

Sara López^a
L. Fernández^a
María Teresa Castillo^a
A. Payà^a
C. Basil^a
M. Miret^b
Ramón Carreras^a

^aDepartamento de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario del Mar. Barcelona. España.

^bDepartamento de Endocrinología. Hospital Universitario del Mar. Barcelona. España.

Correspondencia:

Dr. S. López.
Departamento de Ginecología y Obstetricia.
Hospital Universitario del Mar.
Paseo Marítimo, 25-29. 08003 Barcelona. España.

Fecha de recepción: 24/11/05.

Aceptado para su publicación: 21/4/05.

Síndrome de Cushing en el embarazo

Cushing's syndrome in pregnancy

RESUMEN

El síndrome de Cushing durante la gestación es una enfermedad poco frecuente dado el alto índice de esterilidad que produce.

A lo largo del embarazo existe una variación del metabolismo de los esteroides que conlleva un hipercortisolismo fisiológico y adaptativo por lo que en presencia de este síndrome un correcto diagnóstico y un posterior tratamiento son de gran importancia para disminuir la morbimortalidad maternofetal.

PALABRAS CLAVE

Síndrome de Cushing. Gestación. Hipercortisolismo.

ABSTRACT

Cushing's syndrome during pregnancy is uncommon, given the high rates of infertility it produces.

Throughout pregnancy, steroid metabolism varies, leading to physiological and adaptive hypercortisolism. Proper diagnosis and treatment of this syndrome is essential to reduce fetal and maternal morbidity and mortality.

KEY WORDS

Cushing's syndrome. Pregnancy. Hypercortisolism.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Cushing durante el embarazo es una afección poco descrita en la bibliografía médica dada la escasa frecuencia de aparición durante la gestación. Su correcto diagnóstico y posterior tratamiento son de gran importancia por la mayor morbimortalidad maternofetal que comporta.

En este artículo se muestran los distintos pasos hasta llegar al diagnóstico y el posterior tratamiento seguido en un caso de síndrome de Cushing diagnosticado durante el tercer trimestre de la gestación.

206 CASO CLÍNICO

Se trata de una gestante de 26 años, secundípara, con embarazo único. Como antecedentes familiares destacan diabetes mellitus tipo 2 en las abuelas paterna y materna y, entre los antecedentes personales, síndrome depresivo en tratamiento con paroxetina y obesidad con índice de masa corporal de 33 kg/m².

El embarazo fue controlado en el centro de atención primaria hasta la semana 18 de gestación, momento en el que se remite a la paciente a nuestro servicio con el diagnóstico de diabetes gestacional (prueba de tolerancia oral a la glucosa patológica).

Uno de los puntos a destacar es la diabetes gestacional difícilmente controlada con dieta e insulina, una presión arterial siempre en el límite superior y un decalaje constante de menos 2 semanas respecto de la fecha de la última regla en las ecografías obstétricas del segundo trimestre.

Durante una de las visitas semanales, se objetiva en la exploración física la presencia de estrías vino-sas importantes en las mamas, el abdomen (fig. 1) y en la cara interna de los muslos, edema facial (fig. 2), hirsutismo, fragilidad capilar y joroba de búfalo. De las pruebas complementarias practicadas destacan proteinuria de 24 h: 275 mg/día, ACTH: 16 pg/ml (normalidad: 9-52), abolición del ritmo circadiano del cortisol y cortisol libre en orina de: 4.775 µg/24 h (normalidad: 20-90).

Con el diagnóstico de síndrome de Cushing, se decide el ingreso de la paciente para instaurar tratamiento con metopirona y realizar un control más estricto de la gestación.

Las técnicas de imagen realizadas (tomografía computarizada craneal y ecografía suprarrenal) informaron de un microadenoma hipofisario.

Los valores analíticos regresaron a la normalidad a la semana del inicio del tratamiento, pero en una ecografía obstétrica de control se objetiva el persistente decalaje de menos 2 semanas y oligoamnios severo (Doppler arterial normal), por lo que se decide maduración pulmonar fetal con betametasona para poder finalizar la gestación.

Se realizan controles diarios de bienestar fetal. La gestación es finalizada a las 32 semanas y 6 días con una cesárea urgente al objetivarse en un control rutinario una bradicardia fetal sostenida de 60 latidos por minuto.

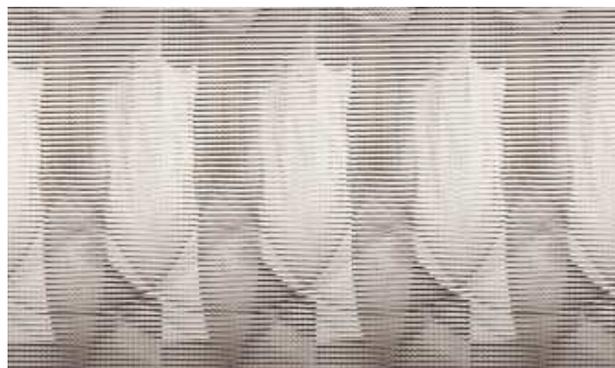


Figura 1. *Estrías rojo vinosas en el abdomen.*

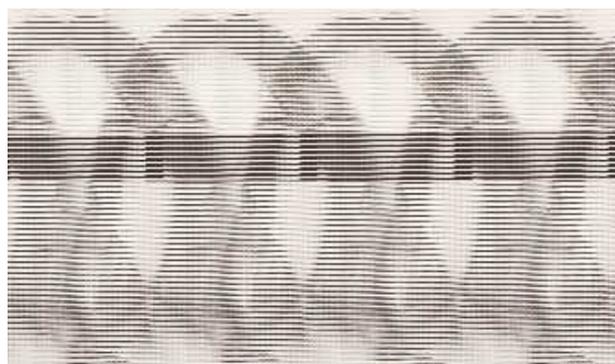


Figura 2. *Fascies de luna llena.*

Nace un feto de sexo femenino con test de Apgar 5/7/8, 1.385 g de peso y pH de cordón umbilical arterial de 7,29 y venoso de 7,32.

La recién nacida requiere reanimación en sala de partos con estimulación, oxigenoterapia, ventilación y, a los 10 min del nacimiento, intubación oro-traqueal por esfuerzo respiratorio ineficaz. En la exploración física se objetiva ausencia de pulsos y marcada palidez de extremidades inferiores con hipertensión arterial en las extremidades superiores. La auscultación cardíaca es normal y la respiratoria

presenta crepitantes bilaterales. Se instaura dosis de surfactante pulmonar por radiografía de tórax compatible con enfermedad de la membrana hialina.

Se traslada al neonato a la unidad de cuidados intensivos para estricto control clínico y monitorización cardiorrespiratoria. La recién nacida persiste con ventilación mecánica.

Se realiza una ecocardiografía en la que se observa un gran ducto arterioso con *shunt* izquierda-derecha y una ecografía abdominal en la que se objetivan imágenes compatibles con trombosis aortoiliaca.

Se decide realizar una intervención quirúrgica en la que se procede a tromboectomía aortoabdominal con sonda y ligadura del conducto arterioso.

Durante el proceso quirúrgico la recién nacida presenta parada cardíaca que requiere reanimación cardiopulmonar avanzada. Tras la cirugía presenta un nuevo episodio con posterior recuperación tras la reanimación cardiopulmonar avanzada.

Una ecografía cerebral realizada postintervención quirúrgica muestra imágenes sugestivas de infarto de arteria cerebral media derecha. Además, una tomografía computarizada de tórax presenta imágenes compatibles con malformación adenomatoidea quística de pulmón izquierdo.

Se instaura tratamiento con anticoagulante delimitando así las áreas sugestivas de necrosis cutánea y muscular de extremidades inferiores pero, dadas la hipotonía y nula movilización de éstas, se sospecha mielopatía isquémica por afectación trombótica del asta anterior medular.

Al séptimo día de vida, el neonato presenta empeoramiento respiratorio brusco con hipoxemia grave sin afección de la ventilación, se sospecha tromboembolia pulmonar (la ecocardiografía informa de hipertensión pulmonar severa con insuficiencia tricuspídea). Toda maniobra realizada es refractaria a la grave hipoxemia por lo que se produce el fallecimiento de la recién nacida.

En la necropsia se describe un cuadro trombótico generalizado.

DISCUSIÓN

El síndrome de Cushing es un proceso poco frecuente durante el embarazo dado el alto índice de esterilidad que produce, por lo que existen muy po-

cos casos publicados sobre esta enfermedad en el embarazo y el seguimiento que se hizo de ellos.

A lo largo del embarazo, existe una modificación del metabolismo de los esteroides que conlleva un hipercortisolismo fisiológico y adaptativo. La concentración total de cortisol aumenta debido a una mayor síntesis de su proteína transportadora por efecto de la estimulación estrogénica.

El ritmo circadiano del cortisol se mantiene. Los niveles de ACTH se elevan progresivamente a lo largo de la gestación, a pesar del aumento de la cortisolemia, debido a la secreción ectópica (de origen placentario), no controlada por el cortisol¹.

El síndrome de Cushing se debe a un hipercortisolismo crónico. Además de las causas iatrogénicas, y a diferencia de la población general, la etiología más frecuente en la mujer embarazada es el adenoma corticosuprarrenal benigno (50% casos). Con menor frecuencia, la hiperplasia bilateral de las glándulas suprarrenales de origen hipotálamo-hipofisario o enfermedad de Cushing (30-35%) y el adenoma corticosuprarrenal maligno (< 10%)².

A lo largo del embarazo, los signos clínicos son poco evocadores ya que muchos de ellos se presentan en una gestación sin síndrome de Cushing³.

En nuestro caso, la paciente presentaba diabetes gestacional, presión arterial límite y edemas y estrías generalizadas, además de aquellos signos y síntomas que reconducen el caso hacia el diagnóstico sospechado: color rojo vinoso de las estrías, hirsutismo, fragilidad capilar, joroba de búfalo, dolores óseos generalizados y miopatía proximal.

Tras el diagnóstico de sospecha del síndrome de Cushing, basándonos en la clínica, para la confirmación del diagnóstico y la correcta clasificación son necesarios los estudios bioquímicos⁴.

Si bien ya se ha comentado que el ritmo circadiano se mantiene inalterado en una gestación sin enfermedad, en el síndrome de Cushing existe una alteración de éste, de forma que el valor de cortisol a las 8 h es bajo y a las 23 h está muy elevado. También existe un aumento exagerado del cortisol libre en orina.

La prueba de supresión con dexametasona no está claro que sea diagnóstica, ya que mientras que unos autores la defienden otros consideran que el hipercortisolismo fisiológico del embarazo también produce la misma respuesta que en un síndrome de Cushing.

208 Finalmente, para saber el origen primario, secundario o terciario del síndrome de Cushing nos fijaremos en los niveles de ACTH. Durante el embarazo en condiciones normales existe un ligero aumento del ACTH, de producción placentaria, por lo que si la cantidad de ACTH es baja el origen patológico se encuentra en la glándula suprarrenal (lo más frecuente), mientras que si los valores son normales o están elevados apuntaremos a un origen hipofisario (lo menos frecuente y lo que ocurre en nuestro caso).

La morbilidad maternofetal es alta y depende de la actividad del hipercorticismismo, de su temprano diagnóstico y del tratamiento.

Las complicaciones observadas en los diferentes casos publicados son⁵:

– Complicaciones maternas: 67% hipertensión arterial, 30% diabetes gestacional, 10% preeclampsia y 10% insuficiencia cardíaca congestiva secundaria a hipertensión arterial severa, 4% mortalidad.

– Complicaciones fetales: 33-60% prematuridad, 26% retraso de crecimiento intrauterino, 26% aborto espontáneo, 17% defunción fetal, < 1% insuficiencia suprarrenal fetal, 15% mortalidad perinatal.

La conducta terapéutica depende del estadio del embarazo y de la etiología en el momento en el que se diagnostica la enfermedad:

– Primer trimestre: interrupción legal del embarazo.

– Segundo trimestre: tratamiento quirúrgico o tratamiento médico (en ausencia de lesión tumoral detectable o como complemento de la cirugía).

– Tercer trimestre: es preferible proponer un parto prematuro si es posible vía vaginal, dada la conocida dificultad en la cicatrización poscesárea en pacientes con síndrome de Cushing.

En las formas moderadas puede realizarse tratamiento médico hasta el parto espontáneo.

En las formas severas se impone la cesárea con tratamiento quirúrgico de la enfermedad *a posteriori*.

Es importante realizar maduración pulmonar fetal previa con betametasona dado que, aunque existen altas concentraciones de cortisol en sangre materna, éste se inactiva por la 11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa al atravesar la barrera placentaria.

El tratamiento quirúrgico consiste en una supra-renalectomía uni o bilateral si la causa es primaria, o en la resección transesfenoidal si existe un adenoma hipofisario. En cuanto al tratamiento médico, la metirapona es el fármaco de elección, a una dosis máxima de 2 g/día, ya que no es teratogena e inhibe la 11- β -hidroxilasa, reduciendo así los valores de cortisol, tal y como se ha podido observar en el caso de nuestra paciente⁶.

El ketoconazol también es un inhibidor de la 11- β -hidroxilasa pero no se usa durante la gestación dado su efecto fetotóxico.

Así, el tratamiento médico durante el embarazo es, generalmente, seguro y produce con poca frecuencia la supresión de la función suprarrenal en el neonato.

CONCLUSIÓN

Se necesita un alto índice de sospecha para diagnosticar un síndrome de Cushing durante el embarazo, ya que la clínica típica de esta enfermedad también aparece en la gestación en condiciones normales.

Un diagnóstico y tratamiento rápidos disminuyen las complicaciones y secuelas maternofetales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Delano Bronstein M, Luiz Roberto Salgado, De Castro Musolino NR. Medical management of pituitary adenomas; the special case of management of the pregnant woman. *Pituitary*. 2002;5:99-107.
2. Dreyfus M, Lehmann M, Schlienger JL. Patología endocrina y embarazo Enciclopedia médicoquirúrgica Madrid: Elsevier. 2003; tomo 4:5048-C-10.
3. Sam S, Molitch ME. Timing and special concerns regarding endocrine surgery during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2003;32:337-54.
4. Sheeler LR. Cushing's syndrome and pregnancy endocrinology and metabolism clinics of North America. *FACP*. 1994;23:.
5. Shaw JAM, Donald WM, Pearson, Zigund H, Krukowski, Peter M, et al. Cushing's Syndrome during pregnancy. Curative Adrenalectomy at 31 week gestation. *Eur J Obstetrics Gynecol Reprod Biol*. 2002;105:189-91.
6. Hana V, Dokonpilovaf M, Marek J, Plaoka R. ACTH- independent Cushing's syndrome in multiple pregnancies and its treatment with metyrapona. *Clin Endocrinol*. 2001;54:277-81.