

J.M. Merino Arribas, E. Rámila de la Torre, J. Sánchez Martín, A. Avellanosa Arnaiz, J.B. González de la Rosa

An Esp Pediatr 1996;44:609-611.

Déficit de 11 β -hidroxilasa e hiperaldosteronismo glucocorticoide-sensible

Introducción

El déficit de 11 β -hidroxilasa representa del 5 al 8% de los casos de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC). Su prevalencia se cifra en 1/100.000 casos en la población general⁽¹⁾.

La mayoría de los casos muestran hipertensión secundaria a retención de sodio debida a una producción elevada de desoxicorticosterona (DOCA)⁽²⁻⁵⁾. Sin embargo, la pérdida de sal es excepcional en pacientes no tratados^(1,6). Los niveles de aldosterona y actividad de renina plasmática (ARP) son bajos.

Estudiamos dos hermanos diagnosticados de HSC por déficit de 11 β -hidroxilada con pérdida neonatal de sal y niveles altos de aldosterona y ARP que se normalizaron tras la administración de glucocorticoides.

Observaciones clínicas

Caso 1

Niño de 26 meses de edad ingresado en nuestro hospital por virilización y aceleración del crecimiento.

A los 2,5 meses de edad había sido ingresado por deshidratación y escasa ganancia ponderal. Su tensión arterial fue de 110/72 mmHg ($P > 97$). Los exámenes complementarios practicados mostraron un sodio de 125 mEq/L (normal, 135-150 mEq/L); potasio, 7 mEq/L (normal, 3,5-5,5 mEq/L); sodio urinario, 23 mEq/día; potasio urinario, 2 mEq/día. El estudio hormonal realizado reveló un cortisol plasmático de 17,4 μ g/ml (normal, 6-28 μ g/ml); 17-hidroxiprogesterona, 260 ng/ml (normal, 0,1-1,2 ng/ml); aldosterona plasmática, 1.192 pg/ml (normal, 8-150 pg/ml); ARP, 138,6 ng/ml/h (normal, 1,3-4 ng/ml/h); aldosterona urinaria, 6,1 μ g/día (normal, 2,8-30 μ g/día).

Fue diagnosticado de pseudohipoaldosteronismo y tratado con 4 g de sal diarios. Tras iniciar el tratamiento, los niveles de aldosterona y ARP descendieron a 500-800 pg/ml y 60-100 ng/ml/h, respectivamente. La tensión arterial se mantuvo en P97.

En el momento del ingreso, el examen físico reveló una tensión arterial de 120/75 ($P > 97$) y un desarrollo puberal en estadio 2 de Tanner. La edad ósea fue de 6 años. Los valores de gonadotropinas fueron normales. Los resultados de otros estudios hormonales se presentan en las **tablas I y II**.

Servicio de Pediatría. Sección de Lactantes. Hospital «General Yagüe». Burgos.
Correspondencia: José Manuel Merino Arribas. Servicio de Pediatría.
Hospital General Yagüe. Avda. del Cid, s/n. 09005 Burgos.
Recibido: Noviembre 1994
Aceptado: Junio 1995

El niño fue diagnosticado de HSC por déficit de 11 β -hidroxilasa e hiperaldosteronismo glucocorticoide sensible y tratado con hidrocortisona a dosis de 20 mg/m²/día por vía oral y suplemento de 4 g de sal diarios. Cuatro meses después los niveles hormonales fueron normales, persistiendo ligeramente elevada la ARP (4,6 ng/ml/h). La tensión arterial fue de 115/85. En la actualidad se le ha retirado el suplemento de sal diario.

Caso 2

Niño de 10 meses de edad, hermano del anterior, ingresado por sospecha de HSC. Asintomático en el momento del ingreso.

Al mes de vida había sido ingresado por escasa ganancia ponderal. Su tensión arterial había sido de 90/60 (P75). Los estudios de laboratorio mostraron un sodio de 112 mEq/L; potasio, 7,3 mEq/L; aldosterona plasmática, 75,9 ng/dl; ARP, 19,9 ng/ml/h; 17-hidroxiprogesterona, 0,72 ng/ml. Al igual que su hermano, fue tratado con suplemento de 2-4 g de sal diarios.

En el momento del ingreso su tensión arterial fue de 100/65 (P75). No presentaba signos de virilización. Los valores de electrolitos y hormonas fueron similares a los de su hermano (Tablas I y II).

Métodos

Determinaciones bioquímicas. Todas las determinaciones hormonales fueron realizadas por radioinmunoanálisis específico (RIA).

Test de función adrenal. Se obtuvieron muestras de suero y orina de 24 horas para estudio de electrolitos y hormonas previamente a la realización de los tests de función adrenal (día 0). Ambos tests se realizaron con suplemento de 4 g de sal diarios.

Se realizó un test de estimulación con ACTH mediante la administración intravenosa de ACTH (ACTH «Leo», Leo S.A. Madrid, España) a dosis de 30 UI diluido en 50 ml de suero salino fisiológico e infundido en 30 minutos. Se obtuvieron muestras de suero a los 30 y 60 minutos de la infusión y orina de las 24 horas siguientes (día 1). A continuación se realizó un test de supresión con dexametasona mediante la administración oral de dexametasona (Fortecortin, E. Merck-Darmstadt Igoda S.A. Barcelona, España) a dosis de 0,5 mg/6 horas los días 2 y 3, y a dosis de 2 mg/6 horas los días 4 y 5. Se obtuvieron muestras de suero los días 3 y 5 y orina de 24 horas el día 6.

Tabla I Test de estimulación con ACTH. Resultados

	<i>Rango normal</i>	<i>Basal</i>		<i>30 min</i>		<i>60 min</i>	
<i>Suero</i>		<i>Caso 1</i>	<i>Caso 2</i>	<i>Caso 1</i>	<i>Caso 2</i>	<i>Caso 1</i>	<i>Caso 2</i>
Na	135-150 mEq/L	146	131	143	131	144	130
K	3,5-5,5 mEq/L	5,8	5,7	6,1	5,3	5,3	5,1
ACTH	< 52 pg/ml	342	-	-	-	-	-
Cortisol	6-20 µg/dl	7,8	15,8	9,7	17,8	8,2	14,2
11-desoxicort.	< 8 ng/ml	129	308	140	372	137	286
DOCA	2-12 ng/dl	75,5	56,5	-	-	-	-
17OH-Progest.	0,1-1,2 ng/ml	646	569	513	557	546	583
Progesterona	— ng/ml	> 40	31,9	16,1	> 40	36,5	> 40
Androstendiona	0,1-0,5 ng/ml	14,9	12,9	10,8	13,5	11,5	14,7
Testosterona	< 0,3 ng/ml	2,08	1,16	2,2	1,2	1,6	1,08
DHEA-S	< 0,85 µg/ml	1,6	1	1,7	1,1	1,6	1,1
Aldosterona	40-300 pg/ml	760	723	612	695	655	668
ARP	1,3-4 ng/ml/h	69	160	> 35	150	90	35,7
<i>Orina</i>							
Na	— mEq/día	123	240	-	-	71,2	-
K	— mEq/día	42,1	70	-	-	36,7	-
Cortisol	10-158 mg/día	90	60,3	-	-	94	94,2
Aldosterona	2,9-24 µg/día	26	4,9	-	-	16,9	6,9

Tabla II Test de frenación con dexametasona. Resultados

	<i>Rango normal</i>	<i>Basal</i>		<i>30 min</i>		<i>60 min</i>	
<i>Suero</i>		<i>Caso 1</i>	<i>Caso 2</i>	<i>Caso 1</i>	<i>Caso 2</i>	<i>Caso 1</i>	<i>Caso 2</i>
Na	135-150 mEq/L	146	131	-	134	137	135
K	3,5-5,5 mEq/L	5,8	5,7	-	4,9	4,9	4,8
ACTH	< 52 pg/ml	342	-	-	-	-	-
Cortisol	6-20 µg/dl	7,8	15,8	1,1	0,6	0,2	0,5
11-desoxicort.	< 8 ng/ml	129	308	4,8	4,8	1,4	1,8
DOCA	2-12 ng/dl	75,5	56,5	-	-	12	-
17OH-Progest.	0,1-1,2 ng/ml	646	569	12,5	1,87	1,9	2,4
Progesterona	— ng/ml	> 40	31,9	1,3	1,6	1	0,9
Androstendiona	0,1-0,5 ng/ml	14,9	12,9	1,5	1,4	1	1,1
Testosterona	< 0,3 ng/ml	2,08	1,16	0,25	< 0,2	< 0,2	< 0,2
DHEA-S	< 0,85 µg/ml	1,6	1	0,8	0,01	0,4	0,2
Aldosterona	40-300 pg/ml	760	723	167	161	218	72
ARP	1,3-4 ng/ml/h	69	160	24,3	215	25,4	211
<i>Orina</i>							
Na	— mEq/día	123	240	72	-	108	204
K	— mEq/día	42,1	70	17	-	18,6	40
Cortisol	10-158 µg/día	90	60,3	19,5	16,2	10,2	3,4
Aldosterona	2,9-24 µg/día	26	4,9	10,7	6,2	9,2	1,9
Pregnantriol	< 0,5 mg/día	-	-	3,8	0,8	0,36	0,1

Resultados

Los resultados quedan reflejados en las tablas I y II. Se obtuvieron valores basales elevados de ACTH, 17-hidroxipro-

gesterona, DOCA, 11-desoxicortisol, aldosterona y ARP que se normalizaron tras la administración de dexametasona, permaneciendo la ARP ligeramente elevada.

Discusión

Hasta el momento actual no se han descrito casos de HSC por déficit de 11 β -hidroxilasa con niveles altos de aldosterona y ARP antes de iniciar el tratamiento sustitutivo.

Durante el período neonatal, nuestros pacientes presentaron hiponatremia e hipocaliemia severas con pérdida de sal. La pérdida de sal producida antes del tratamiento durante el período neonatal sólo ha sido referida en tres pacientes, pero todos ellos mostraron niveles bajos de aldosterona y ARP^(1,6).

La administración de dexametasona produjo un descenso de los niveles de ACTH, aldosterona y andrógenos precursores. La ARP permaneció ligeramente alta.

Los niveles altos de 17-hidroxiprogesterona, 11-desoxicortisol y DOCA permiten hacer el diagnóstico de HSC por déficit de 11 β -hidroxilasa. Se trata de un trastorno heredado con carácter recesivo y debido a una mutación en el gen CYP11B1^(7,8) localizado en el brazo largo del cromosoma 22 (8q22).

La supresión de los niveles de aldosterona tras la administración de dexametasona sugiere que la síntesis de aldosterona está regulada de forma inapropiada por la hormona adrenocorticotropa (ACTH). Este hecho permite incluir a nuestros pacientes dentro del cuadro denominado hiperaldosteronismo glucocorticoide-sensible^(8,9). Se trata de un trastorno autosómico dominante caracterizado por una regulación anómala, a través de la ACTH, del gen de la aldosterona sintetasa (CYP11B2), localizado también en el brazo largo del cromosoma 22 (8q22). Esta regulación alterada se debe a una mutación que produce un gen híbrido entre el gen de la aldosterona sintetasa y el de la 11 β -hidroxilasa, que se expresa en la zona fasciculada y se regula a través de la ACTH⁽¹⁰⁻¹²⁾.

Probablemente en nuestros pacientes existe un trastorno genético a nivel de 8q22 que produciría un gen de 11 β -hidroxilasa defectivo y un gen de aldosterona sintetasa híbrido con una regulación alterada que permitiría la síntesis de aldosterona mediada por ACTH.

Bibliografía

- 1 Holcombe JH, Keenan BS, Nichols BL, Kirkland RT, Clayton GW. Neonatal salt loss in the hypertensive form of congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics* 1980;**65**:777-781.
- 2 Connell J, Fraser R. Adrenal corticosteroid synthesis and hypertension. *J Hypertens* 1991;**9**:97-107.
- 3 Rösler A, Lieberman E, Sack J. Clinical variability of congenital adrenal hyperplasia due to 11 β -hydroxylase deficiency. *Hormone Res* 1982;**16**:133-141.
- 4 Zadik Z, Kahana L, Kaufman H, Benderli A, Hochker Z. Salt loss in hypertensive form of congenital adrenal hyperplasia (11 β -hydroxylase deficiency). *J Clin Endocrinol Metab* 1984;**58**:384-387.
- 5 Kowarski A, Russell A, Migeon CJ. Aldosterone secretion rate in the hypertensive form of congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1968;**28**:1445-1449.
- 6 Zachmann M, Tassinari D, Prader A. Clinical and biochemical variability of congenital adrenal hyperplasia due to 11 β -hydroxylase deficiency. A study of 25 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;**56**:222-227.
- 7 Curnow KM, Slutsker K, Vitek J y cols. Mutations in the CYP11B1 gene cause congenital adrenal hyperplasia and hypertension cluster in exons 6, 7 and 8. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;**90**:4552-4556.
- 8 White PC. Disorders of aldosterone biosynthesis and action. *N Engl J Med* 1994;**331**:250-257.
- 9 Oberfield SE, Levine LS, Stoner E y cols. Adrenal glomerulosa function in patients with dexamethasone-suppressible hyperaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;**53**:158-164.
- 10 Lifton RP, Dluhy RG, Powers M y cols. A chimaeric 11 β -hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *Nature* 1992;**355**:262-265.
- 11 Lifton RP, Dluhy RG, Powers M y cols. Hereditary hypertension caused by chimaeric gene duplication and ectopic expression of aldosterone synthase. *Nat Genet* 1992;**2**:66-74.
- 12 Pascoe L, Curnow KM, Slutsker L y cols. Glucocorticoid-suppressible hyperaldosteronism results from hybrid genes created by unequal crossovers between CYP11B1 and CYP11B2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;**89**:8327-8331.