

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA

Valoración hormonal y morfológica de 7 casos

*Dr. Francisco Nuñez León**

*Dr. Alfredo Jacome Roca**

RESUMEN

Siete niños con hiperplasia suprarrenal congénita fueron estudiados en un período de 10 años, 5 eran de sexo femenino, 2 del masculino; los dos hombres eran hermanos. Una de las niñas falleció en el período neonatal, encontrándosele suprarrenales de aspecto cerebroide, hiperplásicas. Todos los pacientes presentaban deficiencia de 21-hidroxilasa. El diagnóstico se hizo sobre la base de virilización con vello pubiano e hipertrofia clitoridiana en las niñas y macrogenitosomía precoz en los dos niños, aumento en la estatura con excesiva maduración ósea, elevación de los 17-CS urinarios, buena supresión con la administración oral de beta-metasona, valores urinarios bajos de 17-OHCS; excreción aumentada de pregnetriol en 2 pacientes y testosterona plasmática elevada en uno, a quienes se les practicaron estos exámenes. La cromatina sexual y cariotipo estuvieron acordes con el sexo asignado. Las anomalías asociadas fueron restos mullerianos con ausencia de útero en una y desembocadura vaginal de la uretra en dos.

El tratamiento consistió en clitoridectomía y supresión con glucocorticoides, obteniéndose control de la enfermedad en todos y presencia de menstruaciones normales en dos. La hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de la 21-hidroxilasa es una enfermedad autosómica recesiva, se ha observado en grupos de hermanos y en gemelos idénticos, y el gene responsable por la deficiencia enzimática está estrechamente ligado al HLA. Esta deficiencia produce disminución de la síntesis de cortisol, aumento del ACTH, hiperplasia y aumento de los andrógenos suprarrenales, los cuales causan la virilización que se observa.

INTRODUCCION

El síndrome adrenogenital por hiperplasia suprarrenal congénita es un trastorno genético ligado a los antígenos de histocompatibilidad (HLA); este afecta la biosíntesis de los esteroides suprarrenales, principalmente la del cortisol aunque también la de la aldosterona en un pequeño porcentaje de casos.

* De los Departamentos de Pediatría y Medicina, Facultad de Medicina Universidad Javeriana y del Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia. Profesor Asociado de Medicina Interna y Jefe, Unidad de Endocrinología (Dr. Jacome); Instructor de Pediatría (Dr. Nuñez). Este trabajo fue presentado en el IX Congreso Panamericano de Endocrinología, Quito, Diciembre de 1978.

Cuando el síndrome está presente, las niñas manifiestan un cuadro de pseudohermafroditismo femenino con virilización a temprana edad, y los niños, una pubertad precoz. Su incidencia en los Estados Unidos va de 1 en 50.000 a 1 en 67.000 personas según diferentes estudios (1,2). De acuerdo a esas cifras, en Colombia debieran haber entre 400 y 500 casos; sin embargo, por pobre diagnóstico u alguna otra razón, la casuística en la mayoría de nuestros hospitales universitarios no pasa de unos pocos casos por institución (3,4).

El objeto de este informe es el de presentar los hallazgos hormonales y morfológicos (radiológicos, genéticos y de necropsia) en 7 pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de 21-hidroxilasa, estudiados en el Hospital Universitario San Ignacio de Bogotá.

PACIENTES Y METODOS

En un análisis retrospectivo de la casuística estudiada por nosotros en 11 años (1968-1978), encontramos 7 pacientes con diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita, 5 del sexo femenino y 2 del masculino; estos últimos eran hermanos. El diagnóstico se hizo clínicamente sobre la base de virilización con hipertrofia del clítoris y esbozo del vello pubiano en las niñas o macrogenitosomía precoz en los dos niños. Los pacientes fueron valorados en la siguiente forma: a un lactante que murió se le practicó autopsia. A los 6 que sobrevivieron se les practicaron los siguientes procedimientos: 1) Determinación de 17-cetosteroides (17-CS) urinarios basales y post-supresión. 2) 17-hidroxicorticosteroides (17-OHCS) urinarios basales y post-supresión. 3) Pregnanetriol basal en orina de 24 horas (3 pacientes). 4) Testosterona plasmática (una paciente). 5) Edad ósea por carpograma. 6) Estudios genéticos (cromatina sexual o cariotipo, 4 pacientes). Los 17-CS se midieron por la técnica de Zimmerman, los 17-OHCS por la de Reddy, el Pregnanetriol por la de Bongiovanni, la testosterona plasmática por radioinmunoanálisis. La supresión con betametasona se realizó con la administración de 0.5 mg cada 6 horas por 2 días, recolectándose orina de 24 horas en el 2o. día. Estos resultados se compa-

raron con los de la muestra basal; se consideró que hubo buena supresión si las cifras posteriores fueron en más de un 50% menores que las basales.

A continuación se hace un resumen de los casos.

RESUMEN DE LOS CASOS:

CASO No. 1: MFAR, HC: No. 40.503, (H.U.S.I)

Consultó a la edad de 3 1/2 años, por aumento de tamaño del clítoris desde el nacimiento, vello corporal, prurito genital de 6 meses de evolución. Como antecedentes se encontró un retardo mental leve; su educación había sido como una niña. Al examen de ingreso se encontró una talla de 101 cms., peso 14 kgrs., vello en todo el cuerpo pero en especial en la espalda y ligera cantidad en labios mayores. Clítoris de 5 cms. de longitud, capuchón redundante, perímetro cefálico de 46 cms. La determinación de gonadotropinas urinarias fue de menos de 6 unidades ratón, la yodoproteinemia de 6.8 microgramos; la curva de glicemia, proteinemia y electrolitos séricos fueron normales. Los rayos X de cráneo no demostraron alteraciones, así como la urografía. Esta niña recibió tratamiento con acetato de cortisona lográndose un crecimiento lineal bastante aceptable, lo mismo que el peso corporal. Presentó su menarquia a los 11 años y en la actualidad cursa con ciclos normales. Se le practicó clitoridectomía en 1968. (Fig. 1).

CASO No. 2: EGC, (HC No. 54.317, H.U.S.I)

Consultó a la edad de 7 1/2 años por aparición de vello púbico, aumento de tamaño del clítoris desde el nacimiento, erecciones clitoricas durante el último año y medio; además rechazo de personas de su mismo sexo y brusquedad con hermanos menores. Como antecedentes importantes, se encontró que una hermana desnutrida in útero falleció a los 11 días, y que la madre recibió 750 mgs. de progesterona durante el embarazo de esta paciente; desde el nacimiento notó la madre anormalidad genital.

Al examen se encontró una niña con 27 kgs., 132 cmts. de talla, perímetro cefálico de 52 cmts., hipertrofia clitoridiana, voz gruesa, constitución euconoide, areolas normales. Se vió clitoris de 3 cmts. capuchón redundante, vulva normal, introito con vagina rudimentaria donde desemboca la uretra; vello pubiano escaso. Un tacto rectal bajo anestesia mostró ausencia de útero con presencia de una cuerda fibrosa transversal (restos mullerianos). Había escaso vello pubiano. La curva de glicemia, yodoproteínea, nitrogenados, colesterol y electrolitos fueron normales. Mostró una radiografía de silla turca fue normal y urografía normal; en ésta última se demostró espina bífida a nivel de L-6. Se instauró tratamiento con betametasona, se practicó clitoridectomía desde su base de implantación y se decidió aplazar la plastia vaginal para años posteriores.

CASO No. 3: SSC, HC: 66.376, (H.U.S.I.)

Viene por primera vez a consulta a la edad de 8 años, consultando por aparición de vello pubiano abundante androide y axilar, acné, hipertrofia de clitoris (5 X 2) de un año de evolución; además crecimiento rápido en los últimos meses. Al tacto rectal, cuello y cuerpo uterino correspondientes a la edad, himen intacto. Los exámenes paraclínicos mostraron silla turca normal, urografía dentro de límites normales; la curva de tolerancia a la glucosa, electrolitos séricos y colesterol fueron normales. El EEG., mostró alteraciones disrrítmicas temporales derechas. La niña fue clitoridectomizada, se ha seguido clínicamente hasta la edad de 16 años con terapia de prednisona, crecimiento aceptable hasta la edad de 14 años, cuando ya aparece con una talla corta que permanece corta desde entonces; a los 10 años apareció la menarquía y sus ciclos han sido irregulares; su constitución actual es androide sin desarrollo de glándula mamaria.

CASO No. 4: JVS, (HC No. 82.909, H.U.S.I.).

Pacientes de diez años, quien consulta por cefalea, aumento exagerado del crecimiento desde los 6 años, vello púbico desde los 8 años. Su hermano (caso No. 5) y su hermanastra pa-

decen macrogenitosomía precoz e hipertrichosis severa respectivamente. Al examen se encontró un niño que aparenta 16 a 18 años, con un peso de 48 1/2 kgs., 150 cmts. de talla, 54 centímetros de perímetro cefálico, y TA de 100/60 mm Hg; sus genitales externos son los de un adulto, y se logró establecer que la macrogenitosomía precoz apareció a la edad de 5 años. Este paciente fue visto inicialmente en el Hospital San Juan de Dios de Bogotá donde se le hizo diagnóstico e instauró terapia esteroidea.

CASO No. 5: MVS. (HC No. 88.864, H.U.S.I.)

Consulta a la edad de 8 años, por exagerado aumento de talla de dos años de evolución, anoraxia, somnolencia, vello púbico de un año de evolución. Como antecedentes importantes, el hecho que sus padres eran primos hermanos entre sí; su hermano presenta igual cuadro clínico (caso No. 4). Su media hermana presenta hipertrichosis marcada. Al examen se encontró un niño con claros signos de macrogenitosomía precoz, peso 34.5 kgs., talla 152 cmts., TA: 90/50; vello púbico, pene aumentado de tamaño tipo adolescente, fondo de ojo y campimetría normales. Una radiografía de silla turca fue normal. Se inició tratamiento con prednisona; durante el tratamiento disminuyó la pigmentación cutánea que estaba presente desde que se vió por primera vez.

CASO No. 6: AJB, HC: 164.540 (H.U.S.I.).

Paciente de 4 1/2 años de edad, sexo femenino, quien consulta por vez primera al Hospital por presentar clitoris aumentado de tamaño, anomalía que presentaba desde el nacimiento; no existían antecedentes de importancia. Al examen se encontró una niña con 104 cmts. de talla, peso de 18 kgs., perímetro cefálico de 48 cmts., límite inferior normal. el falo media aproximadamente 3 cmts., pliegues labioescrotales y desembocadura de la uretra en vagina; introito muy estrecho. En examen bajo anestesia se practicó tacto rectal palpándose una masa alargada de aproximadamente 2.5 cmts. X 0.5 cmts. de espesor. La genitografía mostró adecuado llenamiento de vagina, cavidad uterina y trompa izquierda, posible ovario (Fig. 1-a). Se

FIGURA Nº 1

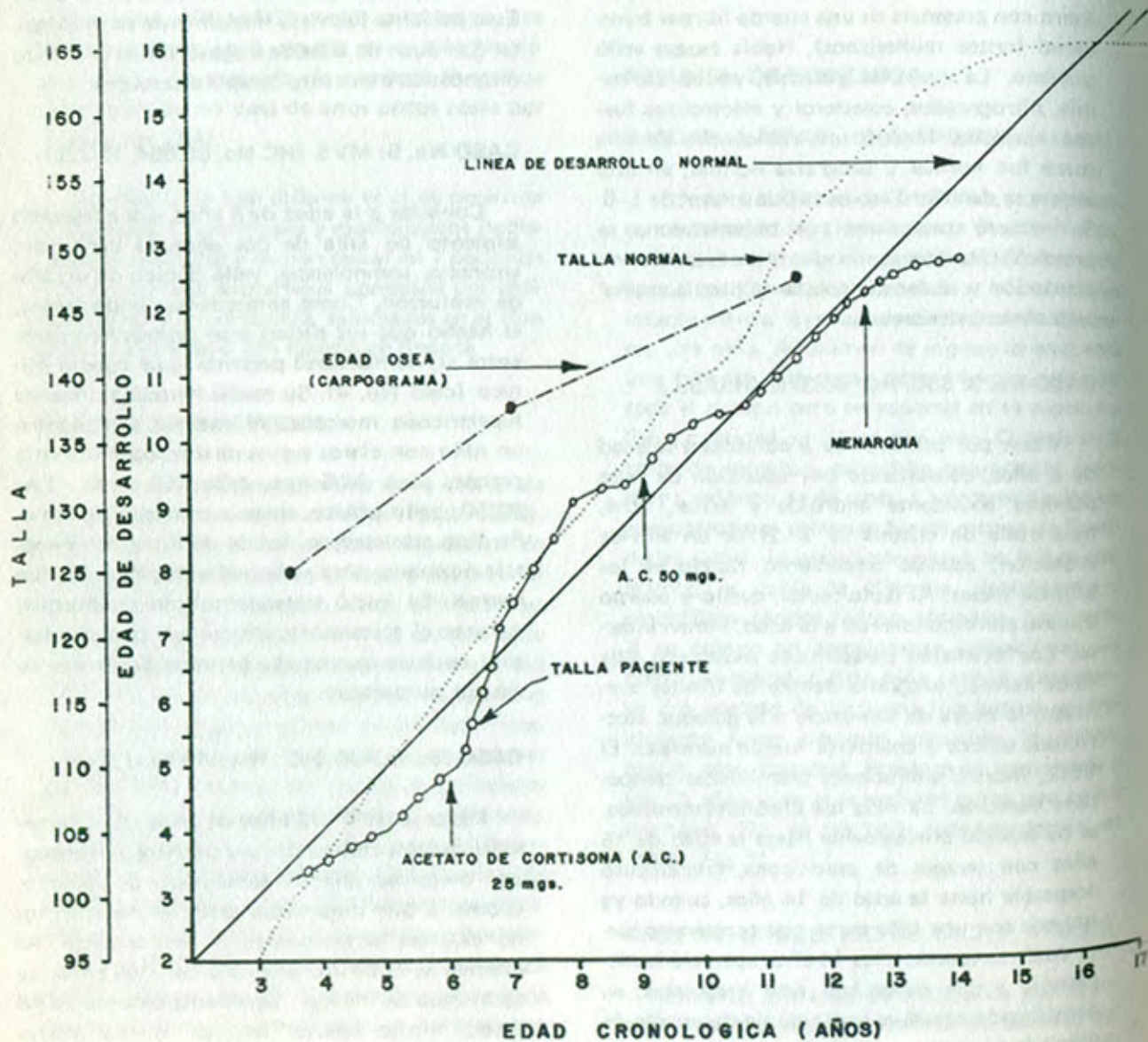




Figura No. 1-a. Genitografía de la paciente No. 6, que muestra, vagina, cavidad uterina, trompa izquierda, posible ovario.

práctico llenamiento rectal y no se demostró fistula rectovaginal; la ginecografía mostró hallazgos similares. Se practicó clitoridectomía y se inició tratamiento con prednisona.

CASO No. 7: MJC, HC: 154.168 (H.U.S.I.).

Paciente de 25 días quien ingresó remitida de Rioblanco, (Tolima), por presentar ambigüedad sexual e historia de vómito en la última semana. Era producto de un 10 embarazo, padres sanos; la madre sólo ingirió "vitaminas" durante su embarazo. Cuatro de sus hermanos fallecieron durante el período neonatal, entre la 2a. y la 4a. semana. Al examen físico se encontró un peso de 3.5 kgrs., hidratada con genitales ambiguos, falo de 2 1/2 cmts., pliegues labioescrotales hiperpigmentados, sin masas en ellos y orificio uretral por debajo del falo, (Fig. 2). La paciente falleció a las pocas horas de su ingreso, a pesar de tratamiento con hidrocortisona. En la autopsia se encontró congestión de la mucosa gástrica, pequeños focos de congestión basal



Figura No. 2. Genitales externos ambiguos de la paciente No. 7, con falo de 2.5 cmts., pliegues labioescrotales hiperpigmentados sin masas en ellos. El orificio uretral estaba por debajo del falo.

pulmonar y unas glándulas suprarrenales aumentadas de tamaño cuyo peso fue de 13 gramos la derecha y 10.5 gramos la izquierda; su aspecto era cerebroide (Fig. 3). En la figura 4 puede verse



Figura No. 3. La autopsia de la paciente No. 7 mostró suprarrenales aumentadas de tamaño, de aspecto cerebroide, como se ve en esta figura.

el tamaño de las glándulas suprarrenales y su comparación con las de un recién nacido normal de la misma edad. Al microscopio de luz se encontró hiperplasia de todas las capas, con moderada congestión.

Los casos 1 y 2 fueron objeto de un informe previo (5).



Figura No. 4. Suprarrenales de la paciente No. 7, comparadas con la de un recién nacido de la misma edad.

RESULTADOS

Los resultados de la valoración de estos pacientes se encuentran en las tablas 1 a 3 y en las figuras 1 - 5. La figura 5 muestra los resultados

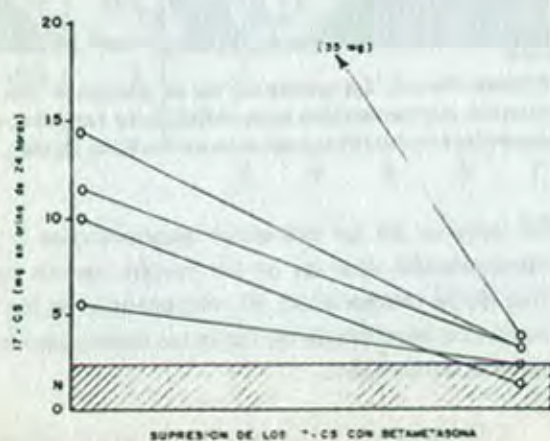


Figura No. 5.

de las pruebas de supresión de los 17-cetosteroides con betametasona.

La paciente No. 6 tuvo unos niveles de testosterona plasmática de 140.9 nanogramos (normal para niñas prepúberes; 1 a 32 ng).

DISCUSION

El diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita en estos pacientes se hizo inicialmente sobre una base clínica (virilización con hipertrofia clitoridiana y esbozo de vello pubiano en las niñas, macrogenitosomía precoz en los niños); también por aumento de la estatura con excesiva maduración ósea y elevación de los niveles de 17-cetosteroides urinarios con buena supresión post-betametasona. Además por los niveles urinarios bajos de 17-OHSC, los niveles altos de pregnanetriol urinario en 2 pacientes y testosterona plasmática elevada en una. La cromatina sexual y el cariotipo estuvieron acordes con el sexo asignado en los 4 pacientes estudiados. La autopsia de la paciente 7 mostró una paciente con ambigüedad sexual e hipertrofia del clítoris, y unas suprarrenales hiperplásicas de aspecto cerebroide. Las anomalías asociadas fueron desembocadura vaginal de la uretra en 2 pacientes, restos mullerianos con ausencia de útero en una (6,7).

El tratamiento de estos pacientes consistió en clitoridectomía en las niñas. Además, con el fin de prevenir la virilización progresiva y asegurar un crecimiento y desarrollo esquelético adecuado, se suministraron glucocorticoides y por tiempo indefinido, o hidrocortisona o prednisona por vía oral. Estos objetivos se lograron total o parcialmente; dos niñas que llegaron a la edad puberal tuvieron menstruaciones normales (8).

La hiperplasia suprarrenal congénita se presenta con tendencia familiar, y generalmente existe el antecedente de uno o varios hermanos muertos súbitamente en la lactancia (casos 2, 4, 5 y 7); puede haber un antecedente de macrogenitosomía con adultos varones afectados de enanismo, o problemas similares dos generaciones atrás. La incidencia familiar es alta (9, 10, 11). Los pacientes 4 y 5 de este informe tenían

DATOS DEMOGRAFICOS			MUESTRAS BASALES			POST-SUPRESION		
PAC.	EDAD	SEXO	17-CS	17-OHCS	PREGNA-NETRIOL	17-CS	17-OHCS	
1	3 1/2	F	14.3	0	5.1	3.1	0	
2	7 1/2	F	10.0	1.3	12.3	1.3	0.7	
3	8	F	11.5	23.2 (10 A)	-	0.4	3.1	2.5
4	9	M	35.0	1.6	-	4.0	0	
5	8	M	10.0	-	-	-	-	
6	4 1/2	F	5.7	-	-	2.4	0.9	
C.N.	Pre-puberal	-	<2.5 mg.	<2 mg.	<2 mg.	>50%	>50%	

Tabla 1. Pruebas endocrinas en orina de 24 horas.

PACIENTE	EDAD CRONOLOGICA (A)	EDAD OSEA (A)
1	3 1/2	8
2	7 1/2	11
3	8	12
4	9	12
5	8	13
6	4 1/2	-

Tabla 2. Aumento en la maduración esquelética por carpograma

PACIENTE	SEXO	ANORMALIDAD GENITAL			CROMA-TINA SEXUAL	CARIOTIPO	AUTOPSIA
		Hipertr. Clit.	vello pub.	otras			
1	F	SI	SI	-	Pos.	-	-
2	F	SI	SI	SI*	Pos.	-	-
3	F	SI	SI	NO	-	46xx/45x0	-
6	F	SI	NO	SI**	-	46xx	-
7	F	SI	NO	SI***	-	-	GEN. INT. EXT. FEM.

* Esbozo de introito vaginal, dentro desemboca uretra. Restos mullerianos en vez de útero.
 ** Uretra desemboca en vagina. Genitografía mostró vagina, cavidad uterina, trompa izquierda, posible ovario. Pliegues labio-escrotales.
 *** Pliegues labio-escrotales pigmentados.

Tabla 3. Alteraciones genitales y estudios genéticos en las 5 niñas.

como antecedente la consanguinidad entre sus padres; la madre de la paciente 1 era añosa. Recientemente se ha presentado el caso de una paciente con hiperplasia suprarrenal congénita, afecta de hipotiroidismo, rara asociación por cuanto se sabe que la hiperplasia suprarrenal no se asocia con otras endocrinopatías. (12). Se sabe que su transmisión genética se hace con carácter mendeliano autosómico recesivo (13); afecta por igual los dos sexos, y dentro de una misma familia aparece constantemente la misma variedad del síndrome (1).

El efecto de la deficiencia enzimática es una reducción en los niveles de cortisol plasmático, lo cual libera a la hipófisis de un mecanismo negativo de retroalimentación; esto produce un aumento en la secreción de ACTH, lo que lleva a una sobreestimulación de la corteza suprarrenal causando excesiva producción de andrógenos, con la virilización consecuente en la mujer o aparición de precocidad isosexual en el varón (14).

La excreción urinaria de metabolitos de cortisol es baja; los niveles de ACTH, aumentan entre 2 y 5 veces, y no hay correlación entre este aumento y el grado de virilización; los ritmos circadianos de ACTH y cortisol se observan como sujetos normales (15). La consecuencia de la sobreproducción de andrógenos, será diferenciación incompleta de los genitales externos femeninos, y luego del nacimiento virilización progresiva en ambos sexos, con rápido crecimiento y avance en el cierre de las epífisis, con posterior detención del crecimiento (14, 15).

En el caso de que los defectos bioquímicos ocurran al principio de la esteroidogénesis (defectos enzimáticos proximales), virtualmente no se producirán sustancias activas, incluyendo los esteroides fetales requeridos para el normal desarrollo masculino del tracto genital inferior. En las formas más comunes con excesiva producción de andrógenos, ocurrirá la virilización, usualmente aparente al nacimiento en la mujer, que en el varón se manifestará a los 2 o 3 años. Desde que comienza la actividad adrenocortical en el feto previa al desarrollo completo de los

genitales externos, la mujer afectada se expone al exceso de andrógenos y sus genitales externos se masculinizarán en grado variable. Decourt, Jayle y Baulieu (15), han descrito mujeres mayores con virilización tardía y hallazgos bioquímicos típicos de hiperplasia suprarrenal congénita. La mujer no tratada crece rápidamente durante los primeros años, cediendo paso a la virilización progresiva y maduración ósea acelerada.

En las tratadas, la pubertad se desarrolló normalmente y puede aparecer menstruación. Muchos de los signos de virilización son difícilmente irreversibles.

En ausencia de pérdida salina, la entidad puede no reconocerse tempranamente en el hombre, ya que no hay trastornos en su embriogénesis. En el primer año de vida aparecerá crecimiento rápido de su pene, acné, voz gruesa, erecciones frecuentes y desarrollo muscular excesivo (macrogenitosomía precoz). Los testículos permanecen infantiles a pesar del desarrollo rápido y este hallazgo excluye la precocidad sexual constitucional.

Generalmente las gonadas se frustran en su desarrollo, de tal modo que el individuo será infértil sin tratamiento; durante el tratamiento, no se ha demostrado alteración de la espermatogénesis (14, 15). Una desventaja adicional en la mujer, reside en la ausencia de desarrollo femenino normal, que parece ser debido a la carencia de hormonas ováricas; se piensa que los productos intermedios suprimen la secreción de gonadotropina. Raras variedades de la enfermedad, debidas a defectos enzimáticos, se manifiestan con hipospadias o fallas en el desarrollo genital masculino; en este caso lo que ocurre es un defecto enzimático en las glándulas adrenales y gonadas. Se han encontrado niveles elevados de testosterona (caso 6) que descienden luego del tratamiento. Migeon y Gardner estudiaron los estrógenos urinarios en la entidad, encontrándolos elevados, estrógenos que parecen ser de origen adrenal, ya que disminuyen con el tratamiento.

En la mayoría de los pacientes ocurre defecto parcial (70% de los casos) (5) por carencia

de la 21-hidroxilasa, responsable de la virilización simple; si el defecto es total ocurrirá grave pérdida salina. La 21-hidroxilasa es necesario para la hidroxilación de la 17-hidroxiprogesterona; su carencia bloqueará la síntesis esteroidea normal hacia la formación de cortisol, por lo que se aumentará la excreción de los 17-cetosteroides y pregnanetriol; el defecto total impedirá la formación de 11-deoxicorticosterona (11-DOCA) y de aldosterona, dos mineralocorticoides que controlan la reabsorción de sodio; se producirá entonces un síndrome Addisoniano. Si el defecto enzimático es a nivel de la 11-hidroxilasa, enzima más periférica en la vía de síntesis del cortisol que la 21-hidroxilasa, motivará una mayor formación de precursores de mineralocorticoides más fuertes, como la 11-desoxicorticosterona a partir de la delta-5-pregnenolona; este exceso de mineralocorticoides "fuertes", resultan responsables de la hipertensión. Esto fue demostrado por Eberlein y Bongiovanni (15) en pacientes virilizados con

hipertensión. Existen otros defectos enzimáticos más raros que también producen hiperplasia suprarrenal congénita; ellos son los de deficiencia de la 17-hidroxilasa y de la 13-beta-hidroxidehidrogenasa. No es del caso discutir las características de estos síndromes en el presente trabajo (16, 17, 18).

En nuestros pacientes no se determinaron los niveles de 17-hidroxiprogesterona plasmática por radioinmunoanálisis; estos niveles se encuentran elevados ya que el bloqueo de la esteroidogénesis por el defecto enzimático es posterior a la síntesis de este compuesto (19).

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Felipe Arboleda del Departamento de Patología, Universidad Javeriana, por los estudios de autopsia. Al Dr. Francisco García Conti, con quien vimos dos de los casos en compañía.

SUMMARY

Congenital adrenal hyperplasia, hormonal and morphologic evaluation of seven cases

Seven children with congenital adrenal hyperplasia were studied over a period of 10 years, 5 were females and 2 males; the two boys were brothers. One of the girls died in the neonatal period and autopsy showed hyperplastic adrenal glands of cerebroid aspect. All patients had deficiency of 21-hydroxylase. Diagnosis was made on the basis of virilization with pubic hair and clitoris hypertrophy in girls, macrogenitosomía praecox in boys, increased height, excessive bone maturation, increase in urinary 17-KS, good suppression of them with oral administration of betamethasone, low urinary values of 17-OHCS, increased excretion of urinary pregnanetriol in 2 patients, increased plasma testosterone in one, to whom these tests were performed. Sex chromatin and karyotype were in agreement with assigned sex. Associated anomalies were müllerian rests with uterus absence in one, urethra ending in vagina in two.

Treatment was clitoridectomy and permanent suppression with glucocorticoids; control of the disease was attained in all, two girls that reached pubertal age had normal menses. Congenital adrenal hyperplasia due to deficiency of 21-hydroxylase is a recessive autosomic disease, observed in groups of brothers and in identical twins, being the gene responsible for enzymatic deficiency closely linked to HLA. This deficiency produces decrease in cortisol synthesis, increase in ACTH production, hyperplasia and increase in adrenal androgens, causing these changes the observed signs of virilization.

BIBLIOGRAFIA

- 1) GARDNER LL.: *Endocrine and genetics diseases of childhood*, WB Saunders, Philadelphia 1969 p. 407
- 2) VILLES D. B., CRIGLER, J. F.: *Síndrome suprarrenal congénita*. *Clínicas de Perinatología*, Marzo 1976 p. 211
- 3) OSSA GOMEZ L. J.: *Hiperplasia suprarrenal congénita*. *Tribuna Méd.* 57: 41-44, Abril 1978.
- 4) REYES — LEAL B.: *Bloqueo completo de la 11-beta-hidroxilasa. Presentación de un caso*, *Rev Soc Col Endocrinol* 4: 327-332, 1967.
- 5) GARCIA F., JACOME A.: *Deficiencia congénita virilizante de la 21-hidroxilasa. Estudio de tres casos y discusión de los síndromes adrenogenitales*. *Vniv. Med.* 12: 1-10, 1970.
- 6) KIKLAN R. T., KIRKLAN J. L., LIBRIK L., CLAYTON G. W.: *The incidence of associated anomalies in 105 patients with congenital adrenal hyperplasia*. *Pediatrics* 49: 608-610, april 1972.
- 7) ROSEMBERG, B., HENDREN W. H., GRAWFORD. J. D.: *Posterior urethrovaginal communication in apparent males, with congenital adrenocortical hyperplasia*. *N. Eng J Med* 280: 131, 1969.
- 8) HUSEMAN A. C., VARMA M.: *Treatment of congenital virilizing adrenal hyperplasia patients with single and multiple daily doses of prednisone*. *J Pediat* 90: 538, April 1977.
- 9) ROBINSON G. C., MILLER J. R., Mc INTOSCH H. W.: *Ocurrence of congenital adrenal hyperplasia in half sisters*, *Pediatrics* 28: 946-949, 1961.
- 10) UTTLEY W. S.: *Familial congenital adrenal hypoplasia*. *Arch Dis Childhood* 43: 724-730, 1968.
- 11) BIRKE G., DICZFALUZY E., PLANTIN L. O., ROBBE H., WESTMAN A.: *Familial congenital hyperplasia of adrenal cortex*. *Acta Endocrinol* 29: 55-69, 1958.
- 12) CAHEN L., FERMAGLICH D.: *Congenital hypothyroidism and congenital adrenocortical hyperplasia in an infant: diagnostic and metabolic implications*. *J Pediat* 90: 77, January 1977.
- 13) DUPONT, B., SMITHWICK E. M., OBERFIELD S. E. LEE T. D., *Close genetic linkage between HLA and congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency)*. *Lancet* 2: 1309-1312 Dec. 24, 1977.
- 14) NEWNS HG: *Congenital adrenal Hyperplasia*. *Arch Dis Childhood* 49: 1, January 1974.
- 15) BONGIOVANNI, A. M.: *Disorders of adrenocortical biogenesis, (The adrenogenital syndrome associated with congenital adrenocortical hyperplasia)*, In Stanbury, J. B. Wyngaarden J. B. Fredrickson, D. S., (Eds): *The metabolic basis of inherited disease*. New York, Mc Graw Hill Book Co. 1972 p. 857.
- 16) HAMILTON W, BRUSCH, M. G.: *Four clinical variants of congenital adrenal hyperplasia*. *Arch Dis Childhood* 39: 66-72, 1964.
- 17) GOLDSMITH O., SALOMOM D. H., HORTON R.: *Hypogonadism and mineralocorticoid excess: the 17-hydroxylase deficiency syndrome*. *N Eng J Med* 277: 673-677, 1967.
- 18) NEW M. I., PETERSON R. E.: *New form of congenital adrenal hyperplasia*. *J Clin Endocrinol* 27: 300-305, 1967.
- 19) ATHERDEN S., EDMUNDS A. T.: *Plasma 17-Hydroxiprogesterone in newborn infants with congenital adrenal hyperplasia and in infants with normal adrenal fuction*. *Arch Dis Child* hord, 49: 112, March 1974.