

Cirugía transesfenoidal en enfermedad de Cushing durante gestación

Cecilia Verdugo S¹, Jorge Alegría B¹, Carlos Grant D¹, Elena Briano P¹, María I González G¹, Héctor Meza L¹, Nancy Amthauer F¹, Oriana Paiva M¹, Rogelio Viguera A², Jaime Madariaga B³.

Cushing's disease treatment with transsphenoidal surgery during pregnancy. Report of one case

We report a 26 years old female with Cushing's disease who became pregnant during the course of her disease. She was treated by transsphenoidal surgery during the second trimester of pregnancy, achieving resolution of hypercortisolism. She had a normal delivery at term, her offspring was healthy, and she had a normal lactation. Currently, five years after surgery, she is asymptomatic. According to our literature review, this patient is the fifth reported case of pituitary adenectomy during gestation (Rev Méd Chile 2004; 132: 75-80).

(Key Words: Cushing syndrome; Pregnancy complications; Surgical procedures, operative)

Recibido el 17 de junio, 2003. Aprobado en versión corregida el 17 de noviembre, 2003.

¹Sección Endocrinología, Servicio de Medicina Interna, ²Servicio de Neurocirugía, ³Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Regional Guillermo Grant B, de Concepción, Universidad de Concepción, Chile.

El síndrome de Cushing rara vez se presenta en asociación con embarazo, probablemente debido a que las pacientes afectadas presentan ciclos ovulatorios irregulares o ausentes, lo que puede ser resultado de inhibición de la secreción de gonadotrofinas¹.

La causa más frecuente de síndrome de Cushing en pacientes embarazadas es un adenoma suprarrenal^{2,3}. La causa hipofisiaria es infrecuente, al contrario de lo que ocurre en no gestantes. En

la literatura se han publicado alrededor de 10 pacientes con enfermedad de Cushing durante el embarazo.

La paciente que se presenta corresponde al quinto caso tratado durante la gestación mediante adenomectomía transesfenoidal.

CASO CLÍNICO

Paciente de 26 años de edad, quien presentó progresivamente, en un lapso de 9 meses antes de la consulta, cuadro caracterizado por aumento de peso de 20 kilos, aumento de volumen facial e

Correspondencia a: Dra. Cecilia Verdugo S. David Cruz 197, Sector La Virgen, Concepción. Fono: 224350. Fax: 041-224350. E mail: cverdugo@udec.cl

hirsutismo facial en mejillas y mentón, estrías abdominales de color violáceo, oligomenorrea y galactorrea (Figura 1). La paciente fue usuaria de anticonceptivos orales hasta 6 meses antes de iniciar síntomas, con reglas regulares hasta ese momento. No había alteración de cifras tensionales. Se planteó el diagnóstico de síndrome de Cushing y se inició estudio, destacando cortisol plasmático 8 am y 4 pm de 24 y 23 $\mu\text{g}/\text{dl}$, respectivamente (normal: 5-18 $\mu\text{g}/\text{dl}$ am y menos de 5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ pm). La excreción de cortisol libre urinario fue de 200 $\mu\text{g}/24$ h (normal: menos de 90 $\mu\text{g}/\text{dl}$). La concentración matinal de ACTH plasmática fue 34 pg/ml (normal: <110 pg/ml). Se realizó test de supresión con 1 mg de dexametasona a las 11:00 pm, con respuesta de cortisol plasmático 8:00 am no suprimido: 21 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (normal: <5 $\mu\text{g}/\text{dl}$). Igualmente, no hubo supresión

con la administración nocturna de dosis alta (8 mg) oral de dexametasona, con cortisol plasmático 8:00 am de 19 $\mu\text{g}/\text{dl}$. Glicemias normales.

Ante la sospecha de hipercortisolismo de origen suprarrenal, se solicitó tomografía axial computada (TAC) de abdomen en 2 oportunidades, que no evidenció alteraciones. Ante esto, se decide continuar estudio dirigido a hipófisis, pese a que en forma sostenida la bioquímica apuntaba a origen suprarrenal. La TAC de silla turca evidenció adenoma selar, de aproximadamente 10 mm de diámetro, piriforme, que emergía sobre el plano clinoideo hasta tocar el quiasma óptico.

Se realizó resonancia nuclear magnética (RNM) de hipófisis que constató la presencia de microadenoma hipofisario de 8 mm de diámetro (Figura 2).



FIGURA 1. Facies cushingoidea en enfermedad de Cushing, previo a cirugía.



FIGURA 2. Microadenoma hipofisario en resonancia nuclear magnética de silla turca.

Cinco meses después se comprobó un embarazo de 9 semanas de gestación.

En esas condiciones, sus niveles plasmáticos de cortisol se mantenían en 15 µg/dl am y 17 µg/dl pm, con excreción de cortisol libre urinario de 90 µg/24 h. No hubo supresión de cortisol plasmático tanto con dosis baja de dexametasona (1 mg) como con dosis alta (8 mg) administrado a las 23:00 h, con cortisol plasmático a las 08:00 am de 9,9 µg/dl (Tabla 1).

Una segunda RNM, durante la semana 14 del embarazo, evidenció macroadenoma hipofisiario de 11 mm. Durante este período se pesquisó hiperglicemia, que respondió favorablemente a indicaciones dietarias.

En la semana 23ª de gestación, la paciente fue sometida a adenomectomía transesfenoidal, sin complicaciones intra ni postoperatorias.

El informe histológico señaló: «Se examinan fragmentos de una neoplasia epitelial formada por células poligonales y redondas con abundante citoplasma eosinófilo y núcleo central con cromatina fina. Crece formando nidos sólidos y compactos. No se identifican mitosis, necrosis tumoral ni hemorragia. Morfológicamente compatible con adenoma hipofisiario sólido». La inmunohistoquímica fue positiva para citoqueratina AE1 AE3, NSE (enolasa neuronal específica) y cromogranina A.

La concentración plasmática de cortisol am y pm 2 días postcirugía fue de 4 y 5,9 µg/dl respectivamente, sin terapia con glucocorticoides. Se indicó hidrocortisona oral, como terapia de reemplazo (20 mg en la mañana y 10 mg en la noche).

La paciente perdió 6 kilos de peso durante las 4 semanas posteriores a la cirugía, y los signos clínicos de hipercortisolismo desaparecieron. No recibió radioterapia posterior a la cirugía.

Logró terminar su embarazo con parto vaginal espontáneo, a las 39 semanas de gestación, con un recién nacido sano, de sexo femenino y peso al nacer de 3.300 g. La lactancia fue normal por 2 meses.

Ocho meses después del parto, la paciente aún mantenía terapia esteroideal de reemplazo oral, asociada a reglas normales, examen físico normal (Figura 3), glicemia normal y niveles normales de hormonas tiroideas y prolactina. La concentración plasmática de ACTH matinal fue de <10 pg/ml (Tabla 1).

Mantuvo tratamiento con cortisol oral (30 mg) hasta 11 meses postparto, después de lo cual se inició disminución progresiva, de 5 mg semanales, hasta suspenderlo definitivamente.

Actualmente ha cumplido 5 años de evolución postcirugía transesfenoidal y mantiene remisión clínica y de laboratorio: cortisol am 27 µg/dl,

Tabla 1. Exámenes de laboratorio antes y después de cirugía transesfenoidal

	Cortisol AM µg/dl	Cortisol PM µg/dl	Cortisol libre urinario µg/24 h	ACTH pg/ml
<i>Pre gestación (1997)</i>				
Basal	24	23	200	34
Supresión 1 mg	21
Supresión 8 mg	19
<i>Durante gestación</i>				
Basal	15	17	90
Supresión 1 mg	9,9
Supresión 8 mg	9,9
<i>Postoperatorio precoz</i>				
Basal	5,9	3,5
<i>Tardío (2003)</i>				
Basal	27	5	Menos de 10



FIGURA 3. Regresión de facies cushingoidea posterior a cirugía transfenoidal durante embarazo.



FIGURA 4. Resonancia nuclear magnética 5 años postcirugía transfenoidal, con volumen glandular normal.

cortisol PM 5 $\mu\text{g}/\text{dl}$, TSH 2,4 $\mu\text{U}/\text{ml}$, T4L 1,30 $\mu\text{U}/\text{ml}$, FSH 5,39 mU/ml, estradiol 47 pg/ml, prolactina 10,7 ng/ml. La RNM de silla turca actual evidencia glándula hipofisaria sin alteraciones, de volumen normal, con altura de 5,5 mm en proyección coronal postcontraste.

DISCUSIÓN

Aunque el diagnóstico clínico inicial de síndrome de Cushing en nuestra paciente fue evidente, el estudio etiológico de su cuadro implicó ciertas dificultades, ya que los parámetros bioquímicos orientaban a un origen suprarrenal de su patología, y la imagenología abdominal lo descartaba (2

TAC abdominales normales). Por otro lado, la concentración plasmática de ACTH, alejaba la posibilidad de producción ectópica de ACTH. Así, se decidió continuar con estudio de la hipófisis mediante TAC y luego RNM, que evidenciaron microadenoma hipofisario y por lo tanto, el diagnóstico de enfermedad de Cushing.

La falta de frenación con dexametasona en dosis altas se mantuvo durante todo el proceso diagnóstico, hecho que se observa en un bajo porcentaje de adenomas hipofisarios. Esto podría explicarse por una limitada sensibilidad y especificidad del test (88% y 57% respectivamente). El hecho de iniciar un embarazo durante el proceso diagnóstico, con crecimiento en tamaño del adenoma hipofisario, complicó aún más el problema.

Hay evidencias que el crecimiento de los tumores hipofisarios se ve estimulado durante el embarazo, aunque no hay claridad que esto ocurra en los adenomas corticotróficos⁵. En general, durante la gestación la hipófisis aumenta su volumen al doble^{3,5,6}. Sólo 40% de los embarazos llegan a término en pacientes portadoras de síndrome de Cushing. El 35% termina prematuramente y 20% termina en aborto⁶⁻¹⁰.

Por otro lado, 61% de las embarazadas con hipercortisolismo desarrolla diabetes gestacional, 87% desarrolla hipertensión arterial, y la incidencia de complicaciones como preeclampsia, edema pulmonar, infección postparto, cesárea y anomalías en la coagulación, está incrementada^{9,10}.

El tratamiento de la enfermedad de Cushing durante el embarazo incluye la observación expectante, la administración de ciproheptadina, la

irradiación de hipófisis, la adrenalectomía bilateral y la cirugía transesfenoidal⁸. Se han publicado previamente 4 pacientes tratados con cirugía transesfenoidal^{8,11,13}, recomendándose esta técnica como tratamiento de primera línea.

Nuestra paciente se sometió a cirugía al final del segundo trimestre del embarazo, sin complicaciones. Su embarazo llegó a término, con parto espontáneo vaginal y un recién nacido normal. Sus niveles de cortisol plasmático postcirugía tanto en período precoz como tardío y la imagenología con RNM de control, indican que la enfermedad de Cushing fue curada y no ha habido recurrencia^{14,15}. Así, de acuerdo a lo presentado, la cirugía transesfenoidal parece ser segura y efectiva como tratamiento de la enfermedad de Cushing durante el embarazo.

REFERENCIAS

1. PRICOLO VE, MONCHIK JM, PRIZ RA, DEJONG S, CHADWICK DA, LAMBERTON RP. Management of Cushing's Syndrome secondary to adrenal adenoma during pregnancy. *Surgery* 1990; 108: 1072-7.
2. VERDUGO C, DONOSO J, MEZA H, DOMKE G, ESTERIO H, MARTÍNEZ A, CRUZ G. Cushing's Syndrome and pregnancy with spontaneous remission after delivery. *Rev Méd Chile* 1982; 110: 564-9.
3. GONZÁLEZ JG, ELIZONDO G, SADIVAR D, NANEZ H, TODD LE, VILLARREAL JZ. Pituitary gland growth during normal pregnancy: an *in vivo* study using magnetic resonance imaging. *Am J Med* 1988; 85: 217-20.
4. DICHEK HL, NIEMAN L, OLDFIELD E, PASS H, MALLEY J, CUTLER C. A comparison of the standard high dose dexamethasone suppression Test and the Overnight differential diagnosis of adrenocorticotropin dependent Cushing' Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 418-22.
5. TOFFLE RC, WEBB SM, TOGGATZ GE, TAYLOR S, NAGEL TC, CAMPBELL B ET AL. Pregnancy induced changes in prolactinomas as assessed with computed tomography. *J Reproductive Med* 1988; 33: 821-6.
6. SCHEITHAUER BW, SANO T, KOVACS KT, YOUNG WF JR, RYAN N, RANDALL RV. The pituitary gland in pregnancy: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 69 cases. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 461-74.
7. BOCUZZI G, ANGEL A, BISTROCCI D, FONZO D, GAIFANO GP, CERESA F. Effect of synthetic luteinizing releasing hormone (LHRH) on the release of gonadotropin in Cushing disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 40: 892-5.
8. CASSON LF, DAVIS JC, JEFFREYS V, SILAS JH, WILLIAMS J, BELCHETZ PE. Successful management of Cushing' Disease during pregnancy by transsphenoidal adenectomy. *Clinical Endocrinology* 1987; 27: 423-8.
9. PICKARD J, JOCHEN AL, SADUR CN, HOFELDT FB. Cushing syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol Survey* 1990; 45: 87-93.
10. ARON DC, SCHNALL AM, SHEELER LR. Cushing Syndrome and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 244-52.
11. COYNE TJ, ATKINSON RL, PRINS JB. Adrenocorticotrophic hormone secreting pituitary tumor associated

- with pregnancy: case report. *Neurosurgery* 1992; 31: 953-5.
12. ROSS RJM, CHEW SL, PERRY L, ERSKINE K, MEDBAK S, AFSHAR F. Diagnosis and selective cure of Cushing's disease during pregnancy by transsphenoidal surgery. *Eur J Endocrinol* 1995; 132: 722-6.
 13. MELLOR A, HARVEY RD, POBERESKIN LH, SNEYD JR. Cushing's disease treated by transsphenoidal selective adenomectomy in mid pregnancy. *Br J Anaesth* 1998; 80: 850-2.
 14. TOMS GC, MCCARTHY MI, NIVEN MJ, ORTEU CH, KING TT, MONSON P. Predicting relapse after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 291-4.
 15. TRAINER PJ, LAWRIE HS, VERHELST J, HOWLETT TA, LOWE DG, GROSSMAN AB ET AL. Transsphenoidal resection in Cushing's disease: undetectable serum cortisol as the definition of successful treatment. *Clin Endocrinol* 1993; 38: 73-8.