

SINDROME DE CUSHING EN EL NIÑO; A PROPOSITO 2 OBSERVACIONES

INSTITUTO NACIONAL DE ENDOCRINOLOGIA

Dr. Francisco Carvajal*, Dra. Dania Chiong Molina**, Dra. Elena Trejo***, Dr. Julio C. Morales****, Dr. Agustín Paramio***** y Dr. Ricardo Güell*****

Carvajal, F. y otros: *Síndrome de Cushing en el niño; a propósito de 2 observaciones.*

Se presentan 2 pacientes con diagnóstico de síndrome de Cushing de causa tumoral (uno por adenoma adrenal y otro debido a carcinoma suprarrenal) diagnosticados a los 2 años y 6 meses de edad, respectivamente. Se insiste en la mayor frecuencia de síndrome de Cushing de origen tumoral en el niño pequeño (menor de 7 años de edad). Se revisa el cuadro clínico y las posibilidades diagnósticas y terapéuticas en esta afección, así como los criterios de tratamientos seleccionados en nuestros pacientes.

El síndrome de Cushing en la infancia no es común¹⁻⁹ excepto el provocado por el uso continuado de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) o glucocorticoides.

El hipercortisolismo en el niño puede ser debido a diferentes causas: 1. De origen hipotálamo-hipofisario (enfermedad de Cushing),¹⁰⁻²⁰ 2. Secundaria a tumores (benignos o malignos) de las glándulas suprarrenales, 3. Por hiperplasia adrenal (nodular o difusa),^{1,2,6} 4. Por producción ectópica de ACTH²¹ y 5. De causa iatrogénica.

El síndrome de Cushing se observa con mayor frecuencia en niños mayores de 7 años, principalmente por hiperplasia suprarrenal bilateral.

No obstante, de presentarse este cuadro clínico en edades inferiores (<7 años) lo más frecuente es que sea secundario a tumoración adrenal, así, mientras más pequeño sea el niño, mayor es la posibilidad de carcinoma suprarrenal.⁴ El síndrome de Cushing en pacientes con 1 año de edad es extraordinariamente raro,¹ Miller, hasta 1979, sólo había encontrado en este grupo etario 37 casos señalados en la literatura mundial.¹⁸

El cuadro clínico de esta afección es debido al hipercortisolismo existente, sin embargo, se diferencia del observado en el adulto en que la obesidad es más generalizada,⁹

* Candidato a Doctor en Ciencias Médicas. Investigador Auxiliar. Departamento de Endocrinología Infantil del Instituto Nacional de Endocrinología (INE). Hospital "Pedro Borrás".

** Especialista de I Grado en Endocrinología. Hospital Pediátrico Centro Habana.

*** Especialista de I Grado en Endocrinología. Hospital Bayamo.

**** Especialista de II Grado en Urología. Profesor Titular. Hospital "Cmte. Manuel Fajardo".

***** Especialista de II Grado en Anatomía Patológica. Profesor Titular. Hospital "Cmte. Manuel Fajardo".

***** Especialista de II Grado en Endocrinología. Investigador Titular. Departamento de Endocrinología Infantil.

existe retraso estatural que puede llegar a baja talla y signos variables de androgenización (acné facial, hirsutismo, aumento del tamaño del pene, o clítoris, presencia de vello sexual), además, también es frecuente observar en estos niños cara de luna llena e hipertensión arterial, osteoporosis, etcétera.

Debido a lo antes señalado, es nuestro propósito presentar 2 casos con síndrome de Cushing por tumoración suprarrenal con menos de 2 años de edad.

PRESENTACION DE LOS CASOS

Caso No. 1

L.V.C., historia clínica 671193. raza blanca, sexo masculino, de 2 años de edad, con antecedentes: desde hace 1 año los padres le notaron aumento en longitud y grosor del pene, aparición del vello pubiano, aumento de peso, talla y vello corporal, también, evolutivamente, presentó acné facial (figura 1).



Figura 1.

Con estos datos fue operado (enero de 1979) con el diagnóstico de tumoración suprarrenal, posible carcinoma, que ocasiona síndrome de Cushing. Se le realizó adrenalectomía total derecha.

Estudio anatomopatológico

Macroscópico: existen 2 formaciones de tejidos, la mayor de forma ovalada que mide 3 x 2,5 x 2 cm, de superficie externa lisa, de color blanquecino amarillenta.

La superficie en el corte es de aspecto nodular. Descripción microscópica: el tumor está constituido, fundamentalmente, por células corticales de tipo compacto, aunque esporádicamente se identifican células claras. Estas presentan marcada amiocariosis, anisocitosis y células polinucleadas con anaplasia y mitosis. No invasión venosa. Existe atrofia de la glándula adrenal.

A su ingreso (noviembre de 1978) se obtuvieron los siguientes datos positivos: cara de luna llena, acné facial marcado, obesidad generalizada, peso: 24,5 kg, talla: 90,5 cm, edad peso: + 97 percentil, edad talla: entre 90-97 percentil (ambos según curvas nacionales), tensión arterial 120/80, presencia de vello corporal abundante y pubiano grado III-IV, pene grado III (ambos según Tanner) testes no estimulados, así como genum varo bilateral.

Investigaciones positivas

Prueba dinámica; ritmo cardíaco de cortisol plasmático -8 am = 187,2 nmol/l; 11 pm = 173,9 nmol/l.

Estudios radiológicos

Abdomen simple: no calcificaciones abdominales, sombras renales normales; cráneo y silla turca: normal; edad ósea: entre 4 y 5 años (según Greulich Pyle); examen óseo: ligeros signos de descalcificación, genum varum bilateral; aortografía abdominal: sombra tumoral en suprarrenal derecha, con circulación muy fina, polo superior del riñón derecho deformado y rechazado, aorta abdominal e ilíacas permeables, arterias renales de buen calibre.

Diagnóstico al alta: adenoma suprarrenal derecho.

Posteriormente, disminuyó hasta desaparecer el cuadro clínico cushingóide y ya, en la actualidad, tiene 5 años de posoperatorio, con evolución francamente satisfactoria; edad cronológica (noviembre de 1984); 8 años; peso 31 kg; talla 128 cm.

Caso No. 2

N.O.S., historia clínica 731567, mestiza, sexo femenino, de 9 1/2 meses de edad, con antecedentes: desde hace 3 1/2 meses comenzó a aumentar de peso bruscamente, sin cambio importante en la alimentación, debido a este síntoma es remitida a un servicio de Endocrinología provincial en el que se diagnostica síndrome de Cushing de causa tumoral y, posteriormente, es enviada a nosotros para definir su conducta terapéutica (figura 2).

A su ingreso (junio de 1984) se obtuvieron los siguientes datos positivos: cara de luna llena, obesidad marcada generalizada, aumento del vello corporal, tensión arterial: 80/60; abdomen: no se palpa tumoración, vello pubiano estadio I (según Tanner); peso: 10 kg; talla: 68 cm; edad peso: entre 75 y 90 percentil; edad talla: 25 percentil (ambas medidas según curvas nacionales).



Figura 2.

Investigaciones positivas

Estudio radiológico: cráneo normal; edad ósea = edad cronológica; abdomen simple: aumento de la densidad abdominal en flanco izquierdo; ultrasonido abdominal: existe masa tumoral que mide 50 x 42 mm a nivel de la glándula suprarrenal izquierda que comprime el polo superior del riñón izquierdo y lo desplaza hacia abajo, debido a la posibilidad diagnóstica de carcinoma suprarrenal, se difiere el resto de las investigaciones y se decide la intervención quirúrgica con ese diagnóstico. Además, se le realizó estudio dinámico hormonal (tabla).

Tabla.

Basales (mg/ 24 h)	Estimulación con ACTH	Inhibición con dexametasona			
		1,25 mg c/45 kg peso	3,75 mg c/45 kg peso	1 mg/día	
17 Ks	1,6	4,6	7,5	6	13,1
17 OH	2,1	3,2	0,8	n/d	0,1
Diol	0,4	0,3	0,4	0,1	1,4
Triol	0,03	0,03	0,04	0,02	0,1
DHA	-	-	-	-	6,9

Inhibición corta con dexametasona-cortisol 8 am = 306 nmol/l

Se realizó suprarrenalectomía izquierda. Existía tumoración suprarrenal sin infiltración o metástasis aparentes, la cual se extrajo en su totalidad.

Estudio anatomopatológico: glándula suprarrenal de 6 x 4 x 2 cm de forma ovoide, de color gris amarillento, de consistencia elástica. Al corte se observa zona tumoral de color gris amarillento que alterna con zonas de color rosado pálido y de consistencia friable.

Diagnóstico al alta: carcinoma suprarrenal por síndrome de Cushing.

Se da alta con tratamiento de acetato de cortisona y ACTH, estos medicamentos gradualmente se han ido disminuyendo. En la última consulta (enero de 1985), realizada a los 6 meses del acto quirúrgico, la niña presenta buena evolución y ha desaparecido el cuadro cushingoide.

DISCUSION

El hipercorticismismo en el niño no es frecuente, *Miller*¹⁸ al analizar 59 pacientes infantiles debido a síndrome de Cushing encontró 48 por tumores adrenales (25 carcinomas, 20 adenomas y 3 no definidos en la literatura) 9 por hiperplasia adrenal y 2 por síndrome de ACTH ectópico.

También, es importante señalar que al evaluar, según el sexo, las tumoraciones adrenales, existía franco predominio del femenino en relación con el masculino (carcinoma: 5 varones y 20 hembras; adenoma: 4 varones y 16 hembras).

El síndrome de Cushing en pacientes con 1 año de edad es extraordinariamente raro, *Gilbert y Cleveland*⁹ en 1970, al revisar la literatura, sólo encontraron 27 pacientes, con franco predominio de la causa tumoral, existían pues sólo 6 niños con hiperplasia adrenal y el resto era debido a tumoraciones suprarrenales (11 carcinomas, 8 adenomas y 2 adenomas múltiples). Uno de nuestros casos tenía menos de 1 año de edad (6 meses) y era el diagnosticado como carcinoma suprarrenal, el otro, evaluado por síndrome de Cushing a los 2 años de edad, era por adenoma adrenal.

Uno de los signos clínicos más constantes en el síndrome de Cushing, en el niño, es el retraso estatural,^{9,22,23} sin embargo, en nuestros pacientes no lo observamos, dada la corta edad y el poco tiempo de evolución de la enfermedad.

*Mc Arthur*²² plantea que el retardo estatural permanente en estos pacientes ocurre solamente cuando la enfermedad ha estado presente por más de 5 años, antes del diagnóstico, el tratamiento o ambos. Es conocido que el exceso de glucocorticoides tiene efectos negativos en relación con el normal crecimiento del individuo²⁴ ya que inhibe la liberación de hormona de crecimiento, afecta la normal generación de somatomedinas, facilita el catabolismo proteico, etcétera.

Por otro lado, es aceptado que existen diferentes respuestas a las pruebas dinámicas, según sea la causa del síndrome de Cushing. Así, en la hiperplasia adrenal, habitualmente, existe idemnidad del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, mientras en los adenomas suprarrenales puede o no haber conservación de éste, en el carcinoma suprarrenal habitualmente existe franca autonomía tumoral.

Nosotros, sólo realizamos estudio dinámico en la paciente con el adenoma adrenal y comprobamos que existía autonomía tumoral, también el ritmo circadiano de cortisol plasmático estaba roto, aunque este dato se evalúa con cierta reserva ya que es conocido que éste no siempre está establecido en niños con menos de 3 años de edad.²⁵ En la segunda paciente con diagnóstico de tumoración adrenal por ultrasonido abdominal y dada la edad de la paciente en la que es más frecuente el carcinoma suprarrenal, decidimos obviar el estudio dinámico y realizar la suprarrenalectomía, lo antes posible.

El diagnóstico de síndrome de Cushing tumoral en el niño se realiza sobre la base del cuadro clínico ya señalado, la existencia de tumor palpable o demostrable por estudios

radiográficos o por técnicas no invasivas (ultrasonografía, tomografía axial computadorizada, así como por el resultado de las diferentes pruebas dinámicas.

La evolución de estos pacientes varía según el diagnóstico, el proceder terapéutico empleado y la experiencia existente.

Así, Hayles²⁶ en 1966, señalaba que de 222 pacientes estudiados con diagnóstico de tumores secretores de la corteza adrenal en el niño, sólo 23 casos (7 carcinomas, 13 adenomas y 3 tumores no identificados) habían sobrevivido a los 2 años o más después del proceder terapéutico.

El tratamiento, inicialmente, siempre es quirúrgico, según sea el diagnóstico y el estado general del paciente. Preferimos la técnica quirúrgica de lumbotomía en los adenomas y carcinomas suprarrenales.

Los pacientes inoperables, con infiltración o metástasis tumorales detectados, durante o posterior, al acto quirúrgico, pueden ser tratados con drogas que inhiban la esteroidogénesis, como son: 1. Orto-paradicloro-difenil-dicloroetano (0, p' DDD), que es una droga con triple acción: efecto anticonvulsivo, antiandrogénico, y antimineralocorticoides, además, tiene acción antimetabólica comprobada al reducir el volumen de las metástasis, se administra a dosis de 10 g/m² superficie corporal/24 horas²⁷ y se recomienda la asociación con 9 α -flurhidrocortisona y acetato de cortisona, sin embargo, según Bergstrand y Nilsson,¹³ se necesita todavía mayor experiencia en niños.

También se ha utilizado: 2. La metopirona, medicamento que inhibe la 11 hidroxilación, 3. Aminoglutetimida, droga que bloquea la conversión de colesterol a Δ^5 pregnenolona y 4. El trilostane, medicamento que más recientemente ha sido introducido en este tipo de tratamiento ya que tiene acción inhibitoria al suprimir la 3 β deshidrogenasa, aunque hasta 1982 todavía no había sido utilizado en niños. En nuestro paciente con el diagnóstico de carcinoma adrenal, debido a que estaba bien encapsulado sin metástasis evidentes y no existía infiltración tumoral (Mac Farlane grado-I)²⁸ decidimos no iniciar tratamiento posoperatorio y mantener una observación estrecha sobre cualquier recidiva clínica u hormonal.

SUMMARY

Carvajal, F. et al.: *Cushing's syndrome in the child; apropos of two observations.*

Two patients with Cushing's syndrome of tumoral cause (one due to adrenal adenoma and the other to suprarenal carcinoma) are presented. They were diagnosed at two year old and six month old, respectively. It is stressed that highest frequency of Cushing's syndrome of tumoral cause is observed in the young child (younger than seven year old). Clinical picture and diagnostic and therapeutic possibilities of this affection, as well as criteria on selected treatments for our patients, are reviewed.

RÉSUMÉ

Carvajal, F. et al.: *Syndrome de Cushing chez l'enfant; à propos de 2 observations.*

Il est présenté 2 patients ayant le diagnostic de syndrome de Cushing de cause tumorale (l'un pour adénome adrénal, l'autre pour carcinome surrénalien), diagnostiqués à l'âge de 2 ans et de 6 mois, respectivement. Il est souligné la plus grande fréquence du syndrome de Cushing à étiologie tumorale chez le petit enfant (au-dessous 7 ans). Une revue est faite du tableau clinique et des possibilités diagnostiques et thérapeutiques dans cette affection, ainsi que des critères de traitements choisis chez ces patients.

BIBLIOGRAFIA

1. Klevit, H. et al.: Cushing's syndrome with nodular adrenal hyperplasia in infancy. *J Pediatr* 68: 912, 1966.
2. Permuter, M. et al.: Cushing's syndrome in infancy: Report of a case. *Metabolism* 11: 946, 1962.
3. Lie, S.; J. Harven; O. Djoseland: Cushing's syndrome in infancy, *Acta Endocrinol (Kbh)* 71: 141, 1972.
4. Lorida, L.; B. Senior: Cushing's syndrome in infancy. *J Pediatr* 75: 349, 1969.
5. Raiti, S. et al.: Cushing's syndrome in childhood: postoperative management. *Arch Dis Child* 47: 597, 1972.
6. Sobel, E.; L. Taft: Cushing's syndrome and suspected mental retardation in 18-month-old boy. *Pediatrics* 23: 413, 1959.
7. Arce, B. y otros: Características clínicas del síndrome de Cushing. *Rev Cub Med* 15: 587, 1976.
8. Mc Arthur, R.; R. Bahn; A. Hayles: Primary adrenocortical nodular dysplasia as a cause of Cushing's syndrome in infants and children. *Mayo Clin Proc* 57: 58, 1982.
9. Gilbert, M.; W. Cleveland: Cushing's syndrome in infancy. *Pediatrics* 46: 217, 1970.
10. Mc Arthur, R.; A. Hayles; R. Salassa: Childhood Cushing disease: Results of bilateral adrenalectomy. *Pediatrics* 95: 214, 1979.
11. Grant, D.; S. Atherden: Cushing's disease presenting with growth failure: Clinical remission during cyproheptadine therapy. *Arch Dis Child* 54: 466, 1979.
12. Landau, B. et al.: Unilateral adrenalectomy and pituitary irradiation in the treatment of ACTH-dependent Cushing's disease in children and adolescents. *Clinical Endocrinol* 9: 221, 1978.
13. Bergstrand, C.; K. Nilsson: Treatment of Cushing's disease in children, *Acta Paediatr Scand* 71: 1, 1982.
14. Jennings, A.; G. Liddle; D. Orth: Results of treating childhood Cushing's disease with pituitary irradiation. *New Engl J Med* 297: 957, 1977.
15. Putnam, T. et al.: Cushing's disease with a spontaneous remission. *Pediatrics* 50: 477, 1972.
16. Mc Arthur, R. et al.: Cushing's disease in children. *Mayo Clin Proc* 47: 318, 1972.
17. Hopwood, N.; F. Kenny: Incidence of Nelson's syndrome after adrenalectomy for Cushing's disease in children. *Am J Dis Child* 131: 1353, 1977.
18. Miller, W. et al.: A infant with Cushing's disease due to an adrenocorticotropin-producing adenoma. *J. Clin Endocrinol Metabol* 48: 1017, 1979.
19. Levy, S. et al.: Cushing's syndrome in infancy secondary to pituitary adenoma. *Am J Dis Child* 136: 605, 1982.
20. Tyrrell, J. et al.: Cushing's disease: Selective transsphenoidal resection of pituitary microadenomas. *New Engl J Med* 298: 753, 1978.
21. Loenille, G. et al.: Syndrome de Zollinger-Ellison de l'enfant associé à un syndrome de Cushing. *Arch Fr Pediatr* 37: 455, 1980.
22. Mc Arthur, R. et al.: Growth retardation in Cushing disease (letter). *J Pediatr* 96: 783, 1980.
23. Kaplan, S.: Trastornos de la corteza suprarrenal (I). *Clin Ped Norteam* 1: 67, 1978.
24. Güell, R.: Control endocrino del crecimiento. *Rev Cub Ped* (en prensa).
25. Franks, R.: Diurnal variation of plasma 17-hydroxycorticosteroids in children. *J Clin Endocrinol* 27: 75, 1967.
26. Hayles, A. et al.: Hormones-secreting tumors of the adrenal cortex in children. *Pediatrics* 37: 19, 1966.
27. Dubouset, A.; Y. Melin; J. P. Saint-Maurice: Anesthésie et suites opératoires dans la chirurgie des corticosurrénales de l'enfant. *Anesth Analg Rean* 35: 279, 1978.
28. Mac Farlane, C.: Cancer of the adrenal cortex. The natural history, prognosis and treatment in a study of fifty five cases. *Ann R Col Surg Engl* 23: 155, 1958.

Recibido: 10 de mayo de 1985. Aprobado: 12 de octubre de 1985.

Dr. Francisco Carvajal. Hospital "Cmdte. Manuel Fajardo". Zapata y C, Ciudad de La Habana, Cuba.