

Doença de cushing na gestação

Cushing's disease during pregnancy

Rhaiza Zerbato Tetilla¹, Erika Ribeiro¹

Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

No presente trabalho apresenta-se um caso de gestação em mulher com Doença de Cushing, na qual foi realizada tentativa terapêutica medicamentosa com cabergolina. Devido à intolerância ao uso da medicação por parte da paciente, a mesma permaneceu apenas em acompanhamento clínico com tratamento conservador. Em seguida, realizamos uma revisão de literatura sobre o tema.

Descritores: Gravidez; doença de cushing; terapêutica.

ABSTRACT

In this study we present a case of pregnancy in a woman with cushing's disease, in which a drug therapy attempt was made with Cabergoline, however, due to the patient's intolerance to medication use, she remained only in clinical follow-up with conservative treatment. Next, we performed a literature review on the topic.

Keywords: Pregnancy; cushing's disease; therapeutics.

INTRODUÇÃO

A gravidez é considerada um evento atípico em mulheres com síndrome de Cushing (SC). Nessas pacientes a infertilidade é comum, devido principalmente ao quadro de hipercortisolismo.

A maioria dos relatos de pacientes portadoras de Síndrome de Cushing que engravidaram apresentavam adenoma adrenal produtor de cortisol, sendo relatado em aproximadamente 50% das gestações relatadas na literatura. A Doença de Cushing é menos freqüente, acometendo até 30% dos casos, enquanto que publicações com SC em pacientes com produção ectópica de ACTH é mais rara¹. Porém, devido às alterações fisiológicas normais da gravidez, o processo de triagem para o diagnóstico e seguimento da síndrome é extremamente desafiador¹⁻³.

Por ser um episódio raro, com poucos casos divulgados na literatura, ainda não há um consenso sobre o diagnóstico, terapêutica e seguimento dessas pacientes na gestação. O hipercortisolismo leve durante esse período dificulta o diagnóstico e seguimento, visto que as características clínicas e bioquímicas podem ser erroneamente interpretadas como consequência da gestação.

Há a necessidade de diagnóstico e tratamento precoce, pois os altos níveis de cortisol nesse período foram associados a taxas maiores de morbidade materna e fetal, representando, pois, uma gestação de alto risco²⁻³.

Neste estudo, relata-se a evolução da gestação em uma mulher com doença de Cushing, acompanhada no ambulatório de endocrinologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil. Em seguida, revisou-se a literatura e discutiu-se o diagnóstico e conduta da Síndrome de Cushing durante a gravidez.

Correspondência:

Rhaiza Zerbato Tetilla
E-mail: rhaizatetilla@hotmail.com
Data de submissão: 01/02/2021
Data de aceite: 18/10/2021

Trabalho realizado:

Serviço de Endocrinologia do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 4º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

RELATO DE CASO

L.M.S, sexo feminino, aos 28 anos, referia amenorréia e galactorréia. Na época foi diagnosticada, em um serviço externo, como sendo portadora de um prolactinoma. Iniciou tratamento com cabergolina 0,5 mg/semana, com melhora dos sintomas. Após 2 anos de tratamento medicamentoso, engravidou e suspendeu a medicação. Durante a gestação não teve intercorrências médicas, com recém nascida à termo e sem complicações.

Após o parto, permaneceu por mais de 1 ano em amenorreia seguido de ciclo menstrual irregular, associado a outros sintomas como tontura, cefaléia, ganho de peso, fragilidade capilar, fraqueza muscular proximal e persistência da galactorreia. Procurou atendimento médico no setor de Endocrinologia em 2017.

No exame físico, apresentava índice de massa corporal: 23 (calculado como peso (kg)/[altura (m)]²); PA deitada e em posição ortostática de 144x100mmHg/ 142x100mmHg, respectivamente; FC: 88 bpm; ausculta cardíaca e pulmonar normais. Abdome sem estrias violáceas. Força muscular global, grau 5. Presença de galactorréia à expressão da mama direita, equimoses em membros superiores, bilateralmente e preenchimento supraclavicular leve. Ausência de giba, de pletora facial e sem acantose nigricans.

Na ocasião, os resultados de exames laboratoriais eram: cortisol pós 1 mg dexametasona: 6,4 mcg/dL (VR < 1,8 mcg/dL); cortisol salivar: 25,9 ng/ml (VR <1 ng/ml); cortisol urina 24h: 258,9 ng/24h com volume urinário de 1500 ml (VR: 20,9-292 ng/24h); ACTH: 49,7 pg/mL (VR: < 46); LH: 1 mUI/mL ; FSH: 5 mUI/mL ; prolactina: 16 ng/mL (VR 0-25 ng/mL); GH 0,1 ng/mL IGF1: 24,2 ng/mL (dentro da normalidade).

Devido ao diagnóstico de síndrome de cushing ACTH dependente, foi solicitado

ressonância magnética da região hipotalâmica-hipofisária, e foi identificada lesão expansiva selar de 1x1 cm sugestiva de macroadenoma hipofisário, com haste hipofisária deslocada para a esquerda e quiasma óptico com morfologia e sinal normais, que confirmou a Doença de Cushing, aos 35 anos de idade.

Durante o período de 2017-2018 a paciente foi avaliada conjuntamente pela equipe da Endocrinologia e Neurocirurgia da instituição, sem tratamento medicamentoso inicial com plano de abordagem cirúrgica, no entanto, em março de 2018 foi diagnosticada com gestação de 9 semanas.

A paciente foi orientada sobre os riscos da Doença de Cushing na gravidez, bem como as opções de tratamento medicamentoso e cirúrgico. Devido o quadro de hipercortisolismo leve com pouca clínica, considerou-se realizar tratamento medicamentoso com cabergolina. A paciente foi informada de que não havia muitos dados disponíveis sobre o uso de cabergolina durante a gravidez em portadoras de doença de Cushing, mas que doses semelhantes foram utilizadas para prolactinomas sem efeitos adversos. Optado assim por iniciar a medicação em 0,5 mg/semana com aumento gradual da dose até 2 mg/semana.

O cortisol salivar pré uso da medicação era de 0,250 ug/dl (VR: <0,208 ug/dl).

O seguimento no serviço de Endocrinologia foi realizado a cada 4 semanas, com monitoramento laboratorial do hipercortisolismo através do cortisol salivar. A paciente foi orientada a relatar qualquer piora clínica ou surgimento de sintomas como fadiga, ganho de peso, equimoses, estrias violáceas, alteração pressórica ou visual.

Com 15 semanas de gestação, devido aos sintomas de náuseas/ vômitos, a paciente interrompeu uso da cabergolina 0,5 mg/semana. Com 19 semanas, o cortisol salivar foi de 0, 240 ug/dl (VR: <0, 274 ug/dl) e o

teste oral de tolerância à glicose foi negativo para diabetes gestacional. Optado por manter a paciente sem medicação para o hipercortisolismo, sendo iniciada metildopa para melhor controle pressórico.

Com 24 semanas de gestação apresentava um cortisol salivar de 164 ug/dl (VR: <100 ug/dl), com bom controle pressórico e sem novos sintomas clínicos.

Na 28ª semana de gestação, foi decidido por reiniciar tratamento com baixas doses de cabergolina (0,25 mg/semana), visto que paciente estava melhor dos sintomas de náuseas e vômitos.

Após a quarta dose de substância, com 32 semanas, o cortisol salivar era de 253 ug/dl (VR <100 ug/dl). Aumentado a dose de cabergolina para 0,5 mg/semana.

A paciente suspendeu por conta a medicação na 35ª semana de gravidez e com 38 semanas foi realizada cesárea. Recém nascido do sexo feminino, peso ao nascimento de 3435 kg, Apgar 9/9.

Após 3 meses do parto, paciente apresentava cortisol salivar de 0,250 ug/dl (VR: <0,274 ug/dl) e a RM mostrava lesão hipofisária semelhante à anterior, de 1,2 cm, com a haste deslocada para esquerda e leve compressão do quiasma óptico.

Houve melhora dos níveis pressóricos sem necessidade de anti-hipertensivos no puerpério. Não houve aparecimento de novos sintomas associados ao hipercortisolismo. Aleitamento materno exclusivo até os 6 meses de idade do RN. Após os 6 meses pós parto, a paciente foi reencaminhada para Neurocirurgia, aguardando tratamento cirúrgico da Doença de Cushing.

DISCUSSÃO E REVISÃO DA LITERATURA

A gestação concomitante à Síndrome de Cushing (SC) é muito rara, com menos de 200 casos na literatura mundial. Aproximadamente 75% das mulheres com SC tem amenorréia

ou oligomenorreia, associada a uma redução da fertilidade. O estado de hipercortisolismo é considerado o principal responsável pela redução da fertilidade na doença^{1,3}.

Em relação à etiologia, nos casos descritos na literatura, a maioria dos pacientes apresentava SC por adenoma adrenal. Na doença de Cushing (DC) é menos freqüente, e até agora não mais do que 50 gestações foram relatadas. Isso pode estar relacionado à co-secreção de prolactina na Doença de Cushing, que dificulta mais a gestação^{1,3-5}.

O diagnóstico da SC pode ser difícil na gravidez, especialmente se o hipercortisolismo for leve. As alterações fisiológicas normais desse período complicam o processo de triagem, já que a maioria das características bioquímicas utilizadas para o diagnóstico são alteradas durante a gestação²⁻⁴.

No primeiro trimestre já há uma elevação do cortisol plasmático total devido à alta concentração da sua proteína transportadora. A globulina ligadora de corticosteróides (CBG) aumenta por ação dos estrogênios plasmáticos que estão aumentados e também do cortisol CRH, que é produzido pela placenta. Essa elevação da (CBG) pode levar a um aumento de 2 a 3 vezes dos níveis plasmáticos de cortisol durante o terceiro trimestre^{4,6}.

A placenta também desempenha papel importante nas alterações dos níveis de cortisol: CRH placentário e ACTH aumentam progressivamente a partir da 7ª semana até o final da gravidez^{1,4}.

Geralmente, o ritmo circadiano do cortisol é mantido, mas pode ser perdido durante o terceiro trimestre².

Níveis altos de cortisol total tornam o teste de supressão com dexametasona muito difícil de interpretar, com mais chances de resultado falso positivo^{2,4}.

O cortisol livre na urina (UFC) também altera durante o segundo trimestre (aumento de 1,4 a 1,6 vezes no 2º e 3º trimestres,

respectivamente). Sendo assim, esse exame não é confiável após o primeiro trimestre, a menos que os níveis sejam claramente elevados (até 2 a 3 vezes o limite superior da normalidade), conforme sugerido pelas diretrizes da Endocrine Society^{1-2,4}.

O valor do cortisol salivar ainda não está bem estabelecido¹⁻². Porém, em estudo realizado por Ambroziak et. al,⁷ não foi demonstrada qualquer mudança óbvia no cortisol salivar durante a gravidez. Esses autores sugerem que os valores de referência para o cortisol salivar estabelecido para uma população adulta saudável poderiam ser utilizados para gestantes e mulheres em uso de contraceptivos orais na avaliação inicial da SC^{4,7}. Vale ressaltar que algumas gestantes desse grupo apresentaram valores mais elevados do que o esperado, apesar de não terem síndrome de Cushing. Lopes et. al⁸ também abordaram essa questão definindo valores-limite normais de cortisol salivar em cada trimestre da gravidez: <6,9nmol/L no primeiro, <7,2nmol/L no segundo e <9,1nmol/L no terceiro trimestre. Apesar da sobreposição entre pacientes com doença de Cushing e gestantes com eucortisolismo em cada trimestre, a especificidade variou de 80 a 92%^{4,8}. Mais recentemente, em 2018, uma revisão sobre o tema concluiu que o teste do cortisol salivar fosse considerado o critério mais importante para rastreio de hipercortisolismo durante a gestação, pelo menos durante os dois primeiros trimestres⁴. Apesar do baixo número de mulheres avaliadas, pode-se inferir que o nível de cortisol salivar seja o teste mais apropriado e robusto para o seguimento do hipercortisolismo durante a gestação e opto-se por acompanhar a paciente desta forma.

Asíndrome de Cushing eleva a morbidade materna pelo agravamento da hipertensão, pré-eclâmpsia, diabetes e infecções oportunistas, aumentando também o risco obstétrico, com maior taxa de abortamento espontâneo, morte perinatal, parto prematuro e retardo de crescimento intra-fetal²⁻³. Quando não tratada,

a mortalidade fetal é de quase 20%⁹.

Lindsay et al.⁹ revisaram 136 gestações, das quais, 122 foram diagnosticadas com SC. Algumas apresentaram mais de uma gestação. Foi identificada uma tendência a um aumento da taxa de nascido vivo em gestantes tratadas comparadas com as que não receberam tratamento, embora isso não tenha sido estatisticamente significativo².

Supõe-se, através de alguns estudos, que as complicações possam ser prevenidas pela redução da excreção de UFC para níveis normais ou levemente acima do limite da normalidade³.

Entretanto, em um estudo observou-se cinco mulheres que engravidaram após o diagnóstico da doença de Cushing e concluiu-se que, em contraste com muitos casos descritos na literatura, gestantes que permaneceram com hipercortisolemia leve até o momento da concepção não tiveram progressão clínica nem complicações maternas ou fetais graves, apesar das taxas de abortamentos terem sido mais elevadas (33%)¹⁰.

Em relação ao tratamento, a maioria dos estudos concorda que a cirurgia transesfenoidal é o método terapêutico padrão-ouro para a doença de Cushing^{1-2,4} e que deve ser realizada preferencialmente durante o segundo trimestre, antes da 24ª semana de gestação¹¹. Somente quando a cirurgia não é curativa ou contraindicada outras opções medicamentosas devem ser exploradas⁴.

O tratamento clínico medicamentoso geralmente inclui a metirapona, a ciproheptadina, a aminoglutetimida, o mitotano^{2,12}, raramente o cetoconazol e mais recentemente a cabergolina.

Há mais experiência com a metirapona, que usualmente parece ser bem tolerada². Como a hipertensão e a progressão para pré-eclâmpsia foram relatadas com a metirapona, seu uso pode ser reservado como tratamento provisório, enquanto aguarda tratamento definitivo¹³. O cetoconazol foi utilizado com sucesso em três gestações sem evento adverso².

No rato, o cetoconazol atravessa a placenta, é teratogênico e abortivo, de modo que o medicamento é categoria C no FDA².

Nos últimos anos, o possível papel de agonistas dopaminérgicos no tratamento de DC tem sido reconsiderado devido à demonstração da expressão dos receptores D2 da dopamina (D2R) nos tumores corticotróficos hipofisários¹⁴. A cabergolina demonstrou ser eficaz na normalização dos níveis de cortisol urinário de 24 horas e no controle de sinais e sintomas da doença de Cushing em pacientes não grávidas¹⁵. Pode também ser uma opção terapêutica eficaz e segura para o tratamento da doença de Cushing durante a gravidez. De fato, em dois casos relatados, uma gravidez foi obtida com altas doses de cabergolina e mantida durante toda a gravidez com remissão^{4,16-17}.

É importante ressaltar que há também um subconjunto de pacientes relatados, os quais foram tratados de forma conservadora, controlando as comorbidades como hipertensão e diabetes mellitus sem necessariamente ter sido usado medicamentos anticortisólicos específicos⁴.

Do mesmo modo, a gestante deste estudo passou a maior parte da gravidez sem tratamento específico para DC devido a não tolerância à cabergolina. Manteve seguimento na Endocrinologia com bom controle pressórico, em uso de metildopa, e com hipercortisolismo leve até o segundo trimestre da gestação, manifestando poucos sinais clínicos de cortisol alto e sem outras complicações maternas ou fetais.

Alguns relatos de casos sugerem que gestantes com hipercortisolismo leve devem ser acompanhadas com cuidado, e a cirurgia pode ser adiada para o pós-parto, se os parâmetros cardiovasculares e metabólicos permanecerem normais^{3,10}.

Sabe-se que o feto é protegido, até certo ponto, dos efeitos do hipercortisolismo materno

pela 11 β -hidroxiesteróide desidrogenase 2 placentária, que converte o cortisol ativo e a corticosterona em seus metabólitos inativos¹.

O seguimento após a gestação depende principalmente do tratamento realizado durante a gravidez. Em doença de Cushing não tratada, avaliações biológicas e uma nova ressonância magnética da hipófise devem ser realizadas de 3 a 6 meses depois do parto. A paciente deste caso clínico realizou exames bioquímicos em 3 meses e uma nova ressonância nuclear magnética de hipófise 6 meses após a gestação⁴.

CONCLUSÃO

Visto que a exposição materna e fetal ao cortisol alto pode causar consequências graves, inclusive fatais, deve-se estar atento e apto a realizar o diagnóstico precoce e tratamento adequado em gestantes com síndrome de Cushing. Como faltam diretrizes padronizadas, as condutas precisam ser individualizadas. O seguimento deve ser baseado no tratamento das comorbidades e o tratamento cirúrgico deve ser considerado após avaliar a relação risco / benefício. Gestantes com hipercortisolismo leve podem ser acompanhadas com cuidado, e a cirurgia pode ser adiada após o parto, quando os parâmetros cardiovasculares e metabólicos estiverem normais.

REFERÊNCIAS

1. Gopal RA, Acharya SV, Bandgar TR, Menon PS, Shah NS. Cushing disease with pregnancy. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(7):533-55.
2. Lindsay JR, Jonklaas J, Oldfield EH, Nieman LK. Cushing's syndrome during pregnancy: personal experience and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):3077-83.
3. Ragonese M, Cotta OR, Ferraù F, Trimarchi F, Cannavò S. How to diagnose and manage Cushing's disease during pregnancy, when hypercortisolism is mild? *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(8):637-39.

4. Brue T, Amodru V, Castinett F. Management of Endocrine Disease: Management of Cushing's syndrome during pregnancy: solved and unsolved questions. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(6):R259–R266.
5. Caimari F, Valassi E, Garbayo P, Steffensen C, Santos A, Corcoy, Webb SM. Cushing's syndrome and pregnancy outcomes: a systematic review of published cases. *Endocrine.* 2017;55(2):555–63.
6. Abou-Samra AB, Pugeat M, Dechaud H, Nachury L, Bouchareb B, Fevre-Montange M, Tourniaire J. Increased plasma concentration of N-terminal beta-lipotrophin and unbound cortisol during pregnancy. *Clin Endocrinol.* 1984;20(2):221–28.
7. Ambroziak U, Kondracka A, Bartoszewicz Z, Krasnodebska-Kiljanska M, Bednarczyk T. The morning and late-night salivary cortisol ranges for healthy women may be used in pregnancy. *Clin Endocrinol.* 2015;83(6):774–78.
8. Lopes LM, Francisco RP, Galletta MA, Bronstein MD. Determination of nighttime salivary cortisol during pregnancy: comparison with values in non-pregnancy and Cushing's disease. *Pituitary.* 2016;19(1):30–38.
9. Lindsay JR, Nieman LK. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy: challenges in disease detection and treatment. *Endocr Rev.* 2005;26(6):775–99.
10. Chico A, Manzanares JM, Halperin I, Martinez de Osaba MJ, Adelantado J, Webb SM. Cushing's disease and pregnancy: report of six cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996;64(1):143-46.
11. Abbassy M, Kshetry VR, Hamrahian AH, Johnston PC, Dobri GA, Avitsian R, et al. Surgical management of recurrent Cushing's disease in pregnancy: a case report. *Surg Neurol Int.* 2015;6(Suppl 25):S640–S645.
12. Mellor A, Harvey RD, Pobereskin LH, Sneyd JR. Cushing's disease treated by trans-sphenoidal selective adenectomy in mid-pregnancy. *Br J Anaesth.* 1998;80(6):850–52.
13. Shaw JA, Pearson DW, Krukowski ZH, Fisher PM, Bevan JS. Cushing's syndrome during pregnancy: curative adrenalectomy at 31 weeks gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;105(2):189–91.
14. Sek KSY, Deepak DS, Lee KO. Use of cabergoline for the management of persistent Cushing's disease in pregnancy. *BMJ Case Rep.* 2017;2017:bcr2016217855.
15. Woo I, Ehsanipoor RM. Cabergoline therapy for Cushing disease throughout pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122(2 Pt2):485-87.
16. Nakhleh A, Saiegh L, Reut M, Ahmad MS, Pearl IW, Shechner C. Cabergoline treatment for recurrent Cushing's disease during pregnancy. *Hormones.* 2016;15(3):453–58.
17. Woo I, Ehsanipoor RM. Cabergoline therapy for Cushing disease throughout pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122(2 Pt 2):485–87.