

PRESENTACIÓN DE CASOS

El reto diagnóstico de la enfermedad de Cushing en pediatría: reporte de casos

Olga Medina-Paternina¹, Rosmery Villa-Delgado², Roberto García-Bermejo³

¹ Pediatra, Clínica Santa María y Clínica Salud Social, Sincelejo, Colombia.

² Pediatra, Residente de Neurología Pediátrica, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

³ Endocrinólogo pediatra, Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja, Docente Universidad del Sinú, Cartagena, Colombia.

INFORMACIÓN ARTÍCULO

RESUMEN

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Cushing;
Hipercortisolismo;
Imagen por Resonancia Magnética Nuclear;
Síndrome de Cushing

KEYWORDS

Cushing syndrome;
Hypocortisolism;
Magnetic Resonance Imaging

Correspondencia:

Roberto García Bermejo;
endocrinocartagena@gmail.com

Recibido: diciembre 16 de 2021

Aceptado: abril 18 de 2022

Cómo citar: Medina-Paternina O, Villa-Delgado R, García-Bermejo R. El reto diagnóstico de la enfermedad de Cushing en pediatría: reporte de casos. Iatreia [Internet]. 2022;35(4):466-474. DOI 10.17533/udea.iatreia.175.

Introducción: la enfermedad de Cushing (EC) se debe sospechar en el paciente pediátrico con retraso del crecimiento, aumento de peso y fenotipo característico. Se sugiere iniciar el protocolo diagnóstico, que consiste en: comprobación de hipercortisolemia, sitio de producción del cortisol e imágenes, para finalmente realizar el tratamiento quirúrgico curativo.

Reporte de casos: se presentan los casos de tres pacientes con alteración de la velocidad de crecimiento, aumento de peso y fenotipo característico. Se realiza la secuencia diagnóstica para demostrar el hipercortisolismo, posteriormente se confirma EC y se realiza imagen por resonancia magnética nuclear (RMN) de hipófisis. Finalmente se lleva a cabo el tratamiento quirúrgico curativo.

Conclusiones: la EC en pediatría sigue siendo un desafío diagnóstico. Un abordaje para su detección inicia con la sospecha clínica asociada a una adecuada interpretación de los estudios bioquímicos e imágenes, lo que permite realizar un diagnóstico oportuno y un tratamiento curativo definitivo.

SUMMARY

The diagnostic challenge of Cushing's disease in pediatrics: cases report.

Introduction: Cushing's disease (CD) should always be suspected in a pediatric patient with growth delay, excessive weight gain and characteristic phenotype. It is suggested to start a diagnostic protocol sequence: verification of hypercortisolism, production site and images, to finally perform the definitive curative surgical treatment.

Case reports: We report three CD patients with altered growth velocity, weight gain and characteristic phenotype. The diagnostic sequence was performed to demonstrate hypercortisolism. CD was subsequently confirmed, and a pituitary nuclear magnetic resonance (NMR) was performed. All patients underwent curative surgery.

Conclusion: CD in pediatrics continues to be a diagnostic challenge for the clinician. An approach with high initial clinical suspicion, associated with paraclinical studies and obtaining the adequate images, are necessary to make an accurate diagnosis and a definitive curative treatment.

INTRODUCCIÓN

El hipercortisolismo endógeno es poco frecuente en pediatría: la incidencia global es de 2 a 5 casos por millón de personas al año, y solo el 10% de estos ocurren en niños, siendo más frecuente la enfermedad de Cushing (EC) (1-3). Las manifestaciones clínicas en pediatría por exposición prolongada al cortisol son: ganancia de peso asociado al retraso en la velocidad de crecimiento (4,5), cara de luna llena, joroba de búfalo, hirsutismo, estrías violáceas mayores a 1 cm, fatiga, cefalea, hipertensión, hipotrofia muscular, entre otras (Tabla 1).

Tabla 1. Signos y síntomas más frecuentes en niños y adolescentes con EC

Signos y síntomas	Porcentaje (%)
Ganancia de peso	98
Mala velocidad de crecimiento	95-100
Cambios faciales (cara de luna llena)	95-100
Fatiga	61
Hirsutismo	59
Labilidad emocional	59
Cefalea	51
Estrías cutáneas (rojo violáceas mayores a 1 cm de ancho)	49
Hipertensión	49
Acné	44
Otros: joroba de búfalo, aumento de grasa supraclavicular, miopatía proximal, amenorrea, intolerancia a la glucosa, virilización en niñas, osteopenia, fracturas.	40-70

Fuente: creación propia. Modificado de referencias (1,4,7)

Ante la presencia de un paciente con estos síntomas se sugiere realizar una secuencia diagnóstica en tres pasos (4-7). Primero se debe demostrar la pérdida de ciclicidad del cortisol (o hipercortisolismo) con: estudios de dicha hormona en la mañana y en la tarde, cortisol libre urinario (CLU) en 24 horas, test de Nugent (TN), test de supresión a dosis bajas con dexametasona (TSDB) o cortisol salival. Se sugiere realizar mínimo dos pruebas en diferentes tiempos.

Tras comprobar que el cortisol se encuentra inapropiadamente elevado se busca, en segunda instancia, el origen de su producción, midiendo los niveles de

la hormona adrenocorticotropa o ACTH, con el fin de confirmar si es de origen hipofisario o suprarrenal/tumor ectópico. En caso de obtener una ACTH inapropiadamente elevada (>15 pg/ml) por pérdida del *feedback* se diagnostica EC.

Finalmente, como último paso diagnóstico se realiza una RMN de hipófisis para comprobar la presencia de un microadenoma. En caso de dudas en la interpretación de los niveles de ACTH se recomienda repetir la prueba o realizar el test de supresión a dosis altas con dexametasona (TSDA), conocido también como test de Liddle (ver Tabla 2 y resumen de los 3 pasos diagnósticos en la Figura 1).

Tabla 2. Estudios más frecuentes usados en el paciente con sospecha de Cushing

Laboratorio / test	Dosis	Medición	Valor normal	Síndrome de Cushing	Enfermedad de Cushing	Ectopia
Cortisol *		a. m.	>10 µg/dl	Normal o elevado	Normal o elevado	Normal o elevado
		p. m. (>5 p. m.)	<4 µg/dl	Elevado	Elevado	Elevado
		Media noche	<2 µg/dl	Elevado	Elevado	Elevado
		Salival – media noche	<110 ng/ml	Elevado	Elevado	Elevado
CLU*		Orina de 24 horas	<70-75 µg/m ² /día	>140 µg/m ² /día	>140 µg/m ² /día	>140 µg/m ² /día
Test de supresión dinámicos más usados para confirmar la presencia del estado de hipercortisolismo:						
Test de Nugent	1 mg a las 11 p. m. (0,3-0,5 mg/m ² , máximo 1 mg)	Cortisol 8-9 a. m. al día siguiente de la prueba	<1,8 µg/dl	No supresión	No supresión	No supresión
Test de supresión con dexametasona a dosis bajas	0,5 mg cada 6 horas por 48 horas. (30 µg/kg/día, máximo 0,5 mg/dosis).	Cortisol luego de la prueba (día 3) ACTH post	<3 µg/dl <30 µg/dl	No supresión	No supresión	No supresión
Estudio para confirmar el sitio de producción:						
ACTH plasmático		8 a. m.	6-48 pg/ml	<10 pg/ml	>15 pg/ml	>15 pg/ml
		11 p. m.	<7,5 pg/ml	<7,5 pg/ml	>7,5 pg/ml	>7,5 pg/ml
Estudio dinámico para confirmar el sitio de producción †						
Test de supresión con dexametasona a dosis altas (Test de Liddle)	2 mg vía oral cada 6 horas por 48 horas (90 µg/kg/día, máximo 2 mg/dosis)	Cortisol 8-9 a. m. antes y luego de la prueba (día 3). Se puede medir ACTH y cetoesteroides en orina.	Disminución 30 a 50 % valores basales	No disminución	Disminución	No disminución

* Estudios iniciales para confirmar hipercortisolismo (se sugiere combinar mínimo 2 pruebas y repetir las en varias ocasiones si los estudios iniciales son normales). Resultado de CLU para comprobar hipercortisolismo patológico es más de 2 veces el valor de referencia. En caso de un CLU entre 1 a 2 veces el valor normal, pensar en pseudo-Cushing.

† Estudio más usado en caso de que el valor de la ACTH no discrimine el sitio de producción de cortisol. Hay una modificación del test con una dosis alta única de dexametasona (8 mg), pero es usada frecuentemente en adultos.

Fuente: creación propia. Modificado de referencias (1,5,7,10,13)

El propósito de este artículo es describir tres casos clínicos de pacientes pediátricos con EC y mostrar la secuencia diagnóstica realizada.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para este trabajo se siguieron las normas sobre aspectos éticos de la investigación en seres humanos. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética Médica del Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja en Cartagena, Colombia. Se conservó la confidencialidad de los pacientes de este reporte.

REPORTE DE CASOS

Caso N° 1

Paciente masculino de 10 años y 1 mes de edad. Consulta porque tiene 6 meses de evolución de aumento progresivo de peso y disminución de la velocidad de crecimiento. No hay antecedentes personales ni familiares de importancia.

Examen físico (EF): talla 133,5 cm (-0,8 desviación estándar [DE]), peso 45,7 kg (+1,2 DE), índice de masa corporal (IMC) 25,8 kg/m² (+2,9 DE), tensión arterial (TA) 145/90 mmHg, facies con cara de luna, joroba de búfalo, acantosis nigricans, hipertrichosis, hipotrofia muscular y plétora facial. Los resultados de los estudios se presentan en la Tabla 3.

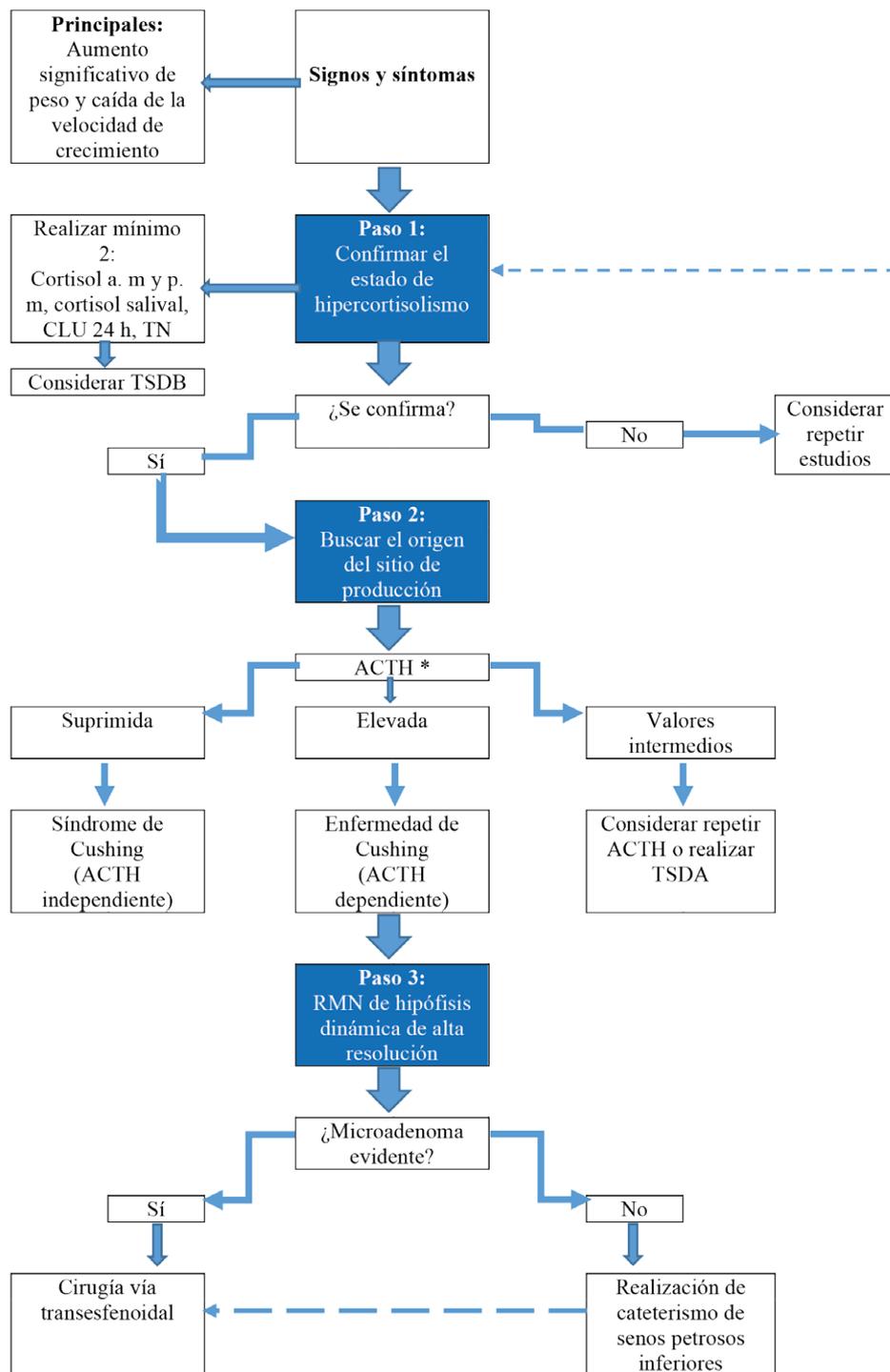


Figura 1. Secuencia diagnóstica en el paciente con sospecha de EC* En el estado de hipercortisolismo la ACTH se considera elevada si es mayor a 15 pg/ml, y suprimida si es menor a 10 pg/ml. Fuente: creación propia

Tabla 3. Resultados de estudios hormonales del paciente 1

Estudio	Resultado	Valor de referencia*	Observación
Cortisol a. m.	31 µg/dl	>10 µg/dl	Normal / Alto
Cortisol p. m.	35 µg/dl	<4 µg/dl	Elevado
CLU	293 µg/m ² /24h	70 -75 µg/24h/m ²	Elevado (más de 2 veces)
ACTH	10,6-23-15 pg/ml	6-48 pg/ml	2 estudios >15 pg/ml en hipercortisolismo
TN (cortisol)	23,4-12 µg/dl	<1,8 µg/dl	No supresión en 2 ocasiones
TSDB (cortisol)	1,8 µg/dl	<3 µg/dl	Supresión (respuesta en paciente sano)
TSDA (cortisol)	1,76 µg/dl	No aplica	Cortisol previo al test: 30 µg/dl (supresión, respuesta de EC)

*Valor de referencia tomado de Tabla 2. Fuente: creación propia

Estudios de imágenes: edad ósea de 9 años y 6 meses. La RMN en silla turca dinámica (con equipo de 3,0 Teslas) mostró una lesión de 4 mm hipocaptante (Figura 2).



Figura 2. RMN dinámica hipófisis del caso número 1. Se observa imagen hipocaptante de 4 mm en hipófisis, señalada por la flecha. Fuente: creación propia.

Diagnóstico: EC

Tratamiento: a los 10 años y 7 meses se realiza cirugía hipofisiaria transesfenoidal.

Patología: adenoma de células corticotropas y somatotropas.

Caso N°2

Paciente femenina que asiste a consulta a los 10 años y 8 meses de edad por presentar cuadro clínico de plétora, disminución de velocidad de crecimiento, aumento progresivo de peso y cansancio. Sin antecedentes personales ni familiares relevantes.

EF: talla 128 cm (-2,7 DE), peso 33 kg (-0,8 DE), IMC 20,6 kg/m² (+ 0,5 DE), TA 135/90 mmHg, cara redondeada, joroba de búfalo, hipotrofia muscular, hipertricosis generalizada, Tanner mamario II y púbico I. Los resultados de los estudios se encuentran en la Tabla 4.

Tabla 4. Resultados de estudios hormonales del paciente 2

Estudio	Resultado	Valor de referencia*	Observación
Cortisol a. m.	10,6 µg/dl	>10 µg/dl	Normal
Cortisol p. m.	6 µg/dl	<4 µg/dl	Normal/alto
CLU	75 µg/m ² /24h (2 ocasiones)	70-75 µg/24h/m ²	Normal
ACTH	37 pg/ml	6-48 pg/ml	El estudio es normal por no haber hipercortisolismo.
TN (cortisol)	1,5 µg/dl	<1,8 µg/dl	Supresión
TSDA (ACTH)	1 µg/dl	No aplica	ACTH previo al test: 4 µg/dl (considerado la respuesta normal por no haber hipercortisolismo).

*Valor de referencia tomado de Tabla 2. Fuente: creación propia

Estudio de imagen: RMN de hipófisis (con equipo de 3,0 Teslas) que mostró lesión hipocaptante de 3 mm de diámetro.

Los resultados iniciales (Tabla 4) no son concordantes con hipercortisolismo (inicialmente la lesión hallada con RMN se considera como incidentaloma). A los 11 años y 7 meses persiste la obesidad asociada a una mala velocidad de crecimiento, por lo que se realiza TN: cortisol 20 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (no ocurre supresión).

Diagnóstico: EC cíclico

Tratamiento: debido a los estudios iniciales fue manejada con ketoconazol 800 mg/día, con mejoría momentánea. A los 12 años y 5 meses se realiza cirugía transesfenoidal por considerarse EC cíclico (Figura 3).

Patología: adenoma hipofisiario corticotropo.

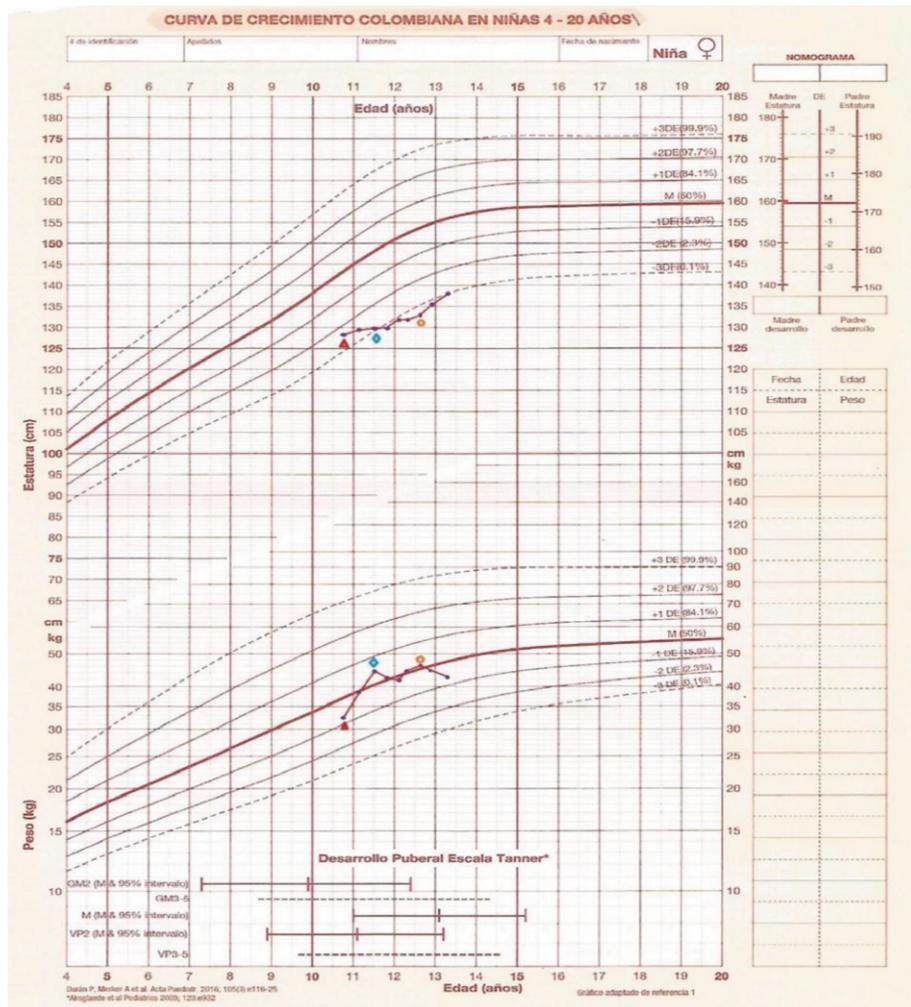


Figura 3. Gráfica del paciente 2. Nótese el aumento de peso exagerado con alteración en la velocidad de crecimiento en los primeros meses. Triángulo rojo: primera consulta. Rombo azul: inicio de ketoconazol. Círculo amarillo: cirugía transesfenoidal. (Fuente de la imagen: Durán P, Merker A, Briceño G, Colón E, Line D, Abad V, et al. Colombian reference growth curves for height, weight, body mass index and head circumference. Acta Paediatr. 2016 Mar;105(3):e116-25. DOI: 10.1111/apa.13269)

Caso N°3

Paciente femenina de 12 años y 9 meses de edad que ingresa a urgencias por un cuadro clínico de 18 horas de evolución, consistente en dolor torácico de tipo opresivo y de intensidad moderada, el cual se exagera con la deambulación y está acompañado de diaforesis, náuseas y cefalea. Se nota el aumento de peso y mala velocidad de crecimiento. No hay antecedentes personales ni familiares de importancia.

EF: peso 42 kg (-0,2 DE), talla: 138 cm (-2,7 DE), IMC: 22 (+ 1 DE), TA: 140/90 mmHg, facies con cara de luna, joba de búfalo, acantosis nigricans, hipertrichosis, plétora facial, sin estrías. Estudios resumidos en Tabla 5.

Estudio de imagen RMN de hipófisis (con equipo de 3,0 Tesla): normal.

Se remite a centro de cuarto nivel donde se realiza cateterismo de senos petrosos inferiores (CSP) con vasopresina. Se presentan los resultados resumidos y su interpretación en la Tabla 6.

Tabla 5. Resultados de estudios hormonales del paciente 3

Estudio	Resultado	Valor de referencia*	Observación
Cortisol a. m.	14 µg/dl	>10 µg/dl	Normal
Cortisol p. m.	20,8 µg/dl	<4 µg/dl	Muy elevado
CLU	154 µg/m ² /24h (2 ocasiones)	70-75 µg/24h/m ²	Elevado (más de dos veces)
ACTH	54,9-66,6 pg/ml	6-48 pg/ml	Estudios >15 pg/ml en hipercortisolismo
TN (cortisol)	14,8 µg/dl	<1,8 µg/dl	Sin supresión
TSDB (cortisol)	10 µg/dl	<3 µg/dl	No supresión

*Valor de referencia tomado de Tabla 2. Fuente: creación propia

Tabla 6. CSP inferiores, resultados del paciente 3

CSP inferiores	Tiempo de muestra (min)	Resultados (pg/ml)	Observación e interpretación
ACTH en seno derecho	0-3-5-10	1800-3458-3222-2190	Para lateralizar el sitio de lesión se hace relación de ACTH entre los dos senos petrosos inferiores $\geq 1,4 : 1$ (14).
ACTH en seno izquierdo	0-3-5-10	90,3-108,4-103,9-92,1	En el paciente 3 se observa una relación muy elevada en seno petroso inferior derecho comparada con el izquierdo, lateralizando la lesión.

Fuente: creación propia

Diagnóstico: EC

Tratamiento: se realiza cirugía transesfenoidal por microadenoma lateralizado en hemi-hipófisis derecha.

Patología: adenoma corticotropo.

En los tres casos el seguimiento anual se ha realizado con cortisol a. m.-p. m., CLU 24 horas TN y RMN de hipófisis, sin recidiva hasta el momento.

DISCUSIÓN

La EC es una entidad muy rara antes de los 18 años, y es causada frecuentemente por microadenomas de ACTH (4,5,8). En cuanto a las manifestaciones clínicas, en los tres pacientes se destaca la detención de la velocidad de crecimiento y el aumento de peso progresivo (6,7). En la obesidad exógena de causa no endocrina se observa aumento de peso, pero sin

compromiso de estatura (9). Otras manifestaciones frecuentes observadas en los casos reportados fueron cambios faciales, hipertensión, hipotrofia muscular y una edad ósea atrasada (6,7).

En cada uno de los casos se llevó a cabo la secuencia diagnóstica presentada en la Figura 1. Se demostró el estado de hipercortisolismo para luego confirmar el sitio de producción y, finalmente, realizar imágenes (3,5-7,10). En ocasiones puede haber resultados hormonales normales, como ocurrió en el caso 2, por lo que se sugiere una EC cíclica (enfermedad con concentraciones de cortisol fluctuantes e impredecibles), lo que hace difícil realizar el diagnóstico oportuno, por lo que se sugiere repetir estudios ante su sospecha (6,10-12).

Las pruebas de supresión tienen algunas desventajas en pediatría, tales como la necesidad de hospitalización, el estrés en el paciente y posibles errores de interpretación (13). En el caso 1 se observó un TSDB inicial con respuesta fisiológica de supresión, lo que dio lugar a una confusión inicial en el diagnóstico.

En el caso 3 los estudios hormonales confirmaron EC (3-5,8), pero la RMN de hipófisis no evidenció lesión, por lo que se recurrió a realizar un CSP para medir los niveles de ACTH (6,14). Se pudo observar una diferencia marcada de ACTH entre el CSP derecho y el CSP izquierdo (Tabla 6).

Al realizar el diagnóstico de EC el tratamiento de primera línea es la resección quirúrgica del microadenoma (frecuentemente por vía transesfenoidal) (6,7,15). También se han usado tratamientos médicos como el ketoconazol (7,16), aunque con baja efectividad y alto riesgo de efectos secundarios (17,18). Normalmente este manejo farmacológico (poco usado en EC) y la radioterapia son de segunda línea, sugeridos en pacientes en los cuales es imposible realizar el tratamiento quirúrgico, o cuando hay recidiva (7,16,19).

El pronóstico de la EC es favorable y frecuentemente se logra la remisión completa posterior a la cirugía (15). La mayoría de los pacientes alcanzan una talla adulta dentro de su rango objetivo (20). Es importante realizar un seguimiento estricto de los casos evaluando con estudios hormonales e imágenes periódicas, para descartar recidivas (6,15).

CONCLUSIÓN

La EC es una entidad muy rara en la población infantil. Ante la sospecha de un paciente pediátrico con hipercortisolismo se debe hacer el cribado con varios estudios como cortisol a. m.-p. m., CLU 24 horas, TN y cortisol salival, para luego buscar el sitio de producción de la enfermedad (ACTH, TSDB) y finalmente realizar imágenes (RMN de hipófisis) en búsqueda de la presencia de un microadenoma. La cirugía transesfenoidal sigue siendo el tratamiento curativo de elección. En los casos descritos no se ha demostrado recidiva de la enfermedad. Es interesante conocer cuál será la estatura final alcanzada en cada uno de los pacientes.

CONFLICTO DE INTERESES

Ningún autor declara tener conflictos de intereses relacionados con el contenido de este manuscrito.

FINANCIACIÓN

Financiado con recursos propios de los autores.

AGRADECIMIENTOS

Dr. Luis Syro, neurocirujano.

Dra. Carolina Jaramillo, endocrinóloga pediatra.

Dr. Carlos Martínez, endocrinólogo pediatra.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Savage MO, Lienhardt A, Lebrethon MC, Johnston LB, Huebner A, Grossman AB, et al. Cushing's disease in childhood: presentation, investigation, treatment and long-term outcome. *Horm Res [Internet]*. 2001;55(1):24-30. DOI 10.1159/000063459.
2. Storr HL, Chan LF, Grossman AB, Savage MO. Paediatric Cushing's syndrome: epidemiology, investigation and therapeutic advances. *Trends Endocrinol Metab [Internet]*. 2007;18(4):167-74. DOI 10.1016/j.tem.2007.03.005.
3. Stratakis CA. An update on Cushing syndrome in pediatrics. *Ann Endocrinol [Internet]*. 2018;79(3):125-31. DOI 10.1016/j.ando.2018.03.010.

4. Magiakou MA, Mastorakos G, Oldfield EH, Gomez MT, Doppman JL, Cutler GB, et al. Cushing's syndrome in children and adolescents. Presentation, diagnosis, and therapy. *N Engl J Med* [Internet]. 1994;331(10):629-36. DOI 10.1056/NEJM199409083311002.
5. 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* [Internet]. 2008;93(5):1526-40. DOI 10.1210/jc.2008-0125.
6. Zheng X, Wang H, Zhang W, Feng S, Liu Y, Li S, et al. Diagnosis, Manifestations, Laboratory Investigations, and Prognosis in Pediatric and Adult Cushing's Disease in a Large Center in China. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2021;12:749246. DOI 10.3389/fendo.2021.749246.
7. Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, Ben-Shlomo A, Bertherat J, Biermasz NR, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2021;9(12):847-75. DOI 10.1016/S2213-8587(21)00235-7.
8. Lodish MB, Keil MF, Stratakis CA. Cushing's Syndrome in Pediatrics: An Update. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2018;47(2):451-62. DOI 10.1016/j.ecl.2018.02.008.
9. Marcovecchio ML, Chiarelli F. Obesity and growth during childhood and puberty. *World Rev Nutr Diet* [Internet]. 2013;106:135-41. DOI 10.1159/000342545.
10. Batista DL, Riar J, Keil M, Stratakis CA. Diagnostic tests for children who are referred for the investigation of Cushing syndrome. *Pediatrics* [Internet]. 2007;120(3):e575-86. DOI 10.1542/peds.2006-2402.
11. Manenschijn L, Koper JW, van den Akker EL, de Heide LJ, Geerdink EA, de Jong FH, et al. A novel tool in the diagnosis and follow-up of (cyclic) Cushing's syndrome: measurement of long-term cortisol in scalp hair. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2012;97(10):E1836-43. DOI 10.1210/jc.2012-1852.
12. Wedrychowicz A, Hull B, Kalicka-Kasperczyk A, Zielinski G, Starzyk JB. Cyclic Cushing's Disease in the Prepubertal Period-A Case Report and Review of Literature. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2019;10:701. DOI 10.3389/fendo.2019.00701.
13. Kola B, Grossman AB. Dynamic testing in Cushing's syndrome. *Pituitary* [Internet]. 2008;11(2):155-62. DOI 10.1007/s11102-007-0079-x.
14. Chen S, Chen K, Lu L, Zhang X, Tong A, Pan H, et al. The effects of sampling lateralization on bilateral inferior petrosal sinus sampling and desmopressin stimulation test for pediatric Cushing's disease. *Endocrine* [Internet]. 2019;63(3):582-91. DOI 10.1007/s12020-018-1779-x.
15. Gazioglu N, Canaz H, Camlar M, Tanriover N, Kocer N, Islak C, et al. Neurosurgical treatment of Cushing disease in pediatric patients: case series and review of literature. *Childs Nerv Syst* [Internet]. 2019;35(11):2127-32. DOI: 10.1007/s00381-018-4013-5.
16. Fleseriu M, Castinetti F. Updates on the role of adrenal steroidogenesis inhibitors in Cushing's syndrome: a focus on novel therapies. *Pituitary* [Internet]. 2016;19(6):643-53. DOI 10.1007/s11102-016-0742-1.
17. Daniel E, Newell-Price JD. Therapy of endocrine disease: steroidogenesis enzyme inhibitors in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2015;172(6):R263-80. DOI 10.1530/EJE-14-1014.
18. Castinetti F, Nieman LK, Reincke M, Newell-Price J. Approach to the Patient Treated with Steroidogenesis Inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2021;106(7):2114-23. DOI: 10.1210/clinem/dgab122.
19. Acharya SV, Gopal RA, Goerge J, Menon PS, Bandgar TR, Shah NS. Radiotherapy in paediatric Cushing's disease: efficacy and long term follow up of pituitary function. *Pituitary* [Internet]. 2010;13(4):293-7. DOI 10.1007/s11102-010-0231-x.
20. 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)* [Internet]. 2005;62(4):466-72. DOI 10.1111/j.1365-2265.2005.02244.x.

