Hirsutismo en niñas adolescentes. Estudio clínico y de laboratorio

Amanda Cortínez R.¹; Ruth Schneider S.¹; Francisco Beas F.¹;
Martha Eggers M.¹; Cecilia Henríquez del V.¹

Hirsutism in adolescent girls

Fourteen girls with hirsutism, aged 12.5 to 16 years, were prospectively studied. Patients with adrenal tumors, primary ovary disease or classical congenital adrenal hyperplasia were excluded from this study. Hirsutism was evaluated by the Ferriman score. All patients had normal weight and blood pressure. Urinary 17-hydroxycorticosteroids, pregnanetriol and dehydroepiandrosterone were measured in 24 hour urine samples. LH, FSH, cortisol, 17-hydroxyprogesterone (17-OHP), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) and testosterone in plasma were also measured before and 60 min after intravenous injection of rapidly acting ACTH (0.25 mg). Ultrasonography of the ovary was also done to each patient. Two patients were probably heterozygotes for 21-hydroxylase deficiency, nine other girls showed high blood levels of DHEAS (average 8 289 ng/ml) but in three cases no apparent cause was detected and they were labeled as idiopathic hirsutism. The two patients with evidence of heterozygosity for 21-hydroxylase deficiency and 5 patients with high DHEAS improved after dexamethasone treatment and normalization of their blood levels of 17-OHP and DHEAS respectively.

(Key words: hirsutism, girls, adolescent, ACTH, LH, FSH, cortisol, DHEAS, 17-OHP, testosterone.)

Se denomina hirsutismo al aumento del vello corporal en zonas andrógeno dependientes: supralabial, barbilla, mejillas, línea media torácica y abdominal, areola mamaria, glúteos o cara interna de los muslos. Provoca serios problemas psicológicos en las mujeres, especialmente las adolescentes, en quienes, con cierta frecuencia, se asocia a trastornos menstruales, obesidad e infertilidad¹, en una etapa del desarrollo en que la "imagen corporal" y la "interacción con sus pares" son factores críticos en el desarrollo de la autoestima y de la personalidad. El hirsutismo puede clasificarse en exógeno (administración de medicamentos con acción androgénica), ovárico (síndrome de ovario poliquístico - SOP - y tumores ováricos), suprarrenal (tumor e hiperplasias suprarrenales virilizantes) y de causa desconocida o idiopático (aquellos en que se descartan las causas anteriores y las determinaciones hormonales resultan normales en sangre y orina).

En el hirsutismo de origen suprarrenal se han descrito deficiencias parciales de las enzimas 21-hidroxilasa (21-OH), 11-hidroxilasa (11-OH) y 3 β -hidroxiesteroide dehidrogenasa (3 β -HSD)

que no se manifiestan en recién nacidos o en los primeros años de vida, sino más tarde, especialmente cerca de la pubertad o en adultos, provocando hiperandrogenismo e hirsutismo²⁻¹¹. Estos trastornos pueden confundirse con cierta frecuencia con el síndrome de ovario poliquístico porque, además de signos clínicos de hiperandrogenismo, la ecografía ovárica revela a veces imágenes quísticas similares en ambas enfermedades^{12, 13}. Sólo un acucioso estudio hormonal en condiciones basales, con pruebas de estimulación con ACTH y luego frenación, permiten en la mayoría de los casos el diagnóstico correcto^{6, 7, 14, 15}. A continuación se describe una estrategia realizada para detectar, en un grupo de pacientes con hirsutismo de etiología no precisada, aquellas en que la causa puede ser de origen suprarrenal y sus resultados.

Material y Método

Se estudiaron prospectivamente 14 niñas de 12 años 6 meses a 16 años de edad que sufrían hirsutismo y fuesen normotensas, de peso y estatura dentro del rango normal para la población chilena. Se descartaron las que tenían tumor o hiperplasia suprarrenal clásica, enfermedades ováricas o concentraciones anormales de gonadotropinas séricas. En todas las pacientes se realizó anamnesis completa, investigándose dirigidamente ante-

1. Instituto de Investigaciones Materno-Infantil, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Hospital Clínico San Borja-Arriarán.

cedentes familiares de hirsutismo, fecha de aparición de éste, drogas que pudieran afectar el crecimiento del vello y trastornos menstruales, además se les hizo examen físico completo incluyendo antropometría y examen ginecológico, que se complementó con ecotomografía pelviana. El hirsutismo se calificó en escala de 1 a 36 según la puntuación de Ferriman¹⁶.

Para analizar y describir el resultado de las ecografías se definió como ovario normal (ON) al que medía hasta 6 cc de volumen y sus folículos eran menores de 4 mm; ovario poliquístico (OPQ) el que medía más de 8 cc, tenía cápsula gruesa e imágenes econegativas múltiples; se llamó ovario micropoliquístico (MPQ) a la situación intermedia entre las 2 anteriores (entre 6 y 8 cc, folículos múltiples pero pequeños). Esta clasificación se hizo con el fin de observar la evolución de las ecografías de cada paciente y no tiene valor diagnóstico ni pronóstico.

El estudio endocrinológico de cada paciente se hizo con mediciones basales de esteroides en orina de 24 horas en dos oportunidades, incluyendo 17 ketosteroides (17 KS), 17-hidroxycorticosteroides (17 OHC), pregnanetriol (PNT) y dehidroepiandrosterona (DHEA); posteriormente se practicó prueba ACTH rápida (en el curso de los primeros 8 días del ciclo menstrual, en ayunas, entre las 8 y 10 horas, se extrajo sangre basal para determinar cortisol (F), 17-hidroxiprogesterona (17-OHP), sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S) y testosterona (T). Luego se inyectaron, por vía endovenosa, 25 µg de 1-24 ACTH, y 60 minutos después se tomó nueva muestra para determinar los mismos esteroides).

Las pacientes cuyos exámenes sugerían deficiencia enzimática suprarrenal: 17-OHP o DHEA-S basal elevados y, o, 17-OHP aumentada después del empleo de ACTH, sobre lo esperado para la población normal (de acuerdo al monograma de New)¹⁶, fueron tratadas con dexametasona 0.5 mg oral al acostarse. Después de iniciado este tratamiento se evaluaron clínicamente cada 3 meses, cada 6 meses se repitieron todas las determinaciones de esteroides plasmáticos y urinarios y, finalmente, se efectuó una ecografía ovárica de control al completar un año de tratamiento ininterrumpido.

Las mediciones de F, 17-OHP, DHEA-S y T se hicieron por RIA con isótopo marcado con Tritio (New England Nuclear Boston, Massachusetts), los análisis de cada muestra se hicieron por duplicado con coeficientes de variación intra e interensayo menores de 10%. Los 17 KS y el 17 OHC fueron determinados por el método de Zimmerman y el PNT y DHEA-S mediante cromatografía en capa fina.

Resultados

De acuerdo con los resultados obtenidos en cada caso, las pacientes pudieron agruparse en nueve con DHEA-S elevado, dos probables portadoras heterocigotas del gen de deficiencia de la 21 hidroxilasa y tres niñas con hirsutismo idiopático.

Pacientes con DHEA-S elevado. Sus manifestaciones clínicas se resumen en la tabla 1. Los

Tabla 1

Características clínicas de las pacientes con hirsutismo

Nombre	Edad cronológica (años)	HIRSUTISMO			MENSTRUACIONES		
		Antecedente familiar	Edad aparición (años)	Puntos (Ferriman)	Menarquia (años)	Características clínicas	Acné
I							
E.N.R.	13 a 6 m	—	10	6	12	Normales	++
J.M.S.	16		12	9	11	Normales	+++
S.C.G.	13 a 6 m	—	7	12	11	Normales	++
J.T.N.	15	+	5	8	12	Normales	—
R.R.P.	17 a 6 m	+	12	12	12	Normales	++
M.G.P.	15		10	8	13	Normales	++
N.T.B.	15	+	12*	14	12	Normales	+
M.V.A.	15	+	13	9	11 a 10 m	Normales	+
M.P.R.	14 a 6 m	+	11	8	12	Normales	++
II							
C.G.A.	13	*	11 a 6 m	13	11 a 10 m	Oligomenorrea	++
X.C.P.	14 a 6 m	—	12 a 6 m	6	13	Oligomenorrea	++
III							
P.E.P.	12 a 6 m	+	12 a 6 m	6	11 a 8 m	Normales	No
M.H.B.	13 a 6 m	+	9	16	11 a 6 m	Normales	No
C.U.L.	8	+	R.N.	10	No	—	No

*: Hipertricosis desde el nacimiento, que evolucionó a hirsutismo a los 12 años.

I: Pacientes con DHEA-S elevado.

II: Pacientes heterocigotas para el gen de deficiencia de la 21-hidroxilasa.

III: Hirsutismo aparentemente idiopático.

17 KS urinarios estaban elevados sobre 12 mg en 24 h en tres pacientes; en las seis restantes eran normales. Los otros esteroides urinarios (17 OHC, PNT y DHEA) estaban en cantidad normal en todas las niñas. En el plasma los esteroides F, 17-OHP y T eran normales; sin embargo, la DHEA-S basal estaba francamente elevada en todas ellas (promedio 8 216 ng/ml, variando de 4 750 a 14 800 ng/ml). Después del estímulo con ACTH no se observaron cambios significativos en 17-OHP ni DHEAS (tabla 2).

Sólo cinco de estas pacientes fueron tratadas (las restantes no continuaron control) con dexametasona 0,5 mg oral al acostarse; en todas ellas DHEA-S descendió rápidamente a valores dentro del rango normal, lo que descartaba un tumor suprarrenal; sólo en tres el tratamiento se prolongó por más de un año, disminuyendo el hirsutismo y el acné, como también mejorando, en dos de ellas, las imágenes de la ecotomografía ovárica (tabla 3).

Pacientes probables portadoras heterozigotas del gen de deficiencia de la 21-hidroxilasa. El cuadro clínico de ambas se resume en la tabla 1. En la niña CGA el contenido de 17 KS y PNT urinarios, así como las concentraciones plasmáticas de LH, FSH y esteroides (F, 17-OHP y DHEAS) eran normales en múltiples oportunidades. La tasa de 17-OHP se le encontró aumentada en dos de siete mediciones (2,6 y 4,68 ng/ml) (tabla 2) y no aumentó en la prueba de ACTH rápido. Actualmente la paciente ha completado 4 años de tratamiento con dexametasona 0,5 mg oral al costarse, le han disminuido el acné y el vello, sus menstruaciones y la ecografía ovárica son normales (tabla 3).

En la paciente XCP los esteroides urinarios, LH, FSH, 17-OHP, DHEA-S y F en plasma fueron normales, la ecotomografía ovárica mostraba ovarios poliquísticos (tabla 2). Se inició terapia con dexametasona 0,5 mg al acostarse, observándose normalización de la 17-OHP —a 0,6 ng/ml— y de sus menstruaciones. Ha com-

Tabla 2

Parámetros hormonales basales y 60 minutos postestímulo con ACTH 0,25 mg e.v.

Nombre	17 KS mg/ orina 24 h	Cortisol ng/ml		17-OHP ng/ml		DHEA-S ng/ml		T ng/ml	Ecotomog. pelviana
		Basal	Post ACTH	Basal	Post ACTH	Basal	Post ACTH		
I									
E.N.R.	20,6	160	360	0,96	2,39	7 200	14 000	0,60	M.P.Q.
J.M.S.	7,5	120	290	0,56	1,36	11 000	9 800	0,40	Normal
S.C.G.	8,8	130	300	0,32	1,33	9 200	7 700	0,51	O.P.Q.
J.T.N.	13,1	250	440	1,70	1,10	4 750	6 000	—	Normal
R.R.P.	15,3	70	400	0,68	1,88	5 100	6 100	0,53	O.P.Q.
M.G.P.	9,6	90	150	0,67	2,30	7 500	6 000	—	Normal
N.T.B.	9,6	160	320	0,78	2,50	14 800	11 600	0,40	Normal
M.V.A.	10,1	190	315	2,92	3,97	7 600	5 500	0,63	O.P.Q.
M.P.R.	8,2	210	260	1,98	1,69	7 800	7 900	0,40	Normal
Promedio	12,5	153	315	1,17	2,05	8 328	8 289	0,49	
II									
C.G.A.*	11,7	200	—	2,14 a	4,68	2,37	3 200	—	O.P.Q.
X.C.P.	12,5	160	270	1,17	5,38	3 350	3 900		O.P.Q.
III									
P.E.P.	7,0	110	300	0,64	3,10	2 175	1 575	—	M.P.Q.
M.H.B.	6,4	15	240	0,27	1,50	1 050	1 225	0,20	Normal
C.U.L.	3,15	200	320	0,35	1,08	2 100	2 350	0,09	Normal

Nota: Valores normales para nuestro laboratorio: 17 KS=hasta 13 mg/24 h; cortisol basal=50 a 250 ng/ml; post ACTH= aumento doble de la basal; 17-OH progesterona basal=hasta 1,9 ng/ml; 60' post ACTH=3,5 $\pm$ 2,2 ng/ml, o un 1,98 $\pm$ 0,96 ng/ml (M.I. New¹⁸); testosterona=menor 0,6 ng/ml; DHEA-S basal=hasta 3 600 ng/ml.

*: Paciente C.G.A. se trató con dexametasona 0,5 mg al acostarse durante un año; la prueba con ACTH se practicó luego de suspendido un mes este tratamiento.

I: Pacientes con DHEA-S elevado.

II: Pacientes probables heterozigotas para el gen de deficiencia de la 21-hidroxilasa.

III: Hirsutismo aparentemente idiopático.

17 KS: 17 ketoesteroides. 17-OHP: 17 hidroxiprogesterona. DHEA-S: dehidroepiandrosterona sulfato.

T: testosterona.

Tabla 3

Respuesta al tratamiento con dexametasona (0,5 mg al acostarse) en 7 pacientes con hirsutismo

Nombre	Puntos (Ferriman)		Menstruaciones		DHEA-S ng/ml		Ecotomografía		Duración del tratamiento
	B	C/T	B	C/T	B	C/T	B	C/T	
I									
E.N.R.	6	4	N	N	7 200	2 550	M.P.Q.	Normal	2 a 4 m (intermitente)
S.C.G.	12	9	N	N	9 200	4 200	P.P.Q.	—	1 a (irregular)
R.R.P.	12	9	N	N	5 100	203	O.P.Q.	M.P.Q.	1 a 4 m
N.T.B.	14	10	N	N	14 800	2 075	Normal	—	1 a 3 m
M.V.A.	9	9	N	N	7 600	2 950	O.P.Q.	—	3 semanas
II									
C.G.A.	13	10	Oligo- meno- rrea	N	2 950	555	O.P.Q.	Normal	4 a
X.C.P.	6	5	Oligo- meno- rrea	N	3 300	600	O.P.Q.	—	8 m

B: Basal. C/T: con tratamiento. N: normal. O.P.Q.: Ovario poliquístico. M.P.Q.: ovario micropoliquístico.

I: Pacientes con DHEA-S elevado.

II: Pacientes probables heterocigotas para el gen de deficiencia de la 21-hidroxilasa.

pletado 17 meses de tratamiento, le han disminuido el acné y el vello (tabla 3).

Pacientes con hirsutismo idiopático. En estas tres niñas (tabla 1) el hirsutismo apareció a una edad muy variable, su intensidad varió de 6 a 16 según la calificación de Ferriman y en dos casos el vello tenía distribución androide. No presentaban trastornos menstruales, eran normotensas, de peso y estatura adecuados, sin acné o alteraciones de genitales externos. FSH y LH plasmáticos, como también los esteroides urinarios y plasmáticos estudiados eran normales, en condiciones basales y después del estímulo con ACTH (tabla 2), por lo que no puede suponerse causas ováricas o suprarrenales.

Comentario

La distribución de los trastornos causales de hirsutismo en esta serie concuerda con la publicada por otros, que, entre 52 mujeres hirsutas, encontraron en 59% elevación de la DHEA-S únicamente o en asociación con aumento de la testosterona total o libre, 11% sin alteraciones de ningún resultado y 30% con aumentos —de difícil interpretación— de la concentración de otros esteroides en la sangre u orina¹⁷. La respuesta al estímulo con ACTH de acción rápida en las pacientes catalogadas como probables portadoras heterocigotas fue, en una de ellas, me-

nor que el esperado en casos de deficiencia no clásica de 21-hidroxilasa, si bien compatible con el de portadora heterocigota del gen de deficiencia de la enzima de acuerdo al nomograma de New y cols.¹⁸. La falta de aumento de 17-OHP sobre la basal después del estímulo con ACTH en la segunda de ellas fue atribuida a una prolongada y reciente frenación con dexametasona. Los heterocigotos de enfermedades autosómicas recesivas pueden presentar, en efecto, algunos síntomas, probablemente como resultado de deficiencia enzimática parcial. Zachmann y col. han publicado tres pacientes similares, denominándolos "heterocigotos inusuales" de hiperplasia suprarrenal por deficiencia de 21-hidroxilasa^{19, 20}.

En las pacientes con hirsutismo, grados variables de acné, ciclos menstruales normales y concentraciones elevadas de DHEA-S, la normalización de la concentración de esta última con dexametasona hace improbable un tumor. La DHEA-S elevada es frecuente en pacientes con hirsutismo, acné y ciclos menstruales normales¹⁷, pero también puede estar aumentada en mujeres sin hirsutismo, con infertilidad primaria o secundaria, oligomenorrea u ovario poliquístico²¹. La ocurrencia de casos con o sin hirsutismo entre pacientes con aumento de la concentración de DHEA-S se explicaría por el poco efecto virilizante de la hormona y la amplia variación indi-

vidual, genéticamente determinada, de la sensibilidad a los andrógenos de los receptores correspondientes²⁰. Las concentraciones altas de DHEA-S indican aumento de la actividad suprarrenal^{21, 22}, pero no su etiología, que puede ser el estrés de un paciente infértil¹⁷, alteraciones del metabolismo de la prolactina y bloqueos enzimáticos parciales^{17, 19, 23, 24}.

La mejoría clínica del hirsutismo en las pacientes tratadas con dexametasona debe ser interpretada con cautela, pues si bien parece tentador atribuir la disminución del vello a una deficiencia enzimática suprarrenal parcial, la dexametasona ejerce también acciones en otros niveles, ya que eleva el nivel de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG)²⁴ a la que 80% de la testosterona circula unida, en circunstancias que sólo las fracciones libre y unida a albúmina son biológicamente activas, pudiendo, por lo tanto, un aumento de la SHBG provocar disminución del hirsutismo. Se ha señalado también que la dexametasona mejora el hirsutismo que se acompaña de hiperprolactinemia^{23, 24}. Estudios clínicos con cateterización simultánea de la vena ovárica y adrenal²⁵ sugieren que la hiperproducción de andrógenos observada en pacientes con ovario poliquístico es de origen ovárico, pero también puede ser suprimido por la dexametasona.

En resumen, cierta proporción de las pacientes con hirsutismo antiguamente catalogado de idiopático, pueden ser portadoras heterocigotas del gen de deficiencia de la 21 hidroxilasa o mostrar aumento de la DHEA-S que requiere mayor estudio. En la medida que la exploración funcional pueda ser aplicada corrientemente en estos casos, el diagnóstico será más preciso y el tratamiento mejor fundamentado.

Resumen

Se estudiaron prospectivamente 14 niñas con hirsutismo, entre los 12,5 y 16 años de edad, normotensas, de peso corporal normal, sin tumores, afecciones ováricas primarias o hiperplasia suprarrenal clásica. El hirsutismo se calificó según Ferriman. Se hicieron determinaciones basales de 17 ketosteroides, 17 hidroxicorticoides, pregnanetriol y dehidroepiandrosterona en orina de 24 horas, así como de LH, FSH, testosterona, cortisol (F), 17-hidroxiprogesterona (17-OHP), dehidroepiandrosterona-sulfato

(DHEA-S) en plasma. mediciones de las tres últimas 60 min después de inyectar por vía endovenosa 0,25 mg de corticotrofina de acción rápida y ultrasonografía ovárica. De acuerdo al cuadro clínico y de laboratorio dos de las pacientes eran probables portadoras heterocigotas del gen de deficiencia de 21 hidroxilasa, nueve sin trastornos menstruales tenían DHEA-S basal elevada (promedio 8 289, márgenes 4 750 a 14 800 ng/ml) como único hallazgo de laboratorio y su hirsutismo era, por lo tanto, de etiología probablemente suprarrenal, estando aún en estudio para el diagnóstico definitivo. Finalmente, las otras tres pacientes tienen hirsutismo idiopático. Las dos niñas probablemente portadoras heterocigotas del gen de deficiencia de la 21-OH y cinco de las que tenían la DHEA-S elevada, fueron tratadas con dexametasona, con normalización de la DHEA-S, mejoría del aspecto ecográfico ovárico y del hirsutismo.

(Palabras clave: hirsutismo, niñas adolescentes, ACTH, LH, FSH, cortisol, DHEA-S, 17-OHP, testosterona.)

Referencias

1. Kustin J and Rebar R: Hirsutism in young adolescent girls. *Pediatr Ann* 1986; 522-528.
2. Miller Walter and Levine Leonore: Molecular and clinical advances in congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr* 1987; 111: 1-13.
3. Khon B, Levine L, Pollack M et al.: Late onset steroid 21 hidroxilase deficiency: A variant of classical congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 55: 817-822.
4. Knorr D, Bidligniatier F, Holler W et al.: Is heterozygosity for the steroid 21-hydroxylase deficiency responsible for hirsutism, premature pubarche, early puberty and precocious puberty in children? *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 1986; 279: 284-287.
5. Chetkowski RJ, De Fazio L, Shamonki I et al.: The incidence of late-onset congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency among hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 595-598.
6. Fiet J, Guenx B, Gourmelen M et al.: Comparison of basal and adrenocorticotropin plasma 21-deoxycortisol and 17-hydroxyprogesterone values as biological markers of late-onset adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 659-667.
7. Azzis R and Zacur HA: 21-hydroxylase deficiency in female hyperandrogenic: screening and diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 577-584.
8. Miller W, and Levine L: Molecular and clinical advances in congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr* 1987; 111: 1-13.

9. Guthrie GP, Emery WA, Quillén DL et al.: Adrenal androgen excess and defective 11-hydroxylation in women with idiopathic hirsutism. *Arch Intern Med* 1982; 142: 729-733.
10. Pang S, Lerner A, Stoner E et al.: Late onset adrenal steroid 3-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. A cause of hirsutism in pubertal and postpubertal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 428-438.
11. Rosenfield R, Rich B, Walford J et al.: Pubertal presentation of congenital 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 345-353.
12. Yen SSC: The polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1980; 12: 177-181.
13. Lobo R, Goebelsmann VI and Horton R: Evidence for the importance of peripheral tissue events in the development of hirsutism in Polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 393-397.
14. Gourmelen M, Pham-Huu-Trung MT, Bredon MG and Girard F: 17-Hydroxyprogesterone in the cosyntropin test: Results in normal and hirsute women and in mild congenital adrenal hyperplasia. *Acta Endocrinol* 1979; 90: 481-489.
15. Gibson M, Lackritz R and Schiff I: Abnormal adrenal response to adrenocorticotrophic hormone in hyperandrogenic women. *Fertil Steril* 1980; 33: 43-48.
16. Ferriman D, Gallway JD: Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 21: 1440-1447.
17. Lobo R, Willington L and Goebelsman V: Serum levels of DHEA-S in gynecologic endocrinopathy and infertility. *Obstet Gynecol* 1981; 57: 607-611.
18. New MI: Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency. Hormonal reference data. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 320-324.
19. Zachmann M, Prader A: Unusual heterozygotes of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1978; 87: 557.
20. Zachmann M, Prader A: Unusual heterozygotes of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency confirmed by HLA tissue typing. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1979; 92: 542.
21. Ayes J: Differential response to adrenocorticotropin hormone stimulation in polycystic ovarian disease with high and low dehydroepiandrosterone sulfate levels. *Fertil Steril* 1982; 37: 645-649.
22. Bailey-Pridham D, and San Filippo T: Hirsutism in the adolescent female. *Pediatr Clin North Am* 1989; 36: 581-599.
23. Lobo R, Paul W and Goebelsman V: Dehydroepiandrosterone sulfate as an indicator of adrenal androgen function. *Obstet Gynecol* 1981; 57: 69-72.
24. Korth-Schutz S, Levine L and New M: Dehydroepiandrosterone sulfate, a rapid test of abnormal adrenal androgen secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42: 1005-1013.
25. Carter JN, Tyson JE, Warne GL: Adrenocortical function in hyperprolactinemic women. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 45: 973-976.
26. Glickman SP, Rosenfield RL, Bergental RM et al.: Multiple androgenic abnormalities including elevated free testosterone in hyperprolactinemic women. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55: 251-257.
27. Wajchenberg BL, Achondo SS, Okada H et al.: Determination of the source(s) of androgen, overproduction in hirsutism associated with polycystic ovary syndrome by simultaneous adrenal and ovarian catheterization: Comparison with the dexamethasone suppression test. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 1204-1210.

AVISO A LOS AUTORES

Por acuerdo del Comité Editorial, la Revista Chilena de Pediatría devolverá sin tramitar todos los trabajos que no den estricto cumplimiento al Reglamento de Publicaciones, que se edita en cada número, y a las Instrucciones a los Autores, que aparecen en los números 3 y 6 de cada volumen desde 1986.