

TRABAJOS ORIGINALES

## Hiperplasia Suprarrenal Congénita Virilizante por Déficit de 21 - Hidroxilasa: Diagnóstico Precoz y Respuesta a Dos Esquemas de Tratamiento

Dra. Andreína Cattani O.<sup>1</sup>; Dr. Daniel Mahaha B.<sup>2</sup>; Dr. Patricio Michaud Ch.<sup>2</sup>; Dr. José A. Rodríguez P.<sup>2</sup>;  
Dr. José M. López M.<sup>2</sup>; Dr. Hernán García B.<sup>1</sup>; Dr. Arnaldo Foradori C.<sup>3</sup>; T.M. Carmen G. Velásquez A.<sup>3</sup>.

### Virilizing Congenital Adrenal Hyperplasia

Twelve patients with virilizing congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency (21 OHD) are reported. The usefulness of several laboratory tests for early (< 10 days of life) and definite diagnosis of 21 OHD is compared. The response to two therapeutic schedules with the same total daily cortisol dose but different in its distribution along the day was evaluated sequentially in all patients: In schedule I, one half of the daily dose was given at 08:00 h and one-half at 16:00 h. In schedule II one fourth of the daily dose was given at 08:00 h, one fourth at 16:00 h and one-half at 23:00 h. Low diagnostic sensitivity of urinary steroid determinations during the first 10 days of life was documented: pregnanetriol excretion was normal in all patients in whom it was measured (n = 4), urinary 17 ketosteroids were normal in 2 out of 5 patients, in contrast with plasma 17 OH progesterone which was elevated in all patients, both before and after 10 days of life. Treatment schedule II induced greater decreases in plasma concentrations of 17 OH progesterone (mean  $4,6 \pm 4,1$  ng/ml) than schedule I (mean  $32,1 \pm 9,5$  ng/ml;  $p < 0,0001$ ). Serum potassium showed the same trends reaching final concentration of  $5,2 \pm 0,4$  meq/l vs  $4,5 \pm 0,6$  meq/l; in schedules I and II respectively,  $p < 0,025$ ). These results suggest that cortisol therapy in 3 daily divided doses can improve hormonal abnormalities and provide better expectations of growth in patients with 21 OHD.

La hiperplasia suprarrenal congénita virilizante (HSCV) es el trastorno suprarrenal más frecuente en la infancia, correspondiendo el 90% a déficit de la enzima 21 hidroxilasa. El hecho clínico cardinal es la virilización, manifestada en el recién nacido femenino como sexo ambiguo de grado variable y en el varón, como macrogenitosomía; esta última es difícil de apreciar en el primer año de vida<sup>1</sup>. Estas alteraciones pueden o no acompañarse de pérdida de sal y deshidratación. La necesidad de contar con índices bioquímicos que facilitan un diagnóstico precoz, se justifica por el carácter de verdadera emergencia que significa enfrentar un paciente con sexo ambiguo o insuficiencia suprarrenal<sup>2-3</sup>.

El examen más efectivo en cualquier edad para hacer el diagnóstico de HSCV por déficit de 21 hidroxilasa es la determinación de 17 OH-Progesterona (17 OH-P) en el plasma<sup>4-5-6</sup>; sin embargo, la cuantificación de pregnanetriol urinario, con las desventajas y limitaciones que tiene<sup>7</sup> sigue siendo el examen diagnóstico em-

pleado en algunos centros de nuestro medio.

Establecido el diagnóstico de HSCV, el tratamiento debe orientarse a reemplazar el déficit de glucocorticoides y disminuir, a través de la supresión de ACTH, el exceso de andrógenos suprarrenales para detener la virilización y permitir un crecimiento normal. Un tratamiento adecuado es aquel que con mínimas dosis de cortisol logra normalizar la concentración de 17 OH-P plasmático<sup>4-5-8</sup>. Se agregan mineralocorticoides si hay déficit comprobado de ellos<sup>8</sup>. La dosis diaria de cortisol varía entre 15-30 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal; pero no hay consenso en la distribución de esta dosis durante el día.

Este trabajo compara los índices de laboratorio más usados en nuestro medio en el diagnóstico precoz (< de 10 días de vida) de la HSCV y estudia la modificación de ellos en relación con dos esquemas terapéuticos distintos sólo por la distribución horaria del cortisol en el día, buscando identificar las ventajas o desventajas de ambos.

### SUJETOS Y METODOS

Se estudiaron 12 pacientes, atendidos entre los años 1980 y 1983 en el Servicio Pediatría del Hospital Dr. Sótero del Río, cuyas características clínicas se detallan en la Tabla 1.

<sup>1</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Dr. Sótero del Río.  
<sup>2</sup> Departamento de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición, Pontificia Universidad Católica de Chile.  
<sup>3</sup> Laboratorio de Medicina Nuclear, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Tabla 1.

Características Clínicas de 12 Niños con HSV por Déficit de 21-Hidroxilasa

	Femenino	Masculino	Total
Edad en el momento del diagnóstico			
< 1 mes	7	1	8
1 - 16 meses	2	-	2
8 - 12 años	1	1	2
Formas clínicas			
virilización simple	2	1	3
perdedores de sal	8	1	9
Inicio de pérdida de sal			
< 10 días de vida	2	-	2
11 - 21 días de vida	4	1	5
> 21 días de vida	2	-	2

El diagnóstico se sospechó por sexo ambiguo (n = 10), crisis de insuficiencia suprarrenal (n = 1) y pseudo-pubertad precoz (n = 1). El grado de virilización se calificó según la escala de Prader<sup>22</sup>.

Se consideró perdedores de sal a todos los pacientes que presentaban natriuresis e incapacidad para mantener el sodio plasmático dentro de márgenes normales.

El diagnóstico se confirmó mediante una o más de las siguientes determinaciones en plasma: 17 OH-P<sup>9</sup>; sulfato de dihidroepiandrosterona (DHEA-S)<sup>10</sup>; actividad de renina (ARP) (r.i.a.)<sup>11</sup>; cortisol<sup>12</sup>; y sodio y potasio séricos. En la orina se midieron pregnanetriol por el método Bongiovanni<sup>13</sup>; 17 cetoesteroides (17 CS)<sup>14</sup> y 17 hidroxisteroides (17 OHCS)<sup>15</sup>.

Los esquemas terapéuticos fueron aplicados en secuencia, recibiendo cada paciente en ambos esquemas la misma dosis total diaria de cortisol y de 9  $\alpha$  fludrocortisona. Cada esquema se mantuvo durante un mínimo de 30 días antes de ser evaluado.

**Esquema I:** cortisol 20-30 mg/m<sup>2</sup> / día dividido en dosis iguales a las 08:00 y 16:00 h. 9  $\alpha$  fludrocortisona (Florinef®) 0,05-0,15 mg/día.

**Esquema II:** cortisol 20-30 mg/m<sup>2</sup> / día dividido en dosis de 1/4 del total a las 08:00 h y 16:00 h y 1/2 del total a las 23:00 h. 9  $\alpha$  fludrocortisona (Florinef®) 0,05-0,15 mg/día.

La respuesta a los dos esquemas de tratamiento se evaluó determinando 17 OH-P, ARP, sodio y potasio sérico.

Todas las muestras se tomaron entre las 08:00 y 09:00 h y fueron conservadas de inmediato a

-20°C hasta su procesamiento en el Laboratorio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

La evaluación antropométrica se hizo según las curvas de crecimiento del National Center for Health Statistic (NCHS)<sup>23</sup>; la evolución de la edad ósea se controló cada 6 meses con radiografías del carpo<sup>16</sup>. En el análisis estadístico se aplicó la prueba t de Student para la comparación de promedios y se consideró significativa una p < 0.05. Los resultados se presentan como promedios  $\pm$  desviación estándar.

## RESULTADOS

En la Figura 1 se muestran eliminaciones urinarias basales de pregnanetriol (POH<sub>3</sub>), 17 CS y 17 OHCS. Antes de los 10 días el POH<sub>3</sub> fue normal o limítrofe en 4 de los 4 pacientes en los que se determinó. La excreción de 17 CS urinarios fue normal en 2 de 5 pacientes y la de 17 OHCS también fue normal en 2 de 4 pacientes.

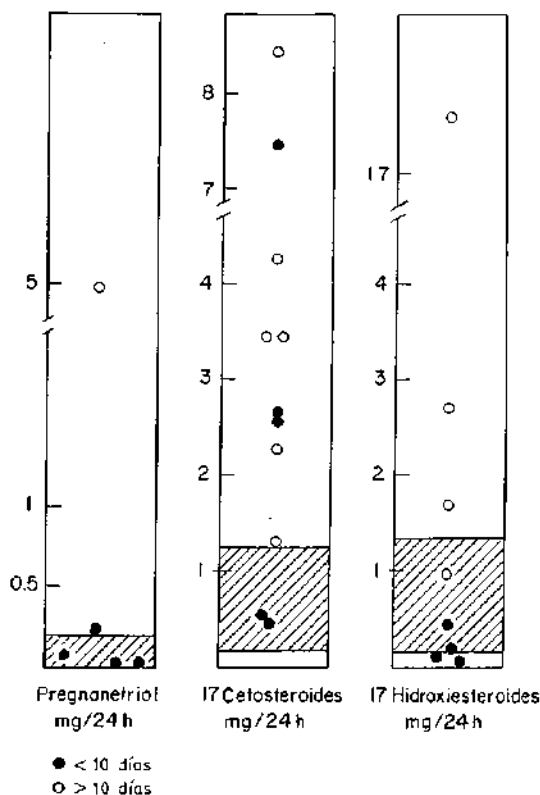


Figura 1: Concentraciones urinarias basales de pregnanetriol, 17-cetoesteroides y 17-hidroxisteroides en pacientes con déficit de 21-hidroxilasa antes (●) y después (○) de cumplir 10 días de vida. Las zonas sombreadas representan los márgenes de normalidad.

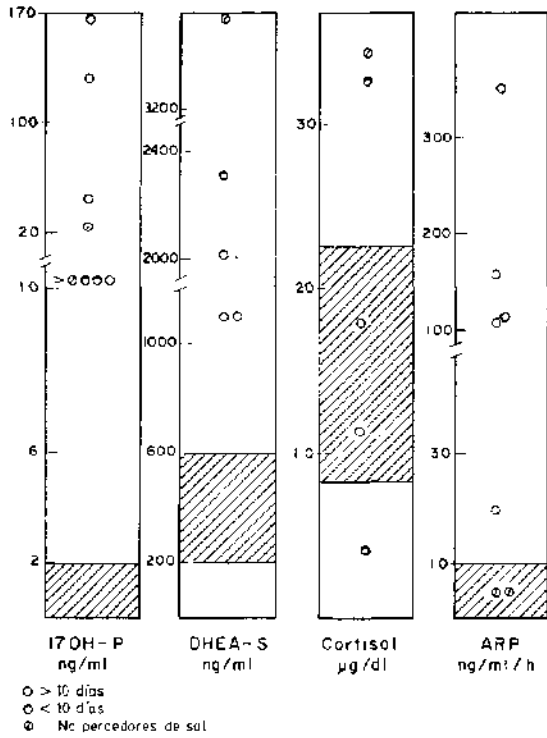


Figura 2: Concentraciones plasmáticas basales de 17 OH-P, DHEA-S, cortisol y actividad de renina plasmática en pacientes con déficit de 21-hidroxilasa.

Después de los 10 días de vida los 17 CS estuvieron siempre elevados, mientras los 17 OHCS fueron normales o altos.

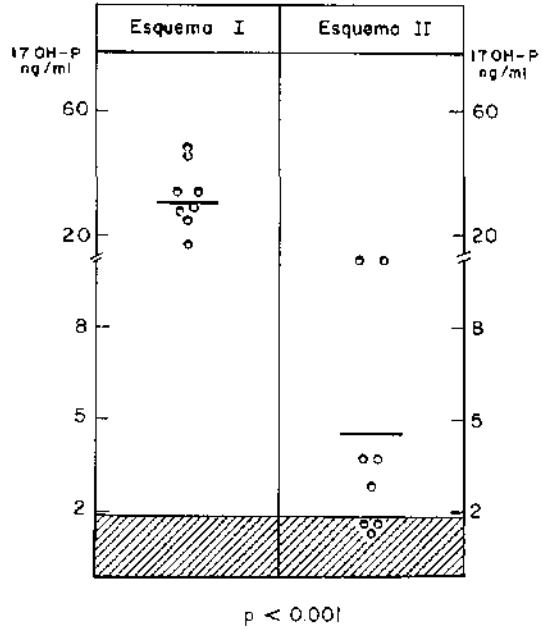


Figura 3: Concentraciones plasmáticas de 17 OH-P en respuesta a dos esquemas de tratamiento en pacientes con déficit de 21-hidroxilasa.

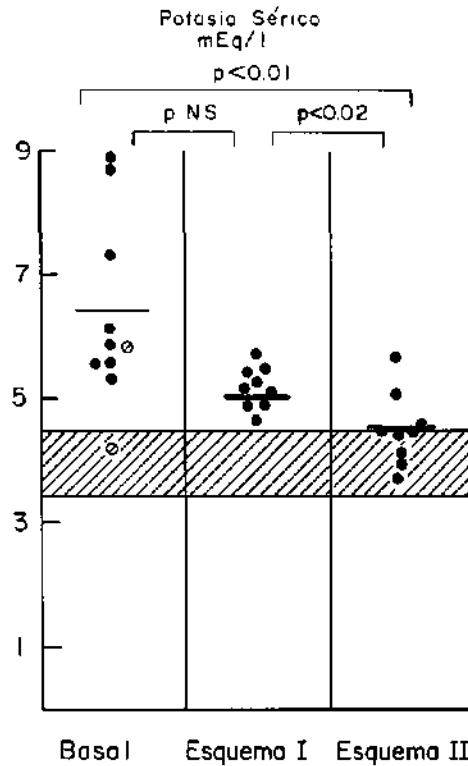
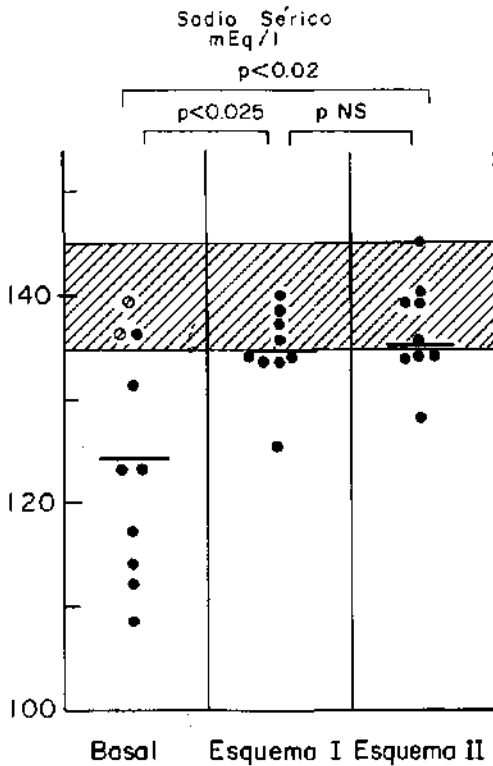


Figura 4: Sodio y potasio sérico en pacientes con déficit de 21-hidroxilasa en condición basal y su respuesta a dos esquemas terapéuticos.

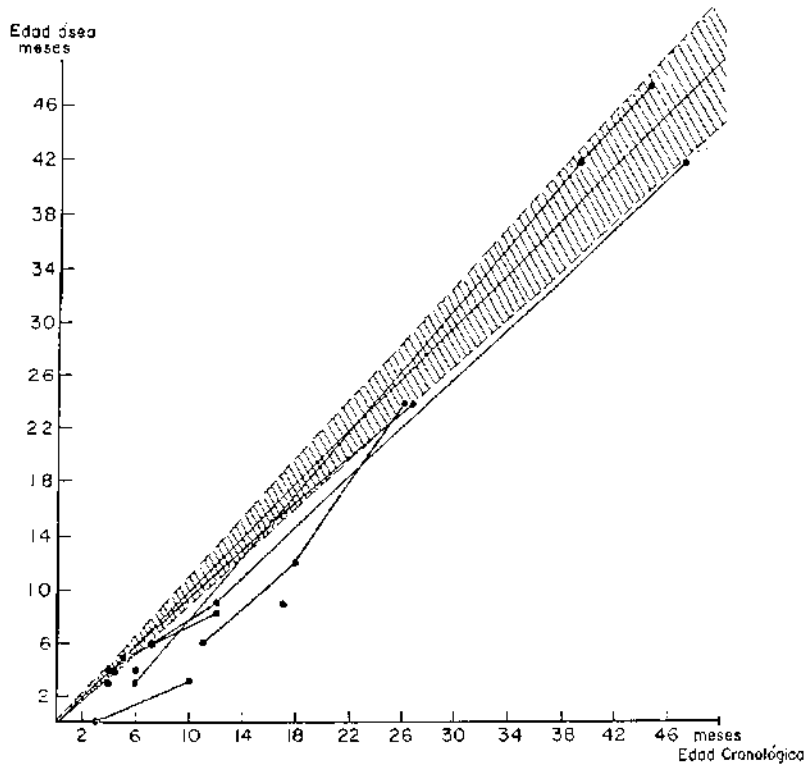


Figura 5: Evolución de la edad ósea en relación a la edad cronológica expresada en meses en pacientes con déficit de 21-hidroxilasa.

En la Figura 2 se presentan las mediciones en el plasma basales, antes y después de los 10 días de vida, observándose que la 17 OH-P siempre estuvo elevada, cinco o más veces sobre lo normal, incluso en los primeros 10 días de vida. La DHEA-S también estuvo elevada. Sólo uno de los 5 pacientes mostró disminución del cortisol plasmático. La ARP estuvo elevada en los 5 perdedores de sal, incluso antes de hacerse evidente la pérdida, y fue normal en los niños no perdedores.

La Figura 3 muestra que la concentración plasmática de 17 OH-P, con el esquema I fue de  $32,1 \pm 9,5$  ng/ml, y con el esquema II  $4,6 \pm 4,1$  ( $p < 0,001$ ). La ARP fue  $187 \pm 187$  ng/ml/h y  $102 \pm 108$  ng/ml/h (NS) respectivamente.

La Figura 4 muestra que ambos esquemas normalizaron el Na plasmático, pero la kalemia sólo el II ( $K I = 5,2 \pm 0,4$  mEq/l,  $K II = 4,5 \pm 0,6$  mEq/l [ $p < 0,025$ ]).

La talla corporal mostró retraso en sólo 2 de 8 pacientes (menor que percentil 5); la tendencia general fue mantener el patrón de crecimiento inicial, observándose las mayores fluctuaciones en los 2 primeros años de vida.

Según se observa en la figura 5, la edad ósea

mostró un retraso importante en los primeros 2 años de vida, con tendencia a la normalización posterior.

## DISCUSION

Considerando que la HSCV es una enfermedad de herencia autosómica recesiva<sup>17</sup>, debiera esperarse una proporción similar de hombres y mujeres<sup>8</sup>. Sin embargo, 12 pacientes de este estudio (83%) son niñas. De los 10 que se diagnosticaron en períodos de lactante, 9 eran de sexo femenino. El único niño que no era perdedor de sal, su diagnóstico se hizo tardíamente, traduciendo las dificultades que existen para reconocer la virilización simple en el varón, lo que generalmente se hace después de los 2 años de vida<sup>1</sup>.

La proporción de pacientes perdedores de sal varía según la población y el grupo étnico estudiado, entre 30 y 80%<sup>8</sup>. En este estudio alcanza a 75% y tal vez aumentaría si los "no perdedores" fuesen sometidos a prueba de restricción de sodio o estimulación con ACTH y medición de metabolitos intermedios de la zona glomerulosa<sup>8</sup>, en un estudio más profundo de la función mineralocorticoidea.

La insuficiencia suprarrenal se hace evidente en general, después de la segunda semana de vida, excepto en los recién nacidos de pretérmino, en quienes puede ser más precoz<sup>1</sup>. Dos de nuestros 9 pacientes perdedores de sal mostraron signos de deshidratación antes de 10 días de vida, a pesar de ser recién nacidos de término, lo que sugiere la necesidad de confirmar la sospecha antes de los 10 días de vida.

En concordancia con la correlación positiva habitual entre el grado de virilización y la pérdida de sal<sup>6</sup>, sólo una de nuestras pacientes con grado IV de virilización estaba libre de pérdida de sal y tenía una ARP en el límite normal alto, de acuerdo con lo señalado por Rosenbloom<sup>18</sup>.

De los índices de laboratorio usados para certificar el diagnóstico antes de los 10 días de vida, las determinaciones urinarias de  $P(OH)_3$ , de 17 CS, de 17 OHCS no resultaron útiles<sup>5, 19</sup> en nuestros pacientes; el pregnantriol era normal en todos los casos y los 17 CS en 2 de los 5 pacientes en quienes se midió. Se ha demostrado, que en sujetos con HSCV que cursan con aumento de 1 a 5 veces sobre la concentración normal de 17 OH-P, sólo el 50% presenta elevación del pregnantriol urinario<sup>6</sup>. La 17 OH-P, por ser el esteroide inmediatamente anterior a los compuestos hidroxilados en el C21, siempre se encuentra elevada en este trastorno, hecho que la señala como la determinación más útil<sup>4, 5, 8</sup>. En nuestros pacientes siempre estuvo aumentada por lo menos 5 veces sobre lo normal. La DHEA-S, aunque siempre elevada en nuestros casos, debe interpretarse cuidadosamente, porque ello ocurre también en hiperandrogenismos suprarrenales no causados por déficit de 21 hidroxilasa.

El cortisol elevado en alguno de los pacientes, podría explicarse por interferencias en el método fluorométrico. Una explicación alternativa sería que parte de lo detectado como cortisol correspondiese a 21-deoxicortisol, que está aumentado en algunos pacientes con HSCV por 11-hidroxilación aberrante de la 17 OH-P.

Los 17 OHCS elevados en 3 de 8 pacientes no puden explicarse por la razón anterior, ya que el 21 Deoxicortisol no forma parte de los 17 OHCS, por lo que no tenemos explicación para estos resultados.

La ARP fue alta en los pacientes perdedores de sal, y normal en los con virilización simple, evidenciando que es un buen índice para el diagnóstico de pérdida de sal, incluso antes que aparezcan alteraciones en los electrolitos del suero.

A pesar de que las dosis de cortisol terapéutico estaban en el límite máximo de lo recomendado, el esquema I no logró reducir la 17 OH-P matinal a las cifras de 2 a 3 ng/ml aceptados

como evidencia de buen control<sup>4-5-20</sup>. En cambio, con el esquema II se observó una reducción más marcada de la 17 OH-P, y normalización en 3 de 8 pacientes ( $p < 0,001$ ). La respuesta diferente se debería a que el cortisol, por su vida media corta, necesita ser administrado con mayor frecuencia en el día para controlar las alzas diurnas de ACTH y en una dosis a las 23 horas para frenar la elevación matinal. La normalización de 17 OH-P permitiría reducir las dosis de cortisol, mejorando teóricamente las expectativas de crecimiento de estos niños.

La ARP no mostró diferencias significativas durante el uso de uno y otro esquema, siendo muy elevada en ambos, probablemente debido a que el requisito de la obtención de la muestra, reposo en decúbito prolongado, no fue cumplido a cabalidad. Cuando se cumple dicha condición la ARP es un excelente indicador de escasez de sal y por lo tanto, un buen indicador de requerimiento de mineralocorticoides<sup>1-8</sup>.

A pesar de no haber diferencias en la dosis ni en horario de administración de la 9  $\alpha$  fludrocortisona, los electrolitos séricos mostraron una diferencia favorable al esquema II, en lo que a kalemia respecta.

La 17 OH-P elevada puede inhibir competitivamente los receptores de mineralocorticoides<sup>21</sup>, produciendo una menor excreción de K por el túbulo distal renal y elevación del K sérico; de este modo cuanto menor sea la producción obtenida en la concentración de 17 OH-P, menor será la normalización de la kalemia.

Al contrario, la normalidad del Na sérico, incluso con el esquema I, que mantenía concentraciones altas de 17 OH-P, sería expresión del manejo multifactorial del Na, que sólo responde parcialmente a la actividad de los mineralocorticoides.

Con las dosis de cortisol usadas, 6 de los 8 pacientes han mantenido tallas normales, entre los percentiles 5 y 50 de la curva de la NCHS. Los 2 pacientes con retraso de la talla (percentil inferior a 5) han tenido numerosas descompensaciones que han obligado a emplear dosis mayores de glucocorticoides. El período de observación con el esquema II es aún corto y no muestra variaciones significativas respecto al esquema I, en la variable talla.

La edad ósea muestra atraso de más del 10%, especialmente en los primeros 18 meses de vida, coincidiendo con el período de descompensación más frecuente y el uso de dosis farmacológicas de glucocorticoides. Ningún paciente diagnosticado antes de los 18 meses de vida tuvo aceleración importante de la edad ósea, lo que evidencia una frenación androgénica adecuada.

En conclusión, la determinación de 17 OH-P

plasmática es el examen más sensible para el diagnóstico de HSCV por déficit de 21 hidroxilasa, aún en los primeros 10 días de vida. El esquema de tratamiento con 3 dosis de cortisol logra un mejor manejo de los pacientes, evidenciado por una concentración más baja de 17 OH-P, lo que a su vez permite reducir la dosis de cortisol, mejorando las expectativas de crecimiento y normalizando los electrolitos séricos a través de una mejor acción de los mineralocorticoides aportados.

### RESUMEN

Se presentan 12 pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita virilizante por déficit de 21 hidroxilasa.

Se comparan los índices de laboratorio útiles para el diagnóstico precoz (< 10 días de vida) y tardío de esta patología y se estudia la respuesta a dos esquemas terapéuticos usados en forma consecutiva, iguales en la dosis diaria de cortisol (20-30 mg/m<sup>2</sup>/día) pero diferentes en su distribución horaria en el día (esquema I: dos dosis iguales a las 08:00 y 16:00 horas; esquema II: 1/4 de la dosis a las 08:00 y 16:00 horas y 1/2 dosis del total a las 23:00 horas).

Se evidenció una baja sensibilidad diagnóstica para los esteroides urinarios antes de los 10 días al estar normal el pregnanetriol en los 4 casos en que se midió y los 17 cetoesteroides en 2 de 5 pacientes. Por el contrario, la 17 OH Progesterona siempre estuvo anormal antes y después de los 10 días de vida.

Sólo el esquema de tres dosis diarias (esquema II) acercó a la normalidad las concentraciones plasmáticas de 17 OH Progesterona (esquema I: 32.1 ± 9.5 ng/ml vs esquema II: 4.6 ± 4.1 ng/ml, p < 0.0001); el potasio sérico también bajó más con el esquema II que con el esquema I (esquema I: 5.2 ± 0.4 mEq/l vs esquema II: 4.5 ± 0.6 mEq/l; p < 0.025).

El mejor resultado del esquema II sugiere que la redistribución de las dosis diarias de cortisol puede conseguir un mejor control hormonal y mejorar las expectativas de crecimiento de estos niños.

### REFERENCIAS

- 1 Hughes, I.A.: Congenital and acquired disorders of adrenal cortex. Clinics in Endocrinol. Metab. 11: 89, 1982.
- 2 Beas, F.; Jadresic, A.; Abodowsky, N.; Figueroa, M.: Hiperplasia Suprarrenal Virilizante. Rev. Chil. Pediatr. 35: 721, 1964.
- 3 Toro, C.; del Río, L.; Caballero, E.; Cassorla, E.: Hiperplasia Suprarrenal Congénita. Rev. Chil. Pediatr. 44: 151, 1973.
- 4 Hughes, I.; Winter, J.S.: The application of a serum

- 17 OH-Progesterone radioimmunoassay to the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia. J. of Pediatrics 88: 766, 1976.
- 5 Cassorla, F.: Hidroxiprogesteroa en el diagnóstico y tratamiento del síndrome adrenogenital. Rev. Chil. Pediatr. 53: 295, 1982.
- 6 Hughes, I.; Winter, J.S.: The relationship between serum concentrations of 17 OH-Progesterone and other serum and urinary steroids in patients with congenital adrenal hyperplasia. J. Clin. Endocrinol. Metab. 46: 98, 1978.
- 7 Shackleton, C.H.L.; Mitchell, F.L.: Difficulties in the diagnosis of the adrenogenital syndrome in infancy. Pediatrics 49: 198, 1972.
- 8 New, M.I.; Dupont, B.; Pang, S.; Pollack, M.; Levine, L.: An update of congenital adrenal hyperplasia. Recent Progress in Hormone Research 37: 107, 1981.
- 9 Wilkings, E.J.: Radioimmunoassay of 17-hydroxy-Progesterone in serum with or without thin-layer chromatographic purification. Hormone Res. 6: 78, 1975.
- 10 Buster, J.: Radioimmunoassay of plasma dehydroepiandrosterone sulfate. Anal. Letters 5: 543, 1972.
- 11 Haber, E.; Koerner, T.; Page, L.; Kliman, B.; Purnode, A.: Application of a radioimmunoassay for Angiotensin I to the physiologic measurements of plasma renin activity in normal human subjects. J. Clin. Endocrinol. Metab. 29: 1349, 1969.
- 12 Mattingly, D.: A simple fluorometric method for the estimation of free 11-hydroxycorticosteroids in human plasma. J. Clin. Pathol. 15: 374, 1962.
- 13 Bongiovanni, A.M.; Clayton, C.W. Jr.: Simplified method for routine determination of pregnandiol and pregnantriol in urine. Bull. J. Hopkins. Hosp. 94: 180, 1954.
- 14 Zimmermann, W.: Eine farbreaktion der sexual hormone und ihre anwendung zur quantitativen colimetrischen bestimmung. Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem. 233: 257, 1935.
- 15 Silber, R.H.; Porter, C.C.: The determination of 17, 21 dihydroxy-20 ketosteroids in urine and plasma. J. Biol. Chem. 210: 923, 1954.
- 16 Greulich, W., Pyle, S.L.: A radiographic standard of reference for the growing hand and wrist. Year book Medical Pub., Chicago, 1971.
- 17 Wilkins, L.: Adrenal disorders: II congenital virilizing adrenal hyperplasia. Arch. Dis. Child. 37: 231, 1962.
- 18 Rosenbloom, A.L.; Smith, D.W.: Varying expression for salt losing in related patients with congenital adrenal hyperplasia. Pediatrics 38: 215, 1966.
- 19 Shackleton, C.H.; Mitchell, F.; Farquhar, J.: Difficulties in the diagnosis of the adrenogenital syndrome in infancy. Pediatrics 49: 198, 1972.
- 20 Golden, M.D.; Lippe, B.M.; Kaplan, S.A. et al.: Management of congenital adrenal hyperplasia using serum dehydroepiandrosterone sulfate and 17 hydroxyprogesterone concentrations. Pediatrics 61: 867, 1978.
- 21 George, J.M.; Saucier, G.; Bartter, F.C.: Is there a potent, naturally occurring sodium-losing steroid hormone? K. Clin. Endocrinol. 25: 621, 1965.
- 22 Prader, A.: Der genital befund beim pseudohermaphroditismus des kongenitalen adrenogenitalen syndroms. Helvet. Paediat. Acta 9: 231, 1954.
- 23 National Center for Health Statistics: height and weight of children, United States. Vital and Health Statistics, PHS pub. Nº 1000- series 11, Nº 104 public Health Service, Washington, D.C., Government Printing Office, Sept., 1970.