

# Déficit de 11 $\beta$ -hidroxilasa: mejoría de talla final con hormona de crecimiento y análogos de LHRH

M. Orío Hernández, J. Yebra Yebra, C. Bezanilla López y R. Gracia Bouthelier

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid. España.

El déficit de 11 $\beta$ -hidroxilasa es la segunda causa más frecuente de hiperplasia suprarrenal congénita. La 11 $\beta$ -hidroxilasa interviene en la síntesis de cortisol y su déficit conlleva acumulación de andrógenos, produciendo virilización prenatal e hiperandrogenismo posterior, y 11-desoxicorticosterona, causante de hipertensión arterial.

Se presenta una paciente de 7 años remitida por pubarquia y maduración ósea acelerada, debidas a déficit de 11 $\beta$ -hidroxilasa. Debido a que su pronóstico de talla final era muy inferior a su talla genética, se asoció la combinación de análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) y hormona de crecimiento al tratamiento con corticoides orales. Con dicha combinación terapéutica, su pronóstico de talla final mejoró significativamente, alcanzando a los 13 años y 6 meses una talla acorde a su talla genética.

## Palabras clave:

11 $\beta$ -hidroxilasa. Talla final. Análogos de LHRH. Hormona de crecimiento.

## 11 $\beta$ -HYDROXYLASE DEFICIENCY: IMPROVEMENT OF FINAL HEIGHT WITH GROWTH HORMONE AND GONADOTROPIN-RELEASING HORMONE ANALOG

Steroid 11 $\beta$ -hydroxylase deficiency is the second most common cause of congenital adrenal hyperplasia. 11 $\beta$ -hydroxylase intervenes in cortisol synthesis and its deficiency leads to accumulation of adrenal androgens – producing prenatal virilization and, subsequently, hyperandrogenism – as well as 11-deoxycorticosterone, leading to the development of hypertension.

We describe a 7-year-old girl who was referred for pubarche and accelerated skeletal maturation due to 11 $\beta$ -hydroxylase deficiency. Because the patient's predicted height was below her target height, the combination of go-

nadotropin-releasing hormone analog and growth hormone was added to oral glucocorticoid therapy. With this therapeutic strategy, the patient's predicted height improved significantly and the girl reached a final height in agreement with her target height at the age of 13 years and 6 months.

## Key words:

11 $\beta$ -hydroxylase. Final adult height. Gonadotropin-releasing hormone analog. Growth hormone.

## INTRODUCCIÓN

El déficit de 11 $\beta$ -hidroxilasa es la segunda causa más frecuente de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC), con una incidencia de 1 entre 100.000 recién nacidos vivos, lo que supone el 5-8% de los casos de HSC<sup>1-3</sup>. Esta enzima está codificada por el gen *CYP11B1* (8q21-q22), cuya alteración se transmite de forma autosómica recesiva y conlleva manifestaciones clínicas variables<sup>4</sup>. Estas se deben a acumulación tanto de 11-desoxicorticosterona, causante de hipertensión arterial, como de andrógenos suprarrenales, responsables de virilización neonatal e hiperandrogenización posterior<sup>5</sup>.

Se presenta una paciente con pubarquia a los 7 años de edad, maduración ósea acelerada y pronóstico de talla final muy inferior a su talla genética. En espera del resultado genético, que confirmó la sospecha de déficit de 11 $\beta$ -hidroxilasa, se inició tratamiento con corticoides orales y análogos de hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH). Con objeto de mejorar la talla final, se asoció hormona de crecimiento (GH). Con dicha combinación terapéutica, mejoró significativamente su pronóstico de talla y a los 13 años y 6 meses de edad presentaba una talla acorde a su talla genética.

**Correspondencia:** Dra. M. Orío Hernández.  
Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Infantil La Paz.  
Pº de la Castellana, 261. 28046 Madrid. España.  
Correo electrónico: yeyaorio@yahoo.es

Recibido en mayo de 2007.  
Aceptado para su publicación en mayo de 2007.

## OBSERVACIÓN CLÍNICA

Niña de 7 años y 2 meses que consultó por pubarquia y olor corporal apocrino de un año de evolución, sin desarrollo de otros caracteres sexuales secundarios. Exploración física: peso: 24,5 kg (P<sub>64</sub>); talla 124 cm (P<sub>75</sub>); presión arterial 100/60 mmHg (P<sub>50-75</sub>). Pubarquia II en labios mayores y leve hipertrofia de clítoris. No axilarquia ni telarquia. Escoliosis dorsal de concavidad derecha.

Antecedentes personales: embarazo normal. Cesárea por desproporción pélvico-cefálica, a término. Peso al nacimiento 4.080 g (P<sub>95</sub>), longitud 52 cm (P<sub>>97</sub>). Escoliosis dorsal de 18° en tratamiento ortopédico con corsé desde los 6 años, sin otros antecedentes médico-quirúrgicos de interés.

Antecedentes familiares: padres sanos, no consanguíneos. Talla materna: 158 cm (P<sub>24</sub>); talla paterna: 178 cm (P<sub>69</sub>). Un hermano, varón de 9 años, sano. Sin antecedentes familiares de pubertad adelantada (menarquia materna a los 15 años).

Se realizó estudio analítico inicial:

- Sistemáticos de sangre y orina: normales.
- Hormonas tiroideas: normales.
- Estudio hormonal basal: cortisol: 9 µg/dl; ACTH: 24 pg/ml; IGF-I: 195 ng/ml; IGF-BP3: 3,5 µg/ml; sulfato de deshidroepiandrosterona (SDHEA): 0,94 µg/ml; 17-hidroxiprogesterona (17-OHP): 1 ng/ml; testosterona: 46 ng/dl; androstendiona: 2,8 ng/ml; 11-desoxicortisol: 57 ng/ml.
- Test de LHRH: prepuberal.
- Picos tras estímulo con ACTH: 17-OHP: 18 ng/ml; 11-desoxicortisol: 74 ng/ml; androstendiona: 4,43 ng/ml; resto normal.

En el estudio radiológico se observó edad ósea de 11 años (Atlas Greulich-Pyle) para una edad cronológica de 7 años y 4 meses. Ecografía tiroidea normal. Ecografía abdominopélvica sin alteraciones; útero y ovarios prepuberales y suprarrenales normales.

No se encontraron mutaciones en el gen *CYP21B*, que codifica para la enzima esteroide 21-hidroxilasa, por lo que se realizó secuenciación del gen de la 11β-hidroxilasa, hallándose la mutación T248I en heterocigosis (ACC > TGG) en el exón 4 del gen *CYP11B1*. Se trata de una conversión entre el gen *CYP11B1* y el *CYP11B2* que produce un cambio de una treonina a una isoleucina. No se practicaron más estudios genéticos en la paciente ni en sus familiares.

A la espera del estudio genético, se inició tratamiento con hidrocortisona oral (11 mg/m<sup>2</sup>/día) y un análogo de LHRH intramuscular, la triptorelina (3,75 mg/28 días), dado que en ese momento el pronóstico de talla final (Bayley-Pinneau) era de 140,4 cm (P<sub><3</sub>), con una talla genética de 164,6 ± 7 cm (P<sub>46</sub>).

Se siguió clínica y analíticamente a la paciente con una periodicidad semestral (fig. 1), observando normalización

de la función suprarrenal y mejoría progresiva del pronóstico de talla, sin aumento de los caracteres sexuales secundarios. Mantuvo una presión arterial dentro de la normalidad.

A los 9 años y 6 meses, con edad ósea de 12 años y pronóstico de talla final de 149,8 cm, se suspendió triptorelina y se mantuvo hidrocortisona (12 mg/m<sup>2</sup>/día).

No obstante, dado que la velocidad de crecimiento disminuyó progresivamente, se inició tratamiento con GH exógena (0,040 mg/kg/día) a los 10 años y 6 meses, con pubarquia II, telarquia incipiente, talla de 140 cm (P<sub>58</sub>), edad ósea de 12 años y pronóstico de talla final de 155,4 cm. Coincidiendo con el tratamiento administrado y el inicio puberal, experimentó una importante aceleración de la velocidad de crecimiento, sin avance significativo de maduración ósea.

A los 12 años y 11 meses, con desarrollo puberal en estadio III-IV de Tanner, talla de 153,5 cm (P<sub>32</sub>) y edad ósea de 13,5 años, su pronóstico de talla era de 157,6 cm, acorde a su talla genética. Se mantuvo tratamiento con hidrocortisona (13,8 mg/m<sup>2</sup>/día) y GH (0,036 mg/kg/día), sin observarse efectos adversos ni empeoramiento de su escoliosis. A la edad de 13 años y 6 meses, aún sin menarquia, se suspendió el tratamiento con GH, presentando una edad ósea de 14 años, talla de 157 cm y pronóstico de talla final de 159,7 cm (tabla 1). En ese momento, se programó cirugía correctora de su escoliosis, que tuvo lugar a los 14 años de edad, sin incidencias.

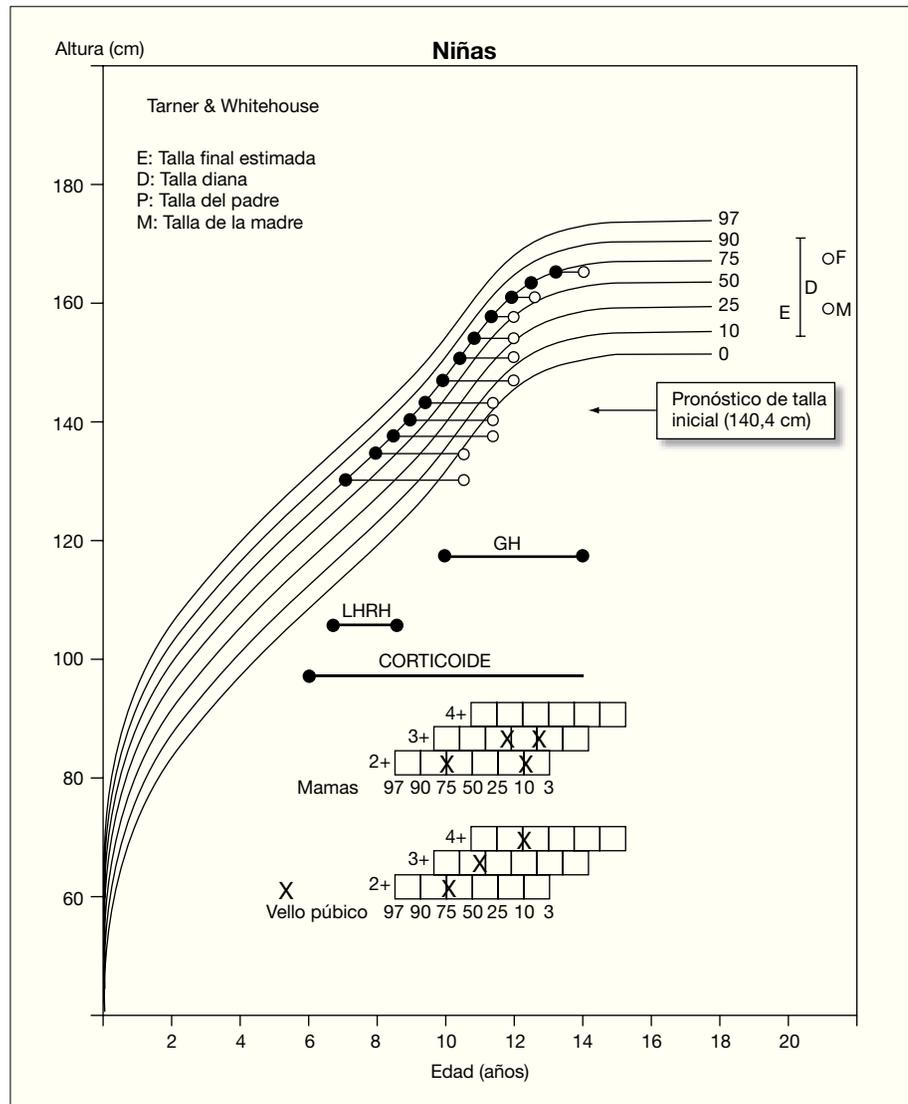
## DISCUSIÓN

La HSC es una de las enfermedades endocrinológicas más frecuentes. De herencia autosómica recesiva, se debe en más del 90% de los casos al déficit de 21-hidroxilasa y en el 5-8% al déficit de 11β-hidroxilasa<sup>1-3</sup>.

El déficit de 11β-hidroxilasa produce disminución en la producción de cortisol, incremento en la secreción de ACTH y acumulación de 11-desoxicorticosterona y andrógenos suprarrenales, que pueden producir hipertensión arterial e hiperandrogenismo, respectivamente<sup>6</sup>.

En el déficit severo la clínica es precoz, con virilización de los genitales externos de las niñas, que presentan gónadas y genitales internos femeninos normales, y con aumento del tamaño peneano en los niños. En otros casos, el hiperandrogenismo se manifiesta posnatalmente, como pubarquia precoz y rápido crecimiento somático, con aceleración de la maduración esquelética. Esta maduración somática puede desencadenar una pubertad precoz, la cual conlleva el cierre prematuro de las epífisis<sup>3,6</sup>. Todo ello explica que la talla baja final sea habitual en estos pacientes, siendo precisas estrategias terapéuticas que permitan mejorarla<sup>7</sup>. Adolescentes y adultos previamente asintomáticos pueden tener únicamente hirsutismo e irregularidades menstruales, como forma clínica más leve.

Aproximadamente dos tercios de los pacientes desarrollan hipertensión, habitualmente en la adolescencia y de



**Figura 1.** Evolución de talla (●) y edad ósea (○) durante el seguimiento de la paciente.

**TABLA 1. Evolución clínica, de talla, pronóstico de talla final y desarrollo puberal, de la paciente durante su seguimiento y tratamiento**

| Edad (años) | Talla (cm) | Edad ósea (años) | Pronóstico talla (cm) | Telarquia (Tanner) | Pubarquia (Tanner) | Axilarquia (0-3+) |
|-------------|------------|------------------|-----------------------|--------------------|--------------------|-------------------|
| 7,16        | 124        | 11               | 140,4                 | I                  | II                 | 0                 |
| 8,5         | 131        | 11,5             | 147                   | I                  | II                 | 0                 |
| 9,53        | 135        | 12               | 149,8                 | I                  | II                 | 0                 |
| 10,5        | 140        | 12               | 155,4                 | II                 | II                 | 0                 |
| 12,03       | 150        | 12,5             | 159,4                 | III                | III                | +                 |
| 12,93       | 153,5      | 13,5             | 157,6                 | III-IV             | IV                 | ++                |
| 13,5        | 157        | 14               | 159,7                 | IV                 | IV                 | +++               |

intensidad generalmente moderada<sup>8</sup>. Es más frecuente en los casos de inicio clínico precoz<sup>3</sup> y presumiblemente secundaria al exceso de 11-desoxicorticosterona, aunque existe escasa correlación entre sus niveles plasmáticos y la presión arterial<sup>8</sup>.

La clínica es más severa cuanto mayor es la pérdida de función enzimática que conlleva la alteración genética responsable<sup>9</sup>. En la paciente presentada no se registró hipertensión y las manifestaciones clínicas fueron de inicio posnatal y debidas al exceso androgénico, con adre-

narquia precoz y maduración ósea acelerada. En el estudio genético realizado únicamente se halló una mutación en el exón 4 del gen *CYP11B1*, hasta ese momento no descrita, con conversión entre los genes *CYP11B1* y *CYP11B2*, altamente homólogos y situados en tándem<sup>10,11</sup>. No se pudo realizar estudio genético a otros miembros de la familia.

La paciente, con afectación inicial del pronóstico de talla adulta, recibió corticoides, análogos de LHRH y GH y se monitorizó bioquímica y clínicamente, controlando presión arterial, signos de virilización, velocidad de crecimiento y maduración ósea, según las recomendaciones internacionales<sup>6</sup>.

Para corregir el déficit corticoideo existente y suprimir la hiperproducción de andrógenos, se administran corticoides a dosis sustitutivas<sup>5</sup>, estrategia conocida desde 1950<sup>12</sup>. El exceso de corticoides interfiere en el crecimiento, de forma dosis-dependiente y multifactorial<sup>13</sup>, por lo que se ajustó periódicamente su dosificación, consiguiendo la normalización de los niveles de andrógenos (SDHEA, androstendiona y testosterona), inicialmente elevados.

Con objeto de frenar la maduración esquelética, se administraron análogos de LHRH hasta una edad ósea de 12 años (fig. 1). Con ellos se ha conseguido mejorar el pronóstico de talla final en ensayos previos, pero pueden reducir la velocidad de crecimiento<sup>14</sup>.

Se asoció GH al tratamiento para mejorar su pronóstico de talla final, significativamente comprometido respecto a su talla genética. Con las dosis recomendadas<sup>15</sup> se ha constatado una mejoría significativa de la talla final en pacientes afectados de este déficit<sup>7,16</sup>, al igual que en el presente caso, que ha alcanzado su talla genética.

Por tanto, se puede concluir que la adición de GH y análogos de LHRH al tratamiento con corticoides constituye una estrategia terapéutica que puede mejorar significativamente la talla final de los pacientes con déficit de 11 $\beta$ -hidroxilasa, con pronóstico de talla adulta habitualmente comprometido.

## BIBLIOGRAFÍA

- White PC, New MI, Dupont B. Congenital adrenal hyperplasia. Part 1. *N Engl J Med*. 1987;316:1519-24.
- White PC, New MI, Dupont B. Congenital adrenal hyperplasia. Part 2. *N Engl J Med*. 1987;316:1580-6.
- White PC, Curnow KM, Pascoe L. Disorders of steroid 11-beta-hydroxylase isozymes. *Endocr Rev*. 1994;15:421-38.
- Zhu YS, Cordero JJ, Can S, Cai LQ, You X, Herrera C, et al. Mutations in *CYP11B1* gene: phenotype-genotype correlations. *Am J Med Genet A*. 2003;122:193-200.
- New MI, Ghizzoni L, Lin-Su K. An update of congenital adrenal hyperplasia. En: Lifshitz F, editor. *Pediatric Endocrinology*. 5ª ed. Washington (EEUU): Informa Healthcare USA; 2007. p. 227-45.
- Nieman LK, Orth DN, Kovacs WJ. Congenital adrenal hyperplasia due to CYP11B1 (11-beta-hydroxylase) deficiency. *UpToDate*, 2005.
- Lin-Su K, Vogiatzi MG, Marshall I, Harbison MD, Macapagal MC, Betensky B, et al. Treatment with growth hormone and luteinizing hormone releasing hormone analog improves final adult height in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:3318-25.
- White PC. Inherited forms of mineralocorticoid hypertension. *Hypertension*. 1996;28:927-36.
- Geley S, Kapelari K, Joehrer K, Peter M, Glatz J, Vierhapper H, et al. CYP11B1 mutations causing congenital adrenal hyperplasia due to 11-beta-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:2896-901.
- Curnow KM, Tusie-Luna MT, Pascoe L, Natarajan R, Gu JL, Nadler JL, et al. The product of the *CYP11B2* gene is required for aldosterone biosynthesis in the human adrenal cortex. *Mol Endocrinol*. 1991;5:1513-22.
- Skinner CA, Yousak N, Honour JW, Rumsby G. Characterization of polymorphisms at the 11-beta-hydroxylase (*CYP11B1*) locus. *Ann Hum Genet*. 1998;62:181-3.
- Wilkins L, Lewis R, Klein R, Rosemberg E. The suppression of androgen secretion by cortisone in a case of congenital adrenal hyperplasia. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1950;86:249-52.
- Soliman AT, Al Lamki M, Al Salmi I, Asfour M. Congenital adrenal hyperplasia complicated by central precocious puberty: Linear growth during infancy and treatment with gonadotropin-releasing hormone analog. *Metabolism*. 1997;46:513-7.
- Allen D, Julius J, Breen T, Attie K. Treatment of glucocorticoid-induced growth suppression with GH. National Cooperative Growth Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:2824-9.
- Manoli I, Kanaka-Gantenbein C, Voutetakis A, Maniati-Christidi M, Dacou-Voutetakis C. Early growth, pubertal development, body mass index and final height of patients with congenital adrenal hyperplasia: Factors influencing the outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;57:669-76.
- Quintos J, Vogiatzi MG, Harbison MD, New MI. Growth hormone therapy alone or in combination with gonadotropin-releasing hormone analog therapy to improve the height deficit in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1511-7.