Hospital Luis Calvo Mackenna

Sección de Medicina
y Cátedra de Pediatría.
Prof. Aníbal Ariztia.

Sección de Cirugía
Infantil y Ortopedia.
Dr. Carlos Urrutia.

DESARROLLO SEXUAL PRECOZ

Por los Dres. ANTONIO MATTAR, OSCAR CORREA
y CARLOS URRUTIA.

Con el nombre de pubertad precoz se designa un cuadro clínico-patológico caracterizado por la aparición precoz de signos y síntomas de maduración genital y somática. Antes de plantear este diagnóstico, conviene tener presente el amplio margen de edad en que normalmente la pubertad se establece, lo cual parece depender de factores raciales y aun familiares. Así, resulta discutible, en muchos casos, hablar de pubertad precoz en paciente de 10 y 11 años, no así en los menores de 8, límite por debajo del cual hay acuerdo de la mayoría de los autores en considerar el desarrollo de los signos y síntomas propios de este estado como francamente patológico.

Etiopatogenia.

Alteraciones de numerosas glándulas de secreción interna pueden ser causa de desarrollo sexual precoz. Entre éstas se deben mencionar la pineal, las cápsulas suprarrenales, la hipófisis y los testículos y ovarios. Se describen también tipos no endocrinos de este cuadro, entre los cuales figuran el cerebral y el idiopático o constitucional.

Vamos a considerar, en primer lugar, la etiología pineal. Tanto el carácter de la lesión pineal como su mecanismo de acción es todavía, a pesar de extensas discusiones, materia de gran controversia. Una de las numerosas teorías, basada en estudios experimentales, supone como causa la ausencia de

función de la glándula. Según Marburg y Goldzieher, sostenedores de este punto de vista, la secreción de la pineal actuaría como antagonista fisiológico de las hormonas que producen la maduración. En oposición a esta hipótesis se halla la opinión de otros investigadores, quienes defienden como origen del cuadro una patogenia diametralmente opuesta, es decir, que él sería consecutivo a una hiperfunción pineal. Apoyan sus afirmaciones en estudios experimentales de Rowntree, autor que consiguió producir estados de pubertad precoz mediante la inyección de extractos de glándula pineal.

Se ha sostenido también que teratomas pineales sean la causa del síndrome. Estos tumores, que con cierta frecuencia se encuentran en este tipo de pacientes, producirían hormonas capaces de estimular el crecimiento. Existe, por último, otra teoría, defendida por Le Marquand y Russell, según la cual la hipófisis actuaría en forma directa en la producción del cuadro. Para estos autores, el mecanismo de acción sería el desarrollo de hiperpituitarismo, estado en relación con tumores de la pineal, los que conducirían a este resultado ya directamente, debido al aumento de la presión intracraneana o por estimulación del hipotálamo. Al igual que las anteriores, esta teoría tampoco está exenta de importantes críticas y, en efecto, deja sin respuesta numerosas preguntas. Entre éstas se incluye la extraordinaria rareza de desarrollo sexual precoz en caso de procesos de hidrocéfalo interno, sea cual fuere la etiología de éste, que no es infrecuente, así como el hecho de presentarse el cuadro casi exclusivamente en varones.

De los tumores pineales capaces de acompañarse de síntomas clínicos, los principales son los teratomas, siguen en orden de frecuencia los tumores pineales específicos, luego los sarcomas y, por último, los melanomas. Entre las neoformaciones específicas se distinguen varios tipos, según su constitución. Los pinealomas, por ejemplo, están formados por grandes células esféricas de núcleo vesicular, los pinealocitomas, por células más pequeñas y, en cuanto a la última variedad, llamados pineablastomas, se caracterizan por ser menos diferenciados que los anteriores, a la vez que presentar crecimiento maligno.

Otro origen probable del cuadro de desarrollo sexual precoz es el córticosuprarrenal. Si bien se puede presentar en ambos sexos, es más frecuente en la mujer. La sintomatología, aunque ajustada en líneas generales a ciertas características, varía con la naturaleza histológica de la lesión. Así,

mientras en casos de hiperplasia o adenoma de la corteza, los signos de maduración sexual presentan un lento desarrollo con constitución en la mayor parte de los casos de marcada obesidad, en pacientes con tumor maligno el cuadro clínico se establece en forma más o menos rápida, sin alcanzar a observarse, en muchos de ellos, grados acentuados de obesidad.

De las numerosas neoformaciones que pueden desarrollarse en la corteza suprarrenal, las de carácter nodular son las más frecuentes y corresponden, como sucede en la mayor parte de los casos, a adenomas verdaderos. Estos, a menudo bilaterales, varían en tamaño entre el de una arveja al de un huevo de gallina y su estructura es, por lo general, trabecular. En la corteza pueden también crecer tumores malignos, de observación más rara que los anteriores. Ellos se caracterizan por su rápida extensión y la precocidad con que dan lugar a metástasis y en la mayor parte de los casos se desarrollan a partir de tejido propio de la corteza y únicamente por excepción de tejido interrenal accesorio.

Debemos considerar, en seguida, entre las probables etiologías del cuadro en estudio, alteraciones de la hipófisis. Contrariamente a lo esperado, la participación que a esta glándula le cabe en tal sentido, es escasa y aun muchos niegan la existencia de cuadros de este origen. Fuera de algunos casos de macrogenitosomia y establecimiento precoz de la pubertad en relación con gigantismo, síndromes probados de pubertad precoz de etiología hipofisiaria son extraordinariamente raros.

En cuanto al carácter de las alteraciones hipofisiarias en casos de pubertad precoz, debidos a este origen, no existe aún, debido a la escasez de datos anatómopatológicos, un conocimiento claro. A este respecto, sólo es posible decir que si bien tanto en conexión con adenomas eosinófilos como basófilos se ha descrito la aparición de estados de pubertad precoz, la ausencia en otros casos de tales lesiones hacen difícil establecer la naturaleza exacta de los cambios glandulares que llevarían a la producción excesiva de hormonas gonadotrópicas.

Cuadros de desarrollo sexual precoz pueden, también, como ya se dijo, tener su origen en las gonadas, testículos u ovarios. Esta última posibilidad, con mucho la más frecuente, se debe, por lo general, al desarrollo de un tumor de células granulosas, cuya principal característica la constituye su propiedad de secretar estrógenos, cuyos efectos son, en las niñas, el desarrollo sexual precoz y, en la mujer adulta, la hiperplasia quística del endometrio. Si bien se trata, general-

mente, de un tumor benigno, en algunos casos, cuya frecuencia fluctúa de 10 a 30 por ciento, puede éste adquirir malignidad. Microscópicamente se caracteriza por estar constituido por células pequeñas, con escaso citoplasma, el que muestra escasa diferenciación. Las células aparecen a menudo agrupadas alrededor de finos lúmenes, aspecto que simula cavidades foliculares primitivas. Desde el punto de vista macroscópico, el tumor puede ser sólido o quístico y se particulariza por su facilidad a desarrollar necrosis. Si bien es frecuente que sea unilateral, puede también encontrarse en ambas glándulas.

Al lado del tumor de células granulosas pueden también los ovarios ser asiento de cambios que conducen al estado designado con el nombre de ovarios poliquísticos, igualmente de importancia en relación con el cuadro en estudio. A pesar de que es hallazgo normal encontrar en la autopsia pequeños quistes ováricos, la presencia de un número excesivo de ellos ha de considerarse patológica. La naturaleza de los quistes es variada y así, al lado de formaciones foliculares, se describen otras constituidas por células luteínicas y granulosas. Estas últimas, que como las anteriores, serían el resultado de una estimulación ovárica anormal, por un exceso de hormonas gonadotrópicas del lóbulo anterior de la hipófisis, tendrían la capacidad de producir estrógenos y en esta forma dar origen a estados de pubertad precoz (Goldzieher).

En cuanto al origen testicular del cuadro, debemos decir que es una posibilidad muy rara. La maduración y función prematura de los testículos, en la mayoría de los casos se presenta como el resultado de alteraciones de otras glándulas. La naturaleza exacta del mecanismo de acción en tales circunstancias sería, o una estimulación excesiva de los testículos que los lleva a un estado de función comparable al que se produce al establecerse fisiológicamente la pubertad o a un defecto de las glándulas alteradas para suministrar los factores de inhibición que normalmente retardan su maduración.

La naturaleza del tumor testicular capaz de desarrollar propiedades endocrinas es variada y, al efecto, se mencionan adenomas, carcinomas y teratomas. Los primeros son raros y pueden tener diferentes orígenes, células de Sertoli, residuos de las rédecillas y células intersticiales. De éstos, los más frecuentes parecen ser los derivados de las células intersticiales, que de preferencia aparecen en testículos ectópicos y que tal vez son los únicos cuyo rol endocrino no se discute, ya que el

significado, en igual sentido de los otros, es dudoso y, en efecto, existe más bien tendencia a considerarlos como simples anomalías del desarrollo. Si bien los tumores de células intersticiales son de naturaleza reconocidamente benigna, se describen casos, muy raros, en que han adquirido crecimiento invasor y dado, incluso, origen a metastasis. Respecto a los carcinomas, ellos derivan de los túbulos seminíferos y son conocidos de preferencia con el nombre de seminomas. Pueden ser sólidos o quísticos, el primer tipo, con mucho, el más frecuente, y se caracterizan por su sensibilidad a los rayos X. Los teratomas, como los tumores recién mencionados, pueden también ser sólidos o quísticos. Si bien estos últimos, que en ocasiones tienen elementos dermoides, son, por lo general, de carácter benigno, los primeros, así como los de estructura microquistica, frecuentemente se comportan como malignos. Entre los teratomas debe también ser incluido el corioepitelioma, tumor que se desarrolla de un teratoma benigno. Dicho tumor, como se sabe, es de gran malignidad y, al efecto, se caracteriza por su crecimiento rápido y la producción precoz de metástasis.

Por último, se debe, también considerar, como ya se dijo, al discutir las posibilidades etiológicas de un caso de desarrollo sexual precoz, su origen no endocrino, ya cerebral o constitucional. Lesiones cerebrales de diversos tipos, encefalitis, tumores (Ford y Guild, Eaves y Kroll, Schlessinger, etc.), procesos de hidrocefalo interno, malformaciones de la región hipotalámica, etc., pueden, en realidad, acompañarse, en ocasiones, de la aparición de precocidad sexual. Como claramente lo expone Seckel en una revisión reciente de la materia, todas las causas antes señaladas, al igual que lesiones de la pineal e hipófisis, sobre cuyo mecanismo de acción, como ya se dijo, hay gran controversia, llegarían a producir la sintomatología mencionada a través de una perturbación de las conexiones hipotalámicas-hipofisiarias.

En cuanto a los cuadros de pubertad precoz de origen idiopático o constitucional se les relaciona a factores genéticos, que son los que determinarían el tiempo de maduración sexual. Si bien sólo en algunos pacientes es posible establecer cierta relación familiar, se piensa que en dichos sujetos, por características especiales de su constitución, el o los centros del sexo, que se suponen situados en el hipotálamo, alcanzarían precozmente su completo desarrollo.

Sintomatología y diagnóstico.

Si bien la sintomatología del cuadro de pubertad precoz es, en líneas generales, parecida en todos los casos, sea cual fuese su etiología, se describen signos variables según ésta. En caso de origen córticosuprarrenal del síndrome, éste se caracteriza en los niños por aumento del panículo adiposo y masas musculares, esto último, en grado tal, que han conducido a algunos autores, en atención a la extraordinaria fuerza que demuestran tales niños, a designarlos con el nombre de "niños o lactantes Hércules". Hay, además, aumento del pene, en algunos niños, muy acentuado, no así de los testículos, los que sólo por excepción se presentan de mayor tamaño que el correspondiente a la edad, junto a lo cual se aprecia desarrollo piloso púbico y facial.

En cuanto a las niñas, en quienes, como antes se dijo, el cuadro alcanza una frecuencia más alta que en los niños, la obesidad es también manifiesta, no así el desarrollo de la musculatura y esqueleto, que sólo por excepción son considerables. Como en el niño y, tal vez, en mayor grado que en él, hay abundante desarrollo piloso, con aparición de éste en la región púbica, axilas y cara. El clítoris se presenta aumentado de tamaño, en ocasiones, como un pequeño pene. Es importante hacer presente que a diferencia de cuadros de desarrollo sexual precoz que reconocen otro origen, las niñas no presentan crecimiento anormal de las glándulas mamarias ni menstruación, lo que se explica, ya que el síndrome se debe a la producción excesiva de hormonas androgénicas. Por las razones antedichas, el cuadro se describe más acertadamente con el nombre de pseudo pubertad precoz o de precocidad sexual incompleta, términos muy justificados, ya que en los niños no existiría espermatogénesis ni en las niñas ovulación.

En casos de origen gonadal, la sintomatología es de tipo iso-sexual para ambos sexos, a saber, aparición de menstruación, desarrollo marcado de los senos y clítoris de tamaño normal en las niñas y pene grande y voz gruesa en los niños. En ambos tipos de pacientes hay, naturalmente, aparición de vello púbico y axilar, más marcado en los niños, en quienes se observa también en la cara. Como en los casos de etiología córticosuprarrenal, la precocidad genital es también incompleta.

Tanto en los cuadros de origen pineal como hipofisario y cerebral, la sintomatología es idéntica. Ella tiene las

FOTOGRAFIAS 1 y 2.--H. V. caso 1.

RAD. 1.

Nótese la marcada calcificación de los cartílagos costales (sólo observada normalmente en individuos de más de 60 años).

RAD. 2.

Silla turca normal, Marcado aumento de la neumatización. (Rad. 2b).

RAD. 3.

Avanzado estado de osificación del carpo (edad ósea de 17 años edad cronológica: 11 años 9 meses).

RAD. 4.

Pneumoroentgenograma perirenal. Obsérvese el gran aumento de tamaño de la cápsula suprarrenal izquierda (la inyección de aire a derecha se hizo 3 días después de este examen).

MICROFOTOGRAFIA 1.

Vista panorámica de la suprarenal en corte transversal.

MICROFOTOGRAFIA 2.

Corte de la cortical visto con aumento mayor. Nótese la disposición normal de las distintas capas, glomerular, fasciculada y reticular, cuyos elementos celulares, si bien sin alteraciones en su forma ni tamaño, se presentan aumentados numéricamente.

FOTOGRAFIA 3.—Cápsula suprarenal extirpada (peso 15 grs.).

Fig. 1

Fig. 2

Representación esquemática de los cuatro tiempos principales de la operación de Hertz (ver texto).

FIG. 4.

FIG. 3.

FOTOGRAFÍAS 4 y 5.—C. M., caso 2.

RAD. 5.

Neumatización y silla turca normales (la silla turca debería tener 1.2×0.625 , tiene 1.1×0.70).

RAD. 6.

Edad ósea de 15 años (edad cronológica de 10 años 9 meses).

características de una precocidad isosexual completa, es decir, iguales signos que los descritos para el tipo gonadal, a los que se agregaría espermatogénesis en los niños y ovulación en las niñas. Está de más hacer presente que en pacientes con pubertad precoz de origen constitucional o idiopático, la sintomatología es igual a la recién descrita.

Un punto sobre el cual conviene llamar la atención es la existencia en todos los casos de desarrollo sexual precoz, sea cual fuere su etiología, de un crecimiento longitudinal excesivo en las primeras etapas del cuadro, el cual posteriormente, debido a la soldadura precoz de las líneas epifisarias, cesa y da por resultado, cuando estos pacientes sobreviven, a una talla definitiva subnormal.

De la descripción sintomatológica que precede es evidente que el diagnóstico etiológico del cuadro de pubertad precoz no es fácil. En muchos casos éste sólo puede plantearse en el terreno de la probabilidad. Agotada la pista que en tal sentido proporciona la clínica, puede recurrirse a algunos exámenes complementarios, estudios radiográficos especiales (pneumoencefalograma, pneumoroentgenograma perirenal), determinación de hormonas, etc., que en muchos casos son de gran utilidad. Si bien la naturaleza delicada de algunos de estos exámenes restringen el estudio de este tipo de pacientes a servicios especializados, debemos decir que en muchos casos ellos son los únicos que permiten al clínico sentar con cierta seguridad el diagnóstico etiológico.

A continuación nos permitimos relatar dos casos de desarrollo sexual precoz que nos ha tocado en suerte atender últimamente en el Hospital Luis Calvo Mackenna.

CASO N° 1.

HUGO V. — Observación clínica: 45/2145. — Edad: 11 años 9 meses.

Enfermedad actual. — Es enviado (5-V-45) por el médico escolar (Dr. A. Aguilera), por presentar características morfológicas y funcionales especiales. Estas, que empezaron a hacerse manifestas a los 8 años, consisten en crecimiento acentuado del pene, gran desarrollo de la musculatura, vello púbico y axilar, voz de tonalidad de adulto y a menudo erecciones y masturbación.

Antecedentes familiares. — Padres de 46 años, aparentemente sanos, sin antecedentes luéticos, tuberculosos ni alcohólicos. El es de talla baja, bien proporcionado. Dos hijos, el otro una niña de 17 años, sana. No ha habido

abortos. No hay ni ha habido entre los miembros de la familia sujetos con alteraciones morfológicas, funcionales o psíquicas.

Antecedentes personales. — Nació de embarazo de término, en parto normal. Aunque no se pesó, se dice haber dado la impresión de ser un niño normal a este respecto. Fué alimentado al pecho materno exclusivo hasta los seis meses, edad desde la cual empezó a recibir sopas, purés y jugos de frutas. A partir de los 9 meses, maderas complementarias de leche de vaca, en cocimiento farináceo. A los 6 meses aparición de los incisivos centrales inferiores, con erupción posterior regular de los dientes restantes. Sostuvo la cabeza a los 3 meses, se sentó a los 6 y se mantuvo de pie y dió los primeros pasos a los 9 y 11 meses, respectivamente. Primeras palabras al año. Fuera de sarampión, hace 2 años, no ha presentado enfermedades dignas de mención.

Es un niño de carácter reposado, tranquilo. Tiene especial afición por los ejercicios de fuerza. Actualmente cursa quinto año de escuela primaria. Vive en una cité. Alimentación buena.

Examen objetivo.

Niño en posición activa, lúcido. Deambulación normal. Llama la atención el marcado desarrollo de las masas musculares, que le dan el aspecto de un pequeño Hércules. Esto es sobre todo evidente en las extremidades y torso, donde es posible observar claramente los relieves individuales de los músculos. Piel morena, sana. Panículo adiposo, escaso, regularmente distribuido. Desarrollo piloso púbico y axilar abundante, especialmente el primero. No hay hirsutismo. Se palpan pequeños ganglios submaxilares (fotografías 1 y 2).

Peso: 45.5 kgrs. Talla: 1.42 m. Desviación por ciento del peso del standard de peso para talla y edad: +27 %. Circunferencia del cráneo: 56 cms.; circunferencia del tórax: 76 cms.; circunferencia del abdomen: 70 cms.; segmento superior: 73 cms.; segmento inferior: 69 cms., y envergadura: 1.44 cms.

Pulso: 72; respiraciones: 14; temperatura: 36.5; presión sanguínea: 118/76.

Cabeza. Cráneo: dolicocefalo, simétrico; boca: dentadura completa, sana; ojos: reacciones a la luz y acomodación normales; visión: O. D. 5/7.50, O. I. 3/7.50; fondo de ojo y campos visuales: nada de especial; cuello: cartílago laríngeo prominente; tórax: ancho, de paredes firmes (rad. 1); marcada calcificación de los cartílagos costales, comparable sólo a la observada en individuos de 60 a 70 años; gran excursión respiratoria; pecho y abdomen: examen negativo; riñones: no se palpan; no hay puntos dolorosos renoureterales; genitales: pene de desarrollo de adulto, de 8.5 cms. de longitud por 3 cms. de diámetro; testículos de forma, tamaño y consistencia normales; epidídimo, cordones y próstata: nada de especial; uretra: sin secreción.

Con la sospecha, por el resultado del examen anterior y el fuerte desarrollo de la musculatura, de un hiperinterrenalismo, se solicitan en policlínica varios exámenes y luego el niño se hospitaliza, a fin de permitir su estudio completo. A continuación se indican los exámenes a que el niño fué sometido: Fíquet: +; radioscopia de tórax: normal; Kahn-Kline y orina: negativos; coleterolemia: 1 gr. por mil; glicemia: 1.05 gr. por mil; hemograma: glóbulos rojos: 4.660.000; glóbulos blancos: 10.900; hemoglobina: 16.2; basófilos: 0; eosinófilos: 1; mielocitos: 0; juveniles: 1; baciliformes: 18; segmentados: 55; linfocitos: 16, y monocitos: 9; prueba de tolerancia a la glucosa: 1.11, 2.10, 1.66, 1.14 y 1 gr. por mil; creatinina y creatina en orina de 24 horas: 1.190 y 10 mg., respectivamente (coeficientes de 27.8 y 0.2 mg./kg.); metabolismo basal: -6.5 %; acción dinámica específica de las proteínas: +24 %; capacidad vital: +30 % (3.480 cc., 2.66 cc. por m.2); radiografía de cráneo (rad. 2): silla turca de forma y tamaño normal, aumento de la neumatización; radiografía de carpo (rad. 3): edad ósea de 17 años y 17-ketosteroides urinarios: 18.4 mg. de androsterona en 24 horas.

El estudio del paciente se completó con examen neurológico, que resultó negativo, y exámenes psicológicos y psiquiátricos. Respecto a estos últimos, debemos decir, en obsequio a la brevedad, que el primero reveló una edad mental de 13 años 6 meses (C. I.: 112), según el test de Porteus y de 11 años (C. I.: 90), según el de Binet y, en cuanto al segundo, que demostró la existencia de inteligencia y reacciones psíquicas normales, sin apreciarse desviaciones del instinto sexual.

Ante el resultado de los exámenes anteriores, sobre todo la relativamente alta cifra de eliminación de 17-ketosteroides y negatividad, si pudiera decirse, de los exámenes dirigidos a investigar otras etiologías, nos afirmamos en la hipótesis diagnóstica de ingreso de hallarnos en presencia de un cuadro de desarrollo sexual precoz, de origen córticosuprarenal. Con el fin de confirmar esta sospecha, se practicó, por la ayuda que en algunos casos proporciona, pielograma intravenoso, examen que el especialista interpretó como negativo.

Ante tal situación, se estableció contacto con el Servicio de Urología del Prof. I. Díaz Muñoz, del Hospital del Salvador, en el cual el Dr. Luis Donoso tiene dilatada experiencia en el método de inyección de aire perirenal. Debido, sin embargo, a oposición de la familia, no fué posible trasladarlo en esa oportunidad al establecimiento antes mencionado y debimos darlo de alta después de completar 8 días de estada en nuestro hospital (18-VIII a 26-VIII-45). Fué sólo a comienzos del año en curso, en que el niño pudo ser hospitalizado en el Servicio de Urología del Salvador, donde permaneció del 10-I al 5-II (Ficha Nº 46/442). El exa-

men antes aludido permitió comprobar un aumento apreciable de la cápsula suprarrenal izquierda (rad. 4), no así de la derecha, la cual, si bien la inyección de aire a este lado no fué muy satisfactoria, parecía estar de tamaño normal.

Dado el resultado del último examen, se decidió la intervención operatoria, conducta que se adoptó en atención a que desconocíamos la naturaleza de la tumoración. Si bien la evolución de cuatro años del cuadro hacia poco probable la existencia de una neoplasia maligna, la posibilidad de que llegara a tratarse de un adenoma, exigía la operación. Goldziher, tal vez la mayor autoridad en clínica de cápsula suprarrenal, expresa que tumores de esta glándula deben extirparse quirúrgicamente, tan pronto se diagnostican, debido a su probable malignidad, y que aun tumores benignos presentan esta indicación con carácter de absoluto, por su inherente potencialidad a la degeneración maligna.

El niño fué operado el 19 de abril en el Servicio de Cirugía del Hospital Luis Calvo Mackenna, por los Dres. Carlos Urrutia, Helmut Jaeger y Sebastián Narváez. Tal como indicaba el pneumocentgenograma perirenal, se encontró la cápsula suprarrenal izquierda muy aumentada de tamaño, de 4 a 5 veces sus dimensiones normales para la edad del paciente, la que se extrajo. El postoperatorio transcurrió sin alternativas dignas de mención y el niño se dió de alta en buenas condiciones, a los 12 días, con la indicación de seguir control periódico en policlínica. El examen histopatológico de la pieza operatoria reveló la existencia de una gran hiperplasia de la sustancia cortical de la suprarrenal. Informe: "Se examina una cápsula suprarrenal extirpada quirúrgicamente. Pesa exactamente 15 grs.; mide 7 cms. de longitud por 27 mms. de ancho y 18 mms. de grosor. En general, conserva la forma de la suprarrenal normal, siendo más alargada; la superficie presenta surcos que semejan la superficie cerebral. El examen histológico muestra exclusivamente tejido suprarrenal, notándose una marcada hiperplasia de la sustancia cortical. La sustancia medular conserva sus caracteres normales y hace contraste con la cortical, porque no participa del fenómeno hiperplásico. Las diferentes capas celulares muestran sus elementos en forma, tamaño y disposición absolutamente normal. En la cortical se encuentra una que otra pequeña zona hemorrágica. Conclusión: hiperplasia de la cápsula suprarrenal a expensas de la sustancia cortical. Dr. A. Vargas". (Fotografía 3 y microfotografías 1 y 2).

Por estimarlo de interés, dada la poca frecuencia con que se interviene en cápsula suprarrenal, damos a continuación un resumen de técnicas de esta operación.

Las vías de abordaje de las cápsulas suprarrenales son tres: 1. Vía anterior o transperitoneal. 2. Vía anterior paraperitoneal de Bazy, y 3. Vía posterior o lumbar de Hertz. La primera, que ha sido la más usada en otros tiempos, tiene muchas variaciones, según se deje el colon por fuera, o, lo que es mejor, si se hace el despegamiento parietal y se desplaza hacia la línea media. Sus inconvenientes principales derivan del shock operatorio, profundidad en que se actúa y gran vascularización de la zona, por encontrarse en ella la cola del páncreas. La vía paraperitoneal, difundida por Bazy, se sigue mediante una incisión transversal, con el enfermo en decúbito dorsal y cojín en la región lumbar, en forma semejante a la operación de vesícula. Se secciona transversalmente la extremidad de la 11ª costilla. Tiene como peligros o inconvenientes la lesión de la musculatura por la amplitud de la incisión y la vecindad de la pleura. La vía posterior o lumbar, que fué la que se eligió en este paciente, corresponde a la técnica de Hertz, cuyos cuatro tiempos principales van demostrados en los gráficos.

Fig. 1: Posición del enfermo e incisión a lo largo de la 12ª costilla.

Fig. 2: Se va en busca de la costilla, que se desperiostiza y reseca; inmediatamente por debajo de la costilla resecada se incinde la aponeurosis del transversos, evitando abrir la pleura y el peritoneo. En la región posterior es donde hay mayores garantías de evitar estos órganos.

Fig. 3: Queda, así, el peritoneo visible y diferenciable hacia adelante y, en la parte posterior, la celda renal. Se llega, entonces, al polo superior del riñón, sobre el cual y, un poco hacia la línea media, está la cápsula.

Fig. 4: Disección de la cápsula: extracción o disección del tumor. Es de hacer notar que para extraer las cápsulas suprarrenales, se hace necesario ligar varios pedículos, especialmente en la parte inferior y posterior, como se ve en los esquemas de esta figura.

CASO Nº 2.

Cecilia M. — Observación clínica: 45/2841. — Edad: 10 años 9 meses.

Enfermedad actual. — Es traída a consulta (19-V-45) por su madre, por presentar, desde hace años, ciertas anomalías físicas y funcionales. Según declaración de ésta, la niña menstruó por primera vez a los cinco años, edad

desde la cual sus periodos se han sucedido con relativa regularidad, cada 28 a 30 días. Ellos se caracterizan por ser abundantes, de 8 a 10 días de duración, y acompañarse de escasas molestias generales. A partir de la fecha de instalación de la menstruación, se empezaron a notar en la niña algunos cambios, entre ellos, marcado crecimiento longitudinal, aparición de vello púbico y axilar y moderado desarrollo de los senos.

Antecedentes familiares. — Padre de 30 años, madre de 27, aparentemente sanos. En ambos, la reacción de Kahn, hecha recientemente, ha sido negativa. Hasta hace un año convivió con ellos un adulto con tuberculosis pulmonar, que falleció. Padre, bebedor ocasional. Seis hijos, 2 fallecidos de bronconeumonía en la primera infancia; restantes vivos, aparentemente sanos. No ha habido abortos. La investigación sobre desarrollo sexual precoz u otras anomalías físicas o funciones en miembros de la familia, es negativa.

Antecedentes personales. — Nació de embarazo de término, en parto eutócico, atendido en el Hospital San Borja. Pesó 3,500 grs. Fue alimentada al pecho materno exclusivo hasta los 7 meses, edad a la cual se agregaron sopas, purés y jugos de frutas, para seguir posteriormente con huevo e hígado. A partir del año, alimentación completa. Se dice haber tenido buen desarrollo ponderoestatural durante la primera infancia. A los 3 meses, aparición de los incisivos centrales inferiores; erupción regular de los siguientes. Sostuvo la cabeza a los 3 meses, se sentó a los 6 y anduvo al año. Primeras palabras a los 10 meses. A los 4 años coqueluche y bronconeumonía.

Examen objetivo.

Posición activa. Deambulación normal. Psíquis lúcido. Piel morena, sana. Se palpan numerosos ganglios submaxilares del tamaño de un poroto. Buen estado nutritivo. Panículo adiposo, en regular cantidad, localizado de preferencia en la pared abdominal, cintura pelviana y mitad superior de los muslos y brazos. Senos prominentes. Areola intensamente pigmentada, con pezones bien desarrollados. A nivel de los genitales externos y región pubiana se aprecia moderado desarrollo de vello, de distribución femenina; también, si bien escaso, en las axilas. Discreto bozo (fotografías 4 y 5).

Peso: 39.5 kgrs.; talla: 140.5 cms.; desviación por ciento del peso del standard de peso para talla y edad: +12.8 %; circunferencia del cráneo: 55 cms.; circunferencia del tórax: 72 cms.; circunferencia del abdomen: 70 cms.; segmento superior: 74.5 cms.; segmento inferior: 66 cms., y envergadura: 1.40 cm.

Pulso: 80; respiraciones: 19; temperatura: 36.8°; presión sanguínea: 114/66.

Cabeza. Cráneo: nada de especial; boca: mucosas húmedas, sanas, dentadura completa, bien implantada, con caries avanzadas de molares; faringe: ligeramente enrojecida; tonsilas: de tamaño normal; ojos: reacciones a la luz y

acomodación normales; visión: O. D. 5/10, O. I. 5/5 parcial; fondos: papila rosada, plana, de bordes nítidos; vasos: de buen aspecto: cruces arteriovenosas: negativos; mácula: sana; cuello y tórax: nada de especial; abdomen: ligeramente prominente, de paredes firmes, indoloro; hígado: se palpa su límite inferior en el reborde costal; bazo: se percute de tamaño normal; no se palpan masas; genitales: desarrollo de tipo adulto de los labios mayores y menores; clitoris: de tamaño normal; extremidades: nada de especial.

Ante las características del cuadro clínico y su evolución, se plantean como los diagnósticos etiológicos de mayor probabilidad, los de desarrollo sexual precoz de origen idiopático u ovárico, en este último caso, tumor de células granulosas, y a fin de hacer posible la realización de los exámenes tendientes a avanzar en este estudio, la niña se hospitaliza. Durante la permanencia de ésta en el hospital (23 a 29-VIII-45), se practicaron los exámenes que a continuación se detallan: Pirquet: +; radioscopia de tórax normal; Kahn-Kline y orina: negativos; colesteroemia: 1.1 gr. por mil; hemograma: glóbulos rojos: 4,020,000; glóbulos blancos: 9,900; hemoglobina: 13.5; basófilos: 0; eosinófilos: 2; mielocitos: 0; juveniles: 0; baciliformes: 2; segmentados: 52; linfocitos: 40, y monocitos: 6; prueba de tolerancia a la glucosa: 1.14, 1.53, 1.28, 1.08 y 0.66 gr. por mil; capacidad vital: —9 % (2,260 c.c., 1.81 c.c. x m.2); creatinina y creatina en orina de 24 horas: 624 y 76 mgrs., respectivamente (coeficientes de 15.7 y 1.8 mg./kg.); metabolismo basal: +6.2 %; acción dinámica específica de las proteínas: +5.9 %; campos visuales: normales; radiografía de cráneo (rad. 4); neumatización y silla turca normal (silla turca: debería tener 1.2 y 0.62 cms.; tiene 1.1 x 0.70); radiografía de codo (rad. 5); edad ósea de 15 años; 17-ketosteroides urinarios: 6.7 mg. de androsterona en 24 horas y estrógenos urinarios: 32 unidades rata de estrona en 24 horas.

Posteriormente se practicó exploración de los genitales por tacto rectal, previo lavado intestinal, la cual, según los especialistas que examinaron, Dres. H. Jirón y R. Brañes, no reveló, fuera de discreta desviación del útero hacia la derecha, nada de especial. Dado que el resultado de este examen en forma alguna podía considerarse argumento suficiente para excluir la existencia de un tumor de células granulosas, los que, en ocasiones, como Hoffman lo hace presente, son tan pequeños, que aun con los genitales ante la vista pueden pasar desapercibidos, se propuso a la familia, sin que ésta lo aceptara, la hospitalización de nuevo de la niña, con el objeto de practicar otros exámenes. Ya que por dificultades técnicas no habría sido posible conseguir, a la fecha, entre nosotros, determinaciones de pregnanediol, pensamos que futuros vaginales repetidos y la biopsia endometrial podrían habernos dado luz en la dilucidación etiológica de este caso.

Como antes se dijo, niñas con precocidad de origen idiopático, presentan ovulación, lo que no ocurre en aquéllas en que el cuadro es consecutivo a causa ovárica.

Comentario.

Los casos antes descritos dan pie para consideraciones de importancia. En ambos es de resaltar, especialmente en el primero, la valiosa ayuda que exámenes auxiliares proporcionaron en el estudio de los pacientes. Ya anteriormente hicimos presente las dificultades que a menudo comporta el diagnóstico exacto en este tipo de enfermos, y el cual, en no raras ocasiones, sólo puede asegurarse en la intervención o examen histopatológico.

En la primera observación, la del niño, por ejemplo, la clínica, si bien nos proporcionó una orientación útil, no pudo llevarnos a la precisión diagnóstica. Al pasar revista a las posibilidades que debimos considerar, al tratar del probable origen del cuadro, en este caso, debemos decir que desde un comienzo eliminamos los testículos. Tanto el examen físico, que comprobó glándulas descendidas, de tamaño, forma y consistencia normal, como la evolución de cuatro años del síndrome, nos inclinaron en tal sentido. Cuando él reconoce como etiología tumores testiculares, éstos, como antes se dijo, se desarrollan en la mayor parte de los casos en testículos ectópicos, sin contar que, debido al alto porcentaje en que tienen carácter maligno, su crecimiento es rápido y la producción de metástasis precoz.

Pasamos, en seguida, a analizar el origen pineal, hipofisiario y cerebral. Estimamos del caso colocar aquí juntas estas tres etiologías, en atención al gran parecido de las características físicas que en ellas reviste el cuadro de desarrollo sexual precoz, así como a la semejanza de algunos de los signos y síntomas que delatan dicho compromiso. La investigación en este sentido dió, en nuestro paciente, resultados negativos. En efecto, ni la radiografía de cráneo reveló datos de importancia ni tampoco los exámenes clínicos, neurológico, de fondo de ojo y campos visuales. Esto merece ser destacado, ya que ante la evolución de 4 años del cuadro, tendía a hacer altamente improbable las etiologías antes mencionadas como causa del síndrome. En cuanto a la hiperneumatización del cráneo y al aumento de la acción dinámica específica de las proteínas, en ausencia de alteraciones de la silla turca u otros signos de compromiso hipofisiario, deci-

dimos sólo anotarlas, en especial después de la declaración de Le Marquand y otros, de que es dudoso de que la hipótesis funcione normalmente en pacientes con cuadros de precocidad sexual de origen córticosuprarenal.

Sólo restaban, entonces, como posibilidades finales, los orígenes córticosuprarenal e idiopático o constitucional, a pesar, este último, de la falta de antecedentes familiares. Debemos declarar, como ya lo hicimos presente, que desde un comienzo, impresionados por el fuerte desarrollo muscular del paciente, sospechamos la etiología córticosuprarenal, no obstante no existir obesidad ni hirsutismo. Era tan manifiesta, en realidad, dicha característica, que al término del primer examen, dimos los pasos necesarios para precisar el estado y función de las suprarrenales. Se practicó, así, la determinación de los 17-ketosteroides, hormona, como se sabe, de propiedades androgénicas y de la cual se conocen las fracciones alfa y beta. Es producida tanto por los testículos como corteza suprarrenal y en forma tal que mientras los ketosteroides alfa se generan en ambos sitios, si bien principalmente en los primeros, los beta son un producto exclusivo de las suprarrenales. Es así posible, entonces, a partir de la determinación de esta sustancia en la orina, conocer, en comparación con las cantidades normales de excreción de ellas, el estado funcional de las glándulas mencionadas. En nuestro caso, si bien por dificultades técnicas, no fué posible realizar el análisis separado de las dos fracciones de ketosteroides, la comprobación de una cifra elevada, 18.4 mgrs. en 24 horas (normal en este caso de 4 a 6 mgrs.), indicaba, ante la ausencia de lesión testicular, la existencia de un compromiso de la corteza suprarrenal.

Ante el resultado del examen anterior, sólo restaba, de ser posible, precisar objetivamente la lesión. A este efecto se practicó pielograma intravenoso, el cual, si bien casi siempre sólo en casos de tumores extensos ofrece información, hay observaciones de simples hiperplasias, confirmadas a la operación, en que ha sido útil. En nuestro caso, el radiólogo informó no apreciar anormalidades en la forma, tamaño ni posición de los riñones. En vista de este resultado se hizo pneumoroentgenograma perirenal, el cual confirmó, al revelar un aumento apreciable de la cápsula suprarrenal izquierda, el diagnóstico de probabilidad —alteración córticosuprarrenal— sentado en un comienzo.

Un punto que merece explicación es el relativo al peso del paciente. Podría, quizás, decirse, desde que el niño pre-

sentaba una desviación porcentual del peso de +27 %, según el standard nacional de peso para talla y edad, que él era obeso, afirmación que tanto la clínica como el coeficiente de creatinina (27.8 mgrs./kgr.), demuestran que no es exacta. En efecto, no basta, como se sabe, que un sujeto tenga un peso que excede los límites superiores del margen normal de desviación del peso que le corresponde de acuerdo con su talla y edad, para formular tal diagnóstico, sino que dicho sobrepeso debe estar constituido, como por definición se comprende, por tejido adiposo. En este caso, la simple observación indicaba que el excesivo desarrollo muscular tenía que responder del hecho antes anetado, deducción que confirmó el coeficiente de creatinina. Este mismo significado se ha de conceder igualmente, lo que consta en trabajos de diferentes autores, a la comprobación de un alto valor de capacidad vital.

En cuanto al segundo caso, debíamos sentar también un diagnóstico etiológico. Las posibilidades aquí se reducían, ya que la etiología suprarrenal podía excluirse. En el cuadro, debido a compromiso córticosuprarrenal, no existe, en efecto, menstruación ni tampoco desarrollo de las glándulas mamarias y, además, tiene en él la característica de una manifestación sobresaliente la presencia de hirsutismo. Otra razón que igualmente dejaba fuera de consideración la etiología suprarrenal en esta niña era la ausencia de crecimiento anormal del clitoris que en tal caso siempre se halla. En apoyo de todo lo anterior, podíamos, finalmente, citar la determinación de los 17-ketosteroides, que reveló cantidades de eliminación normales de esta hormona.

Las etiologías pineal, hipofisiaria y cerebral tampoco tenían, en nuestra opinión, posibilidades. Sin contar que, según muchos autores, la primera de éstas sólo ha sido relatada hasta ahora en varones, la evolución de casi 6 años del cuadro, en ausencia de signos y síntomas de lesión intracraneana y exámenes de fondo de ojo, campos visuales y radiográfico negativos, hacían difícilmente sostenible cualesquiera de dichas etiologías.

No quedaban, entonces, sino dos probables orígenes del cuadro en este caso, el idiópático o constitucional y el ovárico. Dado que de tratarse la primera etiología, que según Seckel alcanza una frecuencia más alta que todas las restantes juntas, no sería dable encontrar, fuera de la sintomatología propia del cuadro, otros datos positivos, dirigimos nuestra investigación en el sentido de la segunda posibilidad. Fue

así cómo se practicó tacto rectal, para exploración de los ovarios, y determinación de estrógenos urinarios. El resultado negativo del primer examen, en ningún caso excluye, como ya se dijo, la existencia de un tumor de células granulosas, las dimensiones del cual son, a veces, tan pequeñas, que resultan difícilmente distinguibles a simple vista. Igual significado se ha de conceder a la excreción urinaria de estrógenos, cuya cifra —correspondiente a la de mujer adulta normal—, si bien es baja en relación a la encontrada en la mayoría de los casos de tumor de células granulosas, es posible también hallarla en ellos.

Ante la situación de duda diagnóstica recién señalada, estimamos que significaría una ayuda considerable la realización de exámenes tendiente a determinar si existe o no ovulación en esta niña, sabido que en pacientes con tumor del tipo del antes mencionado, los períodos menstruales no son ovulatorios. Dado que desgraciadamente, como ya se dijo, esto no fué factible, el diagnóstico etiológico en este caso, en la imposibilidad de excluir totalmente el origen ovárico, queda, en consecuencia, indeterminado.

En los dos casos antes descritos, existe, como se vió, una avanzada edad ósea, sobre la cual no nos vamos a extender, ya que es un signo que se presenta en cualquier paciente de este tipo, sea cual fuere su etiología, como reflejo del efecto de las hormonas sexuales sobre el esqueleto. Igual explicación tienen —acción de las hormonas antes mencionadas— las cifras de eliminación de creatina observada en ambos casos (0.2 mgr./kgr. en el niño y 1.8 en la niña). Por último, las medidas antropométricas, que revelan una manifiesta desproporción entre los segmentos superior e inferior, en desmedro de este último, nuevamente son consecuencia de la intervención de las hormonas sexuales que después de producir una aceleración del crecimiento, conducen a una detención de éste, con los resultados antes mencionados, debido a soldadura precoz de las líneas epifisiarias de crecimiento.

Resumen.

Se relatan dos casos de desarrollo sexual precoz, atendidos últimamente en el Hospital Luis Calvo Mackenna. Uno de ellos, un niño de 12 años, presentaba el cuadro desde los 8, y el otro, una niña de 11, desde los 5. En el primero, el síndrome se caracterizaba por pene grande, existencia de vello púbico y axilar, marcado desarrollo muscular y voz

gruesa, y en el segundo, por menstruación, desarrollo de los senos y vello púbico y axilar. En ambos existía un estado avanzado de osificación del esqueleto, con casi soldadura, en el niño, de las líneas epifisiarias de crecimiento.

En el primer caso, el estudio de los signos y síntomas del paciente, unido al resultado de algunos exámenes especiales, entre ellos, determinación de 17-ketosteroides y pneumoentgenograma perirenal, permitieron sentar el diagnóstico etiológico de hiperinterrenalismo, el que se confirmó en la operación (gran hiperplasia cortical de la cápsula suprarrenal izquierda). En cuanto a la niña, en atención a que no ha sido posible realizar los exámenes tendientes a determinar si existe o no ovulación, el diagnóstico causal no es seguro y oscila, en opinión de los autores, entre los orígenes idiopático y ovárico (tumor de células granulosas).

Se revisa la etiopatogenia y diagnóstico diferencial de los estados de desarrollo sexual precoz.

Summary.

Two cases of precocious sexual development recently seen at the Luis Calvo Mackenna Children's Hospital are reported. In one of them, a boy of 12 years of age, the clinical picture had appeared at the age of 8, and in the other one, a girl aged 11 years, when she was 5 years old. In the first patient the syndrome was characterized by enlargement of the penis, growth of pubic and axillary hair, marked muscular development and deep voice and in the second one by menstruation, enlargement of the breasts and growth of pubic and axillary hair. In both children there was an acceleration of their bone development, with almost closure, in the boy, of the epiphyseal lines.

In the boy an analysis of his signs and symptoms coupled with the results of several diagnostic aids, particularly assay of 17-ketosteroids and perirenal insufflation, permitted to establish the etiological diagnosis of hyperinterrenalism, which was confirmed at operation (marked cortical hyperplasia of the left adrenal gland). As regards the girl, due to the fact that methods to ascertain whether there is or not ovulation have not thus far been employed, the final diagnosis is not yet settled and it probably remains, according to the author's view, between the idiopathic and ovarian (granulosa cell tumor) origins.

The etiopathogenesis and differential diagnosis of this syndrome are reviewed.

Deseamos expresar nuestros agradecimientos a los Drs. Luis Donoso y Arturo Yáñez, por su cooperación en la realización de algunos exámenes.

Bibliografía.

- BRONSTEIN, I. — Hypergenitalism. *J. Pediat.* 14: 203-212, febrero de 1939.
- BRONSTEIN, I.; LUHAN, J. y MAVRELIS, W. — Sexual precocity associated with hyperplastic abnormality of tuber cinereum. *Am. J. Dis. Child.* 64: 211-220, agosto de 1942.
- BRUCH, H. — Obesity in relation to puberty. *J. Pediat.* 19: 365-375, septiembre de 1941.
- CORREA, O. — El standard de creatinina en la predicción del metabolismo basal. *Rev. Ch. de Pediat.* 15: 360-371, mayo de 1944.
- FARBER, J.; GUSTINA, F. y POSTOLOFF, A. — Cushing's syndrome in children. *Am. J. Dis. Child.* 65: 593-603, abril de 1943.
- FRANK, R. — Sex-endocrine factors in blood and urine in health and disease. *J. A. M. A.* 104: 1991-1993, 1º de junio de 1935.
- FRASER, I. — Precocious puberty in boy of one year. *Brit. J. Surg.* 27: 521-526, enero de 1940.
- GOLDZIEHER, M. — The endocrine glands. New York, Appleton-Century, 1939.
- HOFFMAN, J. — Female endocrinology including sections on the male. Philadelphia, Saunders, 1944.
- ILLANES, O. y CORREA, O. — Estudios de capacidad vital en escolares normales. *Rev. Ch. de Pediat.* 15: 815-829, octubre de 1944.
- KARNAKY, K. — Premature sexual precocity in a young girl. *J. Clin. Endocrinology*, 5: 184-188, abril de 1945.
- NATHANSON, I. y AUB, J. — Excretion of sex hormone in abnormalities of puberty. *J. Clin. Endocrinology*, 3: 321-330, junio de 1943.
- CLEA, R. — Hipotiroidismo e hiperovarioismo. *Arch. Hosp. Roberto del Río*, 10: 186-193, diciembre de 1941.
- RASCOVSKY, A.; SALZMAN, J.; GAGLIARDI, J. y TALLAFERRO, S. — Estudio comparativo de los elementos de maduración que acompañan a un cuadro de macrogenitosomía precoz y a uno de enanismo con hipogenitalismo. *Arch. Argent. de Pediat.* 15: 243-252, marzo de 1941.
- ROWNTREE, L.; CLARK, J.; STEINBERG, A. y HANSON, A. — Biologic effects of pineal extract (Hanson). *J. A. M. A.* 106: 370-373, 1º de febrero de 1936.
- SECKEL, H. — Precocious sexual development in children. *Medical Clinics of North America*. Philadelphia, Saunders, 1946.

- SCHACHTER, M. — La macrogenitosomia precoz (o pubertad precoz) de origen cerebral (Formas "diencefálicas" o "hipotalámicas"). *Rev. Clín. Españ.* 7: 324-328, 15 de diciembre de 1942.
- SHORR, E. — Endocrine problems in adolescence. *J. Pediat.* 19: 327-346, setiembre de 1941.
- STERNBERG, W. y JOSEPH, V. — Osteodystrophia fibrosa combined with precocious puberty and exoftalmic goiter. *Am. J. Dis. Child.* 63: 748-783, abril de 1942.
- TALBOT, N. y BROUGHTON, F. — The measurement of obesity by creatinine coefficient. *Am. J. Dis. Child.* 55: 42-50, enero de 1938.
- TALBOT, N.; BUTLER, A. y MACLACHLAN, E. — Alpha and beta neutral ketosteroids (androgens). *New England J. of Medicine.* 223: 369-373, setiembre de 1943.
- THELANDER, H. y CHOLFFIN, M. — Neonatal cortical insufficiency (Addison's disease) associated with adrenogenital syndrome. *J. Pediat.* 18: 779-792, junio de 1941.
- VIAMONTE, L. — Macrogenitosomia precoz con oligofrenia. *Bol. Soc. Cubana de Pediat.* 12: 181-202, mayo de 1940.
- WEINBERGER, L. y GRANT, F. — Precocious puberty and tumors of hypothalamus. *Arch. Int. Med.* 67: 762-792, abril de 1941.
- WERNER, A. — Endocrinology. Clinical application and treatment. Philadelphia, Lea ad Febiger, 1942.
- WILKINS, L.; FLEISHMANN, W. y HOWARD, J. — Macrogenitosomia praecox associated with hyperplasia of androgenic tissue of adrenal and death from cortico-adrenal insufficiency. *Endocrinology.* 26: 385-395, marzo de 1940.
- WINTERSTEINER, O. — The adrenogenital syndrome. *Glandular Physiology and Therapy.* Chicago, American Medical Association, 1942.
- ZONDEK, H. — Diseases of the endocrine glands. Baltimore, William Wood and Co., 1926.