

Sesión Anatomoclínica Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera"

DR. JORGE PIZA ESCALANTE *
DRA. MARÍA DEL CARMEN MOYA **
DR. GILBERT MADRIGAL CAMPOS ***

DR. MARIO SABORÍO RUIZ ****
DR. MICHEL PIERSON *****
DR. JAMES WENZL *****

1.—Resumen clínico

Producto masculino de primigesta de 28 años de edad, epiléptica, en tratamieto con Epamín y Fenobartibal desde la edad de 10 años. Sin antecedentes importantes. Sólo tuvo 2 consultas prenatales a los 7 meses, una de ellas por presentar amenaza de parto prematuro. Parto a las 36 semanas de gestación, en Maternidad Carit, el 22-9-77. Cesárea indicada por sufrimiento fetal con anestesia epidural. El niño pesó 2700 g., peso de la placenta 700 g. Apgar al minuto 9, a los 5 minutos 9; al examen inicial se observó genitales ambiguos por lo que a la mañana siguiente fue traslado a este Hospital.

Al examen físico de ingreso se encuentra: peso 2660 g., talla 51 cm., circunferencia cefálica 33.5 cm., torácica 32 cm., abdominal 28 cm., frecuencia cardíaca fue de 140/min., y la presión capilar de 80 mmHg, Temp. 35° C. Valoración por Usher y Dubowitz fueron compatibles con recién nacidos de pretérmino de 36 semanas de gesción.

Los datos positivos de su examen físico fueron hipotonía muscular, tremor espontáneo, separación de suturas craneales, edema obvio de manos y de extremidades inferiores; criptorquídea bilateral e hipospadias (Prader tipo IV).

En este momento se plantearon los siguientes problemas: 1° Recién nacido de pretérmino, adecuado para su edad gestacional. 2° Ambigüedad sexual. 3° Tremor. 4° Edema.

En las primeras 24 horas de hospitalización se agregó el problema de sangrado anormal, que se caracterizó por melena importante. Con pruebas de laboratorio se confirmó el diagnóstico de Enfermedad Hemorrágica del Recién nacido. Este problema se resolvió posteriormente a la administración de Vitamina K. El problema N° 3 (Tremor) se eliminó en base a calcemia, glicemia y líquido cefalorraquídeo normales y a que la sintomatología desapareció una vez que el niño pudo mantener temperatura normal. Siendo el problema de Ambigüedad Sexual el principal en este paciente se indicaron los exámenes necesarios para confirmar la sospecha diagnóstica de hiperplasia suprarrenal congénita.

-
- * Catedrático de Patología, Universidad de Costa Rica, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera".
 - ** Profesor de Pediatría, Universidad de Costa Rica, Servicio de Neonatología, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera".
 - *** Profesor de Pediatría, Universidad de Costa Rica, Servicio de Nefrología, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera".
 - **** Profesor de Genética, Universidad de Costa Rica, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera".
 - ***** Catedrático de Pediatría y Genética Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Nancy, Francia.
 - ***** Profesor y Jefe del Departamento de Nefrología Pediátrica, Children's Memorial Hospital, University of Oklahoma Health Science Center. U.S.A.

La presión capilar se mantuvo siempre entre 80-100 mmHg. Al 6º día de su ingreso, en base a que el niño inicia un cuadro caracterizado por aspectos séptico, diarrea, decaimiento, cianosis distal, hipotonía e ictericia leve y sin tener el resultado de los 17 cetosteroides se decidió iniciar tratamiento con hidrocortisona, 10 mg c/12 horas por vía oral. 24 horas después en base a los valores anormales de Sodio y Potasio se agrega al tratamiento Cloruro de Sodio, 1.6 g por día y DOCA 1 mg por día. (Ver gráfico 1). El día de la muerte se recibieron resultados de 17 cetosteroides, 0.88 mg/24 horas y 17 hidroxisteroides. 0.15 mg/24 horas, con volumen urinario de 65 ml. Un coprocultivo y un hemocultivo fueron negativos.

Su diuresis fue adecuada durante toda su hospitalización dentro de los límites normales. Tuvo valores bajos de Na y altos de K los dos días antes de su fallecimiento. (Ver gráfico 1).

Dos exámenes de orina los días previos a su muerte tuvieron densidad de 1.029 y 1.023, osmolalidad de 300 y 271 mOsm/l, albúmina abundante (no cuantificada); azúcar +++; pH 6.8, eritrocitos incontables; sodio 81 mEq/l y potasio 27 mEq/l.

El edema que se notó desde su ingreso, disminuyó en los primeros días de hospitalización. Posterior al inicio del tratamiento con corticoesteroides mostró un aumento significativo, convirtiéndose finalmente en anasarca. En base a esta evolución del paciente y a las determinaciones anormales de Urea

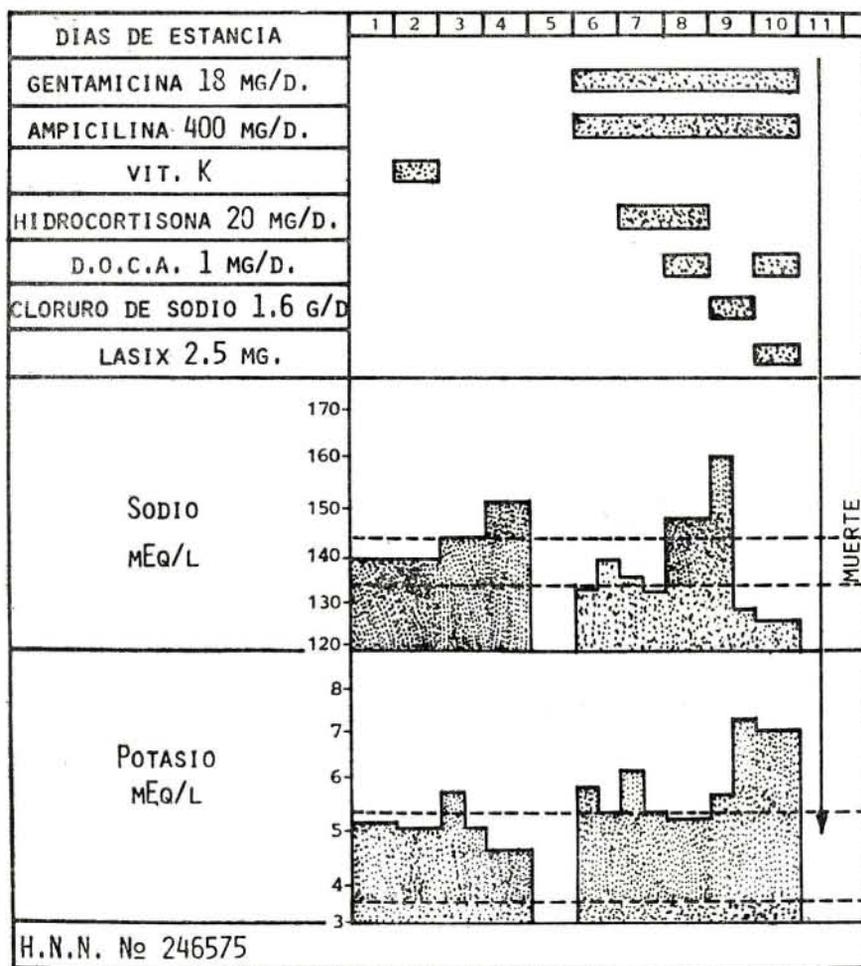


GRAFICO 1.—Evolución de las determinaciones de sodio y potasio, correlacionadas con el tratamiento recibido por el paciente. Las líneas de puntos corresponden al límite normal máximo y mínimo.

y Creatina, (82 mg % y 6 mg % respectivamente) un día antes de la muerte se cambió el diagnóstico a una insuficiencia renal aguda, se suspendió el tratamiento para la hiperplasia suprarrenal, se dejó líquidos restringidos y corrección de su acidosis; pocas horas después el niño presentó paro cardio-respiratorio del que no se recuperó. (Ver gráfico 1). Falleció a la edad de 11 días.

Tuvo proteinemia de 3.2 g % (normal 5.6 g%), con 2.1 g% de albúmina, 1.5 g% de globulinas y relación A/G de 1.9. Se hizo una radiografía de tórax y de abdomen normales, grupo sanguíneo B, Rh positivo y VDRL negativo.

Tratamiento recibido:

1) Vit K, 3 y 5 mg. I.V. 2) Gentamicina, 6 g. c/8 horas I.M. 3) Ampicilina, 100 mg. c/6 horas I.V. 4) Plasma fresco, 25 ml I.V. 5) Hidrocortisona, 10 mg. c/12 horas P.O. 6) DOCA, 1 mg. I.M. 7) ClNa, 1.6 g/día oral. 8) Lasix, 2.5 mg. I.V. 9) Soluciones endovenosas de suero glucosado al 10% y bicarbonato de sodio.

2.—Hallazgos de autopsia

Se trataba de un recién nacido, con genitales externos ambiguos: falo de 2.5 cm., orificio uretral en la base del mismo, repliegues laterales lisos (semejantes a labios mayores), con orificio de seno urogenital

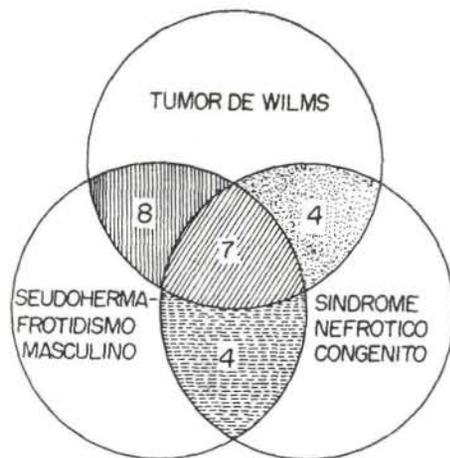


GRAFICO 2

Diagrama de Venn para ilustrar el tumor de Wilms, el pseudohermafroditismo masculino y el síndrome nefrótico congénito como un síndrome unificado, con manifestaciones variables (completas o incompletas). Modificado de Barakat y cols (9).

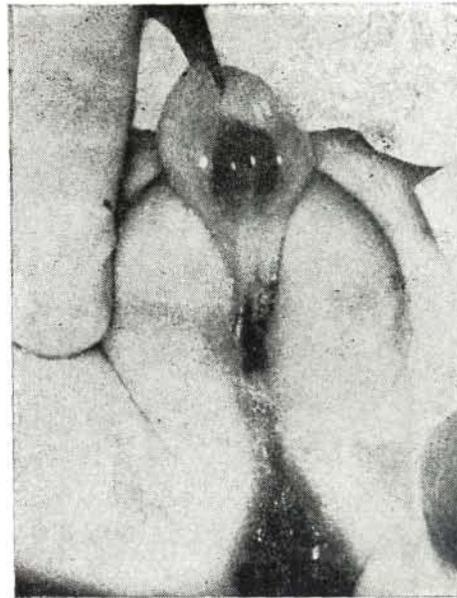


Fig. 1.—Fotografía de los genitales del paciente. Ver descripción en el texto.

entre ambos (tipo Prader IV). (fig 1). Los genitales internos presentaron dos gónadas en situación y con morfología similar a ovario, con dos estructuras similares a trompas y un órgano medio que se interpretó como "útero bicorné". Sin embargo el estudio microscópico demostró que se trataba de testículos displásicos, en los cuales el estroma era abundante, de aspecto edematoso, sin células de Leydig reconocibles. Los túbulos semíferos eran de aspecto inmaduro, con células indiferenciadas, de forma y tamaño muy irregulares (fig. 2). Se demostró, además, epidídimo y cordón espermático en las estructuras situadas en el lugar de las trompas. No se encontró ningún vestigio de estas últimas. En la línea media se demostró la presencia de glándulas tubulares, características de la próstata.

Las glándulas suprarrenales fueron macro y microscópicamente normales. Los hallazgos anteriores permiten aseverar que se trataba de un individuo del sexo masculino, en cuyo cariotipo probablemente existían un cromosomas "Y", con testículos displásicos intraabdominales y con masculinización incompleta de genitales externos.

Ambos riñones se encontraron en situación normal, con un peso combinado de 40 g. (normal para su edad de 26.6 g.). Estos conservaban la lobulación fetal, eran



FIGURA 2

Testículo del paciente. Puede apreciarse túbulos seminíferos de tamaño muy variable, con células indiferenciadas que los llenan totalmente o que dejan una luz central. Tejido intersticial muy abundante, laxo, no diferenciado (H. E. 40x).

de color violáceo y tenían una relación corteza médula de 0.3/1 cm. No se vieron macroscópicamente quistes y la disección de vías urinarias no demostró ninguna malformación. (Fig. 3).



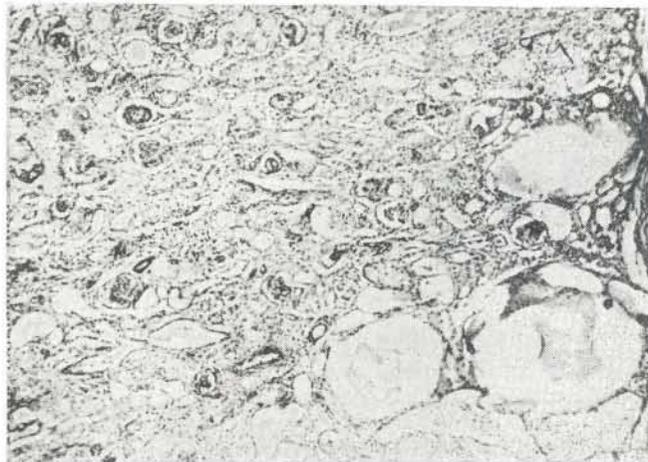
Fig. 3.—Macrofotografía de la superficie de corte del riñón. Aún de muy cerca, no es posible apreciar macroscópicamente la presencia de quistes.

El examen microscópico de los riñones mostró dilatación quística severa de los túbulos, difusa, pero más acentuada en la porción yuxtacortical. (Fig. 4). El epitelio tubular era aplanado y los microquistes contenían material hialino (Fig. 5). Otros túbulos tenían epitelio alto, intensamente vacuolado. No se demostró en numerosas muestras túbulos embrionarios o tejidos ectópicos.

Se identificaron abundantes pronefros yuxtacorticales, los glomérulos se encontraron dispuestos en columnas, con gran

FIGURA 4

Microfotografía panorámica de la corteza renal, que demuestra la presencia de quistes microscópicos, principalmente yuxtacorticales (H. E. 25x).



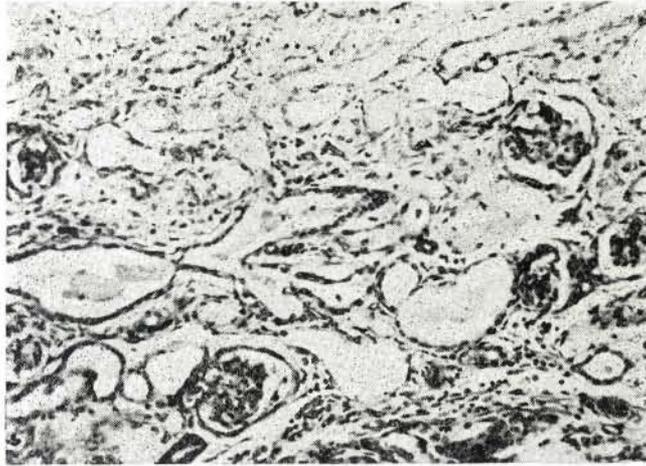


Fig. 5.—Corteza renal que muestra dilatación irregular de los túbulos. Los glomérulos son pequeños y uno de ellos muestra fibrosis capsular. El tejido intersticial es abundante (H. E. 100x).

variación en su tamaño y algunos con células epiteliales dispuestas en empalizadas. Con frecuencia se encontró dilatación del espacio capsular, pero sólo ocasionalmente pudo demostrarse proliferación de epitelio capsular, con formación de imágenes en media luna. (Fig. 6). En algunos glomérulos de mayor tamaño se encontraron trombos hialinos en los capilares. En el tejido intersticial había focos de infiltrado mono-

nuclear, con morfología celular de tejido mieloide. Había extensa hemorragia a nivel de la unión cortico-medular, pero no se demostró daño del epitelio tubular.

Otros hallazgos importantes de la autopsia corresponden a una septicemia por *Klebsiella pneumoniae*, con neumonía focal y peritonitis fibrinosa. (Este organismo fue cultivado de sangre, pulmón y peritoneo, durante la autopsia).

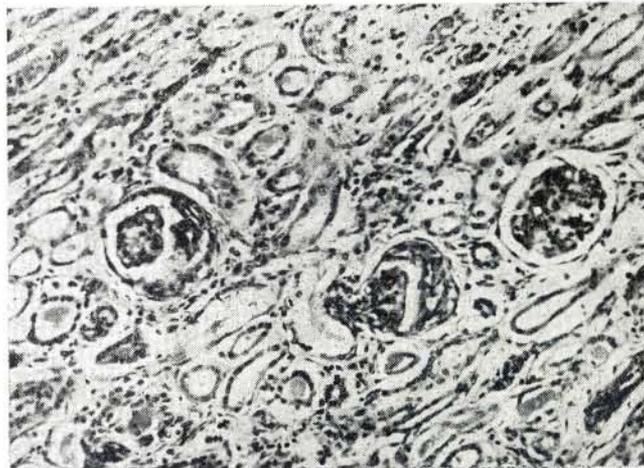


Fig. 6.—Porción de la corteza renal en la que se observan 3 glomérulos, 2 de ellos con proliferación del epitelio capsular (imagen de media luna). También puede observarse dilatación tubular (H. E. 100x).

3.—Discusión

Dra. María del Carmen Moya

El caso presente constituye, en primer término, el producto de un embarazo de alto riesgo, sin control prenatal adecuado y con ingestión de medicamentos fetotóxicos durante toda la gestación.

El nacimiento se llevó a cabo por operación cesárea de emergencia, por sufrimiento fetal. Se encontró una placenta grande, con un coeficiente placenta/feto de 0.26 (coeficiente máximo normal 0.20) (1).

Inicialmente como fue consignado en la historia, el caso fue abordado como un paciente con ambigüedad sexual, cuyos genitales tenían morfología tipo Prader IV. La causa frecuente de este síndrome, principalmente cuando se asocia a trastornos electrolíticos, es una hiperplasia suprarrenal congénita, por lo cual el estudio se dirigió a su demostración.

No fue posible en vida del paciente hacer estudio de cariotipo, pero la autopsia demostró que se trataba de un paciente del sexo masculino con feminización (seudohermafroditismo masculino) posiblemente de origen testicular. En estos pacientes se ha postulado resistencia del órgano aceptor (genitales externos) a la acción androgénica (2).

La enfermedad hemorrágica del recién nacido, que este niño tuvo en los primeros días de estancia, es más frecuente en hijos de mujeres en tratamiento con "Epamín" y "Fenobarbital" (3). Es posible que exista una relación causal en cuanto a estas drogas y la malformación en este paciente, ya que se han hecho informes de malformaciones congénitas atribuidas a estas drogas (4-5).

Al final de la vida del paciente se precipitó una insuficiencia renal aguda, en la cual puede haber influido el tratamiento, la presencia de una infección por *Klebsiella*, o ambos. Esta última complicación fue la causa principal del fallecimiento.

Dr. Mario Saborio Ruiz

El caso en discusión corresponde a una ambigüedad sexual asociada a un síndrome nefrótico congénito. Sin embargo, el error en el abordaje del diagnóstico es explicable, debido a que la gran mayoría de los casos

de pseudohermafroditismo corresponden a hiperplasia suprarrenal congénita y, sobre todo, y que casi todos los casos de esta enfermedad presentan morfología externa de tipo Prader III o IV. (La morfología depende de la edad en que el feto es afectado). La existencia de un sexo genital interno de varón, con rudimentos en genitales externos de tipo femenino, cataloga el caso como un pseudohermafroditismo masculino.

En la diferenciación sexual durante la vida intrauterina, el desarrollo de las gónadas está determinado por la presencia del cromosoma "Y", que condiciona la formación del testículo en el hombre (cariotipo 46 - XY).

La ausencia de cromosoma "Y" determina la diferenciación gonadal hacia la formación femenina, o sea hacia el ovario. La presencia en el feto masculino de hormonas androgénicas y de un factor no identificado, inhibidor del desarrollo del conducto de Muller, produce desarrollo del conducto de Wolff (epidídimo y conducto deferente) y la diferenciación masculina de los genitales externos. En el feto femenino, por la ausencia de estas dos hormonas se produce en forma pasiva persistencia del conducto de Muller (trompas y útero), falta de desarrollo del conducto de Wolff y no masculinización de genitales externos (2).

El análisis del caso presente permite asegurar que se trataba de un individuo con sexo cromosómico masculino (presencia de cromosoma "Y"), en el cual hubo producción de andrógenos y de factor inhibidor del conducto de Muller, pero con masculinización incompleta de genitales externos.

El diagnóstico diferencial del pseudohermafroditismo masculino (ambigüedad sexual con cromatina sexual negativa) comprende:

- 1.—Pseudohermafroditismo familiar.
- 2.—Déficit de síntesis de testosterona.
- 3.—Anomalía de receptividad periférica a los andrógenos (síndrome de testículos feminizante).

Los datos disponibles nos permiten suponer que el caso presente corresponde al segundo grupo.

Dr. Gilbert Madrigal Campos

Una causa de muerte en el período neonatal es la insuficiencia renal aguda, cuyo diagnóstico temprano y tratamiento oportunos permiten mejorar el pronóstico. Para el diagnóstico debe investigarse: 1) historia prenatal y del parto, principalmente la presencia de sufrimiento fetal, oligohidramnios y placenta grande; 2) tipo de diuresis, (habitualmente hay disminución del volumen urinario y hematuria o anuria total); 3) en el examen físico debe investigarse la presencia o ausencia de masas renales, si la vejiga urinaria es palpable o no, y la existencia de edema. 4) con el laboratorio se investigará el nivel de nitrógeno uréico, creatinina, acidosis metabólica, hiperkalemia, albuminuria y/o hematuria. La glucosuria es fisiológica durante la primera semana de vida.

El tratamiento se hace en dos etapas: la primera etapa (de emergencia), está dirigida a corregir los trastornos que ponen en peligro la vida del paciente y la segunda, dirigida hacia el tratamiento de la enfermedad causal.

Las dos causas más frecuentes de síndrome nefrótico en el primer año de la vida son la sífilis congénita y la forma idiopática. El segundo tipo es generalmente familiar, llamado "finlandés" por la elevada frecuencia con que ha sido descrito en ese país (12.4 x 10⁵ nacidos).

Se trata de una entidad poco frecuente en nuestro medio; en el Hospital Nacional de Niños existen únicamente dos casos conocidos por mí, uno estudiado en 1967, sin comprobación anatómica y el presente.

El síndrome nefrótico congénito que tenía este paciente, es fatal en todos los casos, pero habitualmente la muerte es más tardía, alrededor de los 6 meses de edad. De 18 casos referidos por Hallman y Cols (6) sólo uno falleció durante el primer mes de vida. Las causas que precipitaron la insuficiencia renal y la muerte en este caso fueron el desequilibrio electrolítico, la hemorragia y la infección severa intercurrentes.

Como en este caso, los niños son habitualmente prematuros o pequeños para su edad gestacional. Ya a la semana de nacidos el 50% tiene edema, y tienen separación de suturas craneales y nariz achata-da. Hay proteinuria desde el nacimiento (3.5 a 15.5 gm/24 horas) y con frecuencia

aminoaciduria, hematuria microscópica y piuria. El N. ureico se eleva generalmente después de los 6 meses. El pronóstico es invariablemente fatal.

La nefrectomía bilateral y el trasplante renal se han reportado con éxito (7).

La exposición del Dr. Mario Saborío es indiscutible: se trata de un paciente con pseudohermafroditismo masculino. Pero, sin un estudio cromosómico no es posible asegurar que se trataba de un cariotipo normal, ya que puede tratarse de un mosaicismo. En todo caso está bien demostrada la acción determinante del cromosoma "Y" sobre el desarrollo de las gónadas.

Es indiscutible también la presencia de tejido testicular, sin embargo, aún un estudio anatómico exhaustivo de las gónadas puede no demostrar pequeños focos de tejido ovárico existentes, por lo cual no es posible eliminar la posibilidad de que se tratara de un hermafrodita verdadero, es decir, que existiera un ovotestes.

El aspecto más interesante del caso es la coincidencia de dos malformaciones: un síndrome nefrótico congénito y el pseudohermafroditismo. Los pacientes que tienen una malformación congénita llama a otra. Pero en este caso las dos alteraciones se deben a trastornos en el mismo momento de la embriogénesis: antes de la octava semana. Por tanto, la degeneración microquística renal y el trastorno en la diferenciación sexual pueden tener una causa común, en vez de tratarse de una simple coincidencia.

Estas dos malformaciones, por otra parte, no participan de una misma modalidad de transmisión genética, ya que el síndrome nefrótico congénito es una enfermedad autosómica recesiva y el pseudohermafroditismo masculino tiene herencia multifactorial. Creo que la presencia de epilepsia en la madre y el tratamiento prolongado para la misma, con Epamín y Fenobarbital, pueden haber influido en estas malformaciones.

Dr. James Wenzl

Los casos descritos por Hallman (8), conocidos como síndromes nefróticos congénito tipo finlandés, se caracterizan por síndromes nefróticos congénito familiar, con placenta grande, microquistes renales y descalcificación de cráneo. El caso presente difiere del tipo finlandés en el hecho de

que los quistes aquí son predominantemente subcapsulares y no cortico-medulares (Fig. 4).

En 1973, Barakat y Cols. (9) comunicaron 3 casos de asociación de síndrome nefrótico congénito y pseudohermafroditismo masculino y relataron de otros 2 similares. Para complicar el cuadro, 3 de los 5 casos tuvieron tumor de Wilms. Personalmente, yo he podido observar un caso de un niño con pseudohermafroditismo masculino y tumor de Wilms, que al mismo tiempo desarrolló un síndrome nefrótico; al examinar el riñón, éste tenía degeneración microquística, además del tumor. El paciente desarrolló insuficiencia renal progresiva.

4.—Comentarios

Hallman y Asociados (8), en Finlandia, llamaron la atención hacia la existencia del síndrome nefrótico congénito (S.N.C.) como una entidad diferente que la enfermedad del niño mayor y del adulto, en 1959 publicaron una recopilación de su experiencia con 18 casos propios y 18 informes previos de la literatura, a partir de 1942.

La enfermedad es igualmente frecuente en hombres y mujeres, tiene ocurrencia familiar, afectando más de una tercera parte de los niños (37%) y se asocia con nacimiento prematuro y muerte neonatal en la misma prole (22%). La morbilidad total de la enfermedad es de 59% (S.N.C. + prematuridad y muerte neonatal).

El embarazo es generalmente normal y el parto 2 a 8 semanas prematuro, con producto habitualmente de peso bajo para la edad gestacional. La placenta es regularmente grande (mayor de 500 g).

En la mayoría de los casos se descubre edema y proteinuria severa durante el primer mes de vida, pero es probable que todos hayan tenido proteinuria desde el nacimiento. Casi todos los niños mueren antes de los 6 meses de edad, después de haber tenido un curso con severo retardo del crecimiento y desarrollo y múltiples infecciones, sin insuficiencia renal.

El laboratorio habitualmente demuestra todos los hechos de un síndrome nefrótico: hipoproteinemia severa, hipercolesterolemia, proteinuria masiva. Además, se encuentra hematuria microscópica con frecuencia.

La autopsia demuestra regularmente riñones grandes, con degeneración quística de los túbulos y esteatosis del epitelio tubular. Los glomérulos inicialmente tienen cambios mínimos, solamente con engrosamiento de membrana basal; posteriormente se presenta proliferación celular, engrosamiento de la cápsula y proliferación de epitelio capsular.

En 1960 Jean Oliver (10) y Fetterman y Feldman (11) publicaron una descripción detallada de las alteraciones anatomopatológicas renales. Oliver, basado en métodos de microdissección, describe la alteración como una displasia limitada al desarrollo de los nefrones, sin afectar el sistema colector. Esta toma la forma de alteraciones regresivas, que lesionan los nefrones en grado variable y en forma progresiva; la forma inicial es una atresia, con túbulos en forma de rosario, que puede progresar a atrofia de segmentos, que se vuelven filiformes. Finalmente, se forman una serie de quistes a partir de los remanentes tubulares. Al mismo tiempo, se presenta una dilatación pasiva de la cápsula de Bowman y una hiperplasia epitelial de los nefrones restantes. Las lesiones son diferentes a las otras formas de riñón poliquístico y, en consecuencia, constituyen una categoría independiente de enfermedad renal: *la enfermedad renal microquística infantil*.

Fetterman y Feldman (11) estudian un caso con biopsia renal practicada a la edad de un mes y una semana y a la autopsia a la edad de 2 meses. En la biopsia, el examen con microscopio electrónico permitió determinar la existencia de glomérulos con signos de inmadurez claramente mayores que en casos control de edad similar y la ausencia de otras alteraciones, que habían sido previamente consideradas como parte importante de la enfermedad. Las lesiones tubulares fueron, al contrario, mucho más llamativas y de carácter similar, tanto en histología convencional como en microdissección, a las descritas por Oliver.

En 1966, Norio (12) describe en detalle las alteraciones anatómicas de esta enfermedad, así como su comportamiento como enfermedad hereditaria autosómica recesiva, basado en el estudio de 57 familias finlandesas.

Hoy día el diagnóstico prenatal del síndrome nefrótico congénito es posible, me-

dante la determinación de alfa-fetoproteína en el líquido amniótico y en suero materno, en donde se obtienen valores 10 a 40 veces superiores a las cifras normales (13). La alfa-fetoproteína es producida normalmente durante la vida intrauterina y la filtración renal de la misma explica su presencia en cantidades aumentadas en ambos fluidos. El carácter fatal de esta enfermedad justifica su investigación en casos de alto riesgo (mujeres con historia familiar o nacimiento previo de niños con este síndrome) y el aborto terapéutico.

En 1970, Drash y Cols. (14) describen dos casos de pseudohermafroditismo masculino, enfermedad renal degenerativa y tumor de Wilms, los cuales consideran como formando parte de un síndrome. Una revisión de la literatura por estos autores identificó otros 6 casos previos similares, 2 con tumor de Wilms y pseudohermafroditismo y 4 con las tres alteraciones. En 1974, Barakat y Cols. (9) agregan tres casos propios y revisan otros 9 relatados en la literatura, con un total de 20 casos. Estos autores consideraron que la asociación de estas tres enfermedades, en sus varias combinaciones, indican que condiciones aparentemente diferentes pueden tener un origen teratogénico común, que afecta al riñón y a otras estructuras del tracto genital, por lo cual deben ser estudiadas bajo un concepto unificado. El gráfico N° 2 constituye una modificación del concepto de Barakat, agregando tres casos, uno publicado por Reynolds y Cols. en 1974, otro relatado arriba por el Dr. Wenzl y el presente (total 23 casos).

Este panorama se ve complicado considerablemente si se toman en cuenta la asociación frecuente aniridia, hemihipertrofia, nevus gigantes, hemangiomas, hipospadias, criptoquidia y anomalías del tracto urinario. Un hecho de interés es que la aniridia, que habitualmente se comporta como una tara autosómica dominante con alta penetración, no es familiar asociada a tumor de Wilms.

5.—Diagnósticos finales

1.—Síndrome de pseudohermafroditismo masculino, nefropatía y tumor de Wilms (parcial), con

- a) Masculinización incompleta de genitales, tipo Prader IV.

- b) Testículos displásicos intraabdominales.
- c) *Enfermedad renal microquistica infantil.*
- d) Síndrome nefrótico congénito.

2.—Septicemia por *Klebsiella pneumoniae*, con

- a) Neumonía focal.
- b) Peritonitis.
- c) Insuficiencia renal aguda.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—LITTLE, W.A.: Significance of Placental Fetal Weight Ratios. *Am. J. Obstet. & Gynec.* 79: 134, 1960.
- 2.—VISSER, H.K.A.: Sexual Differentiation in the Fetus and Newton. En: Davies, J.A. y Dobbing, J.: *Scientific Foundation of Pediatrics*, Cap. 26, pág. 455. W. Heinemann Medical Books Ltd., London, 1974.
- 3.—MOUNTIAN, K. R. y HIRSH, J.: Neonatal Coagulation Defect Due to Anticonvulsant Drug Treatment in Pregnancy. *Lancet* 1: 265, 1970.
- 4.—SPEIDEL, B. D. y MEADOW, S. R.: Maternal Epilepsy and Abnormalities of the Fetus and Newborn. *Lancet* 2: 839, 1972.
- 5.—MIRKIN, B. L.: Diphenylhydantoin: Placental Transporte, Fetal Localization, Neonatal Metabolism and Possible Teratogenic Effects. *J. Pediat.* 78: 329, 1971.
- 6.—HALLMAN, N.; NORIO, R. y RAPOLA, J.: Congenital Nephrotic Syndrome. *Nephron* 11: 101, 1973.
- 7.—HOYER, J. R.; KJLESTRAND, C. M.; SIMMONS, R. L.; NAJARIN, J.S.; MAUER, S. M.; BUSELMEIER, T.J.; MICHAEL, A.F. y VERNIER, R.L.: Successful Renal Transplantation in 3 Children with Congenital Nephrotic Syndrome. *Lancet* 1: 1410, 1973.
- 8.—HALLMAN, N. y HJELT, L.: Congenital Nephrotic Syndrome. *J. Pediat.* 55: 152, 1959.
- 9.—BARAKAT, A. Y.; PAPADOPOULOU, Z. L.; CHANDRA, R. S.; HOLLERMAN, C. E. y CALCAGNO, P. L.: Pseudohermaphroditis, Nephron Disorder and Wilms' Tumor: A Unifying Concept. *Pediatrics* 54: 366, 1974.
- 10.—OLIVERR, J.: Microcystic Renal Disease and its Relation to Infantile Nephrosis. *Am. J. Dis. Child.* 100: 312, 1960.

- 11.—FETTERMAN, G. H. y FELDMAN, J.D.:
Congenital Anomalies of Renal Tubules in
a Case of "Infantile Nephrosis". Am. J.
Dis. Child. 100: 319, 1960.
- 12.—NORIO, R.:
Heredity in the Congenital Nephrotic Syn-
drome: A Genetic Study of 57 Finnish
Families with a Review of Reported Cases.
Ann. Pediat. Fenn. 12 (supp 27): 1, 1966.
- 13.—WIGGELINKHUIZEN, J.; NELSON,
M. M.; G.M.B. y KASCHULA, R.O.C.:
Alpha Fetoprotein in the Antenatal Diag-
nosis of the Congenital Nephrotic Syndrome.
J. Pediat. 89: 452, 1976.
- 14.—DRASH, A.; SHERMAN, F.;
HARTMANN, W.H. y BLIZZARD,
R. M.:
A Syndrome of Pseudohermaphroditism,
Wilms' Tumor, Hypertension and Degene-
rative Renla Disease. J. Pediat. 76: 585,
1970.
- 15.—MILLER, R.W.; FRAUMENI, J.F. y
MANNING, D.D.:
Association of Wilms' Tumor with Aniri-
dia, Hemihypertrophy and Other Congeni-
tal Malformations. New England J. Med.
270: 922, 1964.