

Simposio Endocrinopatías Infrecuentes y Embarazo

SINDROME DE CUSHING Y EMBARAZO

PROF. REYNALDO MANUEL GOMEZ

División Endocrinología. Hospital de Clínicas José de San Martín. U.B.A. Buenos Aires, Argentina

Durante el embarazo normal tienen lugar importantes cambios en el funcionamiento del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, vinculados con modificaciones del transporte, la producción y la regulación de la síntesis de glucocorticoides. Como resultado de esta adaptación, las concentraciones circulantes de cortisol suelen aumentar de manera sustancial y alcanzar valores similares a los observados en el hipercortisolismo endógeno, hecho que genera alguna dificultad para el diagnóstico de estados patológicos.

Así, en el curso de un embarazo normal es factible verificar un aumento de los niveles séricos de cortisol ya desde la undécima semana, como consecuencia del incremento de las concentraciones de su proteína de transporte, junto con un mayor estímulo de su producción, una disminución de la sensibilidad de los corticotropos en los mecanismos de retroalimentación y un estado de resistencia periférica relacionado con la progesterona. El aumento de los niveles de cortisol, que ocurre no sólo en términos del total circulante sino también de su fracción libre, alcanza su punto máximo en el tercer trimestre del embarazo, manteniendo niveles 3 a 5 veces más elevados que en mujeres no embarazadas. El mayor estímulo de la producción de cortisol depende no solo del ACTH hipofisario sino también del placentario que, a diferencia del ortotópico, no es inhibible por los glucocorticoides y carece de ritmo. Además, es considerable el efecto estimulador de la CRH placentaria que aumenta de manera sostenida y progresiva alcanzando niveles muy elevados. No obstante, en condiciones normales, ha sido demostrado un escaso pasaje transplacentario de cortisol que es degradado por acción de la enzima 11 β hidroxisteroide deshidrogenasa. Pese a todas estas modificaciones el ritmo circadiano de cortisol suele estar preservado.

Alrededor del 75% de las pacientes con síndrome de Cushing presentan trastornos ovulatorios, por lo que el embarazo ocurre con muy poca frecuencia en pacientes no tratadas. De los casi 150 casos reportados, aproximadamente el 60% respondían a causa adrenales, en contraste con la etiología habitual. Es posible que ello se deba a que la producción casi exclusiva de cortisol, característica de los adenomas, interfiera sobre la función reproductiva en menor medida que el exceso simultáneo de cortisol y de andrógenos típico del síndrome de Cushing ACTH dependiente. Debe considerarse, además, la posibilidad de que el embarazo actúe como inductor del síndrome, hecho reportado en un muy pequeño número de casos.

Las complicaciones maternas en el síndrome de Cushing incluyen hipertensión arterial, diabetes gestacional, preeclampsia y oligohidramnios, entre otras. Si bien el feto está parcialmente protegido del exceso de cortisol, el síndrome de Cushing no tratado puede asociarse con aborto espontáneo, parto prematuro, retardo del crecimiento e insuficiencia adrenal.

La sospecha de la presencia de un síndrome de Cushing durante el embarazo suele ser dificultosa dado que algunas de sus características clínicas pueden presentarse en una gestante normal. Otro tanto ocurre con los estudios de diagnóstico bioquímico que consisten en la demostración de la autonomía de la secreción de cortisol, la pérdida del ritmo circadiano o el exceso de su producción. Como consecuencia de los cambios en el metabolismo de los glucocorticoides, no es posible aplicar los criterios estándares establecidos para dichos estudios, aunque es factible considerar como datos de diagnóstico positivo niveles muy elevados de cortisol libre urinario de 24 horas y la pérdida de ritmo. Si bien el diagnóstico etiológico también es complejo, es factible considerar de valor la medición de ACTH plasmático y el test de supresión con altas dosis de dexametasona; no hay suficiente experiencia con el empleo del cateterismo de senos petrosos. Los estudios por imágenes, ecografía y resonancia magnética, deben adecuarse a la sospecha de localización.

Para el tratamiento del síndrome de Cushing durante el embarazo resulta de importancia contemplar la situación particular de cada paciente y decidir en consecuencia. Entre las diferentes conductas terapéuticas

cabe mencionar el abordaje quirúrgico, el tratamiento medicamentoso y el control de las complicaciones esperables dentro de un seguimiento conservador de la situación.

Si bien ha sido reportado un número considerable de casos, la experiencia de cada centro en particular es limitada por lo que en presencia de una de estas situaciones es recomendable un meticuloso control multidisciplinario.

INSULINOMA: HIPOGLUCEMIA Y EMBARAZO

DIAZ ADRIANA G.

División Endocrinología, División Diabetología y Departamento de Cirugía, Hospital de Clínicas "José de San Martín", UBA

Durante el embarazo se producen cambios en el metabolismo de los hidratos de carbono y lípidos con el fin de asegurar los nutrientes al feto sin detrimento de la madre. Ligeras hipoglucemia son frecuentes durante el embarazo normal, especialmente durante el primer trimestre, debido al aumento fisiológico de la masa de células beta pancreáticas. Sin embargo, ante episodios de hipoglucemia que presentan signos adrenérgicos (sudoración, temblor y taquicardia) y especialmente signos de neuroglucopenia (cambio de carácter, visión borrosa, distintos grados de deterioro del estado de la conciencia hasta convulsiones y /o coma) debe considerarse al hiperinsulinismo endógeno dentro de los diagnósticos diferenciales. Esta hipoglucemia es originada por una secreción inadecuada de insulina por un insulinoma.

Los insulinomas son tumores raros de las células beta del páncreas que se presentan con una incidencia de 4 casos por millón de habitantes por año. El diagnóstico bioquímico se basa en la detección de una secreción inapropiada de insulina endógena durante el episodio de hipoglucemia. Clásicamente los pacientes presentan signos y síntomas adrenérgicos y/o de neuroglucopenia tras un período de ayuno o luego del ejercicio. Los insulinomas suelen ser tumores únicos, benignos y de presentación esporádica, aunque en menos de un 10 % de los casos pueden ser malignos, múltiples o estar en el contexto de una neoplasia endocrina múltiple de tipo 1.

La coexistencia de un insulinoma durante el embarazo o en el posparto es un evento excepcional, habiéndose reportado alrededor de 20 casos en la literatura. La mayoría de las pacientes presentaron síntomas en las primeras 16 semanas de embarazo, mientras que en otros presentaron signos de hipoglucemia en el período posparto. En general, los episodios de hipoglucemia no ocasionaron inconvenientes al embarazo, pudiendo ser controlados con dieta fraccionada hasta el final del mismo, permitiendo postergar la resolución quirúrgica del insulinoma hasta luego del parto. Una minoría decidió operarse del tumor entre la semana 12 y 17 de gestación. Una paciente prefirió abortar en el primer trimestre y hubo una muerte intrauterina en la semana 22 de embarazo. El resto de los bebés nacieron vivos, la mayoría a término y sin complicaciones.

En nuestra casuística (1988 – 2007) de 27 mujeres sobre un total de 43 insulinomas, tuvimos 3 casos, uno de ellos con aparición en el primer trimestre del embarazo y los dos restantes, en el período posparto.

Existen algunas dificultades para el diagnóstico de insulinoma durante el embarazo y período posparto. El diagnóstico de insulinoma generalmente no es sospechado en el primer trimestre de embarazo, debido a que es frecuente encontrar síntomas similares a los de hipoglucemia y hasta leve hipoglucemia aún en mujeres normales. A esta altura, la mayoría de las mujeres embarazada con insulinoma presentan síntomas iguales a los de una embarazada normal. El aumento de la insulinoresistencia, hacia la segunda mitad del embarazo, justificaría la atenuación y hasta desaparición de los síntomas. Los episodios de hipoglucemia suelen estar ausentes aún en presencia de insulinomas confirmados. La insulinoresistencia se ha atribuido al aumento de ciertas hormonas placentarias y otras reguladas por ellas (lactógeno placentaria, GH placentaria, progesterona, estradiol, y cortisol). Recientemente, otros potenciales mediadores han sido estudiados incluyendo TNF-alfa y leptina, que parecerían interferir en la señalización intracelular de la insulina. La recuperación de la insulino-sensibilidad tras el alumbramiento es casi inmediata, sin embargo en pacientes obesas se ha descrito un demora de hasta 16 semanas, esto explicaría la reaparición de los síntomas de hipoglucemia posparto.

En conclusión, el insulinoma durante el embarazo y/o puerperio puede ser difícil de diagnosticar, solo un alto índice de sospecha frente a hipoglucemias sintomáticas permitirá un diagnóstico precoz y un adecuado tratamiento, evitando las consecuencias maternas y fetales de episodios reiterados de hipoglucemia.

PROLACTINOMAS IN PREGNANCY

PROF. DR. MARCELLO D. BRONSTEIN

INTRODUCTION - Pituitary tumors correspond to 10 to 15% of intracranial tumors and its prevalence reaches as much as 27% in autopsy studies of the population. These tumors may be classified as microadenomas (diameter <10 mm) and macroadenomas (>10 mm), and could be enclosed, expansive and/or invasive. Prolactin-secreting adenomas (prolactinomas) are the most common of the pituitary-secreting tumors, and its prevalence is estimated at 500 cases/1,000,000 inhabitants. Since hyperprolactinemia is usually associated with anovulation, and prolactinomas present a greater incidence in the 3rd and 4th decades, these tumors are an important cause of infertility. The development of efficacious surgical and medical therapies for pituitary adenomas as well as the improvement of hormone therapy for ovulation induction has turned pregnancy into a reality for women harboring prolactinomas. However, gestation risks became a concern, mainly in macroadenomas due to the possibility of growing during pregnancy.

Dopamine agonists (DA) drugs have been increasingly used as the first-choice treatment of prolactinomas, with surgery being reserved for resistance or persistent intolerance to DA or for special situations. Bromocriptine was the first drug introduced into medical practice, and is still the one that presents the largest and longest worldwide experience, including the use in pregnancy. More recently other DA, such as quinagolide and cabergoline have shown better tolerance than bromocriptine with similar or greater efficacy, but its use in pregnancy is still under evaluation.

LITERATURE DATA- Concerning microprolactinomas, a study including 91 pregnancies mostly induced by bromocriptine, without previous surgery or radiotherapy, pointed to symptomatic tumor growth in 5.5 % of cases. In a compilation of pregnancies in 246 women with microprolactinomas treated with bromocriptine only, tumor growth symptoms were reported in 1.6% of patients. None of the patients needed surgical intervention during pregnancy. We followed 71 term pregnancies and the results were similar. Of the 22 patients with previous surgery, none presented symptoms of tumor growth; of the 41 pregnant patients who underwent treatment with bromocriptine alone, only one (2.4%) presented with headaches in the third month of pregnancy, which regressed with drug reintroduction. Seven patients got pregnant without treatment and did not develop any complications. Because of the low risk of tumor growth during pregnancy in patients with microprolactinomas, there is no need to perform periodical imaging or ophthalmologic exams, unless in cases with clinical complaints suggesting tumor growth.

Regarding macroprolactinomas, the risk of complications during pregnancy is much greater. One study revealed symptomatic tumor growth in 41.3% of 56 pregnancies occurring in 46 patients who were medically treated only as compared with 7.1% of 70 pregnancies which occurred in 67 women who had previously been submitted to surgery or radiotherapy. A review from the literature pointed to symptoms related to tumor growth in 15.5% of 45 patients with macroprolactinomas treated with bromocriptine only. On the other hand, the incidence of complications was only 4.3% in the 46 patients who underwent surgery or radiotherapy before pregnancy. We followed 51 term pregnancies in patients with macroprolactinomas. Of those, 21 were in patients with previous surgery and none of them presented with symptoms or signs of tumor growth. On the other hand, of the 30 patients treated with pre-gestational bromocriptine only, 11 (37%) manifested complaints related to tumor growth: all if them presented headaches and seven, visual alterations.

These data clearly show the higher risk of tumor growth in macroprolactinomas during pregnancy, necessitating a stricter follow-up). Barrier contraception should be recommended along with a DA use until tumor shrinkage has been evidenced within sellar boundaries. After pregnancy has been confirmed, the DA can be withdrawn and the patient must be closely monitored. If there is a suspected tumor expansion, the confir-

mation can be made through MRI, and by visual field testing. Monitoring serum PRL levels during pregnancy does not seem to be useful, since they are not always related to tumor behavior during gestation. The reintroduction of bromocriptine in such cases often leads to clinical amelioration and tumor reduction. In nine out of our 11 patients who exhibited complications during pregnancy, bromocriptine reintroduction brought complete resolution of the symptoms related to tumor growth. Surgery can also be employed as treatment for symptomatic tumor growth in pregnancy with good results, although the increased risk of spontaneous abortion is well known. The safety of bromocriptine reintroduction or even maintenance during pregnancy is supported by a large experience with this dopamine agonist reported in literature. A large review consisted of 2,587 pregnancies and did not show an increase of maternal or fetal morbi-mortality. Since then, some authors have favored the maintenance of bromocriptine in pregnancy to prevent complications in patients with macroprolactinomas without previous surgery or radiotherapy. Is our policy to indicate such approach only when the patient gets pregnant after a short-treatment period, mainly without confirmation of tumor shrinkage or when the tumor is outside sellar boundaries. Surgery is indicated before pregnancy in cases without tumor reduction during treatment with dopamine agonists or in those who developed tumor growth in previous gestations.

OTHER DRUGS - In recent years, pregnancies have been described in patients using other DA such as quinagolide, and cabergoline. Data were obtained on 176 pregnancies, in which quinagolide was used, on average, for 37 days. Miscarriages occurred in 14% of the cases, with one ectopic pregnancy. Fetal malformation was described in nine cases, although other drugs had been used in three patients. Cabergoline has been the most used medication among the more recent DA drugs, and reports on pregnancies during cabergoline therapy are emerging. We followed 18 pregnancies in 14 patients (six macroprolactinomas, five microprolactinomas and three with the so called non-tumoral hyperprolactinemia), all of them on cabergoline when pregnancy was diagnosed. Three macroprolactinoma patients complained of headache in four pregnancies, without visual impairment, but only one presented with tumor growth assessed by MRI that subsided with BRC introduction. Five pregnancies presented with obstetric complications: one spontaneous abortion and four premature deliveries (one due to premature separation of placenta and two in the same patient with gestational diabetes, systemic hypertension and preeclampsia). Fetal complications: one death (premature delivery) and one congenital cataract, both in the patient with preeclampsia. A recent multicenter study encompassing cabergoline-induced 380 pregnancies suggest that fetal exposure to cabergoline through early pregnancy does not induce any increase in the risk of miscarriage or fetal malformation. Nevertheless, the drug long action, which persists up to three weeks after its withdrawal, associated to fewer data when compared to bromocriptine (around 700 versus over 6,000 pregnancies), still limit its indication for patients who wish to conceive or its use during pregnancy.

Follow-up after delivery – Breastfeeding does not increase the risk of tumor growth in patients who progressed well during pregnancy. Breastfeeding is only contraindicated when patients need to maintain the dopamine agonist after delivery, due to tumor growth signs.

There have been several reports in literature regarding reduction or normalization of serum PRL levels after delivery. In our hands, 60% and 72% of patients with micro and macroprolactinomas respectively, showed a decrease in PRL levels after delivery when compared to pre-gestational levels. The explanation for this “curative” effect of pregnancy is to be clarified. It may be partly related to modifications in the vasculature of the adenoma due to the estrogen stimulation, resulting in necrosis or microinfarctions of the adenomatous tissue.

CHILDREN’S FOLLOW-UP - Another issue of concern is the outcome of the children whose mothers took dopamine agonist drugs during pregnancy. One study reported the four months to nine years follow-up in 546 children exposed to intra-uterus bromocriptine. The authors did not find any developmental impairment in those children. We followed 70 children born to mothers who conceived on bromocriptine. At a mean follow-up period of 67 months (ranging from 12 to 240 months), only two cases presented disorders of the neuropsychomotor development: one case with idiopathic hydrocephaly and another with tuberous sclerosis. We did not find any similar reports in literature. Fifteen of these children have already started puberty, one of them precociously.

HIPERPLASIA ADRENAL CONGENITA (HAC) Y EMBARAZO

DRA. MARIA TERESA NOFAL

Unidad de Endocrinología, Clínica Bazterrica

La HAC es una de las enfermedades de herencia autosómica recesiva más frecuente, producida por el déficit de una de las enzimas requeridas para la producción de cortisol.

En el 90% de los casos el déficit es de la 21- hidroxilasa, existiendo las formas Clásica con una incidencia de 1/16.000 nacidos y la no clásica (HAC-NC) en el 0,2-0,3%, con una incidencia mayor en ciertas etnias.

Las niñas nacidas con la forma clásica están expuestas a altos niveles de andrógenos desde antes de la 7 semana de gesta, siendo esta la causa de presentar al nacimiento genitales ambiguos. Las pacientes tratadas inadecuadamente en el período posnatal también tienen otras consecuencias de la exposición crónica a altos niveles de andrógenos. Las niñas con HAC pueden presentar períodos de oligomenorrea y amenorrea.

La fertilidad en las formas clásicas dependía anteriormente de la adaptación psicosocial de estas pacientes. Como la tasa de fertilidad ha mejorado en los últimos años especialmente en las formas clásicas, debe tenerse en cuenta por el tratamiento a seguir intraembarazo y el consenso con las pacientes. Actualmente el 80% de las formas VS y el 60% de la Perdedoras de Sal son fértiles.

Las paciente con HAC-NC tienen riesgo de tener un hijo con HAC del 0,1 % (1/1000 nacidos), sin conocer si el padre es portador. En un trabajo reciente de Azzis y col. publica que de 162 nacidos de mujeres con HAC NC: 4 nacieron con HAC (2,5%).

Debido a las controversias con respecto al tratamiento y a los riesgos de este durante el embarazo, se sugiere dar consejo genético a las familias afectadas. Con el diagnóstico prenatal de HAC y el tratamiento prenatal se evita la virilización de los fetos femeninos afectados. El tratamiento sugerido en general es con dexametasona ya que no es inactivado por la 11-B hidroxisteroidehidrogenasa (11-B HSD) placentaria, a una dosis de 20ug/kg/ día, en base al peso previo al embarazo, dividido en 2 o 3 dosis. El tratamiento debe iniciarse con el test embarazo + entre las semana 5 y 6 de gesta, previo a la 7ª semana de gesta debe comenzarse. Se debe efectuar el estudio genético prenatal con la punción de las vellosidades coriónicas entre las semanas 9 y 10 para evaluar cariotipo, el estudio genético molecular del gen de la 21-hidroxilasa (CYP 21B), o del complejo HLA en caso que no se efectúe el anterior. Se suspende el tratamiento si el feto es masculino o si el feto es femenino si no está afectada genéticamente. En caso de no efectuarse este estudio, se efectuaría la amniocentesis en la semana 15 con el estudio genético más dosajes hormonales del líquido amniótico. Si el feto es femenino y afectado genéticamente se debe continuar el tratamiento hasta el fin del embarazo. Se debe realizar el control clínico y metabólico a la madre de los efectos adversos de la corticoterapia, como la presencia de edema, hipertensión arterial, aumento de peso, estrías rojas y el control glucémico. El 1% de las pacientes tratadas a través de todo el embarazo presentan un estado clínico cushingoide. En presencia de este, algunos sugieren disminuir la dosis de corticoides a partir de finales 2 trimestre y 3 trimestre.

Ya que 1/8 pacientes afectadas con HAC nacen de padres conocidos ambos como portadores de la enfermedad. O sea que si 7 de 8 embarazos son tratados innecesariamente, otros grupos sugieren tratar con corticoides que si sean metabolizados por la 11-B HSD placentaria como lo son la prednisona, la metilprednisolona, controlando el hiperandrogenismo materno y evitando la supresión de la adrenal fetal y los efectos colaterales indeseables del tratamiento con dexametasona.

Fracasos terapéuticos de fetos femeninos afectados son causados por iniciación tardía del tratamiento o por suspensión temprana de este por intolerancia o disminución de la dosis de corticoterapia. Los padres deben ser informados de todas las consecuencias de l tratamiento y que a veces no ha sido totalmente beneficioso en fetos femeninos afectados. Por lo que estos tratamientos deberían efectuarse bajo consenso con la familia y en llevarse a cabo centros especializados.

Bibliografía

1. Congenital Adrenal Hyperplasia due 21-Hydroxylase Deficiency. Perrin C White and P Speiser, Endocrine Reviews 2000; 21: 245-291.
2. Congenital Adrenal Hyperplasia. Phyllis W. Speiser, M.D., and Perrin C. White, M.D. NEJMed 2003; Vol 349:776-788
3. Reproductive Outcome of Women with 21-Hydroxylase-Deficient Nonclassic Adrenal Hyperplasia. C. Moran, R. Azziz, et al. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 3451-3456
4. Nonclassical 21-Hydroxylase Deficiency. Maria I New. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 4205-4214.
5. Normal female infants born of mothers with Classic Congenital Adrenal Hyperplasia due 21- Hydroxylase Deficiency. J C Lo, J. Blake Tyrrel et al, J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 930-936