

## HIPERPLAZIA ADRENALĂ CONGENITALĂ ȘI PUBERTATEA PRECOCE – DOUĂ CAZURI

**Prof. Dr. Cristina Dumitrescu<sup>1</sup>, Dr. Corina Chiriță<sup>2</sup>, Dr. Margarita Matei<sup>1</sup>,  
Prof. Dr. Anda Dumitrașcu<sup>1</sup>, Prof. Dr. Cornelia Procopiuc<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Institutul Național de Endocrinologie „C.I. Parhon”, București*

<sup>2</sup>*Anima Servicii Medicale, București*

### REZUMAT

Prezentăm două cazuri de hiperplazie adrenală congenitală asociată cu pubertate precoce. În ambele cazuri a fost necesar tratamentul cu Triptorelin. În unul dintre cazuri, virilizarea intrauterină a fost atât de severă încât a dus la atribuirea greșită a sexului la nou-născut. Deoarece vaginoplastia nu a fost posibilă și respectând dorința părinților, s-a menținut sexul masculin.

**Cuvinte cheie:** hiperplazie adrenală congenitală; pubertate precoce

### INTRODUCERE

Hiperplazia adrenală congenitală este un grup de boli autozomal recesive cauzat de mutații ale diferitelor enzime implicate în sinteza cortisolului la nivelul suprarenalelor și determinând diferite grade de insuficiență adenală. Datorită lipsei feedbackului negativ la nivelul hipofizei, pacienții prezintă niveluri crescute ale ACTH-ului și ale CRH-ului care, secundar, determină hiperplazia suprarenalelor și producția în exces a produșilor intermediari, unii cu activitate mineralocorticoidă sau androgenică. Cea mai frecvent afectată enzimă este 21 hidroxilaza, în peste 90% dintre cazuri. (1) Prezentarea clinică poate varia, în funcție de severitatea deficitului. Forma clasică este caracterizată prin virilizare și, în unele cazuri severe, prin crize de pierdere de sare, ce pot determina hiponatremie potențial letală la nou-născut. În anumite cazuri, la copilul de sex feminin virilizarea poate fi atât de importantă încât să determine atribuirea greșită a sexului masculin. (2)

Netratată, hiperplazia adrenală congenitală poate fi asociată cu pubertate precoce, centrală sau periferică.

### Cazul 1

Un băiat în vârstă de 4 ani și 8 luni este internat pentru dezvoltarea părului pubian debutată de câteva luni. Este al doilea copil din părinți sănătoși și nonconsangvini și are un frate mai mare sănătos. Sarcina și nașterea au fost normale.

Din antecedentele personale reținem episoade repetate de deshidratare severă, cu hiponatremie Na – 128.8 mEq/L, normal între 136 și 145) hiperkaliemica (K – 6.1 mEq/L, normal între 3,3 și 5,1), cu debut la scurt timp după naștere. Un episod s-a asociat cu convulsii hiponatremice. Pacientul a fost diagnosticat cu nefrită cu pierdere de sare și a primit tratament intermitent cu fludrocortison.

Pacientul asociază criptorhidie bilaterală și la vârsta de doi ani și jumătate s-a încercat localizarea chirurgicală a testiculelor, dar fără succes.

Examenul clinic a arătat un pacient normoponderal (percentile 50) cu înălțime normală (+0.37 DS), cu stare generală bună, cu un penis bine dezvoltat (stadiu Tanner G2-3), ușor pigmetat și fără testicule palpabile în scor. Părul pubian era stadiu P3/4 Tanner. Nu prezenta pilozitate axilară sau acnee. Restul examenului obiectiv a fost în limite

normale și pacientul nu prezenta semne de deshidratare (Fig. 1).



FIGURA 1. Pacientul 1

Hemoleucograma a fost în limite normale, ca și analizele uzuale, inclusiv ionograma.

Hormonal, s-au evidențiat valori mult crescute ale 17 OH Progesteronului – 533 ng/mL (normal 0,07-1,7), ACTH-ului – 173 pg/mL (normal 8-60) asociat cu niveluri scăzute ale cortisolului – 3,92 μg/dL (normal 4,3-22,4), caracteristice pentru hiperplazia adrenală congenitală. Nivelurile de testosteron au fost crescute – 2,23 ng/mL.

Nivelurile crescute de gonadotropi (LH – 0,87 mUI/mL și FSH – 3,11 mUI/mL) au fost sugestive de pubertate precoce centrală.

Examenul computer tomograf abdominal a arătat hiperplazie suprarenală importantă și prezența unui uter (Fig. 2).



FIGURA 2.  
CT  
abdominal  
– hiperplazie  
adrenală

Ecografia pelvină a evidențiat fluid la nivelul uterului și 2-3 foliculi la nivelul fiecărui ovar (Fig. 3).

Vârsta osoasă a fost de 11 ani (Fig. 4).



FIGURA 3.  
Ecografie  
pelvină  
– ovarul  
stâng



FIGURA 4. Vârsta osoasă de 11 ani

Cariotipul a fost 46 XX cu un test Barr pozitiv.

S-a pus diagnosticul de hiperplazie adrenală congenitală, probabil determinată de deficitul de 21-hidroxilază, cu pseudohermafroditism feminin și pubertate precoce centrală secundară.

S-a inițiat tratament cu hidrocortison și fludrocortison, bine tolerat de pacient. Pentru tratarea pubertății precoce s-a asociat Triptorelin 3,75 mg/lună i.m.

Deoarece nu s-a putut efectua vaginoplastia și luând în considerare și dorința părinților, s-a menținut sexul masculin atribuit la naștere și pacientul va fi operat pentru îndepărtarea organelor genitale interne.

## Cazul 2

Un băiat de 6 ani și 2 luni a fost internat pentru creșterea penisului și dezvoltarea părului pubian începând cu vârsta de 4 ani și jumătate. Este singurul copil din părinți nonconsangvini. Mama prezintă obezitate și hirsutism, iar tatăl este sănătos. Băiatul provine dintr-o sarcină normală, născut la 40 de săptămâni, cu o greutate de 3.100 grame și o lungime de 47 cm.

Din antecedente personale reținem repetate internări pentru tulburări gastrointestinale asociate cu deshidratare, pentru care a primit frecvent tratament cu hemisuccinat de hidrocortison în spital. La vârsta de 4 ani a început mărirea penisului, concomitent cu dezvoltarea părului pubian.

Examenul obiectiv a arătat un copil înalt (132 cm + 3,1 DS) normoponderal, și fără semne de boală acută. Prezenta testicule mici (2-2,5 mL), penis bine dezvoltat (stadiu Tanner G3+) și păr pubian (stadiu Tanner P2) (Fig. 5).

Hemoleucograma a fost în limite normale, ca și biochimia uzuală, inclusiv ionograma (K – 4,3 mM/L, normal între 3,5 și 5,1 mM/L; Na – 141 mM/L, normal între 136 și 145; Cl – 107 mM/L, normal între 97 și 111).

Prezenta niveluri crescute de 17-OHprogesterone (405 ng/mL, normal între 0,07 și 1,7) asociat cu



**FIGURA 5.** Pacientul 2

ACTH crescut (437,9 pg/mL), niveluri mari de testosteron (2,66 ng/mL) și DHEAs (283 μg/dL, normal între 2,8 și 5,2), cortisol seric scăzut (0,92 μg/dL) caracteristice pentru hiperplazia adrenală congenitală. Gonadotropinele (LH – 0,06 mUI/mL; FSH – 0,12 mUI/mL), în limite normale, au fost sugestive de pubertate precoce periferică.

Examenul computer tomograf abdominal a arătat hiperplazie importantă de suprarenale (Fig. 6, 7).

Vârsta osoasă a fost de 14 ani.

S-a inițiat tratament cu hidrocortizone p.o. 20 mg pe zi, asociat cu fludrocortison 0,05 mg p.o. pe zi, bine tolerate de pacient.

După 6 luni, pacientul nu mai prezentase episoade de deshidratare, dar volumul testicular a



**Figura 6.** CT abdominal – hiperplazie adrenele



**FIGURA 7.** CT abdominal – hiperplazie adrenală

crescut (4 mL), similar cu gonadotropinele (LH – 4,23 mUI/mL; FSH – 5,43 mUI/mL), sugestiv pentru pubertate precoce centrală secundară.

S-a inițiat tratament cu Triptorelin 3,75 mg/lună i.m. pentru a preveni progresia pubertății.

După un an de tratament, pacientul se simte bine, fără progresia suplimentară a pubertății și fără episoade de deshidratare.

## CONCLUZII

Hiperplazia adrenală congenitală este o boală care încă scapă diagnosticării precoce, mai ales în lipsa unui program de screening neonatal. Toți copiii care prezintă criptorhidie bilaterală după vârsta de 1 an necesită investigații complete, inclusiv cariotip și dozare de 17 OH progesteron. Similar, toți copiii cu episoade repetate de deshidratare de orice cauză trebuie investigați pentru hiperplazie adrenală congenitală.

Hiperplazia adrenală congenitală poate determina pubertate precoce uneori după începerea terapiei și este recomandată monitorizarea atentă a pacienților.

## *Congenital adrenal hyperplasia and precocious puberty – two cases reports*

**Cristina Dumitrescu<sup>1</sup>, Corina Chirita<sup>2</sup>, Margarita Matei<sup>1</sup>, Anda Dumitrascu<sup>1</sup>,  
Cornelia Procopiuc<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*National Institute of Endocrinology C.I. Parhon, Bucharest, Romania*

<sup>2</sup>*Anima Specialty Medical Services, Bucharest, Romania*

### ABSTRACT

We report two cases with congenital adrenal hyperplasia associated with precocious puberty. In both cases treatment with Triptorelin was necessary. In one case the intrauterine virilization was so severe that it determined the wrong sex assignment in the new born. Because vaginoplasty was not possible and respecting the wishes of the parents, the male sex was preserved.

**Key words:** congenital adrenal hyperplasia; precocious puberty

### INTRODUCTION

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is a group of autosomal recessive diseases caused by mutations in the various enzymes that participate in the synthesis of cortisol in the adrenal glands determining various degrees of adrenal insufficiency. Because of the lack of negative feed-back at pituitary level, the patients present with high levels of CRH and ACTH which in turn determine adrenal hyperplasia and the overproduction of intermediate products, some with mineralocorticoid or androgenic actions. The most frequently affected enzyme is 21 hydroxylase, in over 90% of cases. The clinical picture can vary, according to the severity of the deficit. (1) The classic form is characterized by virilization and in severe cases by renal salt wasting, determining potentially lethal hyponatremia in the new born. In some female fetuses the virilization can be so severe as to lead to male sex assignment. (2)

If untreated, classic congenital adrenal hyperplasia is associated with precocious puberty, either central or secondary.

#### Case 1

A 4 years and 8 months old child is admitted to the hospital for pubic hair development which began a few months before. He is the second child of healthy unrelated parents and his older brother is healthy. He was born at 9 months, out of an uncomplicated pregnancy, with normal weight and height. His medical history is remarkable for repeated episodes of severe dehydration with low levels of sodium (Na – 128.8 mEq/L, normal range

136-145) and hyperkalemia (K – 6.1 mEq/L, normal range 3.3-5.1), which began a few months after he was born. One episode was complicated with hyponatremic convulsions. He was diagnosed as salt wasting nephritis and received intermittent treatment with Fludrocortisone.

He associated bilateral cryptorchidism and at the age 2 years and 6 months underwent surgery to locate the testes, but without success.

The clinical exam revealed a well-nourished and in no apparent discomfort child with normal height (+0.37 SD) and weight (50<sup>th</sup> percentile). There were no signs of dehydration. He had a well developed penis (Tanner stage G 2-3) but no evident testes. The pubic hair Tanner stage was P3/4. He had no axillary hair or acne. (Fig. 1)

The complete blood cell count was normal and so was the biochemical panel, including the ionogram.

The hormonal panel revealed extremely increased levels of 17 OH Progesterone – 533 ng/mL (normal range 0.07-1.7), high ACTH – 173 pg/mL (normal range 8-60) and



**FIGURE 1.** Clinical picture of patient 1



very low plasmatic cortisol – 3.92  $\mu\text{g/dL}$  (normal range 4.3-22.4) – suggestive for congenital adrenal hyperplasia. The testosterone was also high, (2.23 ng/mL).

The gonadotrophs were increased LH – 0.87 mUI/mL and FSH – 3.11 mUI/mL, suggestive of central precocious puberty.

An abdominal and pelvic CT examination was performed and showed bilateral adrenal hyperplasia and an uterus. (Fig. 2)



**FIGURE 2.**  
Abdominal  
CT –  
adrenal  
hyperplasia

A pelvic ultrasound exam revealed fluid in the uterus and ovaries with 2-3 follicles in each. (Fig. 3)

The hand X ray exam showed a bone age of 11 years. (Fig. 4)



**FIGURE 3.**  
Pelvic  
ultrasound  
– left ovary  
and uterus



**FIGURE 4.** Hand X-Ray – bone  
age of 11 years

The karyotype was 46 XX with a positive Barr test.

The diagnosis of virilizing congenital adrenal hyperplasia, probably due to 21-hydroxylase

deficiency, with female pseudohermaphroditism and secondary central precocious puberty was made. Replacement treatment with hydrocortisone and fludrocortisone was started and was well tolerated by the patient. Triptorelin 3.75 mg/month i.m. was administered for precocious puberty.

Because vaginoplasty was not possible and respecting the parents wishes, the assigned male sex was preserved and the patient will undergo surgery to remove the internal reproductive organs.

## Case 2

A 6 years and 2 months old boy was admitted for pubic hair development and increase in penis size since 4 years and 6 months. He was the only child from unrelated parents. The mother presented with obesity and hirsutism and the father was healthy. He was born out of an uncomplicated pregnancy, at 40 weeks, with a birth weight of 3.100 grams and a length of 47 cm.

He had repeated hospital admissions for gastrointestinal disorders and dehydration and frequently received hydrocortisone in the hospital. At the age of 4 years pubic hair appeared, associated with increase in the penis size.

The clinical exam showed a well-nourished and in no apparent discomfort child tall for his age (132 cm + 3.1 SD) but with normal weight for height. He had small testes (volume of 2 ml each) and well developed penis (Tanner stage G3+) and pubic hair (Tanner stage P2). (Fig. 5)



**FIGURE 5.** Clinical  
picture of patient 2

The CBC was normal and so was the biochemical panel, including the inogram (K- 4.3 mM/L, normal range 3.5-5.1 mM/L; Na – 141 mM/L, normal range 136-145; Cl-107 mM/L, normal range 97 -111).

He had high levels of 17-OH Progesterone (405 ng/mL, normal range 0.07-1.7), associated with increased ACTH (437.9 pg/mL) and low levels of cortisol (0.92  $\mu\text{g/dL}$ ) suggestive of congenital adrenal hyperplasia. The gonadotropins were normal (LH – 0.06 mUI/mL; FSH – 0.12 mUI/mL) with high levels of Testosterone (2.66 ng/mL) and DHEAs (283  $\mu\text{g}$ /

dL, normal range 2.8-5.2) characteristic of peripheral precocious puberty.

The abdominal CT exam showed important adrenal hyperplasia. (Fig. 6, 7)

The bone age was 14 years.



**FIGURE 6.**  
Abdominal CT  
– adrenal  
hyperplasia



**FIGURE 7.** Abdominal CT –  
adrenal hyperplasia

Treatment with oral hydrocortisone 20 mg per day and fludrocortidone 0.05 mg per day was started and was well tolerated by the child. The levels of

17 OH progesteron decreased significantly, to normal range.

After 6 months, the patient was doing well, but the testicular volume had increased (4 ml) and so had the levels of gonadotropins (LH – 4.23 mUI/mL; FSH – 5.43 mUI/mL), suggestive of secondary central precocious puberty. Treatment with Triptorelin 3.75 mg/month i.m. was added to prevent further increase in bone age.

After one year of treatment, the boy is doing well, without further progression of the puberty and without any more dehydration.

## CONCLUSIONS

Congenital adrenal hyperplasia is still a largely undiagnosed condition, especially in absence of neonatal screening. All children with bilateral criptorhidism after the age of 1 year old should undergo extensive investigations including karyotype and 17 OH Progesterone measurement. Also all children with repetitive dehydrations should be screened for congenital adrenal hyperplasia.

Congenital adrenal hyperplasia can lead to precocious puberty thus further increasing bone age and final height deficit, sometimes after the start of the treatment and patients should be monitored for it's appearance.

## REFERENCES

1. Phyllis W. Speiser; Perin C. – White Congenital adrenal hyperplasia *N Engl J Med* 2003; 349:776-788
2. Consensus Statement on 21-hydroxylase deficiency from The Lawson WILKINS pediatric Endocrine Society and The european Society for paediatric Endocrinology, *JCEM* 2002 87(9): 4048-4053