

El embarazo en pacientes con Enfermedad de Cushing es muy raro y aumenta la morbimortalidad tanto para la madre como para el feto. Existen pocas opciones de tratamiento médico seguras en esta población de pacientes. Nuestra experiencia con cabergolina suma resultados favorables a los pocos datos existentes en la literatura.

CONCEPTOS CLAVES:

- El embarazo es muy raro en pacientes con Enfermedad de Cushing activa.
- El hipercortisolismo no controlado en embarazadas aumenta la morbimortalidad materno-fetal.
- Las opciones de tratamiento disponibles para esta enfermedad son limitadas.
- La Cabergolina ha demostrado tener un buen perfil de seguridad en esta población de pacientes, a partir de informes de casos individuales y por los resultados obtenidos de nuestra propia experiencia.

Recibido: 2022-03-17 Aceptado: 2022-07-11

DOI: <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v80.n1.37056>



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

©Universidad Nacional de Córdoba

Enfermedad de Cushing en el embarazo y uso de cabergolina: resultados obstétricos y neonatales

Natacha B. Murillo¹, Constanza Ramacciotti¹, Carolina Fux-Otta^{2,3}, Laura A. Cecenarro^{1,4}

1 Servicio de Endocrinología. Hospital Privado Universitario de Córdoba.

2 Departamento de Endocrinología y Diabetes. Hospital Universitario Maternidad Nacional. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba.

3 Unidad de Conocimiento Traslacional Hospitalaria (UCTH). Hospital Universitario Maternidad Nacional. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba.

4 mail de contacto: laurycece@hotmail.com

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Cushing (EC) es rara durante el embarazo y se asocia con complicaciones maternas y fetales significativas. El objetivo fue reportar el caso de una paciente con EC que logró embarazo y parto sin complicaciones tras el tratamiento con dosis bajas de cabergolina. **Métodos:** Mujer de 29 años con diagnóstico de EC (Macrotumor secretor de ACTH que produce desplazamiento del quiasma óptico, infiltra el seno cavernoso derecho y engloba la arteria carótida interna). Se somete a cirugía transesfenoidal con resección tumoral incompleta. Luego de un año de estabilidad clínica, reaparecen los síntomas por lo que se instaura tratamiento médico con cabergolina. Durante el tratamiento la paciente concibe embarazo y se suspende la medicación. **Resultados:** En el primer trimestre, los parámetros clínicos y bioquímicos indican EC activa, por lo que se decide reinstaurar Cabergolina a dosis bajas durante el resto de la gestación. Con el agonista dopaminérgico se alcanza normalizar parámetros clínicos y de laboratorio y la paciente dio a luz una niña sana a las 38 semanas, dentro de percentiles normales y sin complicaciones. **Conclusión:** El embarazo es un evento raro en pacientes con EC. Sin embargo, las consecuencias de la exposición materno-fetal al hipercortisolismo pueden ser graves. Nuestra experiencia con el uso de cabergolina a dosis bajas en una embarazada con EC, aporta datos favorables a los escasos reportes bibliográficos existentes, sumando evidencia sobre el perfil de seguridad del fármaco en esta población de pacientes.

Palabras claves: cabergolina; síndrome de Cushing; embarazo.

ABSTRACT

Cushing's disease in pregnancy and treatment with cabergoline: obstetric and neonatal results

Introduction: Cushing's disease (CD) is rare during pregnancy and is associated with significant maternal and fetal complications. The aim was to report the case of a patient with CD who achieved pregnancy and delivery without complications after treatment with low doses of cabergoline. **Methods:** A 29-year-old woman diagnosed with CD (ACTH-secreting macro-tumor that produces displacement of the optic chiasm, infiltrates the right cavernous sinus and includes the internal carotid artery). She undergoes transsphenoidal surgery with incomplete tumor resection. After a year of clinical stability, the symptoms reappeared, so medical treatment with cabergoline was established. **Results:** At the first trimester, clinical and biochemical parameters indicate active CD, so it was decided to readminister Cabergoline at low doses for the rest of the pregnancy. The response to dopaminergic agonists was excellent, and the laboratories were normalized, and the disease was controlled. The patient delivered a healthy girl at 38-week-old, with normal percentiles and without complications. **Conclusion:** Pregnancy is rare in patients with CD. However, the consequences of maternal-fetal exposure to hypercortisolism can be serious. Our experience with the use of low-dose cabergoline in a pregnant woman with CD provides favourable data to the few existing bibliographic reports, adding evidence on the safety profile of the drug in this group of patients.

Keywords: cabergoline; Cushing's syndrome; pregnancy.

Doença de Cushing na gravidez e tratamento com cabergolina: resultados obstétricos e neonatais

Introdução: A doença de Cushing (DC) é rara durante a gravidez e está associada a complicações maternas e fetais significativas. O objetivo foi relatar o caso de uma paciente com DC que obteve gravidez e parto sem intercorrências após tratamento com baixas doses de cabergolina. **Métodos:** Mulher de 29 anos com diagnóstico de DC (macrotumor secretor de ACTH que produz deslocamento do quiasma óptico, infiltra o seio cavernoso direito e engloba a artéria carótida interna). Foi submetido a cirurgia transesfenoidal com ressecção incompleta do tumor. Após um ano de estabilidade clínica, os sintomas reapareceram, sendo instituído tratamento clínico com cabergolina. **Resultados:** No primeiro trimestre, os parâmetros clínicos e bioquímicos indicaram DC ativa, então decidiu-se restabelecer a Cabergolina em baixas doses pelo resto da gravidez. Obteve-se excelente resposta ao agonista dopaminérgico com normalização laboratorial e a paciente deu à luz uma menina saudável de 38 semanas, dentro dos percentis normais e sem complicações. **Conclusão:** A gravidez é rara em pacientes com DC. No entanto, as consequências da exposição materno-fetal ao hipercortisolismo podem ser graves. Nossa experiência com o uso de cabergolina em baixa dose em gestante com DC fornece dados favoráveis aos poucos relatos bibliográficos existentes, acrescentando evidências sobre o perfil de segurança da droga nesse grupo de pacientes.

Palavras-chave: cabergolina; síndrome de Cushing; gravidez.

INTRODUCCIÓN

El embarazo en pacientes con enfermedad de Cushing (EC) es extremadamente raro y se asocia con complicaciones materno-fetales significativas (1). Es importante controlar el hipercortisolismo durante la gestación, ya sea con tratamiento quirúrgico o farmacológico para un resultado obstétrico-neonatal exitoso (2). Es nuestro objetivo reportar el caso de una paciente con EC que logró un embarazo y parto sin complicaciones tratada con dosis bajas de cabergolina (CAB) por hipercortisolismo persistente.

DESCRIPCIÓN DE CASO

Mujer de 29 años con antecedentes de hipotiroidismo, hipertensión arterial, menarca a los 18 años y dos gestas sin complicaciones, consultó en enero de 2018 por aumento de 12 Kg de peso en un año. Al interrogatorio refería oligomenorrea, cefaleas frecuentes y labilidad emocional. El examen físico objetivó peso: 78 kg; Talla:158 cm; IMC: 31.24; PA: 110/75 mmHg; facie cushingoide, huecos supraclaviculares ocupados, abdomen globuloso con estrías rojo-vinosas y giba dorsal. Ante la sospecha de Síndrome de Cushing (SC) se solicitan laboratorios: Cortisol plasmático matutino

(Co AM) de 25.51 µg/dL [Valor Normal (VN)< 22.5]; adrenocorticotrofina (ACTH) de 129 pg/mL (VN < 46), cortisol salival nocturno de 0.8 µg/dL (VN < 0.27) y cortisol libre urinario (CLU) de 290 µg/24hs (VN 20.9-292); Test de Nugent de 11.9 (VN < 1.8 µg/dL); tirotrófina (TSH) de 0.22 (VN 0.55-4.78 µUI/mL) y resto de panel hipofisario normal al igual que glucemia, ionograma y función hepática. La resonancia magnética nuclear (RMN) de hipófisis informó: lesión de 30 mm de diámetro mayor céfalo-caudal en contacto y desplazamiento del quiasma óptico, infiltrando el seno cavernoso derecho y englobando la arteria carótida interna (Fig. 1).

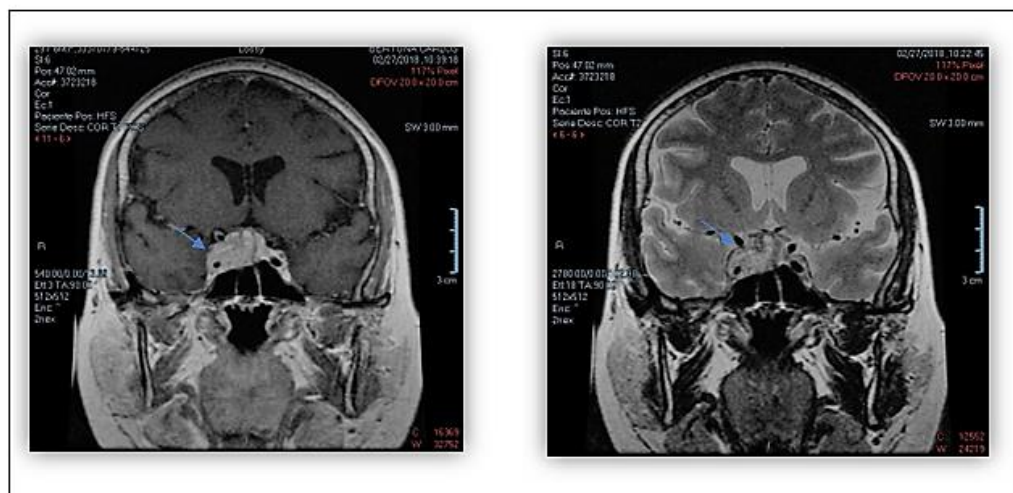


Figura 1: Imágenes de Resonancia Magnética Nuclear de región selar, corte coronal T1 (izquierda) y T2 (derecha), donde se visualiza macrolesión hipofisaria que compromete seno cavernoso derecho y quiasma óptico (flecha).

Ante el diagnóstico de macrotumor hipofisario secretor de ACTH, se indica ketoconazol y se deriva a neurocirugía para tratamiento quirúrgico. Se realizó cirugía transeptoefenoidal (TSE) en mayo de 2018. La paciente cursó postquirúrgico sin complicaciones y al cuarto día postcirugía el Co AM fue de 2.81 $\mu\text{g}/\text{dL}$, sin interferencia de glucocorticoides exógenos, por lo cual se decidió reemplazo con hidrocortisona. La anatomía patológica informó: adenoma hipofisario con expresión de ACTH e índice de Ki-67 del 10%, confirmando el diagnóstico de EC.

Al tercer mes postoperatorio, la RMN de control informó: "Disminución del tamaño de lesión ubicada en topografía selar y supraselar, quedando pequeño remanente a nivel del seno cavernoso derecho". La campimetría computarizada de control fue normal y el laboratorio hormonal se encontraba dentro de los límites de referencia, por lo cual se suspendió gradualmente el corticoide.

Al año postquirúrgico, la paciente perdió 15 Kg y regularizó sus ciclos menstruales. Sin embargo, fue incrementando progresivamente los valores de CLU y ACTH por lo que se indicó tratamiento con cabergolina (CAB) 0.5 mg semanal (Tabla 1). El mismo fue realizado de forma intermitente por aproximadamente 4 meses y debido al diagnóstico de embarazo (a pesar de la insistencia en el uso de métodos anticonceptivos), se suspendió.

Durante el primer trimestre, los valores del CLU se incrementaron (más de 2 veces los VN) y la prueba oral de tolerancia a la glucosa (POTG) fue diagnóstica para diabetes gestacional. Por este motivo, se reintroduce CAB 0.5 mg/semana en el segundo trimestre, se indican medidas higiénico-dietéticas y monitoreo estricto de glucemias. La paciente se mantuvo normotensa el resto del embarazo, con mejoría del CLU y POTG sin necesidad de insulinización, por lo cual se redujo la dosis del agonista dopaminérgico (AD) a la mitad.

A las 38 semanas de gestación nació una niña por cesárea, adecuada para la edad gestacional (3140 g; Pc 50; 47 cm de longitud; Pc 50; 35 cm de perímetro cefálico; Pc 50) y con puntaje de APGAR 9/10. Durante el puerperio no se constataron complicaciones y la reclasificación de diabetes fue normal. Luego del parto se suspendió CAB y la lactancia se mantuvo durante 9 meses.

En los controles subsiguientes se objetivó niveles de ACTH elevados (72 pg/mL) y remanente tumoral por RMN. Clínicamente la paciente evidenció ganancia de peso y aparición de giba, estrías y cefaleas por lo que se decidió interdisciplinariamente realizar radiocirugía, administrándose una dosis única de 22Gy

(Acelerador Lineal Trilogy), con buenos resultados clínicos y bioquímicos a los 6 meses de la intervención.

DISCUSIÓN

La EC es una entidad poco frecuente con una incidencia de 1,2 a 2,4 por millón/año en estudios europeos y de 6,2 a 7,6 por millón/año en los Estados Unidos (3). Se caracteriza por un estado de hipercortisolismo causado por la secreción de ACTH a partir de un tumor neuroendocrino hipofisario. En las mujeres en edad fértil el hipercortisolismo se asocia a alteraciones del eje reproductivo, hipogonadismo e infertilidad y si se logra el embarazo existe mayor morbi-mortalidad materno-fetal (2).

Caimari F. y col. (4), revisaron 263 embarazos en pacientes con SC y encontraron tasas más altas de diabetes gestacional y preeclampsia en el grupo de pacientes con EC activa versus el grupo con remisión (4). En la descendencia, se pueden presentar las siguientes complicaciones: nacimientos prematuros, retraso del crecimiento intrauterino, mortinatos e hipoadrenalismo fetal (5). Por estas razones, el manejo de la EC durante la gestación debe ser precoz y exhaustivo. Sin embargo, el diagnóstico es un gran desafío ya que los síntomas y signos propios del embarazo se superponen con los de la enfermedad (fatiga, aumento de peso, hirsutismo, inestabilidad emocional, estrías, plétora facial) (6).

Fisiológicamente en el embarazo, se activan los ejes hipotálamo-hipofisario-adrenal y el sistema renina-angiotensina-aldosterona, con aumento de 2 a 3 veces los niveles de cortisol plasmático como consecuencia de la elevación de la globulina transportadora de corticosteroides (7). No obstante, el ritmo circadiano del cortisol se mantiene, razón por la cual la medición de cortisol salival nocturno se recomienda en la mayoría de los protocolos diagnósticos (8). El CLU también aumenta durante el segundo y tercer trimestre, por lo tanto, no debe considerarse un marcador confiable después del primer trimestre, a menos que el incremento sea de 2 a 3 veces respecto de los VN (9).

En el caso de nuestra paciente, consideramos que el embarazo fue logrado debido al tratamiento con CAB administrado previamente por hipercortisolismo persistente secundario al remanente tumoral postquirúrgico.

Es conocido que los AD restauran el eje gonadal y la fertilidad y su uso en pacientes embarazadas con

prolactinomas no ha demostrado resultados adversos significativamente mayores que la población control (10, 11). Sin embargo, la experiencia del uso de CAB en la EC durante el embarazo es muy limitada y por esta razón, en una primera instancia, se decidió suspender el AD y controlar estrictamente los parámetros clínicos y bioquímicos de la paciente. Los valores de CLU en el primer trimestre elevados y la POTG diagnóstica para diabetes gestacional, motivaron a retomar tratamiento con CAB a dosis bajas (0.5 mg/sem) asociado a plan alimentario y actividad física ajustada al embarazo. Con estas indicaciones, los parámetros clínicos y bioquímicos fueron óptimos, por lo cual se redujo la dosis del AD a la mitad y a las 38 semanas se realizó parto por cesárea naciendo una niña sin complicaciones.

Los reportes en la literatura sobre el tratamiento con CAB para la EC durante el embarazo son escasos comparado con los prolactinomas. Pivonello y col. (12), demostraron la expresión de receptores dopaminérgicos en adenomas corticotropos, por lo que se planteó la hipótesis de que los AD inducen una supresión de la secreción de ACTH e inhibición del crecimiento celular (12). Si bien el tratamiento de elección es quirúrgico, existe un porcentaje de persistencia o recurrencia de la enfermedad, por lo que el tratamiento médico y/o radioterapéutico debe plantearse como segunda opción. En nuestro caso, no se pudo afirmar la remisión postquirúrgica (a pesar del cortisol postquirúrgico menor a 3 $\mu\text{g}/\text{dL}$ y la necesidad de reemplazo con hidrocortisona) debido al remanente tumoral en el seno cavernoso. Asimismo, el antecedente de macrotumor con expresión de Ki 67 mayor a 3%, nos orienta a lesiones más agresivas y de peor pronóstico (8). En consonancia con nuestra experiencia, Nakhleh y col. (13), describieron el caso de una paciente con EC que se sometió a una cirugía hipofisaria no curativa y que concibió espontáneamente cuatro meses después de iniciar CAB, la que se mantuvo con dosis bajas, durante toda la gestación con buenos resultados y sin complicaciones evidentes (13). Otro caso similar, publicado por Sek y col. (14), describe una paciente con EC tratada con cirugía y radiocirugía sin alcanzar remisión y por deseo gestacional, se decidió tratar con CAB, logrando concebir espontáneamente y cursar el embarazo sin complicaciones (14).

Si bien existen otras opciones farmacológicas, no todas las drogas disponibles han demostrado ser seguras y pueden ocasionar complicaciones en la madre y el feto, por lo cual se contraindican durante en la gestación (Tabla 2) (5,15).

Tabla 1: Evolución de parámetros bioquímicos a lo largo del seguimiento.

| Fecha | CORTISOL AM (µg/dL) (VN: 5-22) | CORTISOL LIBRE URINARIO (µg/24h) (VN 20.9-292) | CORTISOL SALIVAL NOCTURNO (µg/dL) (VN<0.27) | ACTH (pg/mL) (VN<46) |
|----------------|-----------------------------------|--|---|----------------------------|
| Mayo 2018 | 7,21 | | | 35 |
| Junio 2018 | | 13,5 | 0,11 | |
| Diciembre 2018 | 11,48 | 158 | 0,14 | 43,4 |
| Marzo 2019 | 1,54 (post-Dexametasona 1 mg) | | | |
| Agosto 2019 | | 478 | 0,13 | |
| Enero 2020 | 11,94 | 155 | | 69 |

Tabla 2: Fármacos utilizados en el tratamiento de la Enfermedad de Cushing y sus efectos en el embarazo.

| Fármaco | Mecanismo de Acción | Efecto en el embarazo | Bibliografía |
|--------------|---|---|--------------|
| Ketoconazol | Inhibidor de esteroidogénesis | Feminización feto masculino | 15 |
| Mitotane | Adrenostático y adrenolítico | Teratogénico | 15 |
| Metirapona | Inhibidor de esteroidogénesis | Hipertensión, preeclampsia, parto prematuro | 5 |
| Mifepristona | Antagonista de receptores de glucocorticoides | Abortivo | 15 |
| Pasireotide | Análogo de la somatostatina | Toxicidad en estudios de reproducción en animales | 15 |

CONCLUSIONES

El embarazo es un evento raro en pacientes con EC. Sin embargo, las consecuencias de la exposición materno-fetal al hipercortisolismo pueden ser graves. Nuestra experiencia con el uso de CAB a dosis bajas en una embarazada con EC, aporta datos favorables a los escasos reportes bibliográficos existentes, sumando evidencia sobre el perfil de seguridad del fármaco en esta población de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *Clin Epidemiol*. 2015;7:281-93. doi: 10.2147/CLEP.S44336.
- Laway BA, Mir SA. Pregnancy and pituitary disorders: Challenges in diagnosis and management. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013 Nov;17(6):996-1004. doi: 10.4103/2230-8210.122608.
- Broder MS, Neary MP, Chang E, Cherepanov D, Ludlam WH. Incidence of Cushing's syndrome and Cushing's disease in commercially-insured patients <65 years old in the United States. *Pituitary*. 2015 Jun;18(3):283-9. doi: 10.1007/s11102-014-0569-6. PMID: 24803324.
- Caimari F, Valassi E, Garbayo P, Steffensen C, Santos A, Corcoy R, et al. Cushing's syndrome and pregnancy outcomes: a systematic review of published cases. *Endocrine*. 2017 Feb;55(2):555-63.
- Lindsay JR, Jonklaas J, Oldfield EH, Nieman LK. Cushing's syndrome during pregnancy: personal experience and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 May;90(5):3077-83.
- Dong D, Li H, Xiao H. The diagnosis and management of Cushing syndrome during pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2015 Jan;35(1):94-6.
- Abou-Samra AB, Pugeat M, Dechaud H, Nachury L, Bouchareb B, Fevre-Montange M, et al. Increased plasma concentration of N-terminal beta-lipotrophin and unbound cortisol during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1984 Feb;20(2):221-8.
- Ambroziak U, Kondracka A, Bartoszewicz Z, Krasnodębska-Kiljańska M, Bednarczuk T. The morning and late-night salivary cortisol ranges for healthy women may be used in pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015 Dec;83(6):774-8.
- Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 May;93(5):1526-40.
- Fux Otta C, Cecenarro L, Estario ME, Estario P. Actualización en endocrinología: manejo de las prolactinomas durante la gestación [Update on endocrinology: management of prolactinomas during pregnancy]. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2015;72(3):170-4. Spanish.
- Molitch ME. Endocrinology in pregnancy: management of the pregnant patient with a prolactinoma. *Eur J Endocrinol*. 2015 May;172(5):R205-13.
- Pivonello R, Ferone D, de Herder WW, Kros JM, De Caro ML, Arvigo M, et al. Dopamine receptor expression and function in corticotroph pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 May;89(5):2452-62.
- Nakhleh A, Saiegh L, Reut M, Ahmad MS, Pearl IW, Shechner C. Cabergoline treatment for recurrent Cushing's disease during pregnancy. *Hormones (Athens)*. 2016 Jul;15(3):453-8.
- Sek KS, Deepak DS, Lee KO. Use of cabergoline for the management of persistent Cushing's disease in pregnancy. *BMJ Case Rep*. 2017 Jul 14;2017:bcr2016217855. doi: 10.1136/bcr-2016-217855.
- Feelders RA, Hofland LJ. Medical treatment of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Feb;98(2):425-38.

Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad del trabajo es exclusivamente de quienes colaboraron en la elaboración del mismo.

Conflicto de interés:

Ninguno.

Fuentes de apoyo:

La presente investigación no contó con fuentes de financiación

Originalidad:

Este artículo es original y no ha sido enviado para su publicación a otro medio de difusión científica en forma completa ni parcialmente.

Cesión de derechos:

Quienes participaron en la elaboración de este artículo, ceden los derechos de autor a la Universidad Nacional de Córdoba para publicar en la Revista de la Facultad de Ciencias Médicas y realizar las traducciones necesarias al idioma inglés.

Contribución de los autores:

Quienes participaron en la elaboración de este artículo, han trabajado en la concepción del diseño, recolección de la información y elaboración del manuscrito, haciéndose públicamente responsables de su contenido y aprobando su versión final.