagnóstica no confirmada. El tiempo desde el diagnóstico del tumor hasta su inclusión en el protocolo era de 7 años de media, con un rango de 1 mes a 17 años.

El protocolo de estudio abarcaba la presencia o ausencia de cefalea, sus características (Tabla 1), su

any particular time. The headaches are accompanied by vegetative symptoms and are of severe intensity in one third of all patients.

**Key words:** Secondary headache. Hypophyseal tumours. Macroadenomas.

**Tabla 1. Protocolo de la cefalea en tumores hipofisarios**

Calidad:	opresiva; pungitiva; pulsátil; lancinante
Topografía:	uni/bilateral; frontal; orbitaria; parietotemporal; nucal; vértez
Frecuencia:	mensual; semanal; diaria; continua
Duración y horario:	nocturna, diurna; <3 h; 3-6 h; >6 h
Acompañantes:	visuales, fotopsias; náuseas/vómitos; foto/fonofobia; enrojecimiento conjuntival; lagrimeo/rinorrea; edema palpebral; inestabilidad; diplopia
Desencadenantes:	menstruación; mitad del ciclo; ritmo de sueño; alimentos; estrés
Intensidad:	leve: no impide o reduce <50% la actividad moderada: reduce >50% la actividad, no encama grave: impide la actividad, encama
Calma con:	reposo; analgésicos; ergotamina; bromocriptina, análogos de somatostatina

relación temporal con el diagnóstico del adenoma, su variación relacionada con el tratamiento del mismo, el diagnóstico hormonal y el diagnóstico neuroradiológico. Se catalogaron de macroadenomas aquellas lesiones de 1 cm o más de diámetro, por tanto visibles neuroradiológicamente en el interior de la silla turca o con extensión extrasellar. El diagnóstico de la cefalea, tipo migraña, tipo tensional u otras, se realizó en base a los criterios diagnósticos de la Sociedad Internacional de Cefalea<sup>3</sup> y se catalogó de no clasificable si no cumplía estrictamente los criterios de una cefalea primaria. Se consideró una cefalea "relacionable o relacionada" aquella que presentaba una relación temporal con el diagnóstico del tumor hipofisario, es decir, que formaba parte de los síntomas que motivaron el estudio diagnóstico del adenoma y que cedió tras el tratamiento del mismo. La intensidad de la cefalea se graduó como leve si no impedía o reducía menos de un 50% la actividad

habitual, moderada si reducía más de un 50% la actividad habitual y grave si impedía la actividad o encamaba.

## RESULTADOS

Se reclutaron 55 pacientes, 37 mujeres (edad media 42 años, variación 19-80 años) y 18 hombres (edad media 47 años, variación 16-74 años). Habían presentado alguna vez cefalea, 44 (80%), 30 mujeres y 14 hombres (81 y 77% respectivamente respecto al sexo). En 20 de ellos la cefalea se consideró relacionada con el adenoma hipofisario (45% de los casos con cefalea, 36% del total de la serie). Once pacientes no habían presentado nunca dolor de cabeza (20%).

El tipo de cefalea, en los 44 casos que la referían, se expone en la tabla 2. La más frecuente fue de tipo tensión (38%), seguida por la cefalea que no cumplía unos criterios estrictos de cefalea primaria (no clasificable) (27%) y en tercer lugar por la migraña sin

aura (22%). Dejando aparte los 3 casos que presentaron un cuadro de apoplejía hipofisaria y un caso con hidrocefalia y cefalea por hipertensión intracranal, que se trató con una derivación ventriculoperitoneal, 16 pacientes presentaron cefalea relacionable con el tumor hipofisario (56%). El tipo más frecuente de cefalea relacionable fue el no clasificable (9/12).

Los diagnósticos histologicoradiológicos de los tumores hipofisarios y tipo de tratamiento se exponen en la tabla 3. La relación entre el diagnóstico histologicoradiológico y la cefalea se expone en la tabla 4. Hallamos una correlación estadísticamente significativa entre el tipo de tumor y la presencia de cefalea en los macroadenomas productores de hormona de crecimiento, en que de 14 casos 12 presentan cefalea y de ellos 9, el 64%, presentan una cefalea relacionable ( $p = 0,006$ , Chi cuadrado). A destacar que entre los pacientes sin cefalea algunos presentaban macroadenomas con extensión suprasellar.

Al intentar correlacionar la intensidad de la cefalea y el diagnóstico del tumor hipofisario, sólo se esboza una tendencia en los macroadenomas productores de

**Tabla 2. Cefalea en tumores hipofisarios**

<b>Tipo de cefalea en 44 pacientes (%)</b>	<b>Cefalea relacionada (n = 20, 45%)</b>	
Migraña sin aura	10 (22%)	3
Tipo tensión episódica	12 (27%)	1
Tipo tensión crónica	5 (11%)	3
No clasificable	12 (27%)	9
Cefalea aguda		
por apoplejía	3	3
Cefalea en pinchazos	2	0
Cefalea por hipertensión intracraneal	1	1

**Tabla 4. Tumores hipofisarios y cefalea**

	<b>Nº</b>	<b>Cefalea (%)</b>	<b>Cefalea relacionada (%)</b>
Macroprolactinoma	13	9 (69)	5 (38)
Microprolactinoma	10	8 (80)	0
Macro-GH	14	12 (80)	9 (64)*
Micro-ACTH	5	5	2 (40)
No secretor	6	3	0
Apoplejía hipofisaria	3	3	3
Macro-LH-FSH	1	1	0
Disgerminoma	2	2	1
Craniofaringioma	1	1	0

\* $p = 0,006$  (Chi cuadrado)

**Tabla 3. Tumores hipofisarios. Diagnóstico y tratamiento**

	<b>Nº</b>	<b>Tratamiento médico</b>	<b>Tratamiento quirúrgico</b>	<b>Ambos</b>	<b>No tratamiento</b>
Macroprolactinoma	13	5	6	2	
Microprolactinoma	10	7	3		
Macro-GH	14		12	2	
Micro-ACTH	5		4	1	
No secretor	6		5		1
Apoplejía hipofisaria	3		3		
Macro-LH-FSH	1		1		
Disgerminoma	2		2		
Craniofaringioma	1		1		

prolactina y de GH que presentan con mayor frecuencia una cefalea moderada-grave, pero sin llegar a obtenerse una significación estadística (Tabla 5).

Por último, dejando aparte los 3 casos de apoplejía pituitaria, analizamos las características de la cefalea relacionable con el tumor hipofisario. Como ya hemos dicho, en su mayoría eran cefaleas sin criterios típicos de migraña o tipo tensión. Tomando sus características más frecuentes (Tabla 6), en nuestra serie la cefalea relacionable con los tumores hipofisarios se muestra como un dolor opresivo-pungitivo, frontoorbitario bilateral, continuo o semanal, de muchas horas de duración, tanto diurno como nocturno o matutino, con acompañantes vegetativos y de intensidad moderada a grave.

**Tabla 5. Tumores hipofisarios e intensidad de la cefalea**

	Nº	Leve	Moderada	Grave
Macroprolactinoma*	9	3	6	0
Microprolactinoma	8	5	3	0
Macro-GH*	12	2	5	5
Micro-ACTH	5	3	1	1
No secretor	3	2	1	0

\*p = 0,06 (Kruskal-Wallis)

**Tabla 6. Características de la cefalea relacionable con los tumores hipofisarios, excluidas las apoplejías hipofisarias (n = 17)**

Cualidad	Opresiva	9
	Pungitiva	4
Topografía	Frontoorbitaria	12
	Bilateral	12
Frecuencia	Continua	9
	Semanal	7
Duración	Diurna	9
Horario	Nocturna-matutina	8
	>6 h	12
	<3 h	5
Acompañantes	Náusea-vómito	6
	Foto-fonofobia	5
	Lagrimeo	5
	Fotopsias-visión borrosa	4
	Inestabilidad	3
	Papiledema	3
Intensidad	Moderada	10
	Grave	5
	Leve	2

En los 3 casos de apoplejía hipofisaria el cuadro clínico fue típico, con cefalea aguda de intensidad grave, acompañada de déficit visuales, náuseas y vómitos y disminución de conciencia en un paciente.

El tratamiento quirúrgico y médico logró la resolución de la cefalea en los 20 pacientes en que ésta se consideró relacionada con el tumor hipofisario. A destacar el caso de una paciente, ya publicado<sup>4</sup>, afecta de un macroadenoma-GH, cuya cefalea no cedió tras el tratamiento quirúrgico y en la que el único tratamiento efectivo fue la inyección subcutánea de un análogo de la somatostatina.

## DISCUSIÓN

La cefalea forma parte de la clínica de los tumores hipofisarios en un porcentaje variable, según las series. Suwanwela, et al.<sup>5</sup>, en una serie de 171 pacientes con tumores intracraneales, refieren cefalea en 17 de los 27 casos con adenomas de hipófisis (63%). En los prolactinomas la incidencia de cefalea oscila entre 12 y 60%, siendo claramente superior en los macroadenomas que en los microadenomas<sup>1</sup> y no está relacionada con los niveles de prolactina<sup>6</sup>. En los adenomas no secretores, o gonadotróficos, la cefalea aislada se presenta sólo en un 8% y en un 10% está combinada con síntomas visuales o de hipofunción glandular<sup>7</sup>. Está descrito que los adenomas secretores de hormona de crecimiento son los que más frecuentemente presentan cefalea, alrededor de un 50%<sup>8</sup>. En nuestra serie refieren cefalea el 80% de los 55 pacientes tratados de patología tumoral hipofisaria, aunque si sólo valoramos la cefalea considerada como relacionada con la patología hipofisaria, ésta representa el 36%. Por ser un estudio retrospectivo, el tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico puede sin duda disminuir la cifra real de la incidencia de cefalea, sobre todo si ésta era leve. Sin embargo, tal perspectiva también añade la probabilidad de recoger la presentación de algún tipo de cefalea a lo largo del tiempo. La cefalea no relacionable temporal y evolutivamente a la lesión hipofisaria dibuja la incidencia de cefalea en la población general, con predominio de la cefalea tipo tensión y de la de migraña. De hecho, en series clínicas de tumor cerebral, la cefalea más frecuente no es la de características de hipertensión intracraneal sino la de tipo tensión, seguida por la de

características migrañasas<sup>9</sup>. En nuestra serie la única correlación estadísticamente significativa entre cefalea y tipo de tumor se obtiene en relación con los macroadenomas productores de hormona de crecimiento. Este dato refuerza la descripción en la literatura<sup>8</sup> de la frecuente incidencia de cefalea en la acromegalía. La eficacia analgésica de un análogo de la somatostatina, el octreótido, no tiene una explicación reconocida. Su acción se ha demostrado que es independiente de los niveles de la GH y del volumen tumoral y también se ha descrito efectiva en casos de prolactinoma y en adenomas no secretores<sup>4,10,11</sup>. Parece que su acción es múltiple inhibiendo la sustancia P y el péptido intestinal vasoactivo entre otros, hecho que puede ser de utilidad en el tratamiento agudo de las cefaleas primarias<sup>12,13</sup>. En nuestra serie no hallamos ningún paciente con cefalea tipo en racimos<sup>14</sup>. Las características halladas de la cefalea relacionada con el tumor hipofisario son mixtas, predominando la bilateralidad, la cualidad opresiva, es continua en la mitad de los casos, de intensidad moderada, todo ello catalogable como de tipo tensión, pero con acompañantes vegetativos e intensidad invalidante en un tercio de los pacientes, lo que las asemeja a la migraña. Este resultado es parecido al de Catarci, et al.<sup>15</sup>, que analizando la cefalea asociada a silla turca vacía encuentran que la más frecuente es la de características mixtas, migrañosa y tensional. Para profundizar en el estudio de la cefalea y la patología hipofisaria o sellar deberán realizarse estudios prospectivos, siendo deseable la inclusión de un mayor número de pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Strelbel PM, Zucur HA, Gold EB. Headache, hyperprolactinemia and prolactinomas. *Obstet Gynecol* 1986; 68:195-9.
2. Hartman N, Voron SC, Hershman JM. Resolution of migraine following bromocriptine treatment of a prolactinoma (pituitary microadenoma). *Headache* 1995;35:430-1.
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalgia* 1988;8(Suppl 7):1-96.
4. Webb SM, Cabezas R, Montañés R, De Leiva A. Efecto analgésico de un análogo de la somatostatina, SMS 201-995, sobre la cefalea asociada a tumor hipofisario. *Med Clin (Barc)* 1989;93:501-2.
5. Suwanwela N, Phanthumchinda K, Kaorophum S. Headache in brain tumor: a cross-sectional study. *Headache* 1994;34:435-8.
6. Kemmann E. Hyperprolactinemia and headaches. *Amer J Obstet Gynec* 1983;145:668-71.
7. Young WF, Scheithauer BW, Kovacs KT, Horvath E, Davis DH, Randall RV. Gonadotroph adenoma of the pituitary gland: a clinicopathologic analysis of 100 cases. *Mayo Clin Proc* 1996;71:649-56.
8. Webb SM. Disfunciones neurológicas de los adenomas hipofisarios. *Neurología* 1989;4:328-32.
9. Forsyth PA, Posner JB. Headache in patients with brain tumors: a study of 111 patients. *Neurology* 1993;43: 1678-83.
10. Turpin G, Foubert L, Noel-Wekstein S, Kujas M, De Gennes JL. Effet anticéphalalgique de l'octréotide, analogue de la somatostatine, dans un adénome hypophysaire non fonctionnel. *Presse Medicale* 1991;20:2219-20.
11. Williams G, Ball J, Bloom S, Joplin GF. Improvement in headache associated with prolactinoma during treatment with a somatostatin analogue: an "n of 1" study. *N Engl J Med* 1986;314:1166.
12. Panconesi A, Pietrini U, Marabini S. Powerful vasospastic activity in man of an analogue of somatostatin (SMS 201-995). A potential symptomatic agent in cluster headache. *Cephalgia* 1985;5(Suppl 3):36-7.
13. Kapicoglu S, Gokce E, Kapicoglu Z, Ovali E. Treatment of migraine attacks with a long-acting somatostatin analogue (octreotide, SMS 201-995). *Cephalgia* 1997; 17:27-30.
14. Milos P, Havelius U, Hindfelt B. Clusterlike headache in a patient with a pituitary adenoma. With a review of the literature. *Headache* 1996;36:184-8.
15. Catarci T, Fiacco F, Bozzao L, Pati M, Magiar AV, Cerbo R. Empty sella headache. *Headache* 1994;34:583-6.