



# ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

www.elsevier.es/endo



## EDITORIAL

### Acromegalia y gestación

### Acromegaly and pregnancy

Elena Valassi

*Departamento de Medicina/Endocrinología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, IIB-Sant Pau y Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBER-ER, Unidad 747), ISCIII, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España*

El embarazo en la acromegalia es un tema complejo y existen pocos datos disponibles en la literatura para responder a 3 preguntas principales:

1. ¿El embarazo empeora la acromegalia?
2. ¿Cómo puede influir la acromegalia en el embarazo?
3. ¿Cuáles son las consecuencias del tratamiento médico en el feto?

#### ¿El embarazo empeora la acromegalia?

##### Niveles hormonales

La GH placentaria (GH-V) se convierte en el componente principal de la GH circulante a partir del segundo trimestre de embarazo. La GH-V es secretada continuamente e induce la producción hepática materna de IGF-I que, en mujeres sanas, inhibe la secreción de GH hipofisaria. En mujeres acromegálicas embarazadas las células adenomatosas somatotropas son resistentes a la retroalimentación inhibitoria de la IGF-I y, por lo tanto, los niveles circulantes de GH de origen hipofisario se mantienen elevados durante todo el embarazo<sup>1</sup>. Dado que los RIA o los IRMA usados en la rutina clínica no detectan la GH-V, se deben utilizar pruebas específicas que sean capaces de diferenciar la GH de origen hipofisario de la GH-V, para así poder diagnosticar la acromegalia durante el embarazo. Los niveles séricos de IGF-I durante el embarazo son variables dependiendo del trimestre. Una disminución de los niveles de IGF-I durante el primer trimestre ha sido descrita en mujeres sanas, así

como en las mujeres con hipopituitarismo tratadas con GH y en las diabéticas de tipo 1<sup>2</sup>. Sin embargo, en la segunda mitad del embarazo los niveles séricos de IGF-I se incrementan en la mayoría de las mujeres, a través de un mecanismo independiente de la hipófisis<sup>1</sup>. En un reciente estudio multicéntrico en Francia se analizaron retrospectivamente 59 embarazos en 46 mujeres acromegálicas, y se observó que los niveles de IGF-I disminuían significativamente durante el primer y el segundo trimestre al compararlos con los niveles medidos antes de la concepción<sup>3</sup>. En un subgrupo de 12 mujeres con acromegalia que habían sido tratadas con agonistas de la dopamina (AD) (n=8) o análogos de la somatostatina (AS) (n=7) antes de la concepción, los niveles de IGF-I disminuían significativamente durante el primer trimestre, manteniendo una producción estable de GH<sup>3</sup>. En una reciente revisión sistemática de 47 casos de embarazo en pacientes con acromegalia, reportados en los últimos 10 años, se describieron niveles de IGF-I estables o reducidos en la mayoría de ellos<sup>4</sup>. En particular, las mujeres con un macroadenoma o las que habían sido tratadas médicamente antes del embarazo eran más propensas a tener niveles de IGF-I estables o reducidos (más del 30%) en algún momento del embarazo, en comparación con las que presentaban un microadenoma y las que no habían recibido ningún tratamiento previo, respectivamente<sup>4</sup>.

Es de destacar que niveles estables o reducidos de IGF-I en el tercer trimestre se encontraron más frecuentemente en las mujeres que habían sido tratadas con análogos de la somatostatina de forma continuada durante el embarazo, en comparación con aquellas que no recibieron ningún fármaco<sup>4</sup>. Por lo tanto, se puede observar una reducción significativa de IGF-I asociada con la mejora subjetiva de los síntomas en mujeres acromegálicas embarazadas, sobre todo en el primer trimestre. Esto podría ser consecuencia

Correo electrónico: [EValassi@santpau.cat](mailto:EValassi@santpau.cat)

de un efecto de arrastre del tratamiento previo, o más probablemente, por la inhibición de la producción de IGF-I por parte del hiperestrogenismo<sup>5</sup>.

### Tamaño tumoral

Durante el embarazo normal la glándula hipofisaria se agranda y su propio volumen puede aumentar un 45% durante el primer trimestre, principalmente debido a la hiperplasia de las células lactotropas maduras y la consiguiente reducción del número de las gonadotropas<sup>6</sup>. En teoría, el efecto estimulador de las hormonas periféricas durante el embarazo podría causar el agrandamiento del adenoma productor de GH, ya sea por crecimiento, por una hemorragia o por infarto tumoral. Además, el normal aumento del tamaño de la glándula hipofisaria durante el embarazo también contribuye al efecto masa sobre el nervio óptico. En el estudio multicéntrico francés solo 4 mujeres desarrollaron defectos del campo visual durante el embarazo, lo que llevó a diagnosticar la acromegalia en 3 de ellas. La otra paciente que tenía un macroadenoma secretor de GH y PRL, y estaba en tratamiento con bromocriptina, desarrolló una hemorragia intratumoral en la semana 34<sup>3</sup>. De los 27 pacientes que tenían RM disponible dentro de los 6 meses después del parto, 22 (20 con un macroadenoma) presentaban un tamaño estable del adenoma. Solo en 3 pacientes (11%) con macroadenoma el tamaño tumoral aumentó. Una de ellas había sido tratada previamente con cirugía y bromocriptina, y 2 tenían defectos visuales<sup>3</sup>. Se registró dolor de cabeza en 7 pacientes, y una de ellas, a pesar de tener la RM estable a las 22 semanas de gestación, desarrolló diplopía 3 meses después del parto<sup>3</sup>. Revisando los casos publicados hasta ahora, el embarazo agravó la acromegalia en 4 pacientes de 24 (17%); en uno de los casos se optó por el aborto terapéutico en la décima semana, debido a la grave exacerbación de los síntomas<sup>1</sup>. La recurrencia de la hipersecreción de GH y el retorno de los signos clínicos de acromegalia se documentó solo en una paciente con macroadenoma en la que el tratamiento con bromocriptina fue interrumpido al comienzo del embarazo<sup>7</sup>. Otra paciente desarrolló signos de aumento de presión intracraneal por la reexpansión del adenoma en la semana 39 de gestación<sup>8</sup>. La lactancia no se asoció con el crecimiento del tumor en ninguna de las 20 mujeres acromegálicas descritas en el estudio francés, y por lo tanto no suele estar contraindicada, especialmente en aquellas pacientes con tumor residual mínimo o sin residuos evidentes<sup>3,4</sup>. En su conjunto, se podría decir que el embarazo no causa el crecimiento de un tumor secretor de GH en la mayoría de pacientes, especialmente en aquellas que tienen un microadenoma o un macroadenoma previamente tratado mediante cirugía y/o radioterapia. Sin embargo, un cuidadoso seguimiento clínico, incluyendo la evaluación de alteraciones visuales, se debe realizar en todas las mujeres acromegálicas embarazadas con un adenoma superior a 1,2 cm, debido al riesgo potencial de pérdida de visión.

### ¿Cómo influye la acromegalia en el embarazo?

Las mujeres embarazadas con acromegalia activa están potencialmente en peligro, por un mayor riesgo de intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus, hipertensión y

preeclampsia. En particular, la prevalencia de la diabetes gestacional puede ser mayor en la acromegalia, debido al estado de resistencia a la insulina, producto del efecto anti-insulínico de la GH. Sin embargo, la literatura solo menciona algunos casos de diabetes gestacional leve, en su mayoría controlados con medidas dietéticas<sup>9-11</sup>, mientras que la mayoría de las pacientes acromegálicas no desarrollan complicaciones metabólicas o cardiovasculares clínicamente relevantes durante el embarazo. No obstante, Caron et al. observaron una tendencia hacia una mayor prevalencia de diabetes gestacional e hipertensión en las mujeres acromegálicas, en comparación con la población general francesa; no observaron diferencias entre las pacientes con control preconcepcional de la hipersecreción de GH/IGF-I y las que no lo habían conseguido<sup>3</sup>. Curiosamente, la aparición de estas complicaciones no se asoció con el tipo de tratamiento médico, ya que solo una mujer que desarrolló diabetes gestacional había sido tratada con un análogo de la somatostatina durante la primera mitad del embarazo<sup>3,4</sup>. En cuanto a los recién nacidos de mujeres con acromegalia, no se ha documentado ninguna malformación y el peso al nacer fue normal en 83 de los 95 bebés que se describen en la revisión de Cheng<sup>4</sup>, en coherencia con la premisa de impermeabilidad de la placenta a la GH y a la IGF-I<sup>9</sup>. En conclusión, aunque la acromegalia por sí sola no parece afectar significativamente al desarrollo del embarazo, tanto desde el punto de vista de la madre como del feto deberían realizarse estudios prospectivos de poblaciones más grandes para valorar de forma concluyente las consecuencias metabólicas y cardiovasculares del exceso de GH/IGF-I durante el embarazo.

### ¿Cuáles son las consecuencias del tratamiento médico en el feto?

Los análogos de la dopamina (AD), la bromocriptina en particular, han demostrado su seguridad durante el embarazo<sup>12</sup>. No obstante, en la reciente revisión sistemática realizada por Cheng et al. se observó una mayor prevalencia de fetos macrosómicos en mujeres tratadas con AD en comparación con las no tratadas, y la diferencia estaba en el límite de la significación<sup>4</sup>. Sin embargo, este resultado necesitaría ser confirmado en estudios prospectivos más grandes. Actualmente, hay pocos datos seguros con respecto a los AS. Los 5 subtipos de receptores de la somatostatina se expresan en la placenta, incluyendo el SST4 (que muestra poca afinidad por el octreótido)<sup>13</sup>. Maffei et al. detectaron una cantidad muy baja de receptores de la somatostatina en la membrana celular placentaria y en los tejidos del cordón umbilical, lo que sugiere que la barrera materno-fetal es capaz de ejercer una débil respuesta funcional a los AS<sup>12</sup>. A pesar de que el feto puede estar expuesto al fármaco en las primeras semanas después de la concepción, es probable que el embarazo curse sin complicaciones si el tratamiento se retira después de la confirmación de la gestación. En los pocos casos publicados sobre mujeres acromegálicas en las que se decidió continuar los AS durante el embarazo, no se ha reportado ninguna complicación materna ni malformación fetal<sup>8,13</sup>. Sin embargo, se documentó retraso de crecimiento intrauterino en el feto de una mujer tratada con octreótido LAR durante todo el embarazo<sup>14</sup>. De hecho,

en la revisión sistemática de Cheng, las mujeres tratadas con AS durante el embarazo tenían más probabilidades de tener recién nacidos microsómicos en comparación con las no tratadas<sup>4</sup>. Maffei et al. documentaron la reducción transitoria del flujo de la arteria uterina y de la velocidad sistólica tras inyecciones de octreótido de acción breve en una mujer embarazada acromegálica<sup>13</sup>; esto podría explicar, al menos en parte, la asociación entre el retraso de crecimiento/microsomia y el uso de AS mencionado anteriormente. El uso de pegvisomant durante el embarazo ha sido reportado como seguro y eficaz en 2 casos<sup>15,16</sup>. Los niveles fetales de la medicación eran mínimos, sugiriendo un bajo o incluso ausente paso transplacentario, mientras que las concentraciones de GH-V en la sangre materna y en la sangre del cordón estaban dentro del rango de normalidad<sup>15</sup>. En conclusión, aunque la terapia médica en mujeres embarazadas acromegálicas no se asocia con efectos secundarios mayores ni en la madre ni en el feto, se recomienda suspender los fármacos durante el embarazo. Si se utilizan, se recomienda un control estricto del desarrollo fetal.

## Conclusiones

En resumen, a pesar de que no haya una evidencia científica amplia sobre la gestión de mujeres acromegálicas durante el embarazo, se podrían formular las siguientes sugerencias: a) es importante controlar la hipersecreción de GH/IGF-I antes de plantear el embarazo; b) se debería suspender el tratamiento médico al menos 2 meses antes de un embarazo programado o al diagnosticar la gestación, ya que el embarazo no agrava la acromegalia en la mayoría de los casos, incluso podría conllevar una reducción de los niveles de IGF-I y una mejora de los síntomas asociados, sobre todo en la primera mitad de la gestación; c) en las mujeres con microadenoma se debería controlar cada trimestre la clínica sugestiva de un posible crecimiento tumoral (como cefalea y/o trastornos visuales); d) en las mujeres con macroadenoma es recomendable un control clínico estricto y un examen del campo visual cada 6 semanas, ya que es posible el crecimiento sintomático de los macroadenomas durante el embarazo, sobre todo si no fueron tratados previamente o si recibieron solamente terapia farmacológica; e) en las pacientes con evidencia de agrandamiento tumoral, además de la monitorización oftalmológica, se podría plantear la realización de una RM de control en el segundo trimestre. En estas pacientes se recomienda plantear una cesárea para minimizar el riesgo de apoplejía hipofisaria. En caso de un documentado deterioro de la visión, se recomienda una resección transesfenoidal urgente; f) todas las mujeres acromegálicas embarazadas deberían ser controladas por el riesgo de aparición de diabetes e hipertensión gestacional; g) la evidencia no respalda mantener o restaurar el tratamiento médico de la acromegalia durante el embarazo, en consideración al posible aumento de riesgo de alteraciones en el desarrollo fetal; y h) se puede permitir la lactancia en mujeres acromegálicas embarazadas, sobre todo en aquellas con restos tumorales mínimos o ausentes.

De todas formas, la experiencia es escasa, por lo que serían necesarios estudios prospectivos multicéntricos para aclarar de forma definitiva si existen o no mayores riesgos para la madre acromegálica y su feto durante y tras la gestación, en comparación con la gestante normal.

## Bibliografía

- Herman-Bonert V, Seliverstov M, Melmed S. Pregnancy in acromegaly: successful therapeutic outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:727-31.
- Olausson H, Lof M, Brismar K, Lewitt M, Forsum E, Sohlstrom A. Longitudinal study of the maternal insulin-like growth factor system before, during and after pregnancy in relation to fetal and infant weight. *Horm Res.* 2008;69:99-106.
- Caron P, Broussaud S, Bertherat J, Borson-Chazot F, Brue T, Cortet-Rudelli C. Acromegaly and pregnancy: a retrospective multicenter study of 59 pregnancies in 46 women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4680-7.
- Cheng S, Grasso L, Martinez-Orozco J, Al-Agha R, Pivonello R, Colao A, et al. Pregnancy in acromegaly: experience from two referral centers and systematic review of the literature. *Clin Endocrinol.* 2012;76:264-71.
- Leung KC, Johansson G, Leong GH, Ho KK. Estrogen regulation of growth hormone action. *Endocr Rev.* 2004;25:693-721.
- Gonzalez J, Elizondo G, Saldivar D, Nanez H, Todd L, Villareal J. Pituitary gland growth during normal pregnancy: an in vivo study using magnetic resonance imaging. *Am J Med.* 1988;85:217-20.
- O'Herlihy C. Pregnancy in an acromegalic after bromocriptine treatment. *Ir J Med Sci.* 1980;149:281-2.
- Montini M, Pagani G, Gianola D, Pagani MD, Piolini R, Camboni MG. Acromegaly and primary amenorrhea: ovulation and pregnancy induced by SMS 201-995 and bromocriptine (letter). *J Endocrinol Invest.* 1990;13:193.
- Verhaeghe J. Does the physiological acromegaly of pregnancy benefit the fetus? *Gynecol Obstet Invest.* 2008;66:217-26.
- Okada Y, Morimoto I, Ejima K, Yoshida K, Kashimura M, Fujihira T, et al. A case of active acromegalic woman with a marked increase in serum insulin-like growth factor-1 levels after delivery. *Endocr J.* 1997;44:117-20.
- Atmaca A, Dagdelen S, Erbas T. Follow-up of pregnancy in acromegalic women: different presentations and outcomes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2006;114:135-9.
- Yap AS, Clouston WM, Mortimer RH, Drake RF. Acromegaly first diagnosed in pregnancy: the role of bromocriptine therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163:477-8.
- Maffei P, Tamagno G, Nardelli GB, Videaus C, Menegazzo C, Milan G, et al. Effects of octreotide exposure during pregnancy in acromegaly. *Clin Endocrinol.* 2010;72:668-77.
- Fassnacht M, Capeller B, Arlt W. Octreotide LAR treatment throughout pregnancy in an acromegalic woman. *Clin Endocrinol.* 2001;55:411-5.
- Brian SR, Bidlingmaier M, Wajnrajch MP, Weinzimer SA, Inzucchi SE. Treatment of acromegaly with pegvisomant during pregnancy: maternal and fetal effects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3374-7.
- van der Klaauw, van der Horst-Schrivers A, Hoek A, Bidlingmaier M, Wolffer B., Successful pregnancy during use of octreotide and pegvisomant in an acromegalic patient. Florence, Italy: ICE/ECE 2012. May 5-9. *Endocrine Abstracts*, 29, P352.