

INSTITUTO DE ENDOCRINOLOGIA Y ENFERMEDADES METABOLICAS

## Síndrome de Cushing en el niño

Por los Dres.:

MANUEL LICEA PUIG,\* RUBEN S. PADRON DURAN,\* SANTIAGO HUNG LLAMOS,\*  
JULIO GONZALEZ HERNANDEZ\* y BARTOLOME ARCE HIDALGO\*\*

Licea Puig, M. y otros. *Síndrome de Cushing en el niño*. Rev Cub Ped 50: 6, 1978.

Se estudiaron 8 pacientes (5 varones y 3 hembras) menores de 15 años, portadores de síndrome de Cushing. El diagnóstico se basó en el cuadro clínico, los exámenes complementarios y el estudio anatomopatológico. A los pacientes se les realizó: indispensable, PTG, ECG, pericampimetria, Rx de cráneo, silla turca, edad ósea, columna vertebral, abdomen simple, pielograma descendente, retroneumoperitoneo y arteriografía. Se determinaron 17 K'S y 17 OH basales y posestimulación con ACTH, prueba de metopirona e inhibición con dexametasona. No encontramos diferencias en cuanto al color de la piel y sexo. En la mayoría, la enfermedad comenzó cuando tenían entre 10 y 14 años de edad. Se observó baja talla en todos. El motivo de consulta más frecuente fue la obesidad. Se demostró diabetes mellitus química en 6 pacientes, y osteoporosis de la columna vertebral en 7; se detectó aplastamiento de los cuerpos vertebrales en 2 de ellos. El estudio radiográfico de abdomen, urograma descendente, retroneumoperitoneo y aortografía fueron de valor en pacientes aislados. En más de la mitad de los pacientes se hallaron niveles basales de 17 OH y 17 K'S urinarios elevados. La estimulación con ACTH mostró respuesta exagerada en 3 pacientes; la mitad se inhibieron con 8 mg de dexametasona; y 4 con hiperplasia, respondieron a la metopirona. En 7 pacientes se comprobó hiperplasia; y en 1, carcinoma adrenal. Todos recibieron tratamiento quirúrgico, excepto el portador de carcinoma que se trató con o. p.DDD.

El síndrome de Cushing es poco frecuente en el niño.<sup>1-3</sup> En estudio realizado por Wilkins<sup>2</sup> entre 73 000 enfermos pediátricos sólo encontró 5 casos; Isfort y Huther<sup>1</sup> en un período de 5 años lo hallaron en 4 pacientes.

Se ha señalado que el tumor adrenal es la causa más frecuente del síndrome en los pacientes pediátricos, en especial en los menores de 10 años.<sup>1,2,4</sup> El diagnóstico precoz de esta enfermedad re-

viste gran importancia, por permitir su tratamiento adecuado, antes que las alteraciones hormonales hayan producido daños irreparables.

El objetivo de nuestro trabajo es presentar los resultados del estudio de un grupo de niños menores de 15 años con síndrome de Cushing.

### MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 8 pacientes con síndrome de Cushing, en el período comprendido entre 1966 y 1976.

El diagnóstico se basó en el cuadro clínico, el resultado de los exámenes complementarios y el estudio anatomopatológico. Los exámenes realizados fue-

\* Especialista de I grado en endocrinología. Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas (IEEM).

\*\* Profesor de medicina del Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana.

ron: hemograma, eritrosedimentación, glicemia, glucosuria, prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTG),<sup>7</sup> calcemia, calciuria, fosforemia, fostaturia, colesterol e ionograma. Se realizó Rx de tórax, edad ósea, cráneo, silla turca, columna vertebral, abdomen simple, pielograma descendente, retroneumoperitoneo y arteriografía. Además se les practicó electrocardiograma y pericampimetría.

El estudio hormonal consistió en determinación de 17-cetosteroides urinarios totales (17 K'S),<sup>8</sup> 17 hidroxisteroides urinarios (17 OH<sup>9</sup> dehidroepiandrosterona (DHA)<sup>10</sup> y pruebas de metopirona, estimulación con ACTH e inhibición con dexametasona.<sup>11</sup> En el primer paciente estudiado se determinó 17 esteroides cetogénicos.<sup>12</sup>

#### RESULTADOS

El color de la piel fue mestiza en 3 casos, blanco en 3 y negra en 2. Cinco pacientes pertenecían al sexo masculino y tres al femenino. En la mayoría la presentación de la entidad fue entre 10 y 14 años y el más joven lo hizo a los 5 años. Todos los pacientes tenían baja talla y 6 de ellos ligero retraso de la maduración ósea (cuadro I).

El motivo de consulta más frecuente fue la obesidad, sola o acompañada de

astenia, hipertensión arterial, artralgias o detención del crecimiento; un paciente consultó por amenorrea e hirsutismo (cuadro II).

En todos los pacientes se encontró obesidad fasciotroncular, artralgias y estrías purpúricas. La hipertensión arterial, el acné y la diabetes mellitus fueron hallazgos frecuentes. La mitad de los casos presentaron fragilidad capilar, rubicundez facial, astenia y algún tipo de trastorno psiquiátrico. El hirsutismo fue constante en el sexo femenino. Otras manifestaciones se encontraron en casos aislados (cuadro III).

El hematócrito estaba elevado en un paciente y la hemoglobina en otro, mientras que los leucocitos totales estaban aumentados en más de 15 000 mm<sup>3</sup> en tres. La eritrosedimentación estaba acelerada sólo en el paciente con carcinoma. Se demostró diabetes mellitus química en 6 niños e hipercolesterolemia en 1. Los estudios de calcio, fósforo e ionograma fueron normales en todos. Se comprobó electrocardiográficamente el síndrome de Wolf-Parkinson-White en un paciente. La pericampimetría fue normal en los 5 a los cuales se realizó (cuadro IV).

Las radiografías del tórax, cráneo y silla turca fueron normales, con excep-

#### CUADRO I

SEXO, EDAD CRONOLÓGICA, EDAD ÓSEA, TALLA Y PESO EN 8 PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SÍNDROME DE CUSHING

Caso	Raza	Sexo	Edad de la aparición (años)	Retraso edad ósea (años)	Talla (cm)	Peso (kg)
1	M	M	10	2	136	75
2	M	F	10	2-3	145	70
3	M	F	14	0	148	40
4	B	M	10	2	134	89
5	N	M	7	2	130	55
6	B	M	5	1-2	122	45,5
7	B	F	11	0	131	50
8	N	M	10	4	126	38

**CUADRO II**  
MOTIVO DE CONSULTA

Sintomas y signos	No.
Obesidad	7
Astenia	2
Hipertensión arterial	2
Artralgias	2
Detención del crecimiento	1
Amenorrea e hirsutismo	1

**CUADRO III**  
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL SÍNDROME DE CUSHING EN EL NIÑO

Cuadro clínico	No.
Baja talla	8
Obesidad fasciotroncular	8
Artralgias	8
Estrías purpúricas	8
Hipertensión arterial	7
Acné	7
Diabetes mellitus química	6
Fragilidad capilar	4
Rubicundez facial	4
Astenia	4
Trastornos psiquiátricos	4
Hirsutismo	3
Amenorrea	1
Hipertrofia del clitoris	1
Aumento del vello corporal	1
Litiasis renal	1
Aumento de la pigmentación cutánea	1
Tumoración abdominal	1
Ictero	1

ción de un paciente que presentó osteoporosis de la silla turca. Se comprobó osteoporosis de la columna vertebral en 7 pacientes, dos de ellos presentaban aplastamiento de los cuerpos vertebrales. En la radiografía simple de abdo-

**CUADRO IV**  
EXAMENES COMPLEMENTARIOS EN EL SÍNDROME DE CUSHING EN EL NIÑO

	Nor-mal	Anor-mal	To-tal
Hematócrito	7	1 ↗	8
Hemoglobina	7	1 ↗	8
Leucograma	5	3 ↗	8
Eritrosedimentación	7	1 ↗	8
Glicemia y glucosuria	8	—	8
PTG	2	6	8
Calcemia y calciuria	6	—	6
Fósforemia y fosfaturia	5	—	5
Colesterol	5	1 ↗	6
Ionograma	5	—	5
Electrocardiograma	7	1 WPW	8
Pericampimetría	5	—	5

↗ = elevado  
WPW = Wolff-Parkinson-White.

men se hallaron signos de aumento de volumen de las suprarrenales en un paciente; en el caso con carcinoma se observó una imagen sospechosa de tumor que ocupaba el hipocondrio y flanco izquierdo. El pielograma descendente, el retroneumoperitoneo y la arteriografía demostraron el aumento de volumen suprarrenal en un caso cada uno. Otro paciente tenía litiasis ureteral derecha (cuadro V).

El estudio basal de los 17 OH y 17 K'S urinarios mostró valores elevados en 6 y 4 pacientes con hiperplasia suprarrenal respectivamente; en el caso del carcinoma se hallaron valores muchos más altos que en las hiperplasias. En la prueba de estimulación con ACTH se comprobó respuesta adrenal exagerada en 3 pacientes, negativa en 2, y normal en 1. Al realizar la prueba de inhibición con dexametasona en 6 casos de hiperplasia, hallamos que con dosis bajas sólo se inhibió 1 y con dosis altas se inhibieron 4. Se halló respuesta normal a la prueba de metopirona en 4 de 6 pacientes con hiperplasia.

La hiperplasia suprarrenal bilateral se demostró microscópicamente en 7 pacientes, 2 de ellas eran tipo adenomatoso; en un caso se comprobó el origen tumoral maligno.

**CUADRO V**  
SINDROME DE CUSHING EN EL NIÑO: HALLAZGOS RADIOGRAFICOS

<i>Estudio radiográfico</i>	<i>Normal</i>	<i>Hallazgos</i>	<i>Total</i>
Tórax	8	—	8
Edad ósea	2	6 Retrasada	8
Cráneo	8	—	8
Silla turca	7	1 Osteoporosis	8
Columna vertebral	1	7 Osteoporosis 2 Aplastamiento C.V.	8
Abdomen simple	6	1 Signos tumor abd. 1 Signos HAB	8
Pielograma descendente	2	1 Signos tumor abd. 1 Litiasis vertebral D.	4
Retroneumoperitoneo	4	1 Signos HAB	5
Arteriografía	4	1 Signos HAB	5

C.V. = Cuerpos vertebrales.

HAB = Hiperplasia adrenal bilateral.

Se realizó adrenalectomía bilateral en 5 pacientes, asociada con irradiación hipofisaria en 2 de ellos, en uno se practicó adrenalectomía unilateral derecha. En el paciente del carcinoma se practicó exploración quirúrgica y fue imposible la extirpación del tumor, por lo que se indicó tratamiento con anticortisólicos (o.p-DDD). Uno de los niños falleció durante el acto quirúrgico por un accidente anestésico (cuadro VI).

#### COMENTARIOS

El síndrome de Cushing es una enfermedad poco frecuente en general, pero en el niño lo es aún mucho más. Aunque puede presentarse a cualquier edad es más común después de los 7 años.<sup>2-6,13</sup> lo que fue confirmado en esta serie.

En nuestro medio, *Arce*, *Licea*, *Padrón* y *Hung*<sup>14</sup> encontraron predominio del sexo femenino<sup>2-3</sup> y no hallaron diferencias raciales. Otros autores han señalado predominio del sexo femenino y de la raza blanca.<sup>15,16</sup> En este estudio ambos sexos estaban afectados por igual y no había diferencias en relación con el color de la piel.

Esta enfermedad presenta en el niño un cuadro semejante al del adulto, aunque hay algunos aspectos que merecen destacarse. La baja talla, observada en todos nuestros pacientes, se ha atribuido al efecto catabólico y antianabólico del cortisol, y a la supresión de la se-

**CUADRO VI**  
ORIGEN Y TRATAMIENTO DEL SINDROME DE CUSHING EN EL NIÑO

<i>Caso</i>	<i>Origen</i>	<i>Tratamiento</i>
1	HABA*	Adrenalectomía bilateral
2	HABA	Adrenalectomía bilateral + Irradiación Hipofisaria
3	Carcinoma	Anticortisólicos (o, p-DDD)
4	HAB**	Adrenalectomía bilateral + Irradiación Hipofisaria
5	HAB	Adrenalectomía bilateral
6	HAB	Exito quirúrgico
7	HAB	Adrenalectomía bilateral
8	HAB	Adrenalectomía derecha

\* = Hiperplasia adrenal bilateral adenomatosa.

\*\* = Hiperplasia adrenal bilateral.

creción del factor liberador de hormona de crecimiento. En adultos que reciben tratamiento con esteroides se ha demostrado este hecho después de la hipoglucemia.<sup>12,13</sup> Sin embargo, *Morris y colaboradores*<sup>19</sup> no han confirmado este hallazgo en niños que reciben tratamiento con esteroides.

Se ha sugerido que la hipertensión arterial sistólica, comprobada en la casi totalidad de nuestros pacientes, puede ser inducida por el aumento de la secreción de glucocorticoides, que condicionaría la alteración de la respuesta vascular a los agentes presores.<sup>20</sup>

Observamos que el aumento rápido de peso, y la obesidad, que suele adoptar una distribución fasciotroncular, es el motivo de consulta más frecuente.<sup>1-4</sup> En los niños la obesidad puede ser masiva y generalizada, afectando por igual las extremidades, el tronco y la cara.<sup>1,4,6</sup> Es frecuente que en niños mayores se asocie astenia, hirsutismo, amenorrea y artralgias,<sup>14,16</sup> como ocurrió en algunos de nuestros pacientes.

La secreción excesiva de cortisol causa, además, artralgia, estrías purpúricas, diabetes química y fragilidad capilar,<sup>11</sup> que fueron signos presentes en más de la mitad de nuestros pacientes. También puede explicar la rubicundez facial, la astenia y los trastornos psíquicos observados.<sup>1,4,16</sup>

El hirsutismo, acné, amenorrea, hipertrofia del clítoris y aumento del vello corporal se deben al aumento de la secreción de andrógenos.<sup>2,3,9,14,16</sup> Estas manifestaciones son más frecuentes si la causa del síndrome es tumoral,<sup>2-4,21</sup> como se observó en uno de nuestros pacientes.

En un caso de hiperplasia suprarrenal, encontramos aumento de la pigmentación cutánea. Se ha sugerido que en pacientes con este signo la causa del síndrome es hipotálamo-hipofisaria, con aumento de los niveles plasmáticos de ACTH.<sup>22,23</sup>

La osteoporosis y el aplastamiento vertebral, el retardo de la maduración ósea y la litiasis renal, podrían explicar-

se por el aumento de la movilización del calcio óseo por la acción catabólica de los glucocorticoides.<sup>19,24</sup> Este trastorno del calcio no suele alterar las determinaciones de calcio y fósforo utilizados habitualmente, como se confirmó en todos nuestros casos.

En ninguno de nuestros pacientes se hallaron signos oftalmológicos o radiográficos de tumor hipofisario. Observamos que la radiografía simple del abdomen, el pielograma descendente, el retroneumoperitoneo y la arteriografía, son estudios útiles en algunos casos, en especial si el factor causal es tumoral.

Los valores de 17 K'S y 17 OH en el niño normal son bajos.<sup>5,7</sup> La hiperfunción corticoadrenal trae como resultado el aumento de la excreción de 17 K'S y 17 OH; este aumento es mucho mayor en los pacientes con carcinoma adrenal<sup>2-3,19,21</sup> como lo observado en la mayoría de nuestros casos. En la paciente con carcinoma la excreción de 17 K'S y 17 OH se halló muy aumentada (63,8mg/24 horas respectivamente). La determinación de DHA tiene valor diagnóstico pues se hallan valores elevados en el síndrome de Cushing de causa tumoral, como se comprobó en nuestra paciente.

Por lo general en el síndrome de Cushing debido a hiperplasia suprarrenal, la administración de ACTH estimula la esteroidogénesis adrenal, no obstante, en algunos casos de la variedad adenomatosa no se comprueba esta estimulación y se observan características similares a los casos con tumores.<sup>25-27</sup>

Las pruebas de inhibición con dexametasona a bajas y altas dosis tiene interés particular. Las bajas dosis diferencian los pacientes con hiperplasia adrenal de los sujetos normales. Las dosis altas son usadas para diferenciar la enfermedad de Cushing del síndrome de Cushing por tumor adrenal autónomo que no depende de la secreción de ACTH y dexametasona, fue similar a lo descrito en la literatura.

La prueba con metopirona determina el aumento de la excreción de 17 OH en los pacientes con hiperplasia suprarrenal, lo que se observó en 4 de nuestros

pacientes; en los casos con hiperplasia adenomatosa no encontramos respuesta, lo que ha sido descrito por otros autores.<sup>25-27</sup>

Desde el punto de vista hístico se han descrito 4 cuadros adrenales en el síndrome de Cushing; hiperplasia, adenoma, carcinoma y más recientemente la hiperplasia adrenal pseudoadenomatosa.<sup>4,14,16,20</sup> Prader<sup>2</sup> y otros,<sup>3,4,6</sup> plantean que en el lactante o niño pequeño es casi siempre tumoral maligna. Isfort y Huther<sup>1</sup> señalan que en los niños mayores se encuentra, sobre todo, hiperplasia difusa o adenomatosa, y que en los niños más pequeños se equilibran adenomas y carcinomas. En nuestra experiencia la frecuencia de tumores suprarrenales fue baja; predominó la hiperplasia simple seguida de la forma adenomatosa; ello podría deberse a la edad de la mayoría de nuestros pacientes.

El tratamiento del Síndrome de Cushing requiere la extirpación quirúrgica del tumor o adrenalectomía bilateral total si se trata de hiperplasia; en este últi-

mo caso hay quienes recomiendan asociar radioterapia hipofisaria.<sup>11</sup> En 2 de nuestros 6 pacientes adrenalectomizados se aplicó radioterapia externa hipofisaria, por presentar evolutivamente hiperpigmentación cutánea, que se atribuyó a hipersecreción de ACTH, aunque sin tumor demostrable.<sup>36,37</sup> La hiperpigmentación mejoró después de este tratamiento. En los casos con carcinoma se puede administrar tratamiento con anti-cortisólicos (o.p-DDD), para mejorar las manifestaciones del sexo de cortisol, como se hizo en nuestra paciente.

En cuanto al pronóstico de estos pacientes existen divergencias en la literatura. Rapaport y colaboradores<sup>38</sup> informan mortalidad operatoria inmediata de 53% en casos de tumores corticales; sin embargo, es baja en los pacientes con hiperplasia. Otros autores<sup>39</sup> han tenido resultados satisfactorios incluso en lactantes.

Consideramos que debe insistirse en el diagnóstico precoz para evitar que los trastornos hormonales y la hipertensión arterial produzcan daños irreparables.

#### SUMMARY

Licea Puig, M. et al. *Cushing's syndrome in the child*. Rev Cub Ped 50: 6, 1978.

Five males and 3 females under 15 years old with Cushing's syndrome were studied. The diagnosis was based on the clinical picture, complementary tests and anatomicopathology. Patients underwent routine tests, glucose tolerance tests, EKG and pericamptometry; they also underwent x-rays for determining the bone age as well as skull, sella turcica, spine and simple abdomen x-rays. Furthermore, descending pyelograms, retroperitoneum and arteriograms were obtained. Baseline 17-ketosteroid and 17-hydroxycorticosteroid levels and those obtained following the administration of ACTH were determined; also metopirone and dexamethasone inhibition tests were performed. Differences regarding skin color and sex were not found. In most patients the disease appeared between 10-14 years old. All patients had a low height. The most frequent cause of seeking medical advice was obesity. Six patients also had chemical diabetes mellitus; 7 had spine osteoporosis; and 2 had a flattening of the vertebral bodies. Abdomen x-rays, descending urograms, retroperitoneums and aortograms were useful in some patients. More than a half of patients had increased 17-hydroxycorticosteroid and 17-ketosteroid baseline urinary levels. ACTH stimulation induced an exaggerated response in 3 patients; a half of them were inhibited with 8 mg of dexamethasone; and 4 who had hyperplasia responded to metopirone. Hyperplasia was proved in 7 patients and an adrenal carcinoma was found in 1. All but the patient with carcinoma were surgically treated; the latter was treated with o. p-DDD.

#### RESUME

Licea Puig, M. et al. *Syndrom de Cushing chez l'enfant*. Rev Cub Ped 50: 6, 1978.

8 patients (5 males et 3 femmes) âgés de moins de 15 ans, porteurs du syndrome de Cushing, ont été étudiés. Le diagnostic a été basé sur le tableau clinique, les examens complémentaires et l'étude anatomopathologique. Les patients ont été soumis aux épreu-

ves de routine, PTG, ECG, péricampimétrie; Rx du crâne, de la selle turcique, âge osseux, colonne vertébrale et abdomen simple. On a réalisé aussi la pyélographie descendante, le rétropneumopéritoine et l'artériographie. Les 17 K'S et 17 OH basaux ont été déterminés, ainsi que la réponse à la stimulation avec ACTH, et on a réalisé l'épreuve à la métyrapone et l'inhibition avec dexaméthasone. Il n'y avait pas de différences en ce qui concerne la couleur de la peau et le sexe. Dans la plupart des cas, la maladie a commencé entre l'âge de 10 à 14 ans. Tous présentaient taille basse. Le motif de consultation le plus fréquent a été l'obésité. On a constaté diabetes mellitus chimique chez 6 patients, et ostéoporose de la colonne vertébrale chez 7. Deux patients présentaient tassement des corps vertébraux. L'étude radiographique de l'abdomen, l'urogramme descendant, le rétropneumopéritoine et l'aortographie, ont été des examens de valeur dans des cas isolés. Plus de la moitié des patients ont présenté des niveaux basaux de 17 OH et 17 K'S urinaires élevés. La stimulation avec ACTH a montré une réponse exagérée chez 3 patients; la moitié a présenté inhibition avec 8 mg de dexaméthasone, et 4 patients qui présentaient hyperplasie, ont répondu à la métyrapone. 7 patients présentaient hyperplasie, et 1 patient carcinome adrénal. Tous ont été soumis à un traitement chirurgical, sauf le porteur du carcinome, lequel a été traité avec c, p-DDD.

## РЕЗЮМЕ

Лисса Пуйг, М. и др. Ранняя теларгия; представление — 16 случаев. Rev. Cub. Ped. 50: 6, 1978

Представляются результаты, полученные при обследовании 16 пациентов, страдающих ранней теларгией. В этой группе пациентов 6 из них не имели одного года, возраст 4 больных был от 2 до 4 лет, а возраст остальных пациентов колебался от 5 до 8 лет. Цвет кожи большинства пациентов был белый. У 14 пациентов теларгия была двухсторонней, а у остальных двух, односторонней. Все дети имели инфантильные соски и их оролы, но не было обнаружено других признаков половой зрелости. Ритм роста был нормальным у большинства пациентов, нормальным был также и их вес. В двух случаях была обнаружена предшествующая семейная теларгия. Также имела место грудная гиперплазия у семи новорождённых. Показатель сексуальности был нормальным во всей группе пациентов. Теларгия была стационарной у 12 пациентов и у 4 пациентов она понизилась или же вообще исчезла. Проведённое дополнительное обследование показало — только на лёгкую или умеренную экстрагенную активность во влагалитном расширении у трёх пациентов, костный возраст был довольно ускоренным у одного больного, пониженным также только у одного пациента, а нормальный у всех остальных. Маммография была нормальной у тех пациентов, которым она была проведена. Делаются обсуждения того, что имеется повышенная чувствительность ткани груди на экстрагенную концентрацию в её патологии, а также других гипотез. Рекомендуется, чтобы родители этих детей были спокойны. Настаивается на незлокачественности этого заболевания.

## BIBLIOGRAFIA

1. Isfort, A.; Huther, A. El síndrome de Cushing en el niño. Rev Clin Esp 108: 476, 1968.
2. Wilkins, L. Adrenal disorders, I: Cushing's Syndrome and its puzzles. Arch Dis Child 37: 1, 1962.
3. Mc Arthur, R. G. et al. Cushing's disease in children. Findings in 13 cases. Mayo Clin Proc 47: 318, 1972.
4. Wilkins, L. Corteza suprana. Síndrome de Cushing. En: Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades endocrinas en la infancia y adolescencia. 3ra. ed. Pág. 401. Ed. L. Wilkins, Editorial, Espaxs, Barcelona, 1966.
5. Prader, A. Adrenogenitales Syndrom, Adrenogenitales Salzverlust syndrom und Cushing-Syndrom im Kindesalter. Schw Med Wsch 86: 289, 1956.

6. Gilbert, M. G.; Cleveland, W. W. Cushing's Syndrome in infancy. *Pediatric* 70: 217, 1970.
7. Mateo de Acosta, O. Diagnóstico de la diabetes mellitus. En: *Diabetes mellitus*. Pág. 68, Ediciones de Ciencias y técnica. Instituto Cubano del Libro, La Habana, 1971.
8. Jayle, M. F. et al. Le dosage des 17-cetosteroides urinaires. *Sem Hosp Paris* 33: 4, 1957.
9. Appleby, J. I. et al. Indirect analysis of corticosteroids. I. The determination of 17-hydroxy corticosteroids. *Biochem J* 60: 453, 1955.
10. Drosdowsky, M. et al. Analyse des stéroïdes hormonaux par F. Jayle. Paris. Masson et cie edituers. II p. 64, 1962.
11. James, V. H. T.; Landon, J. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal function tests. Pág. 16. Ciba-lab, Ltd, Horsham, Sussex. 1971.
12. Sehöller, R. et al. Analyse des Steroides Hormonaux, par, M. F. Jayle. Paris. Masson et Cie edituers. II p. 137, 1962.
13. Najjar, S. S. et al. Cushing's syndrome due to bilateral adrenal hyperplasia in childhood: report of a case and review of the literature. *J Med Liban* 12: 311, 1964.
14. Arce, B. y otros. Características Clínicas del Síndrome de Cushing. *Rev Cub Med* 15: 587, 1976.
15. Hayles, A. B. et al. Hormone-secreting tumors of the adrenal cortex in children. *Pediatrics* 37: 19, 1966.
16. Forsham, P. H. Corteza Suprarrenal. En: *Tratado de Endocrinología*, 3ra. ed. p: 289, Ed. R. H. Williams, Salvat-Editores, Barcelona, 1969.
17. Frantz, A. G.; Rabkin, M. F. Human growth hormone: clinical measurement, response to hypoglycemia and suppression by corticosteroides. *New Engl Med J* 217: 1375, 1964.
18. Hartog, M. et al. Effect of corticosteroids en serum growth hormone. *Lancet* 2: 376, 1964.
19. Morris, H. G. et al. Plasma growth hormone concentration in corticosteroid-treated children. *J Clin Invest* 47: 427, 1968.
20. Krakoff, L. et al. Pathogenesis of hypertension in Cushing's syndrome. *Am J Med* 58: 216, 1975.
21. Scott, H. W., Jr. et al. Cushing's syndrome due to adrenocortical tumor. *Ann Surg* 162: 505, 1965.
22. Nelson, D. H. et al. ACTH-producing pituitary tumors following adrenalectomy for Cushing's syndrome. *Ann Intern Med* 52: 560, 1960.
23. Liddle, G. W. et al. The ectopic ACTH syndrome. *Cancer Res* 25: 1057, 1965.
24. Bernick, S.; Ershoff, B. H. Histochemical study of bone in cortisone treated rats. *Endocrinology* 72: 231, 1963.
25. Liddle, G. W. Pathogenesis of glucocorticoid disorders. *Am J Med* 53: 638, 1972.
26. Meador, C. K. et al. Primary adrenocortical nodular dysplasia: a rare cause of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 27: 1255, 1967.
27. Kleivit, H. D. et al. Cushing's syndrome with nodular adrenal hyperplasia in infancy. *J Pediat* 28: 912, 1966.
28. Nichols, T. et al. Steroid laboratory tests in the diagnosis of Cushing's syndrome. *Am J Med* 45: 116, 1968.
29. Rapaport, E. et al. Mortality in surgically treated adrenocortical tumors. Review of cases reported for the 20 year period 1930-1949 inclusive. *Postgrad Med* 11: 325, 1952.
30. Greenblat, R. B. et al. Cushing's syndrome in infancy. *Am J Dis Child* 94: 691, 1957.

Recibido: febrero 12, 1978.

Aprobado: mayo 16, 1978.