

Hiperplasia suprarrenal congénita: diagnóstico y tratamiento en 20 casos

(Congenital adrenal hyperplasia. Diagnosis and treatment of 20 cases)

Irma Rocío Cardosa Martens,* Norberto Sotelo Cruz**

RESUMEN

Objetivo. Conocer la frecuencia de niños con hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) en el hospital e identificar las manifestaciones clínicas a su ingreso.

Material y métodos. Se buscaron los expedientes clínicos de niños con diagnóstico de HSC, en los pasados 20 años. Se registró y se obtuvo información de los niños, su diagnóstico de ingreso, manifestaciones clínicas, los estudios de laboratorio y gabinete, el tratamiento y evolución.

Resultados. Entre 100,433 egresos, hubo 20 casos confirmados, con una incidencia de 1.9 casos por 10,000; la razón hombres/mujeres fue 1:1/2, y cuatro casos con sexo indeterminado. Sólo en tres se sospechó la enfermedad al ingresar. Las manifestaciones fueron, por su frecuencia: hiporexia, vómito, deshidratación, alteraciones en genitales externos, hiporreactividad, crisis convulsivas, diarrea, desnutrición, signos de choque. Los hallazgos de laboratorio hiponatremia, hiperkalemia. El tratamiento fue con hidrocortisona y fluorhidrocortisona; a tres se les hizo cirugía correctiva. El seguimiento fue hecho a 14, cinco continuaron en la consulta ambulatoria, seis abandonaron el control: cuatro pasaron a otra institución y cinco fallecieron.

Conclusiones. Pocas veces es considerado como diagnóstico al ingresar el niño, a pesar de las manifestaciones clínicas: desequilibrio hidroelectrolítico precedido por diarrea y tener genitales ambiguos.

Palabras clave: Hiperplasia suprarrenal, genitales ambiguos, desequilibrio hidroelectrolítico.

SUMMARY

Objective. To know the incidence of congenital adrenal hyperplasia (CAH) identifying the clinical features in the diagnosis.

Material and methods. Twenty clinical records of patients with diagnoses of CAH attended during the last 20 years in the Infant Hospital of the Sonora Mexico, were review. Clinical findings found at admission and clinical and laboratory features during treatment were obtained.

Results. In 100,433 patients attended in the hospital in 20 years the incidence rate of CAH was 1.9/10,000 patients; the ratio male/female it was 1.1/2. Sex was indeterminate in four patients and only in 3 patients the CAH was suspect. The clinical findings were: anorexia, dehydration, genitalia ambiguous, hyporeactivity, convulsions, diarrhea, malnutrition and hypovolemic shock. The laboratory test showed hyponatremia and hyperpotassemia. The treatment was done by hydrocortisone and fluorhydrocortisone; 3 patients received surgical corrective treatment. The following of patients were at the outpatients clinic was done in 14 of them, only five patients are still following. Six were lost, four are now attended in another hospitals and five died by adrenal crises, infections, intravascular coagulation and dehydration.

Conclusions. The diagnosis of CAH is done in few cases at admission in spit of the clinical features and the ambiguous genitalia in this children.

Key words: Congenital adrenal hyperplasia, dehydration, diarrhea, ambiguous genitalia.

* Residente del tercer año de Pediatría Médica.

** Jefe del Servicio de Medicina Interna.

La hipertrofia suprarrenal congénita (HSC) forma parte de un grupo de padecimientos hereditarios relacionados con la esteroidogénesis adrenal que se transmite con carácter autosómico recesivo, se trata de un defecto enzimático en el que intervienen cinco enzimas que actúan sobre el colesterol y determinan la síntesis de glucocorticoides y mineralocorticoides. El problema principal radica en la disminución de la biosíntesis del cortisol, lo que condiciona aumento relativo de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) encargada de estimular la síntesis de esteroides. Esta circunstancia favorece el aumento en la producción de esteroides en las áreas localizadas antes del bloqueo vascular, con el consecuente exceso de hormonas y metabolitos en sitios próximos al bloqueo.^{1,2}

Se sabe que en cerca del 95% de los casos la deficiencia enzimática se debe a la 21 hidroxilasa (21OH); esta enzima hidroliza la progesterona y la 17 hidroxiprogesterona (17-OHP) para formar 11 desoxicorticoesteroides que son indispensables para la síntesis de aldosterona y cortisol. La enfermedad se caracteriza por deficiencia de cortisol, acompañada o no de falla en la producción de aldosterona y un exceso de andrógenos adrenales.¹⁻⁴

La HSC suele catalogarse en una forma clásica o una más grave: como perdedora de sal o no perdedora de sal (virilizante); los hallazgos clínicos pueden reflejar el grado de deficiencia de aldosterona. Así, la apariencia extrema del área genital, donde se hace aparente la ambigüedad de los genitales y el pseudohermafroditismo femenino, tiene relación con el aumento de los andrógenos secundarios al bloqueo de la enzima 21OH.¹

A este respecto, hay una serie de complicaciones que se hacen aparentes en el periodo del recién nacido, como: hipoglucemia, pérdida salina y desequilibrio hidroelectrolítico; en etapas posteriores de la vida se hace ya aparente en estos niños la talla baja, la virilización, la pubertad precoz. El tratamiento se hace con cortisol.

Existen otras variedades clínicas, una de ellas por deficiencia de 11 β -hidroxilasa, la cual se encuentra en el 2 y 5% de los casos de HSC; el defecto enzimático conduce a virilización del feto femenino *in utero* y no da lugar a cambios en el género masculino; los efectos de la acumulación de deoxicorticoesterona son del tipo mineral-corticoide: el enfermo retiene sal y agua, suprime la renina y aldosterona, y en etapas posteriores causa hipertensión arterial. Responden al mismo tratamiento que los pacientes por deficiencia de 21OH: se administra cortisol.

Hay también casos con deficiencia: la 17^a-hidroxilasa, relacionada con supresión de aldosterona y falta de diferenciación sexual masculina; puede manifestarse como pseudohermafroditismo y en la mujer hay ausencia de caracteres sexuales secundarios a amenorrea primaria. Esta deficiencia se trata con dexameta-

sona y esteroides sexuales; también hay casos por déficit de 3 β -hidroxiesteroide deshidrogeno (3 β -HSD) que condiciona la HSC al bloquearse el paso de pregnenolona a progesterona, de 17-hidroxipregnenolona a 17-hidroprogesterona y de dehidroepiandrosteronasa a androstenediona, lo que impide la síntesis de cortisol, aldosterona y testosterona; en la forma clásica se presentan pérdida de sal y genitales ambiguos en los neonatos masculinos; el déficit total de esta enzima es incompatible con la vida.

Otras deficiencias enzimáticas son: la deficiencia de corticosterona metiloxidasa (CMO) que afecta la síntesis de mineralocorticoides, particularmente aldosterona; los niños presentan pérdida de sal, concentraciones altas de corticosterona y bajas en 18-OH corticosterona y aldosterona. El tratamiento es con fluorhidrocortisona. Por otra parte, cabe mencionar la hiperplasia lipóidea, que es la forma más severa de HSC; en ella los enfermos no sintetizan ninguna hormona esteroidea; clínicamente se manifiesta por pérdida de sal severa y frecuentemente fatal; los pacientes requieren todas las hormonas deficitarias.¹⁻⁶

Esta larga introducción a la HSC es pertinente, debido a las diferentes deficiencias enzimáticas que dan origen a la HSC y comparten aspectos clínicos a veces difíciles de reconocer.

MATERIAL Y MÉTODOS

En veinte años (1986-2006) se hizo el diagnóstico de HSC en 20 pacientes. Se revisaron sus expedientes clínicos y se obtuvo la siguiente información: edad, sexo, lugar de origen, condición nutricia, manifestaciones clínicas, características de sus genitales externos, resultados de los exámenes de laboratorio, tratamiento instituido y evolución clínica registrada. Para resumir la información se usaron medidas de frecuencia relativa y de tendencia central.

RESULTADOS

Los 20 pacientes con HSC hallados entre 100,433 egresos del hospital permiten estimar una incidencia de HSC (1.99/10,000) egresos (Cuadro 1). A su admisión siete pacientes fueron registrados como de sexo femenino y 9 como de sexo masculino; en cuatro su sexo se registró como indeterminado. La edad a su ingreso varió en 12 casos entre 1 día a 28 días; en seis su edad al ingreso estaba entre 30 días y cuatro meses, y en dos pacientes su edad era de cinco meses y dos años. En cuanto a su procedencia, 13 eran de la ciudad de Hermosillo y siete de otros lugares del estado de Sonora.

Cuadro 1. Género y su relación con alteraciones genitales y cariotipo en los pacientes con hiperplasia suprarrenal.

Género	Casos (n)	Alteraciones genitales externas	Estudio genético
Masculino (9)	7	Genitales normales	Sin cariotipo
	1	Genitales ambiguos	Cariotipo femenino
	1	Criptorquidia	Sin cariotipo
Femenino (7)	2	Genitales normales	Sin cariotipo
	3	Genitales ambiguos	Cariotipo femenino
	2	Hipertrofia clítoris	1 Cariotipo femenino
Indeterminado (4)	4		1 Sin cariotipo
		Genitales ambiguos	3 Cariotipo femenino 1 Sin cariotipo masculino

Cuadro 2. Tiempo de evolución y diagnósticos hechos en 20 niños con hiperplasia suprarrenal.

Variable	Casos	Proporción
Tiempo de evolución		
Menos de 1 semana	12	0.60
Más de 1 semana	8	0.40
Diagnóstico de ingreso		
Choque séptico y neumonía	1	0.05
Deshidratación severa	1	0.05
Gastroenteritis	6	0.30
Alteración en genitales externos	11*	0.55
Crisis convulsivas	2	0.10
Probable suboclusión intestinal	2	0.10

*En 3 se sospechó HSC

Diagnóstico. En once, a su ingreso, se hacía referencia a que tenían una alteración de sus genitales externos; de éstos, en tres se sospechó que tuviesen HSC. En siete el diagnóstico a su ingreso fue de gastroenteritis y deshidratación (*Cuadro 1*). El tiempo de evolución de su padecimiento, según señalaron sus padres, fue menor de una semana en más de la mitad de los casos (*Cuadro 2*). Los signos y síntomas que predominaron en ellos fueron: hiporexia, vómito, deshidratación, alteración en genitales externos, diarrea y signos de choque (*Cuadro 3*).

Estudios de laboratorio. En cuatro pacientes había datos compatibles con anemia moderada. Los datos más consistentes en todos ellos era hiponatremia; en 14 el sodio era < 130 meq/L y de éstos, doce requirieron dar suplemento de sodio en la fórmula; la hiperkalemia (potasio > 5 meq/L) se observó en 15 casos; en cinco se registró hipoglucemia (< 60 mg/dL) y nueve tuvieron acidosis metabólica; en cuatro no se registró.

De las pruebas especiales para diagnóstico de HSC, en 10 se solicitó la concentración de cortisol sérico y en cuatro de éstos fueron normales; en uno con cortisol urinario normal (10 – 100 µg/dL), de estos cuatro, tres tu-

Cuadro 3. Manifestaciones clínicas al ingreso en 20 pacientes con hiperplasia suprarrenal.

Variable	Casos	Proporción
Vómito	12	0.60
Hiporexia	13	0.65
Deshidratación	12	0.60
Leve	6	0.30
Moderada	6	0.30
Irritabilidad	10	0.50
Crisis convulsivas	8	0.40
Diarrea	6	0.30
Desnutrición	6	0.30
I grado	2	0.10
II grado	4	0.20
Signos de choque	5	0.25
Alteraciones en genitales	11	0.55
Ambiguos	8	0.40
Criptorquidia	1	0.05
Hipertrofia de clítoris	2	0.10

vieron concentraciones altas y uno tuvo una cifra normal. En ocho pacientes se hizo la determinación de la 17 – hidroxiprogesterona: en cuatro fue normal (0.1 – 6.6 mg/mL) y en los otros cuatro estuvo arriba de lo normal. A 15 se les determinaron los 17 cetoesteroides urinarios y en siete tuvieron valores superiores al normal (> 2 mg/24) y en ocho los valores estuvieron bajos. Cuatro pacientes tuvieron la progesterona con valores altos y a cuatro se les midió la testosterona: en dos fue normal, uno registró un valor elevado y en el otro estuvo bajo.

Once pacientes fueron valorados por el servicio de genética y de éstos a nueve se les hizo cariotipo: ocho se identificaron como femeninos y uno como masculino.

Estudios de gabinete. A ocho pacientes se les hicieron estudios de ultrasonido: renal y suprarrenal, en seis con resultados normales; en uno se observó una imagen compatible con una tumoración suprarrenal. El ultrasonido del área pélvica se hizo en nueve; los hallazgos fue-

ron: uno con ausencia de ovario izquierdo y pielocaliectasia: una con útero y uno con un solo ovario y dos con útero y vagina; en otro no se observaron ovarios: uno con ausencia de útero y ausencia de testículos; sólo en dos se hizo tomografía computarizada de las suprarrenales: uno mostró tumoración suprarrenal con calcificación, la otra se reportó normal.

Tratamiento. Cinco fueron tratados con hidrocortisona, dos con fluorhidrocortisona y uno con prednisona; seis recibieron hidrocortisona más fluorhidrocortisona, tres con hidrocortisona y deoxicortisona (DOCA) y uno con fluorhidrocortisona y prednisona; dos no recibieron tratamiento.

Cuatro pacientes fueron tratados por cirugía: a una se hizo plastia de labios menores, citoscopia y vaginoscopia; a otra se hizo meatoplastia, a otra clitoroplastia y reconstrucción vaginal y a la última se le resecó una tumoración en la suprarrenal derecha: que fue reportado por patología con cambios con predominios del tejido lipideo.

Seguimiento de los casos. La evolución de todos los casos se ha hecho en la consulta ambulatoria en 14 pacientes, uno no asistió a control y cinco fallecieron: un paciente de 47 días falleció por choque séptico y neumonía, uno de dos años de edad por deshidratación y desequilibrio hidroelectrolítico, uno de 35 días falleció por: gastroenteritis, choque séptico y coagulación intravascular diseminada; uno de 6 meses falleció por deshidratación severa y bronconeumonía; un paciente de 33 días de edad falleció por enterocolitis, cistitis y falla renal a éste se le hizo autopsia reportando pseudohermafroditismo, enterocolitis necrosante, necrosis tubular y edema cerebral. Actualmente seis de los pacientes han abandonado el control que se hace en la consulta externa: después de 2 a 4 años de seguimiento. Cuatro pasaron a ser controlados en el Instituto Mexicano del Seguro Social y cinco continúan en la consulta ambulatoria del hospital.

DISCUSIÓN

La HSC es un padecimiento en el que, a un lado de las diferentes deficiencias enzimáticas que le dan origen, y las complejas manifestaciones clínicas con las que se presenta, es poco frecuente y con cierta frecuencia su diagnóstico se hace tardíamente. En algunos países la incidencia anual es de 1 caso por cada 15,000 niños recién nacidos y en México sólo hay información de registros hospitalarios, como el reportado por Corral y Vidal:⁷ quienes reportan una incidencia de un caso por cada 1,367 recién nacidos vivos. En este estudio se encontró 1.99 por cada 10,000 egresos.^{1,2,7-12}

La mayoría de los casos se diagnosticaron durante la etapa de recién nacidos o antes de que los niños tuviesen tres meses de edad. Por la carencia de medios para definir la deficiencia enzimática relacionada con la HSC, citaremos los aspectos más relevantes de HSC debido a deficiencia de 21 hidroxilasa, por ser la más frecuente. En esta entidad congénita existe una deficiencia del citocromo P450c21: como consecuencia de alteraciones en el gen que codifica para esta enzima denominado CYP21. El defecto se ubica en el brazo corto del cromosoma 6.P21.3 del complejo HLA. El daño génico radica en las mutaciones transferidas al gen CYP21 (PYP21 A2) por el pseudogen inactivo CYP21AIP (CYP21 A, CYP21P) con los directamente responsables de la deficiencia de 21OH, produciendo una reducida o nula actividad enzimática y la consecuente disminución de la concentración de cortisol y aldosterona: dando lugar a la forma clásica de la enfermedad perdedora de sal, que se presenta de manera más persistente en las deleciones del gen con alteraciones a nivel del intrón 2 o mutaciones R357W y Q319X.¹⁻⁴

En los pacientes con forma virilizante simple, las alteraciones más frecuentes resultan ser I173B y V282L, en cambio, en enfermos con forma no clásica, o de expresión tardía: observada en 30% de los casos, puede encontrarse la mutación homocigoto V282L; la diferencia entre las mutaciones suelen estar relacionadas con el tipo racial.^{1,2,13-15}

Como consecuencia de la elevada concentración de andrógenos los niños con HSC tienen al nacer genitales ambiguos o pseudohermafroditismo: generalmente tienen hipertrofia del clítoris, fusión de los labios mayores y seno urogenital, en tanto que útero y las trompas de Falopio son normales; en cambio, al nacer los varones no muestran signos que hagan sospechar la HSC: sólo tienen una discreta hiperpigmentación del escroto, con aumento del pene. Las manifestaciones clínicas que caracterizan esta enfermedad en los neonatos son: vómito, letargo, hiporexia, deshidratación, crisis convulsivas y choque hipovolémico con cambios en el patrón electrolítico (hiponatremia e hiperkalemia) y acidosis, las que se acompañan con una disminución en la concentración del cortisol, un deficiente desempeño del miocardio, pobre respuesta vascular a las catecolaminas, disminución de la filtración glomerular y aumento de secreción de hormona antidiurética. Todos estos hechos clínicos corresponden a la forma clásica de HSC y fueron los que se encontraron en 16 de los casos motivo de este reporte, incluyendo en ellos los cinco que fallecieron.

Es pertinente mencionar que en este estudio no es posible discriminar a los niños con HSC según la deficiencia enzimática implicada en su enfermedad, pues únicamente

en 10 de ellos fue posible hacer estudios bioquímicos y hormonales. Entre los niños en que fue posible medir la concentración de cortisol, cuatro tenían un cifra limítrofe o inferior a lo normal, pero con sintomatología compatible con HSC y en cuatro los resultados eran francamente compatibles con esta enfermedad, uno de ellos inicialmente registró cortisol elevado (posiblemente por error de laboratorio).

Es evidente que en el transcurso de los veinte años que comprende este estudio en la mayoría de los casos el diagnóstico se hizo en base a la clínica; de los tres niños fallecidos, dos mostraban los signos característicos de HSC y se les trató de acuerdo a este diagnóstico sin haberles hecho un estudio de cortisol, en uno de éstos el diagnóstico fue hecho mediante autopsia.

Parece oportuno señalar que el tratamiento de la HSC tiene como objetivo previo la hipersecreción de ACTH y reducción de la producción de andrógenos por la glándula suprarrenal; éste debe iniciarse antes de la quinta semana administrando hidrocortisona (10-15 mg/m²/SC/h hasta 100/mg/m²/SC) durante las crisis adrenales; en eventos quirúrgicos, ante infecciones o traumas, es preciso vigilar la eficacia del tratamiento midiendo la concentración de 17-OHP, que normalmente es de 100 – 1,000 mg/dL.

El uso de prednisona a 0.5 mg–10 mg diarios (en dos fracciones) y de dexametasona entre 0.25 mg–0.50 mg diarios, en dos dosis, tiene ciertas restricciones en los niños: por su efecto en crecimiento lineal que puede dar lugar a talla baja, aunque se usa por algunos.^{16,17} La fluoro-hidrocortisona suplementa la necesidad de hidrocortisona y permite mantener la acción de la renina al ajustar la dosis entre 0.1 mg a 0.2 mg. Por otro lado, se han propuesto esquemas de tratamiento novedosos: empleando dosis mínimas de hidrocortisona, fluorohidrocortisona, antagonistas de receptores androgénicos (flutamida) e inhibidores de aromatasas, para bloqueo de estrógenos (testolactona); además se ensaya el uso de inhibidores de corticotropina y el uso de adenovirus con genes que codifiquen la producción de 21OH para reactivar su reproducción en las suprarrenales; no menos interesante para otros investigadores es emplear, con el mismo fin, trasplantes de células madre y adrenales.¹⁷⁻¹⁹

Por otra parte, en todos los casos es deseable hacer en ellos un estudio genético: que permitirá sustentar el consejo pertinente. La corrección quirúrgica de las anomalías genitales está indicada en algunos casos y debe hacerse después de los 6 a 8 meses de edad: de preferencia en centros especializados en los que haya experiencia en cirugía laparoscópica. Finalmente, es conveniente hacer énfasis en que los pediatras están obligados a promover acciones para ampliar el tamiz metabólico,

esta medida podría, a su vez, beneficiar a un mayor número de niños, al hacer un diagnóstico precoz de esta enfermedad.^{1,4,18-20}

Referencias

1. Forest MG. Hiperfunción suprarrenal. En: Pombo M. (ed). *Tratado de endocrinología pediátrica*. 3a ed. Madrid: Mc Graw-Hill. Interamericana. 2002: 945-969.
2. Fardella BC. Hiperplasia suprarrenal congénita. *Rev Chil Pediatr* 2001; 72: 408-15.
3. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatrics Endocrinology Society and the European Society for Pediatric Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4048-93.
4. With PC, Speicer PW. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349: 766-8.
5. Schwitzebegg VM, Tyrrell JB, Fitzgerald P, Kaplan SL. Normal females infants born of mothers with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Fertil Steril* 1994; 62: 738-43.
6. Azziz R, Dewailly D, Owerbach D. Clinical review 56: Non-classic adrenal hyperplasia. Current concepts. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 810-5.
7. Corral CC, Vidal OM. Frecuencia de hiperplasia suprarrenal congénita y del estado de portador en el norte de Sinaloa. Estudio de casos y controles. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1994; 51: 572-8.
8. Rodríguez LG, Bautista RJ, Dorantes AL. Hiperplasia adrenal congénita secundaria a deficiencia de 21-hidroxilasa. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1990; 47: 562-5.
9. Rojas PG, Kably AA, Reyes CH, De la Rosa AE, Díaz AD. Hiperplasia suprarrenal congénita secundaria a deficiencia de 21-hidroxilasa. *An Med Asoc Med Hosp ABC* 1995; 40: 34-7.
10. Pesantes EL, López CC, Robles VC, Valencia SG, Millonte GG. Hiperplasia suprarrenal. Revisión de 10 años en el Instituto Nacional de Pediatría. *Acta Pediatr Mex* 2000; 21: 137-41.
11. Islas DL, Jiménez JJ, Verduzco GM. Pseudohermafroditismo femenino por hiperplasia suprarrenal congénita. Reporte de un caso. *Rev Mex Pediatr* 2005; 72: 74-7.
12. Martínez MMA, Hernández BJ, Ramírez RCA, Hurtado CL, Esparza LH. Hiperplasia suprarrenal congénita secundaria a deficiencia de 21-hidroxilasa. Reporte de un caso. *Bol Clin Hosp Infant Edo. Son* 2007; 24(1): 38-41.
13. Geller DH, Auchus RJ, Mendoca BB, Miller WL. The genetic and functional basis of isolated 17-20 Lyase deficiency. *Nat Genet* 1997; 17: 201-5.
14. Lin D, Black SM, Nagahama Y, Miller WL. Steroid 17 alpha hydroxylase and 17-20 Lyase human P450C17 without direct electron transfer. *J Biol Chem* 1998; 273: 3128-65.
15. Therrell BL, Berenbaum SA, Manter-Kapanke V. Results screening 1.9 million Texas newborn for 21-hydroxylase deficient congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics* 1998; 101: 583-90.
16. Khadiilkar VV, Khadelkar AV, Maskati GB. Impact of availability of oral hydrocortisone on growth of children with CAH. *Indian J Pediatr* 2005; 72: 310-13.
17. Merke RW, Cutler GB. New approaches to the treatment of congenital adrenal hyperplasia. *JAMA* 1997; 277: 1073-6.
18. Levine LS, Pang S. Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol* 1994; 7(3): 193-200.

19. Merke DP, Bomstein SR, Avila NA, Chrousos GP. NIH. Conference. Future directions in the study and management congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Ann Intern Med* 2002; 136: 320-4.
20. Miller WL. Genetic, diagnosis and management of 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 241-7.

Correspondencia:
Dr. Norberto Sotelo Cruz
Jefe de Medicina Interna
Hospital Infantil del Estado de Sonora
Reforma Núm. 355 Norte
Col. Ley 57, 83100,
Hermosillo, Sonora, México