

Enfermedad de Cushing en un niño de 12 meses

Dr Ronald Youlton

ABSTRACT

A 12 month old boy with Cushing's disease is reported. He had the classical features of hypercortisolism, elevated plasma cortisol levels that did not suppress with dexamethasone, increased excretion of urinary 17 OHCS and an enlarged sella turcica. He died shortly after admission. Necropsy findings included an intracranial hemorrhage, a pituitary tumor, with the characteristics of a chromophobe adenoma, and bilateral adrenal hyperplasia.

El síndrome de Cushing es una afección poco común durante la infancia.¹ En el niño mayor, al igual que en el adulto, predominan aquellos casos debido a hipersecreción de ACTH.² En el lactante, sin embargo, más del 80% de los casos son originados por adenomas o carcinomas suprarrenales y menos del 10% lo son por hiperplasia suprarrenal difusa, secundaria a alteraciones hipotálamo-hipofisarias.^{3, 4, 5}

Se presenta un caso de esta última variedad con comprobación anatomopatológica.

CASO CLINICO

CBM de 12 meses de edad, fue producto de un embarazo normal y parto cesárea. Pesó 4130 gr. y midió 55 cm. al nacer.

Su crecimiento y desarrollo fueron aparentemente normales durante el primer semestre de vida. Desde los 8 meses de edad, sus padres notaron aumento del apetito y del peso, hiperpigmentación de la piel, hipertriosis facial y dorsal, acné de la frente y mentón y moderado crecimiento del pene y escroto. A estos signos, que fueron progresivos, se agregaron irritabilidad e insomnio. Tres días antes de su ingreso presentó cuadro respiratorio febril, durante el que se alternaron períodos de excitación y somnolencia, luego mirada vaga y rigidez del cuello, siendo hospitalizado a los 12 meses de edad.

El examen físico mostró un lactante en estado grave, febril, irritable, poco conectado con el medio ambiente, con obesidad generalizada, pero muy marcada a nivel de las mejillas y dorso; facies pletórica. Había intensa

pigmentación de la piel, la que estaba sudorosa. La hipertriosis generalizada era mayor en frente y mejillas, donde destacaban elementos de comedones y acné (Figura 1). Había marcados signos de irritación meníngea. Su talla era 73 cm. (-1.0 DS), su peso 12.6 Kg (+2.0 DS) y el perímetro craneano, 49.8 cm. (+2.2 DS). La presión arterial era 160/80 mm Hg.

Las punciones lumbares efectuadas al ingreso y al día siguiente dieron salida a LCR hemorrágico; los exámenes bacteriológicos de estas muestras al igual que los hemocultivos fueron negativos.

El hematocrito era 30.5%, el recuento de leucocitos $17.500 \times \text{mm}^3$ sin desviación a izquierda y la VHS, 100 mm en la primera hora. El sedimento urinario, la glicemia y los electrolitos plasmáticos estaban dentro de los valores normales.

Durante su hospitalización el paciente presentó poli-dipsia y poliuria de hasta 130 ml. de orina x Kg. de peso. La osmolaridad plasmática en dos ocasiones fue 315 mOsm/L y las de la orina obtenidas en forma simultánea fueron 483 y 604 mOsm/L.

La radiografía de cráneo mostró una silla turca grande y excavada.

Las determinaciones hormonales realizadas en el paciente se muestran en las tablas 1 y 2*

La hipertensión arterial se mantuvo. Al noveno día de hospitalización, el paciente presentó convulsiones tónico-clónicas generalizadas y aparente amaurosis, falleciendo al 11 día. El diagnóstico clínico fue Síndrome de Cushing, tumor hipofisario, hemorragia subaracnoidea.

La necropsia (realizada por los Dres. Ricardo Rojas M. y Sergio Scroggie A.) mostró, en lo fundamental, lo siguiente: encéfalo edematoso; meninges hiperhémicas con pequeños focos hemorrágicos en ambos hemisfe-

Servicio de Genética, Hospital J.J. Aguirre y Unidad de Endocrinología, Hospital Roberto del Río, Santiago.

*Todas las determinaciones hormonales por radioinmunoanálisis fueron efectuadas gentilmente en el Laboratorio de la Dra. Teresa Palma.



Figura 1.

rios; dilatación de ambos ventrículos laterales, el derecho con hemorragia que ocupa la mitad del ventrículo; silla turca de 2.5 x 2.5 cm. con destrucción de las apófisis clinoides; hipófisis aumentada de tamaño y consistencia, de aspecto hemorrágico, de 4.0 x 2.5 x 2.5 cm, comprime el 3^{er} ventrículo (Figura 2). Suprarrenales aumentadas a expensas de la corteza, la derecha de 5.5 gr. y la izquierda de 3.5 gr.

Tabla N.º 1

C.B.M. R. del R. N.º 547299

Síndrome de Cushing

— Cortisol plasmático

AM	46	µg/dl
PM	48	µg/dl
AM post Dex.	38	µg/dl

— 17 OHCS urinarios = 11.3 mg/24 hrs.

— 17 Ks. urinarios = 2.32 mg/24 hrs.

Tabla N.º 2

C.B.M. R. del R. N.º 547299

Síndrome de Cushing

Niveles Hormonales		(plasma)
— HGH	1.5	ng/ml
— PROL.	10.0	ng/ml
— LH	3.2	mIU/ml
— FSH	3.6	mIU/ml
— T ₄	4.8	ug/dl
— TSH	4.2	µU/dl
— TSH	4.2	µU/ml



Figura 2.

El estudio histológico demostró hiperplasia de las suprarrenales y una hipófisis con intensa proliferación neoplásica de células pequeñas sin o con escasa granulación, con caracteres de adenoma cromóforo.

COMENTARIO

Los síntomas y signos presentes en nuestro enfermo son característicos del S. de Cushing. Por los antecedentes, éste se habría instalado en el segundo semestre de vida. La talla de nacimiento estaba 2.5 D.S. sobre el promedio y al momento de consultarnos, 1.0 D.S. por debajo. No contamos con mediciones previas que habrían sido útiles para establecer la edad en que se produjo la desaceleración del crecimiento, signo destacado del hipercortisolismo en la infancia.^{6,7}

La obesidad a esta edad es más generalizada que en el adulto y el abultamiento de las mejillas es más exagerado. Si bien la obesidad es un problema frecuente en lactantes normales, ésta se acompaña de un ritmo de crecimiento normal o acelerado. La medición de la presión arterial en estos casos es un elemento clínico orientador.

La precoz aparición de hipertricosis y acné faciales, deben hacer pensar en la existencia de una fuente anormal de andrógenos, al igual que el crecimiento del pene y escroto. La palpación de testículos de tamaño normal apunta hacia una causa suprarrenal.

La hiperpigmentación de la piel puede ser observable sólo en los S. de Cushing hipofisarios o ectópicos y se debe tanto a la hipersecreción de ACTH como posiblemente también de Lipotropina (LPH), molécula precursora de β MSH y que a su vez se origina de un precursor común con ACTH.²

La irritabilidad e insomnio manifestados por nuestro paciente pueden ser en parte explicados por el hipercortisolismo, pero más probablemente fueron debidos a hipertensión intracraneana. Ésta tiene que haber estado presente por algunos meses, como lo revela el aumento del perímetro craneano (+2.2 D.S.). La sintomatología neurológica de sus últimos días fue, sin dudas, originada por la hemorragia cerebral y la compresión tumoral del quiasma óptico.

Polidipsia y poliuria, hiperosmolaridad plasmática y osmolaridad urinaria proporcionalmente baja son la traducción de una deficiencia parcial de ADH.⁸ Por razones obvias, el paciente no fue sometido a pruebas dinámicas en este sentido ni en la investigación de otras funciones hormonales.

El diagnóstico de certeza de Síndrome de Cushing se basó en las elevadas concentraciones de cortisol plasmático y su falta de supresión al suministrar 1 mg. de dexametasona la noche anterior. Esta dosis es mucho mayor que la recomendada de 20 μ g/Kg de peso.⁹ Paralelamente, la excreción urinaria de 17 OHCS era exagerada, más de cuatro veces lo que se considera el límite máximo para su edad, peso y talla.¹⁰ Los 17 Ketosteroides estaban sólo discretamente aumentados.

El ritmo circadiano del cortisol plasmático puede ser demostrable a los pocos meses de vida y está establecido casi en la totalidad de los niños al año de edad,¹¹ aunque ocasionalmente puede manifestarse más tardíamente.¹² Su ausencia en nuestro paciente, por su edad, conforma un elemento de sospecha, pero no de certeza diagnóstica.

Los valores basales de Prolactina, LH, FSH y T4 estaban dentro de los límites normales. Es posible que estos valores representen la máxima capacidad hipofisaria de secreción; sólo el empleo de hormonas liberadoras u otros estímulos nos habrían podido demostrar la verdadera capacidad de reserva pituitaria.

Una determinación aislada de HGH carece de valor diagnóstico cuando la concentración encontrada es baja. En este caso podría pensarse en una eventual acción supresora del cortisol sobre los somatotrofos. Desde el punto de vista estatural, tan importante como ésta, es la acción que tienen los glucocorticoides sobre la generación de somatomedina y su acción sobre los cartilagos epifisarios.^{10,13}

El dosaje de ACTH plasmático, del que no disponemos, es un elemento de gran utilidad en el diagnóstico del origen del S. de Cushing. La concentración es baja en los casos de tumor suprarrenal y muy elevada en aquellos secundarios a producción ectópica de ACTH. De acuerdo a nuestra información, hay sólo una publicación de Enfermedad de Cushing en un niño menor con comprobación de concentración plasmática de ACTH aumentadas y demostración de producción de ACTH *in vitro* por las células tumorales.³

La certificación de Enfermedad de Cushing en nuestro paciente se basó en la comprobación necrópsica de un adenoma cromóforo de la hipófisis y una hiperplasia suprarrenal bilateral; el peso combinado de estas glándulas estaba aumentado en un 50% con respecto a lo normal.

Sólo una pequeña proporción de los casos de Enfermedad de Cushing tiene alteraciones radio-

lógicas de la silla turca, y estos corresponden en su mayoría a adenomas cromóforos.² Estos adenomas, a pesar de su aspecto a la microscopía de luz, pueden poseer gránulos secretorios demostrables a la microscopía electrónica o con métodos inmunofluorescentes.³

El pronóstico del S. de Cushing en la infancia es pobre. A pesar del tratamiento causal adecuado y de la sustitución esteroidal, la mortalidad es más del doble que la observada en adultos.^{14, 15}

RESUMEN

Se presenta el caso de un niño de 12 meses con Enfermedad de Cushing. Tenía los rasgos clásicos de hipercortisolismo, niveles elevados de cortisol plasmático que no suprimieron con dexametasona, excreción urinaria de 17 OHCS aumentada y una silla turca grande. Falleció poco después de su ingreso. Los hallazgos necrópsicos incluyeron una hemorragia intracraneana, un tumor hipofisiario con caracteres de adenoma cromóforo y una hiperplasia suprarrenal bilateral.

REFERENCIAS

¹Wilkins, L. The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence, second edition, Charles C. Thomas, Springfield, 1965.

²Gold, E.M. The Cushing Syndromes: changing views of diagnosis and treatment. *Ann. Intern. Med.* 90: 829, 1979.

³Miller, W.L., Townsend, J.J., Grambach, M.M. and Kaplan, S.L. An infant with Cushing's disease due to an adrenocorticotropin producing pituitary adenoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 48: 1017, 1979.

⁴McArthur, R.G., Cloutier, M.D., Hayles, A.B. and Sprague, R.G. Cushing's disease in children. *Mayo Clin. Proc.* 47: 318, 1972.

⁵Gilbert, M.G. and Cleveland, W.W. Cushing's syndrome in infancy. *Pediatrics* 46: 217, 1970.

⁶Loridan, L. and Senior, B. Cushing's syndrome in infancy. *J. Pediatr.* 75: 349, 1969.

⁷Cos, J., Matus, A., Dorantes, L., Salgado, M.M., de los Monteros, A.E., Ajuria, M. y Chavarria, C. Síndrome de Cushing en niños y adolescentes. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* 31: 435, 1974.

⁸Mittler, M., Dalakas, T., Moses, A.M., Fellerman, H. and Streeten, D.H.T. Recognition of partial defects in antidiuretic hormone secretion. *Ann. Intern. Med.* 73: 721, 1970.

⁹Tucci, J.R., Jagger, P.I., Lauler, D.P. and Thorn, G.W. Rapid dexamethasone suppression test for Cushing's syndrome. *JAMA* 199: 379, 1967.

¹⁰Bondy, P.K. The adrenal cortex, in *Metabolic control and disease*, editado por Bondy P.K. Rosenberg, L.E., Philadelphia, W.B. Saunders, 1980 pp. 1427 - 1499.

¹¹New, M.I. Comunicación personal.

¹²Franks, R.C. Diurnal variation of plasma 17 Hydroxycorticosteroids in children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 27: 75, 1967.

¹³Streeten, D.H.P., Facs, F.H., Elders, M.J., Dalakas, T.G., Voorhes, M. Hipercortisolismo in childhood: shortcomings of conventional diagnostic criteria. *Pediatrics* 56: 797, 1975.

¹⁴Orth, D.N. and Liddle, G.W. Results of treatment in 106 patients with Cushing's syndrome. *N. Engl. J. Med.* 285: 243, 1971.

¹⁵Jennings, A.S., Liddle, G.W. and Orth, D.N. Results of treating childhood Cushing's disease with pituitary irradiation. *N. Engl. J. Med.* 297: 957, 1977.