

Enfermedad de Cushing en la edad pediátrica. Tratamiento y evolución

B. Huidobro Fernández¹, J.J. López Gómez², J. Huerta Aragonés¹, E. Salinero Paniagua³, M.D. Rodríguez Arnao¹

¹Unidad de Metabolismo/Endocrinología Pediátrica. Hospital General Universitario «Gregorio Marañón». Madrid.

²Sección de Endocrinología y Nutrición. Complejo Asistencial de León. ³Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario «Gregorio Marañón». Madrid

Resumen

El síndrome de Cushing endógeno es infrecuente en pediatría. La causa principal son los tumores hipofisarios productores de corticotropina (enfermedad de Cushing). Debe sospecharse en todo niño con una ganancia ponderal injustificada asociada a una disminución de la velocidad de crecimiento. La primera opción terapéutica en la enfermedad de Cushing es la adeno-mectomía transesfenoidal, seguida de la radioterapia si persiste el hipercortisolismo. Tras el tratamiento pueden asociarse alteraciones hipofisarias que precisen terapia sustitutiva; el déficit de hormona del crecimiento en niños puede originar un crecimiento recuperador insuficiente. Presentamos el caso de una niña de casi 11 años de edad, con ganancia ponderal injustificada, estancamiento del crecimiento, virilización y miopatía proximal. Mediante las determinaciones hormonales se confirmó un hipercortisolismo dependiente de corticotropina. La resonancia magnética craneal puso de manifiesto un microadenoma hipofisario, que se resecó mediante adeno-mectomía transesfenoidal, con remisión clínica y analítica. Previamente se había instaurado tratamiento con ketoconazol para controlar el hipercortisolismo. Al cabo de 4 años no había signos de recidiva.

Palabras clave

Enfermedad de Cushing, niño, adolescencia, microadenoma hipofisario secretor de corticotropina, obesidad, crecimiento, cirugía hipofisis

Abstract

Title: Cushing's syndrome in pediatric age. Treatment and evolution

Endogenous Cushing's syndrome is rare endocrine disorders in pediatric age whose most common cause are the pituitary tumors producers of adrenocorticotropin (ACTH) (Cushing's syndrome, CS). This disease must be suspected in any children with unjustified weight gain associated with a decrease in the speed of growth. The first therapeutic option in the CS is the transsphenoidal adenomectomy, followed by radiotherapy if CS persists. After the treatment pituitary disorders can be associated which will need a substitutive therapy, growth hormone deficit can cause an inadequate catch-up growth in children. We report the case of a nearly 11 years-old girl with unjustified weight gain, growth stagnation, signs of virilization and proximal myopathy. Through hormonal determinations was confirmed an ACTH-dependent hypercortisolism was confirmed. The cranial MRI showed a pituitary micro adenoma that was removed through transsphenoidal adenomectomy with clinical and analytic remission. Before surgery, ketoconazole was used in order to control hypercortisolism. There were no signs of relapse four years later.

Keywords

Cushing syndrome, child, adolescence, ACTH-secreting pituitary micro adenoma, obesity, growth, pituitary gland/surgery

Introducción

El síndrome de Cushing endógeno es una patología poco frecuente en pediatría. La causa suele ser un tumor hipofisario productor de corticotropina (enfermedad de Cushing). Los criterios diagnósticos y las opciones terapéuticas empleadas generalmente derivan de estudios realizados en adultos, a pesar de las diferencias en la regulación hipotálamo-hipofiso-suprarrenal propias de la edad, así como de condiciones propias de la infancia, como el crecimiento y el desarrollo puberal^{1,2}.

A continuación presentamos el caso de una niña con diagnóstico de enfermedad de Cushing (EC) en la etapa prepuberal y su evolución desde el tratamiento hasta completar la pubertad.

Caso clínico

Niña de 10 años y 10 meses de edad, que consultó por un aumento de peso en los 18 meses previos. Asociaba pubarquia, axilarquia y acné frontal, así como una disminución de la velocidad de crecimiento (VC).

©2011 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

Fecha de recepción: 01/01/10. Fecha de aceptación: 02/02/10.

Correspondencia: B. Huidobro Fernández. Hospital General Universitario «Gregorio Marañón». Doctor Esquerdo, 46. 28007 Madrid. Correo electrónico: bhuidobro@hotmail.com

TABLA 1

Pruebas bioquímicas realizadas para la confirmación del hipercortisolismo y el diagnóstico etiológico

	Resultado	Interpretación
Ritmo circadiano:		
Cortisol 8:00 h	22,7 µg/dL	Normal: disminución ≥50% en el valor vespertino respecto al matutino
Cortisol 23:00 h	23,3 µg/dL	
Cortisol plasmático 0:00 h (sueño)	18,6 µg/dL	Un valor >4,4 µg/dL implica hipercortisolismo en niños
Cortisol tras dexametasona 1 mg	10,4 µg/dL	Un valor >5 µg sugiere hipercortisolismo en niños
Cortisol tras dexametasona 8 mg	2 µg/dL	Una supresión >20% implica hipercortisolismo hipofisario
ACTH basal	16 pg/mL	Un valor <5 pg/mL orienta hacia un hipercortisolismo independiente de ACTH

ACTH: corticotropina.

Entre sus antecedentes personales cabe destacar un asma extrínseca con múltiples alergias ambientales. En las últimas 3 primaveras había recibido tratamiento con fluticasona inhalada 200 µg/día (última dosis administrada 4 meses antes). No presentaba otros antecedentes personales de interés, y carecía de antecedentes familiares de patología endocrinológica.

En la exploración física destacaban los siguientes parámetros: talla de 126 cm (desviación estándar [DE]: -2,82), talla diana de 161,75 cm (0 DE), peso de 55,6 kg (+2,58 DE) e índice de masa corporal [IMC] del 34,8% (+4,06 DE). Presentaba una obesidad generalizada con predominio cervicodorsal y abdominal, estrías violáceas en el abdomen, facies redondeada con eritema en las mejillas y miopatía proximal. El estadio puberal (Tanner) era S1 con adipomastia, P3, A1-2. La presión arterial era normal para su edad.

En las pruebas complementarias se obtuvieron los siguientes resultados: hemograma, bioquímica y lipidograma normales; tirotrópina 4,3 mU/mL, tiroxina libre 1,35 ng/dL, factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I) 394 ng/mL y su proteína transportadora tipo 3 2,1 ng/mL, 17-hidroxiprogesterona 0,52 ng/dL, prolactina 13,7 ng/dL y androstendiona 0,68 ng/mL. Todos estos parámetros eran normales para su edad. Presentaba valores elevados de dehidroepiandrosterona (1.349 ng/mL; valores normales [VN]: 80-720), testosterona (0,22 ng/mL; VN: 0,05-0,15), estradiol (17 pg/mL; VN: 2-10) y cortisol libre urinario (CLU) de 24 horas (368 µg/m²/24 h; VN: <70). La edad ósea era de 10 años (Greulich y Pyle).

Con la sospecha de síndrome de Cushing por la clínica y la elevación del CLU, se confirmó el hipercortisolismo, que demostraba la pérdida del ritmo circadiano normal del cortisol, para lo cual se determinó el cortisol plasmático a las 8:00 h y a las 23:00 h, así como el cortisol plasmático durante el sueño (0:00 h), observándose que los niveles de cortisol no disminuían durante el día (8:00 h: 22,7 µg/dL; 23:00 h: 23,3 µg/dL) y un cortisol durante el sueño mayor de 4,4 µg/dL (tabla 1). La falta de supresión del cortisol plasmático a las 8:00 h tras la administración de 1 mg de dexametasona oral a las 23:00 h la noche previa volvió a poner de manifiesto el hipercortisolismo de la paciente (se considera una supresión adecuada cuando el cortisol es menor de 5 µg/dL;

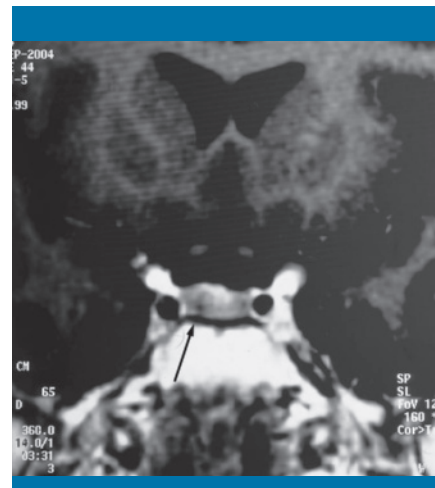


Figura 1. Resonancia magnética craneal (corte coronal), en la que se observa un adenoma en el margen derecho de la hipófisis

en esta paciente fue de 10,4 µg/dL). El siguiente paso fue evaluar la dependencia de corticotropina (ACTH), para lo cual se realizó una determinación de la ACTH plasmática a las 8:00 h y un test de supresión con 8 mg de dexametasona orales administrados a las 23:00 h. La concentración de ACTH era de 16 pg/mL, es decir, no suprimida, lo que permitió descartar el origen suprarrenal, y la supresión del cortisol a las 8:00 h hasta 2 µg/dL tras la administración de la dosis alta de dexametasona orientó hacia el origen hipofisario de la secreción de ACTH.

Con el diagnóstico de síndrome de Cushing dependiente de ACTH e hipercortisolismo suprimido con dosis altas de dexametasona, se realizó una resonancia magnética (RM) craneal con gadolinio, en la que se apreció una lesión focal hipodensa de 5 mm de diámetro en el margen lateral derecho de la hipófisis, sugestiva de microadenoma (figura 1).

Se inició tratamiento con ketoconazol 200 mg/8 h v.o., para reducir el hipercortisolismo previamente a la cirugía, con disminución del CLU hasta 72 µg/m²/24 h después de 3 meses de tratamiento. Tras ello se realizó una adenomectomía por vía transesfenoidal. En la anatomía patológica y en la inmunofluorescencia se confirmó un microadenoma hipofisario productor de ACTH.

En el postoperatorio inmediato se inició tratamiento con hidrocortisona. A los 4 meses de la cirugía, tras comprobar con un test de ACTH sintética 250 µg i.v. la recuperación funcional del eje hipofisopararrenal, se suspendió paulatinamente el tratamiento sustitutivo con hidrocortisona. A los 6 meses de la cirugía, la paciente presentaba disminución de peso (-15,9 kg), con desaparición de la miopatía, pero presentaba una VC de 6 cm/año con niveles de IGF-I de 124 ng/mL (VN: 111-551), por lo que se planteó la posibilidad de un alteración del eje somatotropo. Se realizó un test de estímulo de la secreción de somatotropina (GH) con clonidina, con un pico máximo de GH de 7,3 ng/mL (VN: ≥ 10). Al realizar un segundo estímulo con propranolol se detectó un pico de GH de 26,8 ng/mL, por lo que se decidió tomar una actitud expectante. A los 12 años y 6 meses (15 meses después de la cirugía) la paciente presentaba una talla de 137,5 cm (-1,95 DE), con una VC de 11,5 cm/año, un estadio puberal Tanner de II-III, unos valores de IGF-I de 265 ng/mL y una edad ósea de 12 años, y se confirmó la recuperación del eje somatotropo.

En la última revisión (a los 15 años y 2 meses de edad), la paciente no presentaba signos clínicos, analíticos ni radiológicos de recidiva; tenía una talla de 151 cm (-1,29 DE), un peso de 56,8 kg (0,61 DE) y un estadio puberal Tanner de V (menarquia a los 13 años y 2 meses). El resto de las hormonas adenohipofisarias también eran normales. Los datos de talla y peso se presentan en la figura 2.

Discusión

El síndrome de Cushing es una patología cuya incidencia mundial es de 0,7-2,4 casos/millón/año, y sólo un 10-15% de los casos se presentan en la infancia y la adolescencia³. La EC comprende el 75-80% de los casos de síndrome de Cushing endógeno en la edad pediátrica¹. La etapa más común de presentación es la adolescencia y la preadolescencia, con una mediana de edad de 14,1 años². En la infancia el síntoma más característico de síndrome de Cushing es la ganancia de peso no justificada, junto con la disminución de la VC, en relación con el efecto inhibidor del cortisol sobre la GH y la maduración ósea^{4,5}. El diagnóstico diferencial se plantea fundamentalmente entre los adenomas hipofisarios secretores de ACTH y la patología primaria de la corteza suprarrenal, ya que la secreción ectópica de ACTH u hormona hipotalámica liberadora de corticotropina (CRH) en la infancia es muy infrecuente². Aunque deben tenerse en cuenta las elevaciones de cortisol propios de estados pseudo-Cushing⁵, en los niños son menos habituales, y la mayoría se limitan a pacientes obesos, en los que la demostración de la ausencia de disminución de la VC evita realizar exploraciones complementarias innecesarias⁶.

Ante una sospecha clínica de síndrome de Cushing es necesario hacer un diagnóstico bioquímico que permita establecer la etiología siguiendo una serie de pasos (cribado, confirmación del hiper-cortisolismo y valoración de la dependencia o no de ACTH) y realizar un diagnóstico de localización en función de los resultados⁷. En nuestra paciente se realizó un cribado mediante las determinacio-

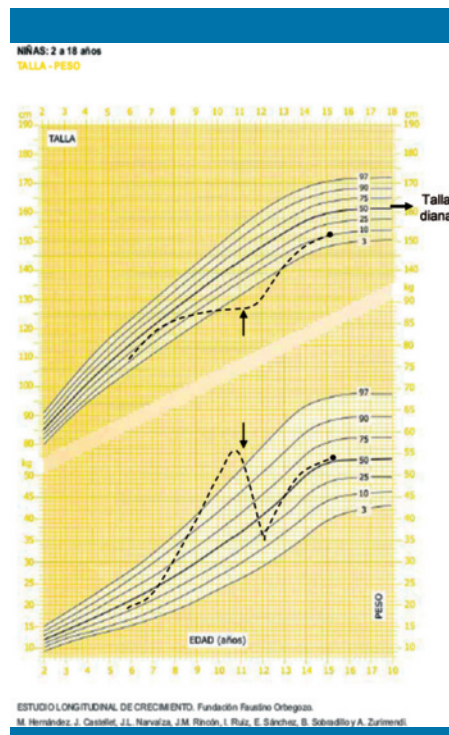


Figura 2. Evolución del peso y la talla (curvas de crecimiento longitudinal de la Fundación Faustino Orbeago, 1988). La flecha señala el momento de la realización de la adenomectomía

nes de CLU, se confirmó el hiper-cortisolismo que demostraba la pérdida del ritmo circadiano del cortisol, se determinó su origen mediante la medición de ACTH y se hizo un diagnóstico de localización mediante una supresión fuerte con dexametasona. Las pruebas de cribado y confirmación del síndrome de Cushing que han demostrado mayor efectividad son la determinación de CLU de 24 horas y la supresión nocturna con 1 mg de dexametasona⁸. En niños, la determinación de CLU tres días consecutivos es una buena prueba para el cribado (con una sensibilidad del 88% y una especificidad del 90%)¹. Recientemente, Batista et al.¹ han propuesto la determinación nocturna de cortisol seguida de una prueba de supresión fuerte con dexametasona para la confirmación y la diferenciación diagnóstica rápida y exacta de EC en la edad pediátrica. Una vez realizado el diagnóstico bioquímico de hiper-cortisolismo dependiente de ACTH de origen hipofisario, es necesaria una prueba de localización por imagen⁸. La prueba de elección para la visualización de la región hipotálamo-hipofisaria es la RM; no obstante, el rendimiento de las técnicas de imagen en la EC durante la infancia y la adolescencia es escaso⁹, por lo que ante la ausencia de hallazgos debe plantearse efectuar otras pruebas, como el cateterismo selectivo de los senos petrosos con la determinación de los niveles de ACTH tras la administración de CRH. En este caso se realizó una RM hipofisaria, en la que se detectó un microadenoma hipofisario que, tras la anatomía patológica, se confirmó como secretor de ACTH.

La primera opción terapéutica en la EC es la adenomectomía transesfenoidal. Se realiza tras la normalización de la cortisolemia, normalmente mediante tratamiento con ketoconazol. Este fármaco inhibe la síntesis de esteroides suprarrenales

impidiendo la acción de las enzimas dependientes del citocromo P450 (CYP11B1 y CYP11A1)¹⁰. Tras la cirugía se requiere la suplementación con corticoides en dosis fisiológicas para evitar el desarrollo de insuficiencia suprarrenal; las dosis se reducen paulatinamente, comprobando la reserva suprarrenal para su suspensión definitiva¹¹. La adenomectomía la debe realizar un cirujano experto para eliminar todo el tejido patológico pero respetando la mayor parte posible de tejido hipofisario normal.

La tasa de remisión de la EC en niños oscila entre el 45 y el 97%. La recurrencia suele producirse en los primeros 2 años poscirugía, por lo que es necesario realizar un estrecho seguimiento clínico y analítico. Se ha propuesto la medición de cortisol y ACTH basales y/o la prueba de estimulación con CRH en el postoperatorio inmediato para predecir la posibilidad de recurrencia. El CLU no es un parámetro útil para pronosticar una remisión mantenida¹². En caso de recurrencia, las opciones terapéuticas son la radioterapia, la reintervención, la suprarrenectomía bilateral o el tratamiento crónico medicamentoso¹¹.

La mayoría de los niños con EC tienen un crecimiento retardado en el momento del diagnóstico. A pesar del tratamiento etiológico adecuado y la curación clínica y bioquímica del estado de hipercortisolismo, la talla final adulta es inferior a la talla diana calculada, probablemente debido a un *catch-up* insuficiente después del tratamiento¹³. Se han descrito alteraciones de la secreción de GH tras el tratamiento curativo del adenoma hipofisario¹⁴. Los principales factores implicados son los efectos secundarios de la hipercortisolemia crónica (disminución de la secreción y/o resistencia a IGF-I y a otros factores de crecimiento en los tejidos periféricos) y/o del tratamiento realizado (cirugía transfenoidal o radioterapia hipofisaria)^{13,15}. La deficiencia de GH debe sospecharse a los 3 meses postratamiento, momento en que deben realizarse las pruebas para diagnosticarla. Se puede iniciar tratamiento con GH, al que se pueden añadir, si es preciso, análogos de GnRH para retrasar el inicio de la pubertad y el cierre epifisario¹⁶. Se ha observado que en estos pacientes se consigue un crecimiento en el rango de su talla diana¹⁷.

En este caso, en un principio se sospechó una alteración del eje somatotrofo debido a una falta de recuperación de la VC y una respuesta de GH al estímulo con clonidina menor de 10 ng/dL. Sin embargo, no se confirmó el diagnóstico, ya que la respuesta de GH en un segundo test con un estímulo diferente fue normal, y porque la paciente presentó una recuperación de la VC y tuvo un desarrollo puberal normal: en el momento del diagnóstico su talla era de -2,84 DE, y su talla adulta se situó en -1,29 DE (talla diana: 0 DE). No obstante, a pesar de la recuperación funcional del eje somatotrofo, el *catch-up* fue incompleto en nuestra paciente.

En conclusión, la EC es la causa más frecuente de hipercortisolismo endógeno en la edad pediátrica, y debe descartarse en niños con una ganancia de peso no justificada y un enlentecimiento de la VC. Tras la realización de la cirugía es necesario evaluar la persistencia o no de hipercortisolismo y valorar la función hipofisaria para iniciar otros tratamientos hormonales sustitutivos en caso necesario, sobre todo si no se logra una recuperación suficiente de la VC. ■

Bibliografía

- Batista DL, Riar J, Keil M, Stratakis CA. Diagnostic tests for children who are referred for the investigation of Cushing syndrome. *Pediatrics*. 2007; 120: 575-586.
- Storr HL, Chan LF, Grossman AB, Savage MO. Paediatric Cushing's syndrome: epidemiology, investigation and therapeutic advances. *Trends Endocrinol Metab*. 2007; 18: 167-174.
- Gómez-Pan A, Roldán Martín B, Rodríguez Sánchez A, Rodríguez Arnao MD. Hiperfunción suprarrenal: síndrome de Cushing. Hiperaldosteronismo primario. En: Pombo M, ed. Tratado de endocrinología pediátrica, 4.ª ed. Madrid: McGraw-Hill, 2009; 673-686.
- Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 1.526-1.540.
- Maiakou MA, Mastorakos G, Oldfield EH, Gómez MT, Doppman JL, Cutler GB Jr, et al. Cushing's syndrome in children and adolescents. Presentation, diagnosis, and therapy. *N Engl J Med*. 1994; 331: 629-636.
- Batista DL, Courcoutsakis N, Riar J, Keil MF, Stratakis CA. Severe obesity confounds the interpretation of low-dose dexamethasone test combined with the administration of ovine corticotrophin-releasing hormone in childhood Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 4.323-4.330.
- Santos S, Santos E, Gaztambide S, Salvador J. Diagnóstico y diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing. *Endocrinol Nutr*. 2009; 56: 71-84.
- Elamin MB, Murad MH, Mullan R, Erickson D, Harris K, Nadeem S, et al. Accuracy of diagnostic tests for Cushing's syndrome: a systematic review and metaanalyses. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 1.553-1.562.
- Batista D, Courcoutsakis NA, Oldfield EH, Griffin KJ, Keil M, Patronas NJ, et al. Detection of adrenocorticotropin-secreting pituitary adenomas by magnetic resonance imaging in children and adolescent with Cushing disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 5.134-5.140.
- Leal-Cerro A, Soro Moreno A, Mangas MA, León Justel A, Webb S. Tratamiento farmacológico y seguimiento del síndrome de Cushing. *Endocrinol Nutr*. 2009; 56: 187-194.
- Killer BMK, Grossman AB, Stewart PM, et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 2.454-2.462.
- Batista DL, Oldfield EH, Keil MF, Stratakis CA. Postoperative testing to predict recurrence Cushing disease in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94: 2.757-2.765.
- Magiakou MA, Mastorakos G, Chrousos GP. Final stature in patients with endogenous Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; 79: 1.082-1.085.
- Magiakou MA, Mastorakos G, Gómez MT, Rose SR, Chrousos GP. Suppressed spontaneous and stimulated growth hormone secretion in patients with Cushing's disease before and after surgical cure. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; 78: 131-137.
- Lebrethon MC, Grossman AB, Afshar F, Plowman PN, Besser GM, Savage MO. Linear growth and final height after treatment of Cushing's disease in childhood. *J Clin Endocrinol*. 2000; 85: 3.262-3.265.
- Davies JH, Storr HL, Davies K, Monson JP, Besser GM, Afshar F, et al. Final adult height and body mass index after cure of paediatric Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005; 62: 466-472.
- Savage MO, Chan LF, Afshar F, Plowman PN, Grossman AB, Starr HL. Advances in the management of pediatric Cushing's disease. *Horm Res*. 2008; 69: 327-333.