

17 Hidroxiprogesterona en el Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Adrenogenital

Dr. Fernando Cassorla.

17 Hydroxyprogesterone in the diagnosis of Adrenogenital Syndrome

We have reviewed the value of the radioimmunoassay for serum 17 hydroxyprogesterone in the diagnosis and management of children with the 21 hydroxylase deficiency form of congenital adrenal hyperplasia. The usefulness of this assay in the diagnosis of affected newborns has been highlighted. Special reference is made regarding the characteristics of the adrenal gland metabolism during the neonatal period. Information is provided on the hydroxyprogesterone levels in heterozygote carriers, and in patients with the acquired form of the disease. In addition, we have examined the value of the assay in the management of patients with this disorder by describing some illustrative cases.

It is concluded that the radioimmunoassay for serum 17 hydroxyprogesterone represents a significant advance in the diagnosis of patients with the 21 hydroxylase deficiency form of congenital adrenal hyperplasia. The assay is of less value in the management of patients with this condition.

El síndrome adrenogenital causado por hiperplasia suprarrenal está caracterizado por la presencia de un déficit enzimático que limita la producción de hormonas esteroidales. Con menor frecuencia este síndrome puede ser producido por un tumor suprarrenal. En este artículo nos referiremos sólo a aquellas variedades del síndrome caracterizadas por un déficit enzimático en la glándula suprarrenal. Estas formas constituyen un error innato del metabolismo que se transmite a través de un gen autosómico recesivo.¹ Las formas más comunes del síndrome están caracterizadas por virilización, que es causada por la excesiva producción de andrógenos por la corteza suprarrenal,^{2,4} si bien existen otras variedades que no están asociadas con este problema.⁵⁻⁹ Algunas características de las formas más comunes del síndrome se presentan en la Tabla 1.

Clásicamente, el diagnóstico y tratamiento del síndrome adrenogenital ha estado basado en la determinación de los 17 cetosteroides y pregnanetriol urinario.¹⁰ Debido a que la corteza suprarrenal secreta hormonas con un marcado ritmo

Tabla 1

Clasificación del síndrome adrenogenital asociado con un déficit en la producción de cortisol.

Deficiencia enzimática	Virilización	Pérdida de sal	Hipertensión
20,22 desmolasa	-	+	-
17 hidroxilasa	-	-	+
3 B-ol deshidrogenasa	± ^a	± ^b	-
11 hidroxilasa	+	-	+ ^c
21 hidroxilasa	+	+ ^b	-

^aLas niñas tienen una virilización modesta y los varones están masculinizados en forma insuficiente.

^bExisten casos perdedores de sal y otros compensados.

^cExisten formas hipertensivas y otras normotensivas.

circadiano, caracterizado por niveles altos en la madrugada y bajos en la tarde, la excreción urinaria de estos productos hormonales ha permitido una visión integrada de la función de esta glándula. Sin embargo, este es un método relativamente poco sensible para la determinación de la función suprarrenal, y tiene además el inconveniente de requerir colecciones de orina que pueden constituir un problema en niños sin control esfinteriano.

¹Investigador Asociado. Development Endocrinology Branch, National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA.

El desarrollo de la técnica del radioinmunoanálisis ha incrementado en forma significativa nuestra capacidad para medir la concentración plasmática de diferentes hormonas, con el consiguiente avance en el diagnóstico y tratamiento de diversas enfermedades endocrinas. En este artículo se hace un análisis del progreso que ha significado la aplicación del radioinmunoanálisis para medir la 17 hidroxiprogesterona en el diagnóstico y tratamiento del síndrome adrenogenital. Para simplificar esta discusión nos referiremos en particular a la forma más común del síndrome, aquella por déficit de la enzima 21 hidroxilasa, si bien los conceptos fundamentales expresados en este artículo son extrapolables a algunas de las otras formas del mismo.

Metabolismo suprarrenal

Para poder entender los avances que han ocurrido en este campo, es necesario hacer una breve reseña del metabolismo de la corteza suprarrenal. Un esquema simplificado del metabolismo esteroide es presentado en la Figura 1. Esta figura ilustra en forma esquemática el proceso metabólico que conduce a la biosíntesis de mineralocortico-

coides (aldosterona), glucocorticoides (cortisol), y hormonas sexuales. Como se observa en la Figura 1, el déficit de 21 hidroxilasa impide la síntesis normal de cortisol y aldosterona, pero no interfiere en la producción de los andrógenos que no requieren de esta enzima para su biosíntesis. El déficit de cortisol induce una producción exagerada de la hormona adrenocorticotrófica hipofisiaria (ACTH), que a su vez tiene por función estimular a la glándula suprarrenal. Se establece de este modo un círculo vicioso que conduce a hiperplasia suprarrenal y a la excesiva producción de andrógenos. El círculo vicioso puede ser corregido al instituir tratamiento con cortisol, lo que normaliza la secreción de ACTH, y por consecuencia elimina la exagerada estimulación de la glándula suprarrenal.

El síndrome adrenogenital por deficiencia de 21 hidroxilasa se caracteriza clínicamente por la presencia de insuficiencia suprarrenal asociada con virilización.¹⁰ Los casos más severos pueden manifestar un cuadro de deshidratación, hiponatremia e hipercalemia, generalmente durante las primeras semanas de vida. Este cuadro se debe presumiblemente a un déficit en la producción de aldosterona.^{11,12} De no mediar un diagnóstico y

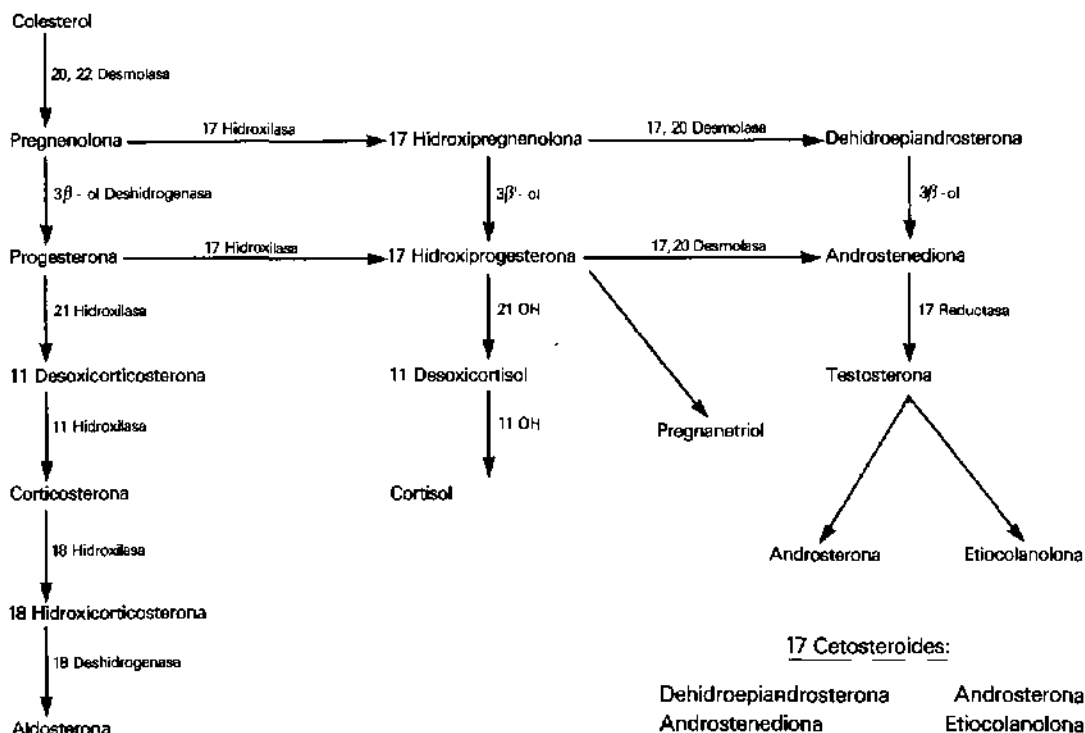


Figura 1. Esquema simplificado del metabolismo suprarrenal.

tratamiento oportuno en estos casos, el desenlace puede ser fatal.

El diagnóstico del síndrome adrenogenital es confirmado por un aumento en el nivel de los 17 cetosteroides urinarios. Algunos de estos compuestos están ilustrados en forma esquemática en la Figura 1, y como se observa, ellos comprenden a la mayoría de los esteroides sexuales de origen suprarrenal. Como su nombre lo indica, estos compuestos tienen un grupo cetona en posición 17 y son detectados por la sencilla reacción colorimétrica de Zimmermann.¹³

El otro compuesto de gran utilidad para el diagnóstico del síndrome adrenogenital es el pregnanetriol. La concentración urinaria de este esteroide puede ser medida por el método descrito por Bongiovanni.¹⁴ Como se observa en la Figura 1, este compuesto es el producto de excreción renal de la 17 hidroxiprogesterona. Es obvio que en el síndrome adrenogenital por deficiencia de 21 hidroxilasa existirá una acumulación del metabolito más próximo al bloqueo enzimático, en este caso la 17 hidroxiprogesterona, y de su producto de excreción renal, el pregnanetriol.¹⁵ Por este motivo, la presencia de niveles elevados de 17 cetosteroides y pregnanetriol urinario proporciona la confirmación diagnóstica del síndrome adrenogenital por deficiencia de 21 hidroxilasa.

Diagnóstico en el recién nacido basado en los 17 cetosteroides y el pregnanetriol urinario.

Este cuadro, aparentemente tan claro, es complicado por el hecho de que durante las primeras semanas de vida la glándula suprarrenal tiene características bastante diferentes a aquellas descritas previamente. Junto a las clásicas zonas glomerulosa, fasciculata y reticular, la corteza suprarrenal del recién nacido posee una extensa zona denominada fetal. Esta zona tiene como característica bioquímica principal una deficiencia relativa en la enzima 3 B-ol deshidrogenasa.¹⁶ La zona fetal posee además otras características que no es propio analizar en un artículo de esta naturaleza. La Figura 1 permite observar gráficamente las consecuencias de este déficit fisiológico de la enzima 3 B-ol deshidrogenasa durante las primeras semanas de vida.

En el recién nacido normal, la acumulación de dehidroepiandrosterona y de otros 17 cetosteroides determina niveles relativamente elevados de estos compuestos durante el período neonatal.¹⁷

En el recién nacido afectado con el síndrome adrenogenital por deficiencia de 21 hidroxilasa, la elevación del pregnanetriol generalmente demora algunos días en manifestarse^{18, 19} y sólo demuestra una elevación patológica después de la segunda semana de vida. Ello parece deberse a limitaciones en el metabolismo de la 17 hidroxiprogesterona a pregnanetriol durante este período.¹⁸ En otras palabras, durante el período más crítico para establecer un diagnóstico preciso del síndrome adrenogenital, que es cuando el recién nacido tiene el mayor riesgo de manifestar una crisis perdedora de sal, el diagnóstico basado en la determinación de los 17 cetosteroides y pregnanetriol urinario puede ser potencialmente difícil.

La tendencia del recién nacido normal a tener niveles relativamente elevados de 17 cetosteroides, y la tendencia de todos los recién nacidos, incluso aquellos con el síndrome adrenogenital, a tener niveles relativamente bajos de pregnanetriol, puede interferir con nuestra capacidad para establecer este diagnóstico basado en la determinación de los 17 cetosteroides y el pregnanetriol urinario. Esto tiene particular importancia para los recién nacidos varones con este síndrome, ya que su virilización puede tardar algunos meses en manifestarse por lo que el diagnóstico clínico puede ser difícil.

Diagnóstico en el recién nacido basado en la 17 hidroxiprogesterona.

El radioinmunoanálisis para la 17 hidroxiprogesterona ha aumentado en forma significativa nuestra capacidad para medir la concentración plasmática de este compuesto.²⁰ La alta sensibilidad de este método permite determinar concentraciones de este esteroide que no pueden ser detectados por el método colorimétrico que mide su producto de excreción renal, el pregnanetriol. Ello es demostrado en la Tabla 2 que indica las concentraciones plasmáticas de 17 hidroxiprogesterona y de pregnanetriol urinario en 4 recién nacidos con el síndrome adrenogenital por deficiencia de 21 hidroxilasa. La Tabla 2 indica una elevación patológica en los niveles de 17 hidroxiprogesterona en todos los pacientes, aún cuando el pregnanetriol urinario no es detectable en 3 de los 4 casos.

La determinación de 17 cetosteroides urinarios también puede ser de poca utilidad diagnóstica durante este período, debido a la tendencia del

Tabla 2

17 hidroxiprogesterona plasmática y pregnanetriol urinario en 4 recién nacidos con el síndrome adrenogenital por deficiencia de 21 hidroxilasa

Paciente	Edad (días)	17 hidroxiprogesterona (ng/dl)	Pregnanetriol (mg/24 h)
J.H.	4	32.300	No detectable
B.S.	7	27.600	No detectable
M.R.	10	41.700	No detectable
G.H.	19	18.800	0,23
Nivel fisiológico (recién nacidos)		< 200	< 0,10

recién nacido normal a tener niveles relativamente elevados de estos esteroides.¹⁷ Por este motivo, la concentración de 17 cetosteroides en recién nacidos normales y en aquellos afectados con el síndrome adrenogenital pueden ser ocasionalmente indistinguibles.¹⁰

Por el contrario, los niveles plasmáticos de 17 hidroxiprogesterona en los pacientes con el síndrome adrenogenital son muy superiores al nivel fisiológico.^{21, 22} Una ventaja adicional en la utilización de 17 hidroxiprogesterona para el diagnóstico del síndrome adrenogenital es que la concentración de este esteroide es relativamente constante desde el nacimiento hasta la madurez.²³ Por este motivo los problemas inherentes en establecer un diagnóstico preciso del síndrome adrenogenital durante las primeras semanas de vida son obviados al medir la concentración plasmática de 17 hidroxiprogesterona.

Los niveles de este esteroide pueden variar desde aproximadamente 6.000 hasta 80.000 ng/dl en pacientes con el síndrome adrenogenital.²³⁻²⁵ Esto se compara con un nivel fisiológico de aproximadamente 200 ng/dl. En otras palabras, la gran mayoría de pacientes con el síndrome adrenogenital tiene concentraciones de 17 hidroxiprogesterona al menos 30 veces superiores al nivel fisiológico de este esteroide. Este método es tan sensible, que algunos investigadores han podido establecer el diagnóstico del síndrome durante la vida fetal al medir la concentración de 17 hidroxiprogesterona en el líquido amniótico.²⁶ Recientemente se ha instituido un programa piloto para la detección del síndrome adrenogenital en recién nacidos que pertenecen a grupos étnicos con

una alta incidencia del síndrome.²⁷ Este programa está basado en la determinación de 17 hidroxiprogesterona en muestras de sangre obtenidas en papel filtro.²⁸ Ello refleja la notable simplificación en el diagnóstico de este síndrome que ha significado la introducción del radioinmunoanálisis para la 17 hidroxiprogesterona.

Diagnóstico del síndrome adrenogenital adquirido

Junto a las clásicas formas del síndrome adrenogenital que se manifiestan durante las primeras semanas de vida, existen otras de presentación más tardía. Estos pacientes, que son habitualmente varones, por lo que su detección clínica es algo más difícil, manifiestan el característico crecimiento acelerado y virilización durante la niñez.¹⁰ El diagnóstico puede establecerse en estos casos por la determinación de los 17 cetosteroides y pregnanetriol urinario.

Diversos autores han descrito adolescentes y adultos jóvenes con manifestaciones aún más sutiles del síndrome adrenogenital, que consisten principalmente en hirsutismo, trastornos menstruales o infertilidad en la mujer,²⁹⁻³¹ y al menos en un caso, aumento del volumen testicular en el varón.³² Estos pacientes no tienen evidencia de virilización más marcada, crecimiento acelerado durante la niñez, o fusión prematura de las epífisis óseas, lo que los distingue de los enfermos más típicos con el síndrome. Estos casos han sido denominados "adquiridos" aunque la evidencia indica, con una excepción,³³ que ellos constituyen una misma enfermedad genética con las formas

clásicas del síndrome adrenogenital.^{29, 34} Es probable que en estos pacientes el déficit enzimático esté presente desde la vida intrauterina, si bien la expresión clínica del síndrome sea más sutil debido a que la deficiencia enzimática es presumiblemente de menor magnitud.

Los pacientes con el síndrome adquirido generalmente manifiestan una modesta elevación de los 17 cetosteroides y pregnanetriol urinario,²⁹⁻³¹ por lo que estas determinaciones pueden ser de poco valor diagnóstico. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de 17 hidroxiprogesterona son de gran utilidad al revelar niveles claramente patológicos de este esteroide.²⁹⁻³¹ En algunos de estos pacientes, el déficit enzimático es tan mínimo que sólo puede ser diagnosticado durante la estimulación de la glándula suprarrenal con la hormona adrenocorticotrófica hipofisiaria (ACTH). Los niveles basales de 17 hidroxiprogesterona pueden ser normales, pero ellos aumentan en forma patológica durante la estimulación suprarrenal. Ello refleja la relativa incapacidad de la enzima 21 hidroxilasa para convertir 17 hidroxiprogesterona en desoxicortisol durante la estimulación suprarrenal, cuando se dispone proporcionalmente de más sustrato para la biosíntesis esteroide (Fig. 1).

Este concepto es demostrado gráficamente en la Figura 2 que indica los niveles de 17 hidroxiprogesterona durante la estimulación suprarrenal en enfermos con diversas formas del síndrome adrenogenital. La figura indica que los pacientes con el síndrome adquirido tienen niveles de 17 hidroxiprogesterona que son intermedios entre aquellos observados en la forma clásica de síndrome y en los portadores heterocigotos.

La descripción de diversos casos genuinos del síndrome adrenogenital adquirido demuestra que esta entidad, cuya existencia ha sido cuestionada por algunos autores,³⁵ constituye una entidad clínica real. Algunos de estos casos corresponden a las otras formas enzimáticas del síndrome,³⁶⁻³⁸ indicando que no tan sólo el déficit de 21 hidroxilasa puede manifestarse como síndrome adquirido. La heterogeneidad en las manifestaciones clínicas del síndrome adrenogenital probablemente refleja variaciones en el carácter del déficit enzimático presente en los diferentes casos. Este amplio espectro en las manifestaciones clínicas ha sido descrito en otros errores innatos del metabolismo caracterizados por una deficiencia enzimática.

La expansión de nuestro concepto de la entidad

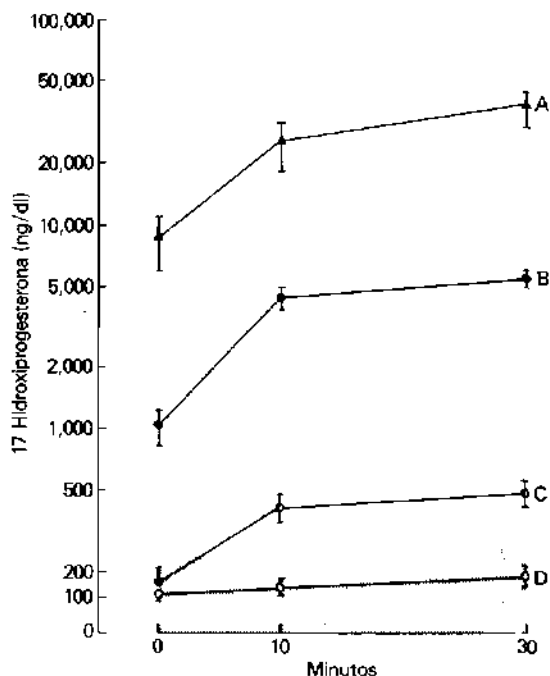


Figura 2. Concentraciones plasmáticas de 17 hidroxiprogesterona durante la estimulación suprarrenal con ACTH (promedio y error standard). A representa pacientes con el síndrome adrenogenital clásico ($n = 3$), B pacientes con el síndrome adquirido ($n = 8$), C portadores heterocigotos ($n = 10$), y D el grupo control ($n = 11$). Nótese la escala logarítmica en la ordenada. La zona gris representa el rango normal.

clínica representada por el síndrome adrenogenital tiene una importante connotación terapéutica, debido a que los pacientes con la forma adquirida del síndrome manifiestan una mejoría de sus síntomas al ser tratados con glucocorticoides.^{29, 31, 32, 37} Ello es significativo cuando se considera que algunos autores han estimado la prevalencia del síndrome adquirido en alrededor del 9% de los pacientes con hirsutismo.³¹ Sin embargo, las estimaciones sobre prevalencia varían notablemente dependiendo de la serie que se considere. En todo caso, el síndrome adrenogenital adquirido debe ser considerado en el diagnóstico diferencial de las pacientes con hirsutismo, y esta posibilidad diagnóstica debe ser investigada con determinaciones de 17 hidroxiprogesterona tanto en el estado basal como durante la estimulación suprarrenal.

Diagnóstico de los portadores heterocigotos

El síndrome adrenogenital por deficiencia de 21 hidroxilasa es transmitido por un gen autosó-

mico recesivo,¹ que está en estrecha asociación con el sistema de histocompatibilidad HLA.³⁹ Diversos investigadores han intentado describir algún método para diagnosticar a los portadores heterocigotos del síndrome con el fin de identificar a aquellas parejas con mayor riesgo de tener un niño afectado. Estos esfuerzos han estado basados en el concepto de que por una parte, los heterocigotos comparten la mitad de haplotipo HLA con los homocigotos, y por otra de que ellos manifiestan evidencia de un mínimo grado de deficiencia enzimática.

La existencia de un déficit enzimático no ha sido demostrada en forma consistente en los portadores con la determinación de los 17 cetosteroides y el pregnanetriol urinario.⁴⁰⁻⁴² Con el advenimiento del radioinmunoanálisis para medir la 17 hidroxiprogesterona, aumentaron las expectativas de poder demostrar un bloqueo enzimático en estos pacientes. Diversos estudios llevados a cabo durante la estimulación suprarrenal, han indicado que los niveles de 17 hidroxiprogesterona,⁴³⁻⁴⁵ y de otros esteroides,⁴⁶ permiten diagnóstico aproximadamente 2/3 de los heterocigotos.

Las concentraciones de 17 hidroxiprogesterona durante la estimulación suprarrenal en un grupo de portadores se ilustran en la Figura 2. La figura indica que ellos tienen niveles de este esteroide que son intermedios entre aquellos observados en los pacientes con el síndrome adrenogenital adquirido y el grupo control. Es importante enfatizar que un porcentaje significativo de heterocigotos tiene niveles de 17 hidroxiprogesterona que son indistinguibles de la población normal,⁴³⁻⁴⁵ por lo que este sistema para identificar portadores tiene sólo una utilidad relativa. Sin embargo, este método representa un avance sustancial cuando se lo compara con el bajo porcentaje de heterocigotos que se pueden identificar con la determinación de los 17 cetosteroides y el pregnanetriol urinario.⁴⁰⁻⁴²

Dupont ha descrito una estrecha asociación entre el gen que determina el síndrome adrenogenital por deficiencia de 21 hidroxilasa y el sistema HLA.³⁹ Dentro de cada familia los homocigotos poseen un haplotipo HLA que es idéntico, y los portadores comparten la mitad de este haplotipo con los homocigotos.^{39, 47} La identificación de los portadores por este método requiere que se determine el tipo de HLA en ambos progenitores y en el paciente afectado. Esto se debe a que los homocigotos tienen tipos HLA que son idénticos

dentro de cada familia, pero que varían de familia a familia. Este método ha demostrado ser de gran utilidad para clasificar en forma precisa a los diferentes miembros de las familias afectadas, y guarda una estrecha relación con el grado de deficiencia enzimática determinado en cada paciente por la 17 hidroxiprogesterona.⁴⁸

Recientemente se han descrito pacientes que son homocigotos en base a su tipo HLA, pero que sólo manifiestan un grado intermedio de déficit enzimático. Estos pacientes, denominados cripticos²⁵ debido a su completa ausencia de síntomas, no tienen ninguna evidencia de virilización. La descripción de estos pacientes ha contribuido a expandir nuestro concepto del síndrome adrenogenital, y representa otra demostración del progreso que ha ocurrido en este campo con la introducción del radioinmunoanálisis para la 17 hidroxiprogesterona y de la tipología HLA.

17 hidroxiprogesterona como índice de control terapéutico

Una vez confirmado el diagnóstico del síndrome adrenogenital debe iniciarse el tratamiento con glucocorticoides y en caso necesario con mineralocorticoides.¹⁰ El objetivo del tratamiento es administrar una dosis fisiológica de glucocorticoides para normalizar la excesiva secreción de hormona adrenocorticotrófica hipofisaria (ACTH), y por consecuencia reducir la exagerada producción de andrógenos por la glándula suprarrenal. El tratamiento debe incluir mineralocorticoides si existe un cuadro clínico perdedor de sal, y/o se establece que existe un déficit en la producción de aldosterona.

La definición de lo que constituye una dosis de glucocorticoide apropiada para cada paciente es algo variable, lo que es demostrado por el amplio rango de dosis sugeridas por diferentes autores.^{10, 49, 50, 51} Las dosis recomendadas pueden variar entre aproximadamente 15 y 30 mg de hidrocortisona por M² de superficie corporal. La eficacia del tratamiento debe controlarse con diversos parámetros, que incluyen el desarrollo pondoestatural, la maduración ósea y algún índice de función suprarrenal.^{10, 52} El riesgo principal de una dosis excesiva de glucocorticoides es el retardo del crecimiento y de la maduración ósea inducida por el tratamiento. El riesgo más significativo de una dosis insuficiente, es la exagerada producción de andrógenos por la glándula suprarrenal, lo que

conduce a una aceleración del crecimiento y de la maduración ósea. Ambos problemas ocurren con cierta frecuencia en las series de pacientes que se han publicado.^{49, 50, 53}

Los índices de función suprarrenal que se controlan más comúnmente durante el tratamiento del síndrome adrenogenital son los 17 cetosteroides y el pregnanetriol urinario.⁵² Como se indicó previamente, estos metabolitos urinarios tienen la ventaja de proporcionar una visión integrada de la función de esta glándula. Sin embargo, el tratamiento que es basado únicamente en la determinación de estos esteroides puede ser inadecuado. Aún cuando los niveles altos de 17 cetosteroides y pregnanetriol sugieren que la dosis de glucocorticoide es insuficiente, los niveles normales de estos esteroides no permiten distinguir entre los pacientes bien controlados y aquellos que están recibiendo una dosis excesiva de glucocorticoide. Ambos grupos de pacientes tienen concentraciones normales de 17 cetosteroides y pregnanetriol, pero los primeros tienen un desarrollo pondoestatural normal, mientras los segundos tienen un retraso del crecimiento.^{50, 53} Por este motivo, no se debe considerar la normalización de los 17 cetosteroides y el pregnanetriol urinario como el único objetivo del tratamiento, ya que ello generalmente implica recetar dosis excesivas de glucocorticoides.⁵³ El consenso indica que es preferible controlar a los pacientes en edad pediátrica tanto en base a su crecimiento y maduración ósea, como por sus niveles de 17 cetosteroides y pregnanetriol urinario.⁵³

Diversos autores han intentado establecer si la 17 hidroxiprogesterona, o algún otro esteroide, representa un mejor índice de función suprarrenal para basar el tratamiento del síndrome adrenogenital.^{23, 24, 54, 55, 56, 57, 58} Uno de los problemas en este sentido reside en la interpretación de los niveles de 17 hidroxiprogesterona en relación con el ritmo circadiano suprarrenal, y con las dosis de glucocorticoides administradas a cada paciente. Como resultado de estos estudios, algunos investigadores han cuestionado la correlación entre los niveles de 17 hidroxiprogesterona y otros índices de control en estos pacientes.⁵⁶

Un ejemplo representativo de nuestra experiencia, que es similar a la de otros autores,^{23, 57} es ilustrada en la Figura 3. Esta figura muestra las concentraciones de 17 hidroxiprogesterona durante el tratamiento de 4 pacientes con el síndrome adrenogenital por deficiencia de 21 hidroxila-

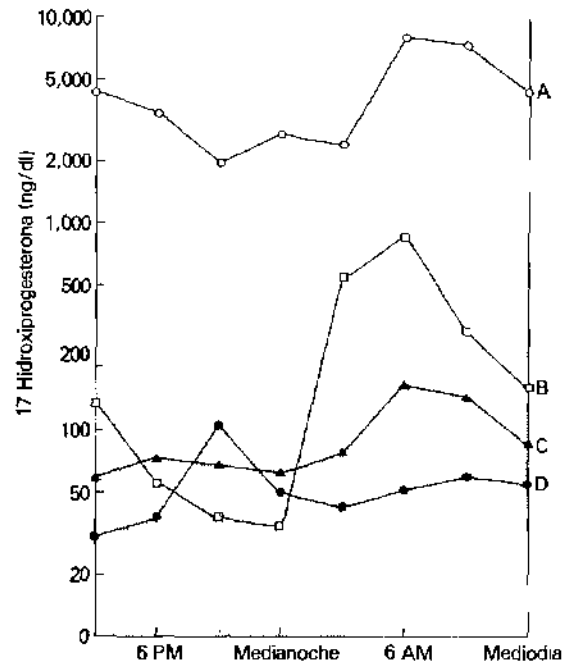


Figura 3. Concentraciones plasmáticas de 17 hidroxiprogesterona durante el tratamiento de 4 pacientes con el síndrome adrenogenital. Nótese la escala logarítmica en la ordenada. La zona gris representa el rango normal.

sa, de la variedad no perdedora de sal. Este grupo de enfermos, formado por adolescentes de ambos sexos cuyas edades fluctuaron entre 13 y 18 años, estaba bajo tratamiento con hidrocortisona a una dosis entre 15 y 30 mg/M²/día, dividida cada 8 horas.

El paciente A parece estar recibiendo una dosis insuficiente de glucocorticoide, como se evidencia por los niveles elevados de 17 hidroxiprogesterona durante las 24 horas del estudio. Ello fue confirmado por una elevación de los 17 cetosteroides y el pregnanetriol, así como una aceleración del crecimiento y maduración ósea. Posteriormente se comprobó que este adolescente no estaba recibiendo la dosis de hidrocortisona que se había recetado.

El paciente B, bajo tratamiento en otra institución, consultó en nuestra clínica debido a crecimiento acelerado y niveles marginalmente elevados de pregnanetriol. Ello sugirió la posibilidad de un tratamiento insuficiente, lo que hizo considerar un aumento en la dosis de hidrocortisona. Sin embargo, la determinación de niveles seriados de 17 hidroxiprogesterona demostró que este esteroide sólo estaba elevado en la madrugada. Por este motivo, se incrementó la proporción de

hidrocortisona administrada en la noche, sin aumentar la dosis total diaria. Esta maniobra resultó en la normalización de los niveles matinales de 17 hidroxiprogesterona y del pregnanetriol. En otras palabras, las concentraciones seriadas de 17 hidroxiprogesterona permitieron definir las horas del día en que este paciente estaba mal controlado, y se pudo corregir este problema al aumentar la dosis de glucocorticoide administrada en la noche. Esta maniobra terapéutica se logró sin aumentar la dosis total de hidrocortisona, lo que tiene importancia cuando se considera que en algunos pacientes, aun pequeños incrementos en las dosis de glucocorticoides, pueden conducir a retraso del crecimiento.

Los pacientes C y D demuestran la inutilidad de la 17 hidroxiprogesterona para distinguir entre el paciente bien controlado y aquél tratado con una dosis excesiva de glucocorticoide. El paciente C tiene niveles normales de este esteroide que sugieren un tratamiento adecuado. Ello fue confirmado por la normalidad de sus metabolitos urinarios y de su desarrollo pondoestatural. El paciente D también tiene niveles normales de 17 hidroxiprogesterona, pero sufre de retraso del crecimiento lo que sugiere que está siendo tratado con una dosis excesiva de hidrocortisona. Estos enfermos sirven para enfatizar el concepto de que la 17 hidroxiprogesterona, tal como los 17 cetosteroides y el pregnanetriol, no permite distinguir entre un tratamiento adecuado y uno excesivo.

Finalmente, es necesario mencionar que la 17 hidroxiprogesterona tiene cierta utilidad en el control de la dosis de mineralocorticoides en los pacientes con el síndrome adrenogenital asociado con pérdida de sal. Algunos de estos enfermos pueden tener concentraciones elevadas de 17 hidroxiprogesterona y de renina plasmática, que sugieren una dosis insuficiente de mineralocorticoides.^{23, 59, 60} Este cuadro se puede corregir con un aumento en la dosis del esteroide retenedor de sal, lo que generalmente normaliza los niveles de 17 hidroxiprogesterona y de renina plasmática.^{23, 59, 60} En otras palabras, la 17 hidroxiprogesterona también puede servir como índice del déficit de mineralocorticoides, presente en los pacientes perdedores de sal, aunque otros índices como la renina plasmática son de mayor utilidad en este sentido.

Como corolario se puede indicar que, aunque la 17 hidroxiprogesterona tiene utilidad en el tratamiento de los pacientes con el síndrome adreno-

genital, esta determinación no ha reemplazado a los índices más tradicionales de control terapéutico. En especial, los parámetros clínicos y los 17 cetosteroides y pregnanetriol, siguen teniendo mucha vigencia en el control de los pacientes pediátricos con este síndrome. La necesidad de obtener niveles seriados de 17 hidroxiprogesterona para tener una visión integrada de la función suprarrenal, con el costo que esto involucra, ha limitado la utilidad de esta determinación en el control de los enfermos con el síndrome adrenogenital.

CONCLUSIONES

El radioinmunoanálisis para la 17 hidroxiprogesterona representa un avance significativo en el diagnóstico del síndrome adrenogenital. Esta determinación tiene particular utilidad durante el período neonatal, cuando las características especiales del metabolismo suprarrenal pueden interferir con nuestra capacidad para establecer este diagnóstico basado en los niveles de 17 cetosteroides y pregnanetriol.

Los niveles de 17 hidroxiprogesterona durante la estimulación suprarrenal han permitido diagnosticar un alto porcentaje de portadores heterocigotos, y numerosos pacientes con las formas críptica y adquirida del síndrome. La tipología HLA ha sido de gran valor en este sentido, y ha contribuido a la completa caracterización hormonal y genética de algunas familias con este síndrome. Nuestro concepto de la entidad clínica representada por el síndrome adrenogenital se ha expandido notablemente como resultado de estos estudios.

La 17 hidroxiprogesterona constituye un índice extremadamente sensible de la función suprarrenal en los pacientes con el síndrome adrenogenital por deficiencia de 21 hidroxilasa, y puede ser de utilidad en el control de estos enfermos. Sin embargo, los niveles de 17 hidroxiprogesterona deben ser analizados junto con otros parámetros, como son el desarrollo pondoestatural, la maduración ósea, y los 17 cetosteroides y pregnanetriol, para obtener un cuadro que refleje en forma fidedigna el grado de control terapéutico de estos enfermos.

AGRADECIMIENTOS

El autor expresa sus agradecimientos a los Drs.

Alfred M. Bongiovanni, George P. Chrousos y D. Lynn Loriaux por su valioso estímulo y colaboración en estos estudios.

REFERENCIAS

- 1 Childs, B., Grumbach, M.M. and Van Wyk, J.J.: Virilizing adrenal hyperplasia: a genetic and hormonal study. *J. Clin. Invest.* 35: 213, 1956.
- 2 Wilkins, L., Lewis, R.A., Klein, K., et al.: Suppression of androgen secretion by cortisone in case of congenital adrenal hyperplasia: preliminary report. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 86: 249, 1950.
- 3 Eberlein, W.R. and Bongiovanni, A.M.: Plasma and urinary corticosteroids in hypertensive form of congenital adrenal hyperplasia. *J. Biol. Chem.* 223: 85, 1956.
- 4 Bongiovanni, A.M.: The adrenogenital syndrome with deficiency of 3β -hydroxysteroid dehydrogenase. *J. Clin. Invest.* 41: 2086, 1962.
- 5 Biglieri, E.G., Herron, M.A. and Brust, N.: 17-hydroxylation deficiency in man. *J. Clin. Invest.* 45: 1946, 1966.
- 6 Prader, A., and Gutener, H.P.: Das Syndrom des Pseudohermaphroditismus masculinus bei Kongenitaler Nebennierenrind hyperplasie ohne Androgenuberproduktion. *Helv. Paediatr. Acta.* 10: 397, 1955.
- 7 Zachmann, M.J., Vellmin, A., Hamilton, W., et al.: Steroid 17, 20 desmolase deficiency. *Clin. Endocrinol.* 1: 369, 1972.
- 8 Ulick, S., Gautier, E., Vetter, K.K., et al.: An aldosterone biosynthetic defect in a salt losing disorder. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 24: 669, 1964.
- 9 Visser, H.K.A., and Cost, W.S.: A new hereditary defect in the biosynthesis of aldosterone. *Acta Endocrinol.* 47: 589, 1964.
- 10 Bongiovanni, A.M., and Root, A.W.: The adrenogenital syndrome. *N. Engl. J. Med.* 268: 1283, 1342, 1391, 1963.
- 11 Bryan, G.T., Kliman, B. and Bartter, F.C.: Impaired aldosterone production in "salt losing" congenital adrenal hyperplasia. *J. Clin. Invest.* 44: 957, 1965.
- 12 Kowarski, A., Finkelstein, J.W., Spaulding, J.S., et al.: Aldosterone secretion rate in congenital adrenal hyperplasia. A discussion of the theories on the pathogenesis of the salt-losing form of the syndrome. *J. Clin. Invest.* 44: 1505, 1965.
- 13 Zimmermann, W.: Eine Farbreaktion der sexual hormone und ihre Anwendung zur quantitativen colorimetrischen Bestimmung. *Ztschr. f. physiol. Chem.* 233: 257, 1935.
- 14 Bongiovanni, A.M., and Clayton, G.W.: Simplified method for routine determination of pregnanediol and pregnanetriol in urine. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 94: 180, 1954.
- 15 Bongiovanni, A.M.: Detection of pregnandiol and pregnanetriol in urine of patients with adrenal hyperplasia: suppression with cortisone: preliminary report. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 92: 244, 1953.
- 16 Goldman, A.S., Yakovac, W.C. and Bongiovanni, A.M.: Development of activity of 3β -hydroxysteroid dehydrogenase in human fetal tissues and in two anencephalic newborns. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 26: 14, 1966.
- 17 Eberlein, W.R.: Steroids and sterols in umbilical cord blood. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 25: 1101, 1965.
- 18 Shackleton, C.H.L.: Congenital adrenal hyperplasia caused by defect in steroid 21-hydroxylase. Establishment of definitive urinary steroid excretion pattern during first weeks of life. *Clin. Chim. Acta.* 67: 287, 1976.
- 19 Shackleton, C.H., Mitchell, F.L. and Farquhar, J.W.: Difficulties in the diagnosis of the adrenogenital syndrome in infancy. *Pediatrics* 49: 198, 1972.
- 20 Abraham, G.E., Swerdlow, R.S., Tulchinsky, D., et al.: Radioimmunoassay of plasma 17 hydroxyprogesterone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 33: 42, 1971.
- 21 Franks, R.C.: Screening tests for congenital adrenal hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 35: 831, 1972.
- 22 Barnes, N.D., and Atherden, S.M.: Diagnosis of congenital adrenal hyperplasia by measurement of plasma 17-hydroxyprogesterone. *Arch. Dis. Child.* 47: 62, 1972.
- 23 Hughes, I.A., and Winter J.S.D.: The application of a serum 17OH-progesterone radioimmunoassay to the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia. *J. Pediatr.* 88: 766, 1976.
- 24 Lippe, B.M., LaFranchi, S.H., Lavin, N., et al.: Serum 17- α -hydroxyprogesterone, progesterone, estradiol and testosterone in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia. *J. Pediatr.* 85: 785, 1974.
- 25 Levine, L.S., Dupont, B., Lorenzen, F., et al.: Genetic and hormonal characterization of cryptic 21-hydroxylase deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 53: 1192, 1981.
- 26 Nagamani, M., McDonough, P.G., Ellegood, J.O., et al.: Maternal and amniotic fluid 17- α -hydroxyprogesterone levels during pregnancy: Diagnosis of congenital adrenal hyperplasia in utero. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 130: 791, 1978.
- 27 Pang, S., Murphey, W., Levine, L.S., et al.: A pilot newborn screening for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency at New York Hospital and Alaska. Abstract N.º 44. First Joint meeting LWPEs-ESPE, Geneva, Switzerland, 1981.
- 28 Pang, S., Hotchkiss, J., Drash, A.L., et al.: Microfilter paper method for 17- α -hydroxyprogesterone radioimmunoassay: its application for rapid screening for congenital adrenal hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 45: 1003, 1977.
- 29 Blankstein, J., Fuiman, C., Reyes, F.J., et al.: Adult-onset familial adrenal 21-hydroxylase deficiency. *Am. J. Med.* 68: 441, 1980.
- 30 Lobo, R.A., and Gosbelsmann, U.: Adult manifestation of congenital adrenal hyperplasia due to incomplete 21-hydroxylase deficiency mimicking polycystic ovarian disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 138: 720, 1980.
- 31 Chrousos, G.P., Loriaux, D.L., Mann, D.L., et al.: Late-onset 21-hydroxylase deficiency mimicking idiopathic hirsutism or polycystic ovarian disease. *Ann. Int. Med.* 96: 143, 1982.
- 32 Chrousos, G.P., Loriaux, D.L., Sherins, R.J., et al.: Unilateral testicular enlargement resulting from inapparent 21-hydroxylase deficiency. *J. Urol.* 126: 127, 1981.
- 33 New, M.I., Lorenzen, F., Pang, S., et al.: "Acquired" adrenal hyperplasia with 21-hydroxylase deficiency is not the same genetic disorder as congenital adrenal hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 48: 356, 1979.
- 34 Migeon, C.J., Rosenwaks, Z., Lee, P.A., et al.: The attenuated form of congenital adrenal hyperplasia as an allelic form of 21-hydroxylase deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 51: 647, 1980.
- 35 Yen, S.S.C. Chronic anovulation due to inappropriate feedback system. En Yen, S.S.C., and Jaffe, R.B. Eds. *Reproductive Endocrinology*. Philadelphia, W.B., Saunders, 1978.
- 36 Gabrilove, J.L., Sharma, E.C., and Dorfman, R.I.: Adrenocortical 11-beta hydroxylase deficiency and virilism first manifest in the adult woman. *N. Engl. J. Med.* 272: 1189, 1965.
- 37 Rosenfield, R.L., Richa, B.H., Wolfsdorf, J.I., et al.: Pubertal presentation of congenital $\Delta^3\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 51: 345, 1980.
- 38 Bongiovanni, A.M.: Acquired adrenal hyperplasia with special reference to 3β -hydroxysteroid dehydrogenase. *Fertil. Steril.* 35: 599, 1981.
- 39 Dupont, B., Oberfield, S.E., Smithwick, E.M., et al.: Close genetic linkage between 11A and congenital adrenal hyperplasia (21 hydroxylase deficiency). *Lancet* 2: 1309, 1977.
- 40 Cleveland, W.W., Nikezic, M., and Migeon, C.J.: Response to 11 β -hydroxylase inhibition (SU-4885) in males with adrenal hyperplasia and in their parents. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 22: 281, 1962.

- ⁴¹ *Hull, R., Smith, P.A., Hatkness, R.A., et al.*: A study of the parents of patients with congenital adrenal hyperplasia: detection of the heterozygote. *Proc. Roy. Soc. Med.* 63: 1040, 1970.
- ⁴² *Qazi, Q.H., Hill, J.G., and Thompson, M.W.*: Steroid studies in parents of patients with congenital virilizing adrenal hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 33: 23, 1971.
- ⁴³ *Lee, P.A., and Careis, F.J.*: Evidence for partial 21-hydroxylase deficiency among heterozygote carriers of congenital adrenal hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 41: 415, 1975.
- ⁴⁴ *Gutai, J.P., Kowarski, A.A., and Migeon, C.J.*: The detection of heterozygous carrier for congenital virilizing adrenal hyperplasia. *J. Pediatr.* 90: 924, 1977.
- ⁴⁵ *Krensky, A.M., Bongiovanni, A.M., Marino, J., et al.*: Identification of heterozygote carriers of congenital adrenal hyperplasia by radioimmunoassay of serum 17-OH progesterone. *J. Pediatr.* 90: 930, 1977.
- ⁴⁶ *Cassorla, F., Tenore, A., Parks, J.S., et al.*: Serum 21-deoxycortisol and 17-hydroxypregnenolone in parents of patients with congenital adrenal hyperplasia. *J. Endocrinol. Invest.* 3: 137, 1980.
- ⁴⁷ *Levine, L.S., Zachmann, M., New, M.I., et al.*: Genetic mapping of the 21-hydroxylase deficiency gene within the HLA linkage group. *N. Engl. J. Med.* 299: 911, 1978.
- ⁴⁸ *Lorenzen, F., Pang, S., New, M.I., et al.*: Hormonal phenotype and HLA-genotype in families of patients with congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency). *Pediatr. Res.* 13: 1356, 1979.
- ⁴⁹ *Sperling, M.A., Kenny, F.M., Schutt-Aine, J.C., et al.*: Linear growth and growth hormonal responsiveness in treated congenital adrenal hyperplasia. *Amer. J. Dis. Child.* 122: 408, 1971.
- ⁵⁰ *Rappaport, R., Bouthreuil, E., Marti-Hennenberg, C., et al.*: Linear growth rate, bone maturation and growth hormone secretion in prepubertal children with congenital adrenal hyperplasia. *Acta Paediatr. Scand.* 62: 513, 1973.
- ⁵¹ *Kirkland, R.T., Keenan, B.S., Holcomb, J.H., et al.*: The effect of therapy on mature height in congenital adrenal hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 47: 1320, 1978.
- ⁵² *Kaplan, S.A.*: Disorders of the adrenal cortex II: Congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr. Clin. of North Am.* 26: 77, 1979.
- ⁵³ *Bailey, C.C., Komrower, G.M., Palmer, M.*: Management of congenital adrenal hyperplasia. Urinary steroid estimations - review of their value. *Arch. Dis. Child.* 53: 132, 1978.
- ⁵⁴ *Golden, M.P., 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.
- ⁵⁵ *Hughes, I.A., and Winter, J.S.D.*: The relationships 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.
- ⁵⁶ *Grant, D.B., Dillon, M.J., Atherden, S.M., et al.*: Congenital adrenal hyperplasia: renin and steroid values during treatment. *Eur. J. Pediatr.* 126: 89, 1977.
- ⁵⁷ *Frisch, H., Parth, K., Schober, E., et al.*: Circadian patterns of plasma cortisol, 17-hydroxyprogesterone, and testosterone in congenital adrenal hyperplasia. *Arch. Dis. Child.* 56: 208, 1981.
- ⁵⁸ *Korth-Schutz, S., Viridis, R., Saenger, P., et al.*: Serum androgens as a continuing index of adequacy of treatment of congenital adrenal hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 46: 452, 1978.
- ⁵⁹ *Hughes, I.A., Wilton, A., Lole, C.A., et al.*: Continuing need for mineralocorticoid therapy in salt losing congenital adrenal hyperplasia. *Arch. Dis. Child.* 54: 350, 1979.
- ⁶⁰ *Hughes, I.A., and Winter, J.S.D.*: 17-hydroxyprogesterone and plasma renin activity in congenital adrenal hyperplasia. In Lee, P.A., Plotnick, L., Kowarski, A.A., and Migeon, C.J., Eds. *Congenital adrenal hyperplasia*. Baltimore. University Park Press, 1977.