

Concentraciones basales de ACTH y cortisol en niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana

E. GARCÍA-GARCÍA, J.P. LÓPEZ-SIGUERO,
M.J. MARTÍNEZ-AEDO, F.J. GARCÍA-MARTÍN
y A. MARTÍNEZ-VALVERDE

Departamento de Pediatría. Complejo
Hospitalario Carlos Haya. Málaga.

Objetivos. Determinar las concentraciones plasmáticas basales de ACTH y cortisol en niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Comparar estas concentraciones en las distintas categorías de progresión de la enfermedad.

Pacientes y métodos. Se estudió a 31 pacientes (14 varones) de edades entre 2 y 15 años diagnosticados de infección por el VIH. Se distribuyeron en las categorías de los CDC (Centers for Disease Control). El grupo control lo constituyeron 36 niños sanos (17 varones) de edades entre 2 y 15 años. Se determinaron las concentraciones plasmáticas basales matinales de ACTH y cortisol.

Resultados. Las concentraciones hormonales medias fueron significativamente más altas en los pacientes infectados que en los controles sanos: ACTH, 33,2 frente a 21,3 pg/ml, y cortisol, 187,7 frente a 145,6 ng/ml. En las categorías de los CDC, las concentraciones basales de cortisol fueron significativamente más altas en la "C" (269,6 ng/ml). La cortisolemia se correlacionó con la elevación de la velocidad de sedimentación ($r = +0,36$) y de la inmunoglobulina A ($r = +0,44$) y con la disminución del porcentaje de linfocitos T CD4 ($r = -0,45$).

Conclusiones. Los niños con infección por el VIH presentan unas concentraciones basales de ACTH y cortisol elevadas en comparación con los niños sanos. La concentración basal de cortisol es mayor en la categoría "C" de los CDC.

BASAL LEVELS OF ACTH AND CORTISOL IN HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTED CHILDREN

Objectives. To assess basal plasma levels of ACTH and cortisol in human immunodeficiency virus (HIV)-infected children. To compare these levels in the different categories of disease progression.

Patients and methods. 31 HIV-infected children (14 males), aged 2 to 15 years, were studied. They were classified according to the CDC (Center for Disease Control) criteria. A group of 36 healthy children (17 males), aged 2 to 15 years, was also studied. Morning baseline levels of plasma ACTH and cortisol were determined.

Results. HIV-infected children had significantly higher mean basal ACTH (33.2 pg/ml) and cortisol (187.7 ng/ml) levels compared to the control population (21.3 pg/ml and 145.6 ng/ml). CDC class "C" patients had significantly higher basal cortisol level (269.6 ng/ml). Basal cortisol levels were positively correlated with erythrocyte sedimentation rate ($r = +0.36$) and immunoglobulin A levels ($r = +0.44$) and negatively correlated with CD4 T cells ($r = -0.45$).

Conclusions. HIV-infected children have significantly higher basal ACTH and cortisol levels compared to the control population. Basal cortisol level is higher in "C" CDC class.

Key words: Adrenal gland. Human immunodeficiency virus infection. Childhood.

En los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), se han descrito diversas alteraciones de la función cortico-suprarrenal. En orden de frecuencia son: hiperactivación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, como mecanismo adaptativo al estado crónico de estrés¹⁻⁶, insuficiencia suprarrenal, generalmente primaria, debida a infección por citomegalovirus u otras múltiples causas^{7,8}, y resistencia periférica a la acción de los glucocorticoides^{2,9,10}. La insuficiencia suprarrenal es la alteración de mayor importancia clínica, y con frecuencia es difícil de diagnosticar¹¹⁻¹³. En niños, son muy escasos los trabajos publicados sobre este tema^{3,5,14-16} y cuentan con pocos pacientes.

El objetivo de nuestro estudio es determinar las concentraciones plasmáticas basales de hormona adrenocorticotropa (ACTH) y cortisol en niños infectados por el VIH según las distintas categorías clínicas e inmunológicas de esta infección.

Palabras clave: Glándula suprarrenal. Infección por virus de la inmunodeficiencia humana. Niño.

Correspondencia: Dr. E. García-García.
Fray Luis de León, 2, izqda. 1.º D. 18004 Granada.
Correo electrónico: EMIGAGA@santandersupernet.com

Manuscrito recibido el 3-7-2000; aceptado para su publicación el 5-1-2001.

TABLA 1. Concentraciones basales de ACTH y cortisol en niños infectados por el VIH

Sujetos	ACTH (pg/ml)	Cortisol (ng/ml)
Infección por VIH	33,2 (13,9)	187,7 (69,6)
Grupo control	21,3 (7,7)	145,6 (46,0)
Significación	p < 0,001	p < 0,01

Los valores se expresan como media (desviación estándar).

PACIENTES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo transversal de los niños mayores de 2 años diagnosticados de infección por el VIH en seguimiento en una unidad pediátrica de infecciosos e inmunodeficiencias.

Se estudió a 31 pacientes (14 varones y 17 mujeres, de edades comprendidas entre 2 y 15 años; media 8,0). Veintiocho habían adquirido la infección por vía vertical y tres por vía horizontal. Se distribuyeron en las categorías clínicas e inmunológicas de los CDC (*Centers for Disease Control*)¹⁷. Ningún enfermo tenía síntomas ni antecedentes de hipocortisolismo, aunque había 4 casos con antecedentes de infecciones oportunistas potencialmente productoras de adrenalitis (2 casos de candidiasis sistémica, uno de enfermedad por citomegalovirus y otro por micobacterias atípicas) y todos tenían concentraciones de sodio y potasio en sangre normales. Ninguno estaba recibiendo fármacos que pudieran interferir en la función suprarrenal en el momento de la determinación hormonal.

El grupo control lo constituyeron 36 niños sanos, familiares de los enfermos (17 varones y 19 mujeres, de edades comprendidas entre 2 y 15 años; media 8,8).

Todos los pacientes fueron estudiados de forma ambulatoria sin estar padeciendo ni haber presentado en las 2 semanas previas ninguna enfermedad aguda. Coincidiendo con la extracción analítica habitual en el seguimiento de estos enfermos, se determinaron las concentraciones plasmáticas matinales (a las 9 h) de ACTH, cortisol, β -2 microglobulina e inmunoglobulina A por radioinmunoanálisis, así como las cifras absolutas y relativas de linfocitos T CD4, la carga viral y la velocidad de sedimentación globular.

Análisis estadístico

Las variables se expresan como media (desviación estándar). Se utilizaron las pruebas de Kolmogorov-Smirnov para comprobar la normalidad de las variables y la de t de Student para las comparaciones intergrupo. Dentro del grupo de los enfermos, las variables cortisol y ACTH se compararon entre las categorías clínicas e inmunológicas mediante pruebas de Kruskal-Wallis y, una vez obtenida en éstas significación, se compararon de dos en dos categorías mediante el test de Wilcoxon. También se calculó la correlación lineal simple entre variables dentro del grupo de enfermos. Se consideraron significativos valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Las concentraciones plasmáticas basales de las dos hormonas en los grupos de pacientes infectados y sanos se presentan en la tabla 1, siendo significativamente más elevadas en el grupo infectado.

En cada categoría del CDC, las concentraciones de ACTH y cortisol se expresan en la tabla 2. No se obtuvieron diferencias significativas en las concentraciones de ACTH en las distintas categorías. La cortisolemia sí fue diferente según las categorías clínicas ($p < 0,05$). En la categoría "C" (gravemente sintomáticos) se observaron concentraciones de cortisol significativamente más altas que en las otras categorías clínicas ($p < 0,01$).

Los coeficientes de correlación lineal simple entre las dos variables hormonales y diversas variables relacionadas con la progresión de la infección por el VIH se exponen en la tabla 3. Destacaron, por su significación estadística, las correlaciones entre cortisol y velocidad de sedimentación ($r = +0,36$), inmunoglobulina A ($r = +0,44$) y porcentaje de linfocitos T CD4 ($r = -0,45$).

DISCUSIÓN

Nuestros resultados demuestran que los niños con infección por el VIH tienen concentraciones basales de ACTH y cortisol más elevadas que los sanos y que, entre los niños infectados por este virus, la concentración de cortisol es mayor en aque-

TABLA 2. Concentraciones basales de ACTH y cortisol en niños infectados por el VIH

	ACTH (pg/ml)	Cortisol (ng/ml)
Categorías clínicas/n.º de pacientes		
N (asintomáticos)/7	29,4 (8,0) (NS)	149,9 (46,7) (NS)
A (levemente sintomáticos)/4	35,2 (20,4) (NS)	181,5 (64,0) (NS)
B (moderadamente sintomáticos)/13	30,6 (8,8) (NS)	166,0 (32,4) (NS)
C (gravemente sintomáticos)/7	40,7 (21,1) (NS)	269,6 (87,1) ($p < 0,001$)
Categorías inmunológicas/n.º pacientes		
1 (no inmunodeprimidos)/11	33,6 (12,4) (NS)	153,4 (53,4) (NS)
2 (moderadamente inmunodeprimidos)/11	33,7 (13,8) (NS)	192,9 (54,9) (NS)
3 (gravemente inmunodeprimidos)/9	32,6 (17,3) (NS)	223,3 (88,0) (NS)

NS: no significativo. Los valores se expresan como media (desviación estándar).

TABLA 3. Correlación lineal simple entre las variables hormonales y variables de progresión

	ACTH (pg/ml)	Cortisol (ng/ml)
Linfocitos T CD4 (n.º total / μ l)	+ 0,12	- 0,27
Linfocitos T CD4 (%)	+ 0,08	- 0,45 ^b
Carga viral (log)	+ 0,14	+ 0,28
β -2 microglobulina (mg/l)	- 0,26	+ 0,19
Velocidad de sedimentación globular (mm/h)	+ 0,01	+ 0,36 ^a
Inmunoglobulina A (mg/dl)	+ 0,33	+ 0,44 ^b

^a $p < 0,05$; ^b $p < 0,02$.

llos "gravemente sintomáticos" (categoría "C" de los CDC).

La hipersecreción de cortisol documentada en niños con infección por el VIH^{3,5,14-16} responde a una producción aumentada de ACTH descrita desde estadios precoces de esta infección como adaptación al estado de estrés. Se postulan dos mecanismos responsables: el estímulo de la interleucina-1 producida por los monocitos infectados por el virus sobre la hormona liberadora de corticotropina (CRH)⁶ y el efecto directo viral a través de la glucoproteína 120 sobre los neuropéptidos hipotalámicos que controlan la secreción de este factor¹.

Se ha descrito en un pequeño subgrupo de pacientes con enfermedad avanzada una situación de resistencia periférica a la acción del cortisol, en la que hay clínica de insuficiencia suprarrenal, aumento de ACTH y cortisol, falta de supresión de estas hormonas con dexametasona y aumento de los receptores celulares de glucocorticoides, que son de baja afinidad^{9,10}. Nuestro trabajo no cuenta con estos métodos, por lo que no podemos justificar la elevación hormonal por este mecanismo.

La causa más frecuente de insuficiencia suprarrenal en la infección por el VIH es la adrenalitis por citomegalovirus^{8,9,18,19}, seguida de las infecciones por micobacterias^{7,8}, otras infecciones oportunistas^{7,20}, tumores²¹ y el uso de diversos medicamentos^{7,8,22,23}. Además, diversos procesos infecciosos o tumorales, en este contexto, pueden afectar al área hipotálamo-hipofisaria⁷. Hasta un 5% de pacientes adultos infectados por el VIH llega a insuficiencia suprarrenal manifiesta por destrucción de la glándula, siendo en su mayoría casos evolucionados con menos de 100 CD4^{14,24-29}. No contamos con datos de incidencia en niños, aunque debe ser menor al ser menos frecuentes las entidades causantes.

Con mayor frecuencia, nos encontramos ante una insuficiencia relativa. Del 8 al 14% de pacientes con infección por el VIH presentan una escasa respuesta del cortisol a la ACTH, sugiriendo una reserva disminuida^{14,24-30}. Valores de estas hormonas considerados normales en condiciones basales pueden ser inapropiadamente bajos en pacientes gravemente enfermos, lo que indica la existencia de esta forma de insuficiencia suprarrenal. Esta situación puede contribuir al deterioro clínico y pocas veces se diagnostica, pues aún no disponemos de criterios bioquímicos para su definición^{31,32}.

Las principales limitaciones de nuestro estudio son no poder determinar la causa de la hipersecreción de cortisol y ACTH (hiperproducción o resistencia periférica), así como no poder excluir posibles situaciones de insuficiencia suprarrenal parcial o relativa (a través de pruebas de estímulo con ACTH), que obligarían al tratamiento sustitutivo temporal de estos pacientes. Sería interesante profundizar en el estudio de estos enfermos a través de pruebas dinámicas de valoración del eje glucocorticoide.

BIBLIOGRAFÍA

- Membreño L, Irony I, Dere W, Klein R, Biglieri EG, Cobb E. Adrenocortical function in acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 482-487.
- Norbiato G, Bevilacqua M, Vago T, Taddei A, Clerici M. Glucocorticoids and the immune function in the human immunodeficiency virus infection: a study in hypercortisolemic and cortisol-resistant patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3260-3263.
- Oberfield SE, Kairam R, Bakshi S, Bamji M, Bhushan V, Mayes D et al. Steroid response to adrenocorticotropin stimulation in children with human immunodeficiency virus infection. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 578-581.
- Rapaport R, McSherry G, Connor E, Oleske J. Neuroendocrine function in acquired immunodeficiency syndrome. *J Pediatr* 1991; 118: 828.
- Laue L, Pizzo PA, Butler K, Cutler GB. Growth and neuroendocrine dysfunction in children with acquired immunodeficiency syndrome. *J Pediatr* 1990; 117: 541-545.
- Sapolsky R, Rivier C, Yamamoto G, Plotsky P, Vale W. Interleukin-1 stimulates the secretion of hypothalamic corticotropin releasing factor. *Science* 1987; 238: 522-524.
- Orth DN, Kovacs WJ, DeBold CR. The adrenal cortex. En: Wilson JD, Foster DW, editores. *Williams textbook of endocrinology*. Filadelfia: WB Saunders, 1992; 489-620.
- Aron DC. Endocrine complications of the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 1989; 149: 330-333.
- Grinspoon SK, Bilezikian JP. HIV disease and the endocrine system. *N Engl J Med* 1992; 327: 1360-1365.
- Norbiato G, Belilacqua M, Vago T, Clerici M. Glucocorticoid resistance and the immune function in the immunodeficiency syndrome. *Ann NY Acad Sci* 1998; 840: 835-847.
- Findling JW, Buggy BP, Gilson IH, Brummitt CF, Bernstein BM, Raff H. Longitudinal evaluation of adrenocortical function in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1091-1096.
- Poizot-Martin I, Lafeuillade A, Dhiver C, Xeri L, Bouabdallah R, Garnby T et al. Hyperpigmentation cutaneo-muqueuse au cours du SIDA. 4 observations. *Presse Med* 1991; 20: 632-636.
- Greene LW, Cole W, Greene JB. Adrenal insufficiency as a complication of the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Int Med* 1984; 101: 497-498.
- Rapaport R, McSherry G, Connor E. Growth and hormonal parameters in symptomatic human immunodeficiency virus (HIV) infected children. *Pediatr Res* 1989; 25: A187.
- Chiarelli F, Verrotti A, Galli L, Basciani F, De Martino M. Endocrine dysfunction in children with HIV-1 infection. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999; 12: 17-26.
- Arpadi SM, Cuff PA, Horlick M, Kotler DP. Visceral obesity, hypertriglyceridemia and hypercortisolism in a boy with perinatally acquired HIV infection receiving protease inhibitor-containing antiviral treatment. *AIDS* 1999; 13: 2312-2313.
- Plan Nacional sobre el Sida en España. Recomendaciones del Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre el Sida. Número 6. Diagnóstico y tratamiento de la infección por VIH en la infancia. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1996.
- Pulakhandam U, Dincsoy HP. Cytomegaloviral adrenalitis and adrenal insufficiency in AIDS. *Am J Clin Pathol* 1990; 93: 651-656.
- Reichert CH, O'Leary TJ, Levens DL, Simrell CH, Macher AM. Autopsy pathology in the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Pathol* 1983; 112: 357-382.
- Arabi Y, Fairfax MR, Szuba MJ, Crane L, Schuman P. Adrenal insufficiency, recurrent bacteremia, and disseminated abscesses caused by *Nocardia asteroides* in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Diag Microbiol Inf Dis* 1996; 24: 47-51.
- Rosenfeld DL, Gargis WS, Underberg-Davis SJ. Bilateral smooth-muscle tumors of the adrenals in a child with AIDS. *Pediatr Radiol* 1999; 29: 376-378.
- Leinung MC, Liporace R, Miller CH. Induction of adrenal suppression by megestrol acetate in patients with AIDS. *Ann Int Med* 1995; 122: 843-845.
- Stockheim JA, Daaboul JJ, Yogev R, Scully SP, Binns HJ, Chadwick EG. Adrenal suppression in children with the human immunodeficiency virus treated with megestrol acetate. *J Pediatr* 1999; 134: 368-370.
- Oelkers W. Adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 335: 1206-1212.
- Piédrola G, Casado JL, López E, Moreno A, Pérez-Ellías MJ, García-Robles R. Clinical features of adrenal insufficiency in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Endocrinol* 1996; 45: 97-101.
- Raffi F, Brisseau JM, Planchon B, Rémi JP, Barrier JH, Groyeau JY. Endocrine function in 98 HIV-infected patients: a prospective study. *AIDS* 1991; 5: 729-733.
- Merenich JA, McDermott MT, Asp AA, Harrison SM, Kidd GS. Evidence of endocrine involvement early in the course of human immunodeficiency virus infection. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 566-571.
- Mulhall BP, Fieldhouse S, Deam D. Adrenocortical lesions and AIDS. *Lancet* 1988; 1: 13-45.
- Freda PU, Wardlaw SL, Brudney K, Goland RS. Primary adrenal insufficiency in patients with the acquired immunodeficiency syndrome: a report of five cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1540-1545.
- Faller JP, Mangin I, Couqueberg L, Ruyer O, Feissel M. Latent adrenal gland insufficiency in a HIV-infected patient with phospholipid antibodies. *Presse Med* 1999; 28: 14-19.
- Lamberts SW, Bruining HA, De Jong FH. Corticosteroid therapy in severe illness. *N Engl J Med* 1997; 337: 1285-1292.
- Grinspoon SK, Biller BM. Laboratory assessment of adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 923-931.