

Gestación y psicosis esteroidea en el curso del síndrome de Cushing

Pregnancy and steroid psychosis in the course of Cushing's syndrome

Marelys Yanes Quesada,^I Jeddú Cruz Hernández,^{II} Silvia Turcios Tristá,^I Olga Martínez Colete^{III}

^IEspecialista de I Grado en Medicina General Integral y en Endocrinología. Profesora Auxiliar. Investigadora Agregada. Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

^{II}Especialista de I Grado en Medicina General Integral y en Endocrinología. Asistente. Hospital "América Arias". La Habana, Cuba.

^{III}Especialista de II Grado en Endocrinología. Hospital "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

RESUMEN

La gestación en el curso del síndrome de Cushing es infrecuente, así como el caso inverso; o sea, que se realice el diagnóstico de síndrome de Cushing durante la gestación. Sin embargo, es posible. Se presenta el caso clínico de una paciente femenina, de 28 años, con un adenoma cortical de suprarrenal derecha productor de cortisol, que en el curso de su enfermedad, resultó embarazada. Se decidió interrupción del embarazo debido al riesgo materno fetal. Durante la evolución del síndrome de Cushing presentó una psicosis esteroidea que requirió tratamiento medicamentoso. Después de realizada la adrenalectomía, se produjo remisión del cuadro clínico y bioquímico. Por tal razón, alertamos a la comunidad médica a insistir en el control preconcepcional de estas pacientes.

Palabra clave: síndrome de Cushing.

ABSTRACT

Pregnancy in the course of Cushing syndrome is not frequent, as well as the contrary case, in other words, that diagnosis of Cushing's syndrome be made during pregnancy. However, it is possible. This is a clinical case of a female patient aged 28 with a cortical adenoma of the right suprarenal gland producing cortisol, which in the course of her disease became pregnant. We decide the termination of pregnancy due to mother-fetus risk. Over the course of Cushing's syndrome there was steroid psychosis requiring drug therapy. After the adrenalectomy there was a remission of clinical and biochemical picture. Thus, it is necessary to alert the medical community to insist in preconception control of these patients.

Key words: Cushing's syndrome.

INTRODUCCIÓN

La gestación en el curso del síndrome de Cushing (SC) es infrecuente, así como el caso inverso; o sea, que se realice el diagnóstico de SC durante la gestación. En total, hay menos de 150 casos reportados en la literatura internacional.^{1,2}

La hiperfunción corticosuprarrenal interfiere con la liberación fisiológica de las gonadotropinas, que conduce a una disfunción del eje hipotálamo hipófisis ovario, lo cual es considerado el mecanismo fisiopatológico básico en la presentación de trastornos menstruales del tipo de la amenorrea u oligomenorrea y anaovulación, y, posteriormente, la ovulación, por lo cual es muy frecuente la presencia de infertilidad de causa endocrina, y es poco probable que se logre la concepción.³

La gestación afecta dramáticamente el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal de la madre. Esto se debe a un incremento de la producción hepática de la proteína transportadora de corticoesteroides (CBG), que incrementa los niveles sanguíneos, urinarios y en saliva de cortisol total. Así también, se ha comprobado un incremento de la producción de hormona liberadora de corticotropina (CRH) y de hormona estimulante de la corteza suprarrenal (ACTH) por parte de la placenta.¹ Todo esto resulta en un incremento de la morbilidad y mortalidad materno fetal, pues eleva la frecuencia de alteraciones relacionadas con el embarazo, como, la hipertensión arterial (HTA), la preeclampsia, la diabetes gestacional, y las alteraciones del líquido amniótico, entre otras.

En nuestro país solo existe un reporte de una gestante a la cual se le diagnosticó un síndrome de Cushing,³ y no se encontró ningún artículo publicado en el que una paciente, con diagnóstico de SC, se embarazara, por lo que consideramos importante darlo a conocer.

Los síntomas y signos que acompañan al hipercortisolismo endógeno durante el embarazo, como el incremento de la circunferencia de la cintura, el aumento de peso y del apetito, se solapan, y son comunes a los síntomas propios de la gestación; sin embargo, pueden aparecer otros, como presencia de estrías específicamente violáceas en la piel, debilidad muscular, así como trastornos del metabolismo de los carbohidratos y HTA, que pudieran sugerir, clínicamente, el diagnóstico.^{2,3}

Es necesario tomar conciencia de que las pacientes que tienen un SC constituyen un grupo de riesgo preconcepcional. La comunidad médica que atiende a este tipo de pacientes en edad reproductiva, no debe confiar en su "teórica" infertilidad, y debe insistir en el uso de métodos anticonceptivos, pues, aunque infrecuente, la posibilidad del embarazo existe.

Presentación del caso clínico

Paciente de 28 años de edad que ingresa en el servicio del Instituto Nacional de Endocrinología por presentar aumento de peso y cifras elevadas de tensión arterial. Refiere que hace 1 año comenzó con menstruaciones irregulares, de tipo oligomenorrea, y hace 9 meses no tiene menstruación. Alrededor de de 3 meses antes de su ingreso se le diagnostica en el área una diabetes mellitus tipo 2. Al examen físico muestra los datos positivos siguientes:

- Antecedentes obstétricos: sin gestaciones, partos ni abortos (G₀ P₀ A₀).
- Fórmula menstrual: no existe, menstruaciones irregulares, oligomenorrea.
- Peso: 78 kg, talla: 163 cm, IMC: 30 kg/m²
- *Fascie*: luna llena.
- Piel: estrías de 1 cm de diámetro, de color violáceo, localizadas en el abdomen y las mamas.
- Tejido celular subcutáneo (TCS): aumento de la grasa en región supraclavicular, abdomen y tórax.
- Abdomen: péndulo, en la piel se observan las estrías descritas. No viceromegalia.

Exámenes complementarios realizados:

- Hb: 119 g/L
- Htto: 038 L/L
- Eritrosedimentación: 40 mm
- Ácido úrico: 210 µmol/L
- Creatinina 81 µmol/L
- Perfil glucémico:
 - Antes del desayuno: 7,8 mm/L
 - Posprandrial desayuno: 9,5 mm/L
 - Posprandrial almuerzo: 11,3 mm/L
 - Posprandrial comida: 10,9 mm/L
 - 4.00 AM: 6,7 mm/L

- Colesterol: 6,6 mm/L
- Triglicéridos: 1,7 mm/L
- Ritmo de cortisol

6.00 AM: 450 nm/L
11:00 PM: 510 nm/L

- Cortisol posinhibición con 2 mg de dexametasona: 503 nm/L
- Cortisol posinhibición con 8 mg de dexametasona: 464 nm/L
- Ultrasonido abdominal: suprarrenales no se visualizan, riñones de características normales que miden 143 x 52 x 72 mm de forma y posición normal. Endometrio 9,0 mm/L
- Ultrasonido transvaginal: útero y ovarios visibles, no saco gestacional
- Rx de silla turca: silla de características y diámetros normales
- Rx de tórax: sin alteraciones

· TAC de suprarrenal: suprarrenal derecha de contornos irregulares, ligeramente aumentada de tamaño, sin otras alteraciones

La paciente es dada de alta con fecha de reingreso para esperar resultados de complementarios bioquímicos, y se decide comenzar la preparación prequirúrgica con ketoconazol. No asiste a la consulta señalada, a pesar de ser localizada y llamada en varias ocasiones, hasta que acude nuevamente varios meses después con el diagnóstico de gestación de 24,5 semanas. A esto se le sumaron síntomas de agresividad, negación de la enfermedad y alucinaciones. Dicha gestación se diagnosticó de manera accidental, pues la paciente, por cuenta propia, se realizó un ultrasonido abdominal para su enfermedad en cuestión sin síntomas gravídicos.

La historia obstétrica previa es de no gestaciones, no abortos, no partos (G₀ P₀ A₀). Es ingresada en el Hospital Ginecoobstétrico de Guanabacoa, y se decide interrupción del embarazo. En este momento la paciente no es reevaluada bioquímicamente porque se le da prioridad a la conducta obstétrica; no obstante, se mantiene clínicamente con los signos y síntomas antes mencionados. El resultado del producto de la concepción es un feto masculino, de 25,6 semanas, bien formado. Después de la interrupción del embarazo, la paciente empeora la conducta agresiva, mantiene alucinaciones, negativismo ante la atención a su enfermedad, por lo que abandona nuevamente su seguimiento por endocrinología. Se ingresa en el servicio de psiquiatría con el diagnóstico de una psicosis esteroidea. Finalmente es ingresada en el Hospital "Hermanos Ameijeiras" y se interviene quirúrgicamente. El resultado de la anatomía patológica es un adenoma cortical de suprarrenal derecha.

DISCUSIÓN

A pesar de que es infrecuente la posibilidad de que una paciente con SC logre embarazarse, esta situación es posible, sobre todo, si la causa del hipercortisolismo es un adenoma suprarrenal productor de cortisol, tal como es el caso de esta paciente. La mayoría de los trabajos revisados al respecto coinciden en que los adenomas de la corteza suprarrenal constituyen la entidad que con mayor frecuencia se encuentra cuando ocurre esta asociación.³⁻⁵ La explicación a este hecho se debe a que el mecanismo de la ovulación en estas pacientes se conserva, gracias a que los tumores corticosuprarrenales benignos son productores exclusivos de cortisol, mientras que en las glándulas suprarrenales hiperplásicas, dependientes de ACTH por un adenoma hipofisario o en los carcinomas suprarrenales, existe un aumento concomitante de los andrógenos, que impiden la ovulación.³

Es difícil el diagnóstico de un embarazo en el curso de un SC, pues este último *per se* es causa de amenorrea, aumento de peso y redistribución de la grasa, con aumento de la circunferencia de la cintura, por tanto, se puede considerar que los síntomas del embarazo y la obesidad se solapan.⁶ En la paciente que nos ocupa, el diagnóstico de la gestación se obtuvo de manera accidental.

Está demostrado que existe un incremento de algunas afecciones del embarazo en la gestante que padece SC, como, la intolerancia a los carbohidratos, HTA, obesidad y otros, que lo convierte en un embarazo de alto riesgo.⁴ Así ocurrió en esta paciente, que padeció diabetes mellitus y HTA. Un reporte de un caso señala en una gestante con SC, la presencia de un oligoamnios severo que condujo a una muerte fetal,⁷ y otros autores señalan que son infrecuentes las alteraciones materno fetales, y que se puede tratar la causa del hipercortisolismo con resultados satisfactorios.⁵

El tratamiento a seguir con la paciente embarazada que padece un SC es controversial.⁶ *Lindsay JR* y otros,¹ así como *Vilar L* y otros,² están de acuerdo que hasta el segundo trimestre del embarazo, el tratamiento quirúrgico con adrenalectomía es el de elección, y como segunda línea se puede usar el tratamiento medicamentoso. Sin embargo, *Hana* y otros,⁸ plantean el uso de la metyrapona como tratamiento de elección. En otra investigación revisada se plantea que la combinación de el tratamiento medicamentoso con metyrapona, una vez realizado el diagnóstico del SC, combinado con el tratamiento quirúrgico durante el segundo trimestre del embarazo, previenen las complicaciones secundarias del hipercortisolismo, tanto para la madre como para el feto.⁵ Se han utilizado otros medicamentos, como el ketoconazol y la ciproheptadina, transitoriamente, sin efectos adversos demostrables.³

En el caso que nos ocupa se decidió la interrupción del embarazo, sobre todo, por el riesgo materno, y teniendo en cuenta los elementos siguientes:

- El embarazo se diagnosticó a las 24,5 semanas de manera accidental, lo cual constituye una captación intermedia.
- Se trataba de un embarazo no deseado, rechazado por la paciente, quien presentaba un nivel socioeconómico muy bajo.
- Se habían realizado varios exámenes imagenológicos durante el primero y segundo trimestre del embarazo, que incluían TAC contrastada de suprarrenal e hipófisis, y radiografía de cráneo y tórax.
- Había ingerido medicamentos como la hidroclorotiazida, metformín, glibenclamida, dexametasona y ketoconazol, así como múltiples ansiolíticos.
- Presentaba una diabetes secundaria con mal control metabólico, HTA, así como el diagnóstico bioquímico de SC diagnosticado clínica y bioquímicamente.
- Presentaba una psicosis esteroidea secundaria a un síndrome de Cushing.

Además de los efectos adversos antes mencionados, propios de la madre, está descrito que el SC puede ejercer efectos deletéreos sobre el feto, como, muerte fetal, prematuridad, recién nacido macrofeto y aumento de la posibilidad de malformaciones congénitas.^{9,10} Aun cuando los síntomas del SC se pueden exacerbar durante la gestación, también puede ocurrir una remisión espontánea de los síntomas después del parto;^{11,12} sin embargo, una investigación realizada en nuestro instituto encontró, que 3 semanas después de la cesárea de la madre, los valores del cortisol se habían elevado considerablemente y se mantenía la autonomía suprarrenal.³

Esta paciente, después de interrumpido el embarazo, empeoró el descontrol de la diabetes y de la HTA asociadas al SC, así como se incrementaron los síntomas neuropsiquiátricos de psicosis esteroidea, que obligaron al tratamiento medicamentoso con psicofármacos. Se piensa que en esta paciente, que ya tenía de base una psicosis, al agregársele la etapa puerperal, patológica en este caso, fue responsable del negativismo en cuanto al seguimiento de su enfermedad, y por tanto, del empeoramiento del cuadro clínico.

La psicosis por esteroides habitualmente se acompaña de síntomas paranoides, tal como sucedió con nuestra paciente, y puede aparecer tanto en el hipercortisolismo endógeno como exógeno.¹³ Esta situación se presenta porque las hormonas esteroideas modulan mecanismos intracerebrales a través de su unión a receptores específicos.¹⁴

Está reportado que los efectos adversos de los corticoesteroides son variados. En un meta-análisis¹⁵ se demostró que tras la administración exógena de hormonas esteroideas, se desencadenaron efectos psiquiátricos severos en un 6 % de los pacientes, y moderados en un 28 %, los cuales van desde la somnolencia hasta un

franco delirio. Los síntomas más frecuentes encontrados en estos casos son la euforia y la hipomanía. En los pacientes con largo tiempo de evolución consumiendo hormonas esteroideas, predominan los síntomas depresivos y paranoides.^{14,15} De hecho, pensamos que los pacientes con hipercortisolismo endógeno se comportan como consumidores de esteroides de tiempo prolongado. No obstante, es más frecuente que aparezca la psicosis esteroidea por administración exógena de esteroides, y no por un trastorno endógeno. Debido a la baja frecuencia con que se presenta esta complicación en pacientes con síndrome de Cushing, se decide hacer hincapié en ello.

Posteriormente, como tratamiento definitivo de la paciente, se procedió a la adrenalectomía unilateral, con informe anatomopatológico de adenoma cortical de suprarrenal derecha. A los 3 meses es evaluada clínica y bioquímicamente, y se observó una remisión clínica y bioquímica de la enfermedad, así como de sus complicaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goñi Iriarte MJ. Cushing's syndrome: special issues. *Endocrinol Nutr.* 2009;56(5):251-61.
2. Lindsay JR, Jonklaas J, Oldfield EH, Nieman LK. Cushing' syndrome during pregnancy: personal experience and review of de literature. *Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(5):3 077-83.
3. Torres O, Felpeto M, Rodríguez A, Hernández A. Síndrome de Cushing y gestación. Presentación de una paciente. *Rev Cubana Endocrinol.* 1996;7(2):15-20.
4. Kita M, Sakalidou M, Saratzis A, Ioannis S, Avramidis A. Cushing' syndrome in pregnancy. Report of case and review of de literature. *Hormones (Athens).* 2007;6(3):242-6.
5. Blanco C, Maqueda E, Rubio JA, Rodríguez A. Cushing' syndrom during pregnancy secondary to adrenal adenoma: Metyrapone treatment and laparoscopy adrenalectomy. *J Endocrinol Invest.* 2006;29(2):164-7.
6. Manzanares JM, Martínez de Osaba MJ, Halperin I, Castelo-Branco C, Millán O, Vilardell E. Diagnosis de Cushing' disease in Pregnancy. (Barc). 1996;107(12):477-8.
7. De Groot PC, Van Kamp IL, Zweers EJ, De Kroon CD, Van Wijngaarden WJ. Oligohidramnio in a pregnant woman with cushing syndrome caused by Adrenocortical adenoma. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2007;20(5):431-4.
8. Hána V, Dokoupilová M, Marek J, Plavka R. Recurrent ACTH-independent Cushing's syndrome in multiple pregnancies and its treatment with Metyrapone. *Clin Endocrinol.* 2001;54(2):277-81.
9. Sheeler LR. Cushing's syndrome and pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1994;23(3):619-27.
10. Aron DC, Schnall AM, Sheeler LR. Spontaneous resolution of Cushing's syndrome after pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162(2):472-4.

11. Terhune KP, Jagasia S, Blevins LS Jr, Phay JE. Diagnostic and therapeutic dilemmas of hypercortisolemia during pregnancy. A case report. *Am Surg.* 2009;75(3):232-4.
12. Rask E, Schvarcz E, Hellman P, Hennings J, Karlsson FA, Rao CV. Adrenocorticotropin independent Cushing syndrome in pregnancy related to overexpression to adrenal luteinizing hormone human chorionic gonadotropin receptor. *J Endocrinol Invest.* 2009;32(4):313-6.
13. Seurs L, Mierzejewska A, Claes SJ. Corticosteroid-induced paranoid psychosis: case report and review of the literature. *Tijdschr Psychiatr.* 2011;53(1):37-47.
14. Wieck A. Oestradiol and Psychosis: Clinical Findings and Biological Mechanisms. *Curr Top Behav Neurosci.* 2011 May 10. (Epub ahead of print).
15. Warrington TP, Bostwick JM. Psychiatric adverse effects of corticosteroids. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(10):1 361-7.

Recibido: 30 de marzo de 2011.

Aprobado: 23 de junio de 2011.

Marelys Yanes Quesada. Instituto Nacional de Endocrinología. Calzada de Zapata y D, El Vedado, municipio Plaza. La Habana, Cuba. Correo electrónico: mangely@infomed.sld.cu