

Artículo original

Crecimiento y dosis de hidrocortisona oral en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita forma perdedora de sal

Dras. Viviana Balbi*, Verónica González*, Zulma Santucci* y María Apezteguía*#

Resumen

Introducción. La hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa en su forma perdedora de sal y su tratamiento pueden comprometer el crecimiento. El objetivo del trabajo fue evaluar el crecimiento de un grupo de pacientes con esta enfermedad y su relación con la dosis de hidrocortisona oral utilizada durante los primeros 5 años de vida.

Población y métodos. En 14 pacientes controlados en el Hospital de Niños de La Plata se registraron en el momento del diagnóstico y anualmente durante su seguimiento hasta los 5 años de edad, el promedio y desvío estándar de: edad cronológica, talla en puntaje de desvío estándar (PDE) y dosis de hidrocortisona oral.

Resultados. Entre la consulta del diagnóstico y la del año de vida, el valor medio de la diferencia de talla fue $-0,57 \pm 0,82$ ($p=0,023$) y el de la diferencia de dosis fue $14,54 \pm 4,56$ mg/m²/día ($p=0,000$). La dosis de hidrocortisona utilizada desde el año hasta los 5 años de edad fue en promedio de 17,58 mg/m²/día. La talla se mantuvo entre $-1,17$ PDE al año y $-0,66$ PDE a los 5 años.

Conclusiones. El deterioro de la talla entre el diagnóstico y el primer año de vida coincidió con la dosis más alta de hidrocortisona en el período analizado. La dosis utilizada a partir del primer año evitó un mayor deterioro hasta los 5 años. Esto podría sugerir la necesidad de reconsiderar la dosis de hidrocortisona durante el primer año de vida en el tratamiento de esta enfermedad.

Palabras clave: hiperplasia suprarrenal congénita, hidrocortisona, crecimiento.

Summary

Introduction. The salt wasting form of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency and its treatment may affect growth. The aim of this study was to evaluate growth and its relation with oral hydrocortisone dose received during the first five years of age.

Population & methods. Fourteen patients with adequate control of the disease were evaluated at the Hospital de Niños de La Plata. Mean and standard deviation of chronological age, height standard deviation score (SDS), and hydrocortisone oral dose were registered at diagnosis and once a year until 5 years of age.

Results. The mean height difference between diagnosis visit and first year of life visit was -0.57 ± 0.82 ($p=0.023$). The mean of hydrocortisone dose difference between diagnosis visit and first year of life visit was 14.54 ± 4.56 mg/m²/day ($p=0.000$). The

mean hydrocortisone dose used since the first year of life was 17.58 mg/m²/day. Mean height was between -1.17 SDS at one year of age and -0.66 SDS at the age of 5.

Conclusions. Height impairment between diagnosis and the first year of life corresponded to the highest hydrocortisone oral dose of the analyzed period. Hydrocortisone dose used from the age of one avoided greater impairment of stature until the age of five. This fact could suggest the need to reconsider the hydrocortisone oral dose during the first year of life in congenital adrenal hyperplasia treatment.

Key words: congenital adrenal hyperplasia, hydrocortisone, growth.

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa es una afección crónica que tiene un amplio espectro de presentación, entre ellas la forma perdedora de sal (HSCPS). Su incidencia varía entre 1:10.000 y 1:16.000 recién nacidos vivos en los países europeos y americanos que poseen pesquisa neonatal;¹ la forma perdedora de sal representa las dos terceras partes del total. Se caracteriza por insuficiente producción de glucocorticoides y mineralocorticoides, con secreción excesiva de andrógenos. El tratamiento clásico se basa en la administración de glucocorticoides, mineralocorticoides y cloruro de sodio. El mismo está dirigido a reemplazar la insuficiencia de cortisol, disminuir el exceso de ACTH para revertir el hiperandrogenismo y resolver la pérdida salina.^{2,3} La adecuación individual de estos recursos terapéuticos permite la evolución favorable de estos pacientes.

Entre los objetivos del tratamiento durante la infancia, se encuentra el logro de un crecimiento normal. El mismo es influido, en esta afección, por distin-

* Endocrinología y Crecimiento. H.I.E.P. "Sor María Ludovica". La Plata, provincia de Buenos Aires.

Comisión de Investigaciones Científicas de la provincia de Buenos Aires.

Correspondencia: Dra. Viviana Balbi. H.I.E.P. "Sor María Ludovica". Calle 14 N° 1631. (entre 65 y 66). (1900) La Plata, provincia de Buenos Aires. balbidar@netver.com.ar

tos factores, como: el tiempo de exposición al exceso de andrógenos previo al diagnóstico y al tratamiento, la intensidad de la pérdida salina, el grado de control alcanzado sobre ambos aspectos por el tratamiento, las dosis utilizadas de glucocorticoides y mineralocorticoides, la magnitud y duración de los desajustes terapéuticos ocasionados por el incremento de la superficie corporal o por incumplimiento transitorio del tratamiento. La utilización de una dosis excesiva de hidrocortisona puede disminuir anormalmente el crecimiento.^{4,5} Por otra parte, cuando una dosis resulta insuficiente para controlar el hiperandrogenismo propio del cuadro, la aceleración madurativa resultante también tiene efectos perjudiciales sobre el crecimiento. El cálculo de la dosis adecuada de hidrocortisona para el tratamiento de esta enfermedad tiene algunas dificultades no totalmente resueltas. Si bien hay bastante acuerdo con relación a los valores de laboratorio que deberían tomarse como indicadores de dosis insuficiente, no ocurre lo mismo con las cifras de orientación cuando ésta es excesiva. Esto se ve agravado por el hecho de que algunos pacientes requieren el uso de dosis particularmente elevadas para frenar convenientemente el exceso de andrógenos circulantes; en estos casos, ambos elementos –la dosis alta y el hiperandrogenismo– son perjudiciales para el crecimiento.

Diversos autores postulan que la dosis de hidrocortisona oral (dHC) habitualmente utilizada en el tratamiento de estos pacientes, en particular durante el primer año de vida, es muy alta, especialmente si se la compara con la producción fisiológica de cortisol.^{6,7}

El objetivo del presente trabajo fue evaluar en un grupo de pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita en su forma perdedora de sal, que recibieron el esquema clásico de tratamiento, con resultados de laboratorio y de evaluación clínica compatibles con buen control terapéutico, si las dosis de glucocorticoides utilizadas se asocian con deterioro del crecimiento en los primeros cinco años de la vida.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

En el período 1981-2000 se diagnosticaron y trataron en la Sala de Endocrinología y

Crecimiento del Hospital de Niños “Superiora Sor María Ludovica” de la ciudad de La Plata, 24 niños con HSCPS, entre los que se seleccionaron 14 (7 mujeres y 7 varones) para el presente estudio. Recibieron como tratamiento el esquema terapéutico clásico: hidrocortisona y fludrocortisona por vía oral, con dosis iniciales de 7,5 mg/día repartidas en tres administraciones diarias (a las 8, 16 y 22 horas) y 0,1 mg en una única dosis por día (a las 8 horas), respectivamente. Durante los primeros seis meses de vida se les administró también cloruro de sodio en los biberones, a razón de 2 gramos por día repartidos en ocho tomas. Las modificaciones del tratamiento se realizaron de acuerdo a los resultados del seguimiento. Los pacientes fueron controlados cada cuatro meses mediante evaluación clínica, antropométrica y con dosajes de 17 hidroxiprogesterona (17OHP), actividad de renina plasmática y ionograma. En algunos de estos controles se realizaron, además, dosajes de androstenediona, sulfato de dehidroepiandrosterona y testosterona. Se les realizó también una determinación de edad ósea por año.

Los criterios de inclusión de los pacientes en el estudio fueron:

- 1) Ausencia de signos de desarrollo puberal en el examen clínico.
- 2) Valores de 17OHP entre 3 y 20 ng/ml en por lo menos dos de las tres determinaciones realizadas cada año. Los pacientes que presentaron valores mayores o menores que los límites establecidos en una de las evaluaciones fueron igualmente incluidos si el ajuste terapéutico se pudo realizar de manera inmediata y los resultados de 17OHP se ubicaron dentro de los valores aceptados en el control realizado 45 días después.
- 3) Ionogramas con sodio entre 135 y 145 mEq/litro y potasio igual o inferior a 5 mEq/l, junto con resultados de actividad de renina plasmática con valores iguales o menores a 5 ng/ml/hora en todos los controles.
- 4) Tensión arterial por debajo del percentilo 95 para la edad.
- 5) Ausencia de crisis de insuficiencia suprarrenal durante todo el periodo estudiado.
- 6) Relación peso/talla por encima del percentilo 7.

- 7) Determinación de edad ósea en el control de los cinco años de ± 1 año con respecto a la edad cronológica.⁸

El presente es un estudio de observación realizado en forma retrospectiva. Los datos se tomaron de las historias clínicas de la Sala de Endocrinología y Crecimiento. Dos observadores entrenados obtuvieron los registros antropométricos. Los niños se midieron en una mesa antropométrica hasta los 4 años y de pie con el estadiómetro de Harpenden, a partir de entonces. Se tomaron tres medidas consecutivas y se registró su promedio en cada control. Las evaluaciones de laboratorio se realizaron en una muestra de sangre obtenida por venopuntura a las 8 horas de la mañana, luego de un reposo en decúbito dorsal de treinta minutos, antes de recibir la dosis matinal de glucocorticoides y mineralocorticoides y 10 horas después de la última dosis de glucocorticoides. Estas precauciones se tomaron en consideración de las variaciones circadianas que experimentan estos valores y las modificaciones que sobre ellos induce el tratamiento. Las determinaciones hormonales se realizaron en el laboratorio especializado del hospital por radioinmunoensayo (RIE) (fase sólida). Observadores entrenados realizaron las determinaciones de edad ósea, según el método de Greulich y Pyle.⁹ Se recogieron los siguientes datos: edad cronológica expresada en edad decimal (EC), talla expresada en puntaje de desvío estándar (PDET)¹⁰ y dHC en mg/m²/día. Los mismos fueron tomados durante la primera consulta coincidente con el momento del diagnóstico (C0) y en los controles en cada cumpleaños ($\pm 0,25$ años) hasta la edad de 5 años (C1 a C5).

Se calcularon los valores medios y des-

vío estándar para EC, PDET y dHC. Se estimaron las diferencias de las medias de PDET y de dHC entre cada una de las consultas. Se calculó el promedio de dHC utilizada de C1 a C5.

Se compararon los valores de PDET entre consultas mediante la prueba de Student para muestras pareadas. Los valores de dHC se compararon mediante la prueba de Wilcoxon, ya que éstos no presentan una distribución normal.

RESULTADOS

Se elaboraron en forma conjunta para ambos sexos, porque no mostraron diferencias significativas entre ellos cuando se los analizó por separado.

En la *Tabla 1* se muestran los valores medios y el desvío estándar de la edad cronológica, PDE de talla y dosis de hidrocortisona oral para cada uno de los controles analizados. En el *Gráfico 1* se presenta el crecimiento individual de cada paciente expresado en PDE de talla. Puede observarse que de los 14 niños estudiados, 11 crecieron dentro de parámetros normales (± 2 PDE) hasta la evaluación de los cinco años, pero en su mayoría lo hicieron por debajo de la media. Dos pacientes crecieron durante todo su seguimiento realizado hasta los 3 y 5 años, respectivamente, por debajo de lo normal (a más de -2 PDE) y en uno, el crecimiento se ubicó dentro de lo normal durante los primeros años pero descendió por debajo de lo normal entre los 3 y los 5 años. En el *Gráfico 2* se muestra el valor medio y desvío estándar de PDET en cada consulta. Puede observarse cómo disminuyó significativamente entre el momento del diagnóstico y el control del primer año, manteniéndose a partir de entonces con valores medios dentro de lo normal

TABLA 1. Valores medios y desvío estándar de edad cronológica (EC), puntaje de desvío estándar de talla (PDET) y dosis de hidrocortisona oral (dHC) en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita perdedora de sal

Consultas	C ₀ (n=14)		C ₁ (n=14)		C ₂ (n=14)		C ₃ (n=13)		C ₄ (n=12)		C ₅ (n=12)	
	✓	± DE	✓	± DE	✓	± DE	✓	± DE	✓	± DE	✓	± DE
EC	0,11	0,06	0,98	0,11	1,93	0,15	3,05	0,13	3,98	0,17	4,95	0,15
PDET	-0,6	1,02	-1,17	1,07	-0,92	1,31	-0,84	1,57	-0,69	1,46	-0,66	1,43
dHC (mg/m ² /día)	33,81	5,07	18,46	1,36	17,42	2,62	17,16	2,60	17,55	3,15	17,34	6,57

(± 2 PDE), sin experimentar deterioro ni recuperación en los controles siguientes hasta el final del seguimiento. La diferencia promedio del PDET entre C0 y C1 fue $-0,57 \pm 0,82$ ($p=0,023$). De manera semejante, puede observarse en el *Gráfico 3* que la dHC disminuyó de modo significativo entre el control inicial y el del primer año. La diferencia de dHC entre C0 y C1 fue $14,54 \pm 4,56$ mg/n²/día ($p=0,000$). El PDET y la dHC a partir de entonces no presentaron diferencias significativas entre C1 y el resto de los registros hasta los 5 años.

La dHC promedio utilizada entre las EC de 1 a 5 años fue $17,58 \pm 3,62$ mg/n²/día.

CONCLUSIONES

El crecimiento de los pacientes con HSCPS durante los primeros cinco años de vida se mantuvo dentro de los límites de la normalidad en la mayoría de los casos.

El puntaje de desvío estándar de talla mostró un deterioro significativo durante el primer año y el PDET alcanzado al año se mantuvo durante el seguimiento.

La dosis de hidrocortisona oral utilizada durante el primer año de vida fue la más alta del periodo analizado.

La dosis promedio de hidrocortisona utilizada después del primer año y hasta los cinco años fue de $17,58$ mg/n²/día.

DISCUSIÓN

El presente análisis del crecimiento en este grupo de pacientes con HSCPS en relación con la dHC utilizada en su tratamiento permite observar la evolución de su estatura hasta los 5 años de edad. Si bien la talla se mantuvo dentro de los límites de la normalidad (± 2 PDE) durante todo el periodo analizado, puede observarse una disminución significativa entre el inicio del tratamiento y el año de edad, sin recuperación posterior.¹¹⁻¹⁴

En el análisis del crecimiento de estos niños deben considerarse varios factores intervinientes. Por un lado, la talla genética familiar y la situación socioeconómica –elementos que influyen sobre la talla de cualquier niño– no pudieron ser evaluados en el presente estudio. Por otra parte, existen elementos propios de la enfermedad, como la pérdida salina y el hiperandro-

genismo, que perjudican el crecimiento por diferentes mecanismos. La pérdida de sal es señalada como responsable del deterioro de la talla que presentan algunos de estos pacientes, porque el sodio es un potente estimulador de la proliferación celular y de la síntesis proteica.¹⁵ Si bien este aspecto fue cuidadosamente monitoreado en el grupo estudiado, como puede observarse en los criterios de inclusión, no es posible descartar por completo desajustes

GRÁFICO 1. Crecimiento individual de pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita perdedora de sal, expresado en puntaje de desvío estándar (PDET)

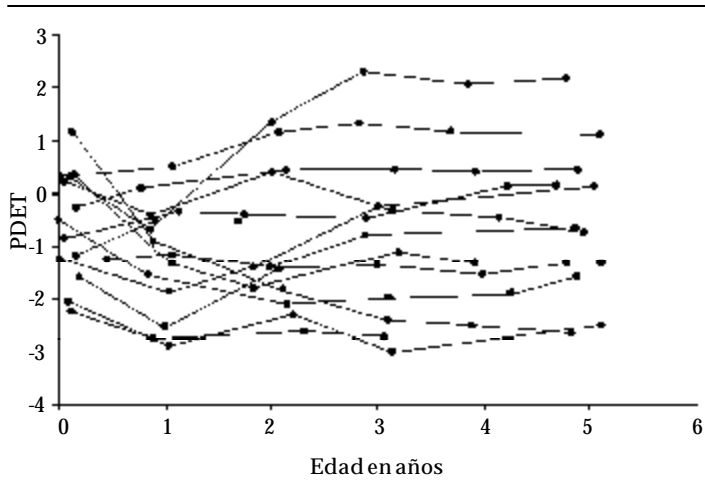
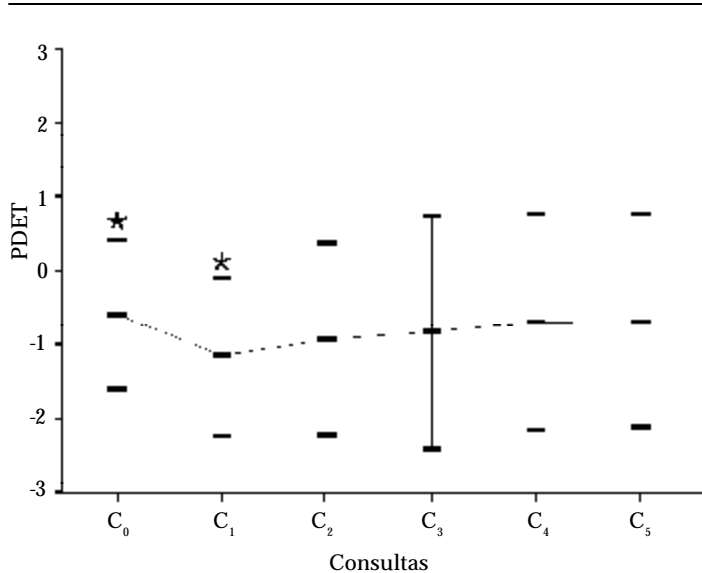


GRÁFICO 2. Promedio y desvío estándar de talla (PDET) en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita perdedora de sal



* $p=0,023$

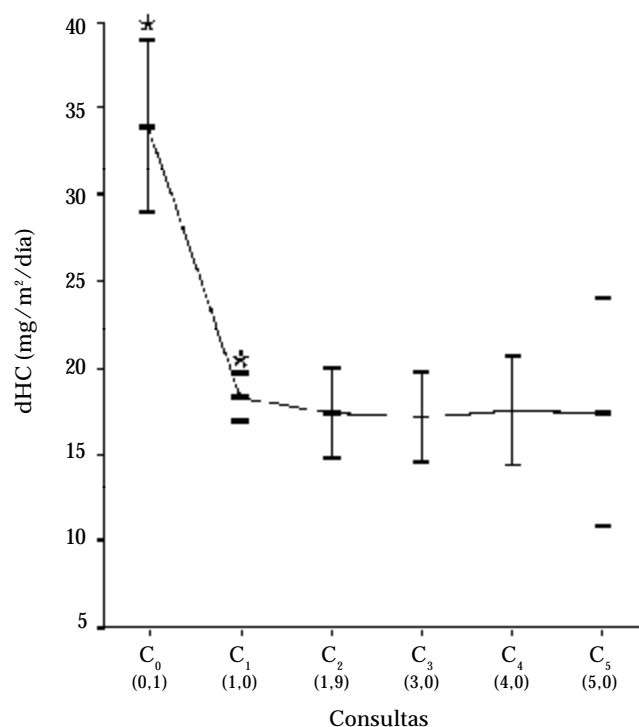
metabólicos entre los controles o en los mecanismos involucrados en las estructuras celulares, no detectables por los actuales métodos de evaluación. Con relación al hiperandrogenismo, su control terapéutico es un tema aún no completamente resuelto. Los períodos de hiperandrogenismo que presentan algunos de estos niños, aceleran su proceso de maduración física con las correspondientes repercusiones sobre el crecimiento. La dHC, destinada a reemplazar la insuficiencia de cortisol y frenar a su vez el hiperandrogenismo, debe definirse para cada paciente individual de acuerdo a la evolución clínica y de laboratorio. Sin embargo, aún no está definitivamente establecido el rango de los valores de 17OHP que debe tomarse como indicador de una dosis apropiada. No hay total acuerdo sobre el valor inferior por debajo del cual debe considerarse que la dHC es

excesiva y el valor de 20 ng/ml de 17OHP, aceptado en el presente estudio como límite superior de ese rango, es todavía un tema de discusión entre los especialistas. Además, en todos estos niños siempre existe la incertidumbre sobre la duración de los períodos de hiperandrogenismo, ya sea por incumplimiento del tratamiento, por el aumento de la superficie corporal entre las consultas médicas o por modificaciones individuales en la respuesta al tratamiento. Estos aspectos merecen futuras investigaciones que permitan establecer un ajuste más apropiado de las pautas terapéuticas. Por su parte, los glucocorticoides utilizados en el tratamiento de la enfermedad también pueden tener un efecto perjudicial sobre el crecimiento. Esto es indiscutible con las dosis empleadas en las diversas enfermedades en las que se los utiliza como recurso terapéutico. En cambio, en la HSCPS, se administran pequeñas dosis cercanas a la producción fisiológica del organismo, con el objetivo de reemplazar la secreción insuficiente. Sin embargo, diversos trabajos sugieren que aun estas pequeñas dosis podrían resultar perjudiciales para el crecimiento del niño en algunas de sus etapas.^{4,5}

Sin dejar de considerar todos los aspectos anteriormente referidos, en el presente estudio se destaca el hecho que la disminución significativa de la talla coincidió con la etapa durante la cual la dHC fue la más alta de todo el período estudiado. Esta disminuyó de 33,81 mg/m²/día en el momento del diagnóstico, a una dosis media de 18,46 mg/m²/día en el control del año y se mantuvo en 17,58 mg/m²/día entre el año y los 5 años de edad. A pesar de que la dHC en este último período fue significativamente inferior a la de los primeros doce meses, los pacientes mantuvieron el PDET alcanzado al final del primer año sin experimentar deterioro, pero tampoco presentaron crecimiento de recuperación. Jääskeläinen y col. muestran resultados semejantes en la evolución del crecimiento en relación con las dosis utilizadas en las distintas edades.⁴

Lo anteriormente descrito también puede observarse en las curvas de crecimiento individual para cada uno de los pacientes. Allí puede verse que, si bien en

GRÁFICO 3. Promedio y desvío estándar de dosis de hidrocortisona oral (dHC) en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita perdedora de sal.



Debajo de las consultas y entre paréntesis se registra la edad cronológica media en cada una.

* p= 0,000

casi todos la talla evolucionó dentro de los límites de la normalidad, la mayoría presentó tallas por debajo de la media durante todo el período evaluado y unos pocos tuvieron estaturas anormalmente bajas. Esto último coincide con el concepto clásico de que algunos niños con HSCPS pueden presentar un crecimiento inferior al normal.

Los resultados del presente estudio permitirían interpretar que, sin dejar de considerar otros factores concurrentes como los ya mencionados, las dHC actualmente utilizadas para el tratamiento de la HSCPS durante el primer año de la vida podrían contribuir al deterioro de la talla que con frecuencia se observa en algunos de estos pacientes. Esto sería particularmente importante para tener en cuenta en aquellos niños cuyas curvas de talla se ubican en los valores más bajos de la normalidad o por debajo de ella, debido a que, al menos en el presente estudio, el deterioro del PDET durante el primer año de vida no mostró recuperación posterior. Esta falta de recuperación podría deberse a que la acción de la referida noxa se produjo en una de las llamadas etapas críticas del crecimiento, en la que los daños resultantes son más severos y con menor posibilidad de recuperación posterior que cuando la misma agresión ocurre en otro momento evolutivo.¹⁵

Distintos autores proponen dosis menores de hidrocortisona que las actualmente utilizadas,^{4,7} que de la misma manera producen una adecuada inhibición de los andrógenos suprarrenales. Esto se basa en los ya mencionados efectos perjudiciales sobre el crecimiento de las dosis habitualmente en uso y en el resultado de estudios recientes que demuestran una producción media diaria de cortisol inferior a la clásicamente aceptada.^{6,7} En este mismo sentido, Merke y colaboradores consideran un esquema terapéutico en el que se asocian al tratamiento clásico dos drogas inhibitorias de la acción periférica de los andrógenos y de su conversión a estrógenos. De este modo se evitaría el efecto perjudicial de los andrógenos sobre el crecimiento y se podrían utilizar dosis menores de glucocorticoides, aunque se requieren mayores investigaciones para obtener conclusiones definitivas.¹⁶

Los resultados del presente estudio apoyan la preocupación por encontrar alterna-

tivas que permitan la utilización de dosis menores de glucocorticoides en el tratamiento de esta afección, aproximándose más a la secreción fisiológica de la glándula suprarrenal, especialmente en el primer año de vida. De todos modos, al considerar las dificultades previamente referidas con relación al logro de un control metabólico adecuado con el tratamiento, en cualquier propuesta debería contemplarse una estrategia de seguimiento que demostrara una apropiada supresión del nivel de andrógenos circulantes y sus efectos periféricos.

Agradecimientos

A los Dres. Luis Guimarey y Saúl Malozowski por sus sugerencias en la elaboración del presente manuscrito. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Pang S, Clark A. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: newborn screening and its relationship to the diagnosis and treatment of the disorder. *Screening* 1993; 2: 105-39.
2. Orth D, Kovacs W. The adrenal cortex. En: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Reed Larsen P (eds). *Williams Textbook of Endocrinology*. 9th ed. Philadelphia: W.B.Saunders Company, 1998: 517-628.
3. Donohue P, Parker K, Migeon C. Congenital adrenal hyperplasia. En: Scriver Ch.R, Beaudet A.L, Sly WS., Valle D (eds). *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 7thed. New York: Mc Graw Hill, 1995: 2929-2961.
4. Jääskeläinen J, Voutilainen R. Growth of patients with 21-hydroxylase deficiency: an analysis of the factors influencing adult height. *Pediatr Res* 1997; 41:30-33.
5. Di Martino-Nardi J, Stoner E, O'Connell A, New M. The effect of treatment of final height in classical congenital adrenal hyperplasia (CAH). *Acta Endocrinol (Copenh)* 1986; 279 (Suppl):305-14.
6. Linder B, Esteban N, Yergey A, Winterer J, Loriaux L, Cassorla F. Cortisol production rate in childhood and adolescence. *J Pediatr* 1990; 117:892-6.
7. Kerrigan J, Veldhuis J, Leyo S, Iranmanesh A, Rogol A. Estimation of daily cortisol production and clearance rates in normal pubertal males by deconvolution analysis. *J Clin Endocrinol Metabol* 1993; 76:1505-10.
8. Clayton G. Patterns of growth from birth to maturity in infants and children with congenital adrenal hyperplasia. *Acta Endocrinol* 1986; 279 (Suppl):295-304.
9. Greulich W, Pyle S. *Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist*. 2nd ed. Stanford, California: Stanford University Press, 1959:62-179.
10. Hamil P, Drizd T, Johnson C, Reed R, Roche A, Moore W. Physical growth: National Center of Health Statistics percentiles. *Am J Clin Nutr* 1979; 32:607-29.

11. Silva I, Kater C, Cunha C, Viana M. Randomised controlled trial of growth effect of hydrocortisone in congenital adrenal hyperplasia. *Arch Dis Child* 1997; 77:214-18.
12. Rasat R, Espiner EA, Abbott GD. Growth patterns and outcomes in congenital adrenal hyperplasia; effect of chronic treatment regimens. *NZ Med J* 1995; 108:311-4.
13. Young MC, Hughes IA. Response to treatment of congenital adrenal hyperplasia in infancy. *Arch Dis Child* 1990; 65:441-44.
14. Sandrini R, Jospe N, Migeon CJ. Temporal and individual variations in the dose of glucocorticoid used for the treatment of salt losing congenital virilizing adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Acta Paed* 1993; 388 (Suppl):56-60.
15. Stirling H, Kelnar Ch. Growth in infancy and childhood. En: Kelnar Ch, Savage M, Stirling H, Saenger P (eds). *Growth disorders*. 1st ed. Cambridge, UK: Chapman & Hall, 1998: 159-78.
16. Merke D, Keil M, Jones J, Fields J, Hill S, Cutler G. Flutamide, testolactone and reduced hydrocortisone dose maintain normal growth velocity and bone maturation despite elevated androgen levels in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metabol* 2000; 85:1114-20.