

616(04)



UNIVERSIDAD MOTOLINIA
INCORPORADA A LA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

ESTUDIOS DE FUNCION SUPRARRENAL EN LA ESCLERODERMIA
"FRACCIONAMIENTO DE ESTEROIDES
POR CROMATOGRAFIA
EN MICRO-COLUMNA DE ALUMINA"

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO

PRESENTA

MARIA ESTHER CARRETO REYES

MEXICO, D. F.

1956



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*7 años de experiencia
3 años de estudio*

616 (04)

UNIVERSIDAD MOTOLINIA
INCORPORADA A LA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

ESTUDIOS DE FUNCION SUPRARRENAL EN LA ESCLERODERMIA
"FRACCIONAMIENTO DE ESTEROIDES
POR CROMATOGRAFIA
EN MICRO-COLUMNA DE ALUMINA"

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

PRESENTA

MARIA ESTHER CARRETO REYES

MEXICO, D. F.

1956

CON INFINITO CARINO A LA
MEMORIA DE MI PADRE

A MI MADRE

**CON AFECTO Y GRATITUD
PARA MIS MAESTROS.**

Este trabajo se realizó en el Laboratorio de Química del Instituto Nacional de Cardiología.

Mi agradecimiento al Sr. Director del Instituto, Dr. Don Ignacio Chavez; así como al jefe del Laboratorio de Química, Sr. Dr. Don Tomás G. Perrín, por la oportunidad que me brindaron al permitirme llevar a cabo este trabajo.

El tema de investigación fué proporcionado por el Sr. Dr. Don Javier Robles Gil, jefe del Departamento de Reumatología; y la dirección de la Tesis, efectuada por el Sr. Dr. Don Pedro A. Serrano de la Sección de Hormonas del Laboratorio de Química.

Deseo hacer extensivo a ellos mi agradecimiento por su valiosa ayuda.

M. E. C.

INTRODUCCION.

La esclerodermia es una enfermedad cuya etiología se desconoce; pertenece a los padecimientos de la colágena. Se han propuesto infinidad de tratamientos y en la actualidad se considera indicada la administración de esteroides Adreno-corticales y de Hormona Adreno-cortico-trópica.

Ha sido de interés general investigar el estado funcional de la corteza suprarrenal en las enfermedades de la colágena; concretamente en la Esclerodermia, Robles Gil (48) hizo notar la posible relación entre esta enfermedad y el funcionamiento adreno-cortical.

Por ello se planteó la presente investigación. Al exponer los resultados fué necesario revisar diversos temas conexos al padecimiento: su cuadro descriptivo, las diversas investigaciones realizadas y las teorías que tratan de explicar una posible etiología de la enfermedad.

El trabajo, comprende el estudio de un grupo de enfermos con Esclerodermia en los que se investigó el funcionamiento de la corteza suprarrenal practicando diversas pruebas funcionales, y de manera especial, la separación de los más importantes 17 cetoesteroides urinarios mediante análisis cromatográfico en micro-columna de alúmina.

CAPITULO I

1o.-INTRODUCCION Y GENERALIDADES.

La esclerodermia es una enfermedad poco frecuente. Se caracteriza por el endurecimiento progresivo de la piel a la que da apariencia apergaminada y lustrosa; afecta sobre todo: las manos, los brazos, el cuello y la cara.

La piel endurecida, limita los movimientos de la región en que aparece, y en casos avanzados puede llegar a producir atrofia de la parte distal de los dedos y grandes grietas en la boca obligando a mantenerla continuamente abierta y dando a la cara una expresión de risa forzada.

Las primeras descripciones de la enfermedad fueron hechas por Zacutus Lusitanus y por Diemerbraeck, siendo Gintreck en 1847 el primero en llamarla esclerodermia (52).

Siempre han despertado gran interés su etiología y su tratamiento adecuado, existiendo a la fecha numerosas publicaciones tanto de orden descriptivo y casuístico como de investigación. Sin embargo no hay una teoría que explique en forma satisfactoria su etiología ni los fundamentos específicos de un tratamiento.

2o.- CLASIFICACION.

La esclerodermia puede atacar a una parte limitada del organismo o bien a extensas regiones del mismo, inclusive las vísceras. Por ello se divide en dos sub-grupos: Esclerodermia generalizada y Esclerodermia localizada.

Esta clasificación ha sido modificada por diversos autores. En la clasificación de Rof Carballo (47), se consi-

deran cuatro grupos bien definidos.

- 1o.- Esclerodermia neonatorum.
- 2o.- Esclerodermia localizada.
- 3o.- Esclerodermia generalizada de los adultos.
- 4o.- Esclerodactilia.

Esta clasificación es buena si consideramos el aspecto descriptivo de la misma, pero debemos recordar que la esclerodermia localizada, también puede acompañarse de lesiones viscerales. Klemperer (26) la clasifica como una enfermedad de sistema, ya que puede afectar a todo el tejido conjuntivo. Goetz (22) la llama esclerosis sistémica progresiva. - Tal concepto es admitido hoy día por Pollack (45), Baehr (2), Talbott (51) y Hernando (25) quienes la engloban dentro de la enfermedades difusas de la colágena.

Leinwand (28) considera la esclerodermia localizada como de tipo focal, ya que en ella también existen lesiones viscerales; esto apoya la opinión de que dicho padecimiento es una enfermedad del sistema.

La importancia de este concepto estriba en que la esclerodermia en cualquiera de sus manifestaciones afectará el tejido conjuntivo por entero, con mayor o menor intensidad. Se hace mención especial de este punto a causa del fundamento central de la presente tesis, donde se investiga una posible participación suprarrenal en la esclerodermia. Siendo una enfermedad de sistema, la corteza suprarrenal influirá o se afectará de igual manera en todas las for-

mas y por ello no se hizo la división de los casos localizados y generalizados.

3o.- FRECUENCIA.

Hasta hace aproximadamente 20 años, la enfermedad se consideraba sumamente rara y sus descripciones se limitaban a la publicación de casos aislados. El interés que han despertado estos padecimientos, el conocimiento de las descripciones anteriores y las investigaciones que sobre las mismas se han hecho han dado origen a su mayor divulgación; - por eso, la descripción de la enfermedad se ha multiplicado. Hoy día hay autores que han logrado recopilar 150 casos diagnosticados en una Institución (28) y otros cuentan con un número considerable de casos vistos personalmente. Sin embargo debemos admitir que es todavía poco frecuente ya que no hay datos de que su incidencia haya variado desde las descripciones iniciales a la fecha.

En esta revisión bibliográfica se asienta que no existen reportes de casos familiares, lo que hace suponer que la herencia no interviene en la aparición de la enfermedad. Aparentemente ataca por igual a todas las razas.

4o.- SEXO.

Es notoria la frecuencia con que la esclerodermia aparece en el sexo femenino. Quienes describen este padecimiento aceptan un predominio que varía según los autores de 2:1 a 3:1.

La revisión de Loinwand (28), una de las más amplias puesto que abarca 150 casos, proporciona el dato de rela -

ción de sexo femenino al masculino en 2.7:1.

5o.- EDAD.

Se conocen casos de esclerodermia en ambos extremos de la vida. Existen descripciones muy completas de la llamada esclerodermia neonatorum. (19) y Talbott (52) menciona como el caso más joven descrito, el reportado por Laugmead a caecido en un niño de muy pocos meses. En el extremo opuesto se tienen los datos de Schwarz en la séptima década de la vida.

Sin embargo es opinión uniforme que la frecuencia mayor por edades, recae entre la cuarta y quinta décadas. - (22, 26, 28).

6o.- EVOLUCION Y DURACION.

La evolución de la enfermedad es insidiosa, con periodos espontáneos de mejoría pero siempre de tipo progresivo. Parece que el tiempo de duración de la enfermedad es de más de 15 años. En la revisión de Leinwand mencionada anteriormente los casos descritos tuvieron una evolución que varió desde los 8 meses hasta 30 años.

Parece ser que los casos de corta duración son debidos a afecciones viscerales serias o a enfermedades infecciosas intercurrentes, que causan la defunción prematura del enfermo.

TEORIAS SOBRE LA ETIOLOGIA DE LA ESCLERODERMIA

No ha sido establecida la etiología de la esclerodermia. Muchos han sido los orígenes que se le han supuesto, pero las investigaciones de diversos autores han descartado

algunas de ellas.

Se mencionan a continuación las más importantes teorías etiológicas, aunque hasta la fecha la opinión no es definida sino muy variable en favor o en contra de las mismas.

10.-LA ESCLERODERMIA CONSIDERADA COMO UNA ENFERMEDAD DE SISTEMA SIMPÁTICO.

La esclerodermia tiene mucho parecido con la enfermedad de Raynaud y con la tromboangitis obliterante. (R. - Kampmier). Por ello se pensó que en la producción de la enfermedad existiera una importante participación vaso motora de origen simpático. La imagen anatómo patológica de las lesiones arteriales en ambas enfermedades se ha descrito como semejante. Hormes encontró trastornos degenerativos en el simpático-cutáneo de enfermos esclerodérmicos, a los que atribuye los cambios de la colágena que producen la esclerosis de la piel.

La descripción de Braum (10) donde encuentra cambios capilares semejantes a los de la enfermedad de Raynaud, y al hecho de que en los períodos avanzados de la enfermedad, la piel es extremadamente hipotérmica, han permitido a algunos autores, considerar la vaso-constricción capilar como causante de la insuficiencia vascular crónica con anoxia permanente y responsable de trastorno esclerodérmico. (10, 21, 40).

Sin embargo, la simpatectomía no tiene efecto, sino en

muy contados casos, como los señalados por Evans (20) y no aumenta la temperatura dérmica de los enfermos.

2o.- CONSIDERADA COMO UNA ENFERMEDAD PSICOSOMÁTICA.

Algunos autores se inclinan fuertemente a considerar una etiología psicopática con repercusión neurológica, productora de la vaso-constricción periférica que acompaña a la esclerodermia; en ese sentido Kussell y colaboradores, piensan que esta enfermedad se presenta cuando existe un factor emocional o bien, que la recaída del padecimiento coincide siempre con la aparición de síntomas psicopáticos.

Mufson, al exponer una teoría sobre el origen de la esclerodermia, la considera relacionada con períodos en los que existe amenaza a la seguridad personal del paciente, mejorando éste cuando desaparecen aquellos. Habla este autor de que la simpatectomía sólo logra mejorías transitorias, nunca permanentes, por no llegar al fondo psicopático del padecimiento. Posteriormente revisa en su artículo los trastornos vaso-espásticos causantes de la anoxia tisular, y los relaciona directamente con un trastorno psicósomático. Llega mediante estas consideraciones a suponer que depende del grado de rigidez en la personalidad, y del plano de inteligencia de los pacientes. Concluye que el temor inicia un espasmo generalizado de los pequeños vasos con evolución futura a la esclerodermia cutánea y visceral.

3o.- LA INFECCION EN RELACION CON LA ESCLERODERMIA.

Se ha supuesto igualmente, un origen infeccioso que no ha sido comprobado hasta la fecha. La gran diversidad de enfermedades que preceden a la esclerodermia, no permite suponer una relación de causa a efecto entre los padecimientos infecciosos y el desarrollo posterior de la esclerodermia.

40.- LA ESCLERODERMIA CONSIDERADA COMO UN TRASTORNO ALÉRGICO.

Desde el punto de vista clínico, la hipersensibilidad de los enfermos esclerodérmicos a la exposición de la luz, pudiera hacer pensar en una expresión de tipo alérgico; sin embargo no todos los casos presentan esta particularidad.

En 1938 Masuggi y Ya-Shu (37) observaron cambios fibrinoides en los vasos sanguíneos de la esclerodermia, que se consideraron típicamente alérgicos. Posteriormente se inyectó por vía intravenosa suero heterólogo o proteínas de antígenos bacterianos, produciendo degeneraciones fibrinoides del tejido conjuntivo en los vasos del endocardio y en las membranas sinoviales. Estas lesiones fueron consideradas similares a las de esclerodermia. (46).

El supuesto fondo alérgico de la enfermedad se ha interpretado como una respuesta tisular a un agente productor múltiple. Se explica este fenómeno por la transformación de algunas células que se convierten en productoras de anticuerpos; en la esclerodermia, dichas células serían las plaquetas, produciendo pequeños trombos capilares, dando lugar a la anoxia y posteriormente a las lesiones del tejido conjuntivo. Sin embargo, este --

origen alérgico de la esclerodermia ni ha sido demostrado ni es universalmente reconocido.

59.-TRASTORNO DEL METABOLISMO PROTEICO EN LA ESCLERODERMIA.

Más que una teoría que explique la producción de la enfermedad, el trastorno del metabolismo protéico, es un hecho de observación frecuente en la esclerodermia.

En primer término se ha reportado una tendencia a la hiperproteinemia (47). Posteriormente, numerosos autores han hablado de un franco aumento en la fracción de las globulinas a expensas de las albúminas del plasma (47) (29, 56, 59).

Estudios más detallados mediante electroforesis de proteínas sanguíneas, han permitido demostrar que el trastorno protéico radica en el aumento de las globulinas a partir de su fracción gama (51, 59); por esta causa, se les ha incluido dentro del grupo de las enfermedades llamadas "disgamma-globulinemias".

Este trastorno protéico, estaría relacionado con la atrofia muscular, la creatinuria y la positividad de las pruebas de floculación que acompañan al padecimiento.

Tratando de relacionar estas observaciones con el origen de la enfermedad, se ha mencionado que los cambios del tejido conjuntivo, son fases de un mismo disturbio en el metabolismo protéico: diversas alteraciones físico-químicas serían las responsables del depósito de proteínas patológicas en la piel, y causantes directas de los trastornos de esta enfermedad.

También se ha pensado que el mismo trastorno protéico es

el responsable de la aparición de diversos cuadros anatómo-patológicos, como lo son la dermis avascular, la disminución y rotura de las fibras elásticas, la hialinización, las calcificaciones, la presencia de células gigantes del tipo de cuerpo extraño, la hiperqueratinización, la disminución de la grasa cutánea, la degeneración fibrinosa de los vasos con alteraciones de la membrana elástica y de la túnica interna; así como el aumento de la materia amorfa y las lesiones descritas a nivel de la musculatura.

CAPITULO III

LAS GLANDULAS DE SECRECION INTERNA EN LA ESCLERODERMIA

Por diversos factores, la esclerodermia ha sido correlacionada con enfermedades endocrinas y la investigación del estado funcional de las glándulas (casi en su totalidad), motivo de estudio continuado. La frecuencia de calcificaciones en la piel y la dureza de la misma, hicieron pensar sobre todo en participación paratiroidea; sin embargo, parece como si todo el sistema glandular hubiera sido revisado y en algunas ocasiones, culpada cada una de sus unidades endocrinas, del origen de la enfermedad.

Se presenta a continuación un pequeño resumen sobre los datos más importantes publicados hasta la fecha.

INTERVENCION DE LA PARATIROIDES.

Es verdad que en la esclerodermia existe cierto trastorno del metabolismo del calcio. Numerosos reportes afirman la existencia de calcificaciones, e inclusive se ha confundido la esclerodermia con casos de calcinosis. También existen lesiones osteoporóticas (41). Fueron estas las razones que hicieron pensar en participación paratiroidea. Se consideró pues como hiperparatiroidismo (35, 56) y se llegó a ensayar la extirpación de las glándulas, principalmente por Bernheim (6). Este autor creyó encontrar cambios importantes en el metabolismo del calcio después de la intervención quirúrgica, posteriormente descartó sus afirmaciones iniciales. El y Leriche impulsaron esta idea que poco a poco ha sido olvidada. (30, 31).

Los tratados de endocrinología no suelen ocuparse de la -

esclerodermia. Ucko reporta sin citas bibliográficas que se han encontrado en algunos casos de ella, aumento de la paratiroides con adenomas y metástasis; menciona igualmente el hecho de que Selye (49) logró reproducir lesiones esclerodermoides, inyectando ratas con dosis fuertes de hormona paratiroidea.

En el hiperparatiroidismo existe aumento del calcio y de la fosfatasa alcalina con disminución de fósforo; sin embargo en la esclerodermia estas cifras quedan generalmente dentro de los límites normales. Prosiguiendo la investigación sobre metabolismo del calcio en esta enfermedad, se hicieron balances metabólicos, habiendo resultado normales(52).

Algunos autores han tratado de encontrar la razón por la cual el calcio se deposita en los tejidos esclerodérmicos, Brody concluye junto con Broack (39, 32) que la fibrosis siempre precede a la calcinosis; posteriormente Jackman (57) atribuye el origen de los depósitos de calcio a una disminución del bióxido de carbono en el seno de los tejidos, con alcalinización del medio y precipitación y precipitación posterior de sales cálcicas.

20.- TIROIDES Y ESCLERODERMIA.

Se han descrito algunos casos de esclerodermia con hipertiroidismo.

Osler, advirtió que los cambios de la esclerodermia, semejaban una trofoneurosis, perversión nutricional debida, en este caso, según él, a disturbios de la función tiroidea. Por ello aconsejó el empleo de los extractos de tiroides (42) sin

creer firmemente en sus beneficios, y Oliver (41), partidario del tratamiento tiroideo, opina que la mejoría en estos casos, debe atribuirse a un mejor aporte sanguíneo, más que a corregir una supuesta disfunción tiroidea.

En la esclerodermia, como en el hipertiroidismo, existe aumento de la creatinuria, pero en la primera pudiera estar condicionada por la frecuente atrofia muscular.

Dowling describió 31 casos de los cuales la hipercreatinuria se unía a lesiones de la glándula tiroidea.

El metabolismo basal, se muestra sumamente variable. - O'Leary, lo encuentra aumentado en 17 de 38 enfermos (40); solo 7 de ellos tenían manifestaciones de hipertiroidismo.

Leiwand (28) realizando su estudio en 67 casos, observó que el metabolismo era normal en 53 de ellos, aumentado en 5 y disminuido en 9, sin haber notado casos de hipertiroidismo en la revisión de sus 150 casos.

No se encontraron estudios completos sobre determinación de yodo protéico, o captación de yodo radio-activo que pudieran aclarar, en forma definitiva, el problema de la participación tiroidea en esta enfermedad.

PAPEL DE LA HIPOFISIS.

También a la glándula pituitaria se le ha atribuido cierta participación en el desencadenamiento o en la etiología de la esclerodermia. Las observaciones que han llevado a esta interpretación, pueden resumirse como sigue:

Marañón, al describir un caso de esclerodermia e infantil

lizo de origen pituitario, menciona haber visto asociadas ambas enfermedades en 8 ocasiones. También habla del llamado síndrome de Roth Kid en el que se unen la baja estatura, atrofia muscular, osteoporosis, ulceraciones cutáneas y esclerodermia, atribuyendo a la hipófisis el origen de esta enfermedad.

Se reporta con frecuencia que la enfermedad vá precedida, o principia simultáneamente, con embarazo, mortinato o aborto (25).

Es también notable el aspecto caquéctico y el adelgazamiento en ocasiones importante, de algunos enfermos, así como la caída del cabello, que si se relaciona al antecedente obstétrico, pudiera hacer pensar en un síndrome de Sheehan.

Estudios histopatológicos de la hipófisis (39) han demostrado disminución y atrofia de las células cromóforas con aumento de los elementos basófilos.

El tratamiento opoterápico de extractos pituitarios también ha sido ensayado por Oliver (42) notando en estos enfermos mejoría transitoria. Sin embargo, la participación de la hipófisis, como la de las otras glándulas, es solo una suposición no esclarecida hasta la fecha.

PAPEL DE LAS GONADAS.

La mayor frecuencia en el sexo femenino, su aparición en edad sexual activa, su repercusión sobre la vida ginecológica, dando amenorreas transitorias, esterilidad frecuente y climaterios prematuros, se han tomado alguna vez como signo de expresión gonadal. También se ha intentado el tratamiento con testog

terona, sin utilidad aparente. Sin embargo, no se observaron estudios serios al respecto.

PAPEL DEL PANCREAS.

Se han descrito disglucemias en estos enfermos; sin embargo, Robles Gil las relaciona con carencia gluco-cortical y Grunze piensa que pueden estar condicionadas por trastornos en la absorción gastro-intestinal. En algunas ocasiones hay curvas hiperglicémicas de origen diabético (Leinwand).

CAPITULO IV.

RELACIONES ENTRE LA CORTEZA SUPRARRENAL Y LA ESCLERODERMIA

Es un hecho anotado por diversos autores, y de observación común para quienes estudian enfermos de esclerodermia que estos tienen analogía con la enfermedad de Addison; es indispensable hacer diagnóstico diferencial entre ambas enfermedades. Son síntomas comunes la astenia, la adinamia, la hipoplasia muscular, el adelgazamiento, la hipotermia y las pigmentaciones. Estas últimas han sido descritas por Kobles Gil, Hernando, Leinwand y Valdivia; pero por desgracia no hacen descripción de las mismas ni precisan su frecuencia y distribución.

Aunque las historias clínicas solo se registran en 4 de 16 casos, su frecuencia ha de ser mayor; pues hemos observado este dato en enfermos cuya historia no le mencionaba.

Nos parece que las pigmentaciones de la esclerodermia difieren de las addisonianas. La melanodermia adrenal ataca sobre todo la mucosa de la boca, las regiones expuestas al sol, las articulaciones, los genitales, pliegues palmares y bordes palpebrales; sobre la cara se encuentran esparcidas en forma de ráfagas. En esta las pigmentaciones parecen de tipo cloasmático; no las hemos visto descritas en mucosas ni nosotros las hemos encontrado. En cambio las hay asociadas a las leucodermias vitiligoides. En conclusión, parece que la distribución y forma de las pigmentaciones son distintas de una enfermedad a la otra.

La hipotensión arterial, síntoma importante en el diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal no es mencionada; y en cambio sí se describe una primera etapa hipertensiva cuyo origen ha sido atribuido a alteración secundaria del riñón (20). La excreción de 17 cetoesteroides se encuentra por lo general en el índice inferior de lo normal o por debajo del mismo. Levinwand da tres cifras disminuidas y 9 normales de 12 casos estudiados (27) pero sin decir la técnica empleada ni los valores normales de la misma. Maraón en sus 2 reportes proporciona el dato de los 17 cetoesteroides en cifras bajas, y este mismo descenso de la excreción de 17 cetoesteroides, fué encontrado fué encontrado por Robles Gil en sus casos descritos.

Al pensar en hipoadrenalismo Robles Gil sometió su grupo de enfermos a diversas pruebas y llegó a los resultados siguientes:

- 1o.- Disminución persistente de 17 cetoesteroides.
- 2o.- Desorden electrolítico expresado por Kepler positivo y frecuente trastorno en la relación sodio-potasio - sanguíneo, con tendencia a la hiperpotasemia.
- 3o.- Curva de glucosa de tipo plano.
- 4o.- Frecuente linfocitosis.
- 5o.- Hipocolesterolemia.

No encontramos casos en los que se consigne la prueba de Thorn. Solamente dos historias clínicas de Maraón tenían cifras de eosinófilos (en ayunas), siendo esta superior a la que se considera normal.

esclerodermia con padecimientos típicos rara; Leinwand menciona solo un caso de Arteria descrito por Talbott. También se han se a autopsia pequeños focos de degeneración o a renal. (3, 50, 51).

relación cortical que se le ha supuesto, la esclerodermia también ha llegado a considerarse como enfermedad de acción (38).

TRATAMIENTO CON HACT Y CORTISONA.

Existen ya numerosas publicaciones en que la esclerodermia se beneficia por los tratamientos de Esteroides Adreno-corticales (cortisona, hidrocortisona o prednisona) o por Hormona Adreno-cortico-trópica (19, 50, 57). En este sentido parece que quienes aseguran haber alcanzado un descanso y alivio en los enfermos, ha sido mediante el empleo de tratamientos prolongados e intensivos. (57) Leinwand (27) describe haber tratado ocho enfermos con dosis fuertes y por épocas hasta de 4 años, logrando con ello alivios ostensibles y en algunos casos dominar el estado hipertensivo anterior, o controlar edemas resistentes al tratamiento; advierte que la mortalidad de este grupo se esperaba en un 50 %; y en la fecha de su informe solo un paciente de los 8, había fallecido.

Estudiando enfermos tratados con esteroide o HACT se buscaron datos histopatológicos y radiológicos, habiéndose obtenido mejoría en esófago o bien del cuadro escleroso de la piel. Sin embargo no hay evidencia de que se inhiba el proceso patológico.

La mejoría lograda en los pacientes es transitoria: en cuanto se suspende el tratamiento, se reinstala el curso de la enfermedad. En un caso se ha atribuido al empleo de la cortisona, la muerte de un enfermo por infarto trombótico del riñón. (Sharnoff J.). Wittle (61) empleando cortisona o un placebo en un grupo de enfermos, logró igual grado de mejoría en ambos. - Estas observaciones y los peligros inherentes al tratamiento cortisónico, han hecho que algunos autores lo desaconsejen o adviertan que su utilidad no se ha demostrado.

Aunque también ha sido empleada la terapéutica mixta con esteroides y Hormona Adreno-cortico-trópica, existe la impresión de que la HACT produce mejorías más espectaculares, pero menos prolongadas que la cortisona.

Es importante mencionar los éxitos obtenidos en casos de esclerodermia neonatorum (19) pues anteriormente no obstante atender los trastornos electrolíticos y el choque, su mortalidad era muy alta. Esta observación puede hacer pensar en que el mismo estado de choque encontrado en estos casos, tuviera su origen al igual que la esclerodermia, en una disfunción de la corteza suprarrenal.

El mecanismo por el cual los esteroides actúan en este padecimiento, se explicaría por detener la formación de tejido fibroelástico y conectivo dada la interferencia que tienen en la formación de los fibroblastos y en la elaboración de fibrillas elásticas y colágenas, así como por la acción inhibitoria que presentan en la síntesis de ácidos aminados del tejido conjuntivo.

PARTE EXPERIMENTAL

CAPITULO I

PLANTEACION DEL PROBLEMA.

Teniendo como base los argumentos enunciados que apoyan una supuesta participación Adreno-cortical en la esclerodermia, se pensó estudiar el estado funcional de la corteza suprarrenal en un grupo de estos enfermos.

Se buscaba comprobar una hipofunción cortical de tipo secundario; en estos casos, las pruebas diagnósticas para enfermedad suprarrenal son ineficaces (62) puesto que solo describen los grandes trastornos de la corteza suprarrenal. Por esta razón y tratando de estudiar más a fondo el estado funcional de la glándula, se planeó realizar la investigación abarcando los siguientes puntos:

1o.- Revisión de los expedientes incluyendo los datos clínicos y de laboratorio más importantes.

2o.- Investigar la respuesta de la corteza suprarrenal a la aplicación de HACT observando la disminución de los eosinófilos, el aumento de los 17 cetoesteroides y de corticoides 17 cetógenos en la orina.

3o.-Hacer la separación cromatográfica de los principales 17 cetoesteroides buscando un cuadro característico de la enfermedad.

4o.- Practicar la prueba del agua.(Como dato complementario.

Por diversas razones no fué posible llevar a cabo todo el grupo de pruebas en el total de nuestros enfermos.

MATERIAL Y METODOS.

Número total de casos: 16

I.- Revisión de expedientes: Se registraron en ellos los siguientes datos:

A.- SEXO

B.- EDAD

C.- ANTIGUEDAD DEL PADECIMIENTO

D.- DATOS CLINICOS EN RELACION CON LA CORTEZA SUPRARRENAL:

astenia, adinamia, adelgazamiento, pigmentaciones y -
tensión arterial.

E.- DATOS DE LABORATORIO: dosificaciones sanguíneas de
sodio, potasio y cloruros.

proteínas albúminas y globulinas.

colesterol total

glucosa

numeración de eritrocitos y de linfocitos

determinación de hemoglobina

investigación de albuminuria.

II.- PRUEBA DE FUNCION SUPRARRENAL.

Inicialmente se realizó mediante la determinación de 17 -
cetoesteroides totales en la orina, antes y después de la apli-
cación de 40 unidades de HACT de absorción lenta (Cortrophin
Zinc). Al establecerse en el laboratorio la técnica de dosifi-
cación de de corticoides 17 cetógenos, se realizó la misma --
prueba empleando este procedimiento por su mayor especificidad
y sensibilidad de aumentó con la Hormona corticostrópica.

III.-PRUEBA DEL AGUA.

Se practicó la primera parte de la prueba de Kepler administrando 20 cc de agua por Kg de peso. Normalmente la cantidad de orina emitida durante una de las 4 horas que siguen a la ingestión del agua, debe ser mayor a la emitida durante la noche; lo contrario sucede en la enfermedad de Addison.

IV.- ESTUDIO CROMATOGRÁFICO DE LOS 17 CETOESTEROIDES URINARIOS.

Se empleó la técnica original de Pond a la que se le han hecho pequeñas modificaciones. Este procedimiento permite la separación y valoración aislada de los más importantes 17 cetoesteroides, empleando una micro-columna de alúmina.

La comprobación y revisión de la técnica ha sido efectuada (5), el estudio de casos normales realizado (5+ bis) y la descripción general del procedimiento así como de sus aplicaciones y limitaciones hacia la clínica, también publicado.

Uno de los inconvenientes de la técnica, es la interferencia de cromógenos e impurezas; por esta razón en el presente trabajo se hizo a todos los extractos la reacción de Girard, que separa la fracción cetónica de la no cetónica.

En términos generales, el estudio cromatográfico nos proporciona una gráfica en donde se observará la sucesión de modos (picos) separados unos de otros. Representa cada modo un esteroide o mezcla de una serie de ellos que tengan las mismas propiedades físicas. Estos han sido identificados en orden de aparición siendo los siguientes:

- I.- Esteroides artificiales.
- II.- Iso-androsterona.
- III.- Dehidro-*epi*-Androsterona.
- IV.- Androsterona.
- V.- 5-Iso-Androsterona (etiocolanona).
- VI.- 11-oxi-esteroides.
- VII y VIII.- Esteroides no identificados.

Normalmente el cromatograma tendrá seis modos distribuidos en alturas uniformes y con superficies más o menos similares. La gráfica puede expresar las más importantes alteraciones de la corteza suprarrenal. En la enfermedad de Addison el cromatograma es aplanado, con muy poca altura en todos sus esteroides. En la hiperplasia suprarrenal y en ciertos tumores se encontrará un importante aumento en alguno de ellos, usualmente la dehidro-*epi*-androsterona y la Androsterona.

CAPITULO II

ANALISIS Y RESULTADOS DE LA REVISION DE EXPEDIENTES

En el cuadro adjunto a este capítulo se reunieron los datos obtenidos en la tabulación de los síntomas clínicos y de terminaciones de laboratorio que más importaban. Las observaciones de mayor interés se resumen a continuación.

- 1.- SEXO: Todos nuestros pacientes fueron del sexo femenino. (cuadro No. 1)
- 2.- EDAD: La paciente más joven fué de 18 años y la máxima edad encontrada de 53 años. El mayor número de casos recayó de acuerdo con todas las publicaciones entre la cuarta y quinta décadas, abarcando en su total el 81.5 %.
- 3.- Como síntomas que pudieran atribuirse a insuficiencia suprarrenal, se encontraron frecuentemente, astenia, adelgazamiento, pigmentaciones y adinamia. De estos, la astenia y el adelgazamiento fueron los encontrados con más frecuencia; presentándose en proporción de 69 y 75.25 % respectivamente.
- 4.- HIPOTENSION ARTERIAL.- Es difícil asegurar que exista dadas las cifras comunes en México. Pudiera ser significativo el haber encontrado 6 casos con T.A. mínima en menos de 80 mm con cifra promedio de 70 mm de mercurio. (cuadro No. 2)
- 5.- DETERMINACIONES de sodio y potasio.- Dieron resultados irregulares, pero la cifra promedio acusa tendencia baja en el sodio y límite normal para el potasio.

6o.- PROTEINAS TOTALES.- Se comprobó la tendencia a hiperproteïnemia en 6 de los 12 casos estudiados con cifra promedio de 8.6 mg. % (cuadro 3).

7o.- ALBUMINAS Y GLOBULINAS.- Se encontró tendencia al aumento de las albúminas en 6 de 11 casos que se estudiaron. Las globulinas se comportaron normalmente en 10 de los 11 casos y solamente en una ocasión encontramos una cifra un poco superior a la considerada normal. (cuadro 3).

8o.- NUMERO TOTAL DE LEUCOCITOS.- Nos pareció interesante el hecho de haber encontrado leucocitosis en 7 de 15 estudios, con cifra media de 11,800 leucocitos por milímetro cúbico. (cuadro 3)

9o.- LINFOCITOS.- Se comprobó la observación de Robles Gil: de 12 estudios efectuados, 5 mostraron linfocitosis con cifra media de 40%. (cuadro 3).

10o.- EXAMEN DE ORINA.- Nos pareció importante señalar que en 6 de los 16 casos, vimos huellas de albúmina en la orina, lo que significa un 37% del total de enfermos (cuadro 3).

CUADRO No. 1

TOTAL DE CASOS ESTUDIADOS: 16

	No. DE CASOS	% DE FRECUENCIA
SEXO F.	16	100 %
ASTENIA.	11	69
ADELGAZAMIENTO	12	75.25 %
ADINAMIA	3	18.75 %
PIGMENTACION	5	31.25 %
EDAD: Menos de 30 Años	2	12.50 %
Entre 30 y 39 Años	9	56.5 %
Entre 40 y 45 Años	4	25.0 %
Más de 50 Años	1	6.25 %

CUADRO No. 3

	No. DE CASOS	CIFRAS NORMALES	CIFRAS ALTAS	CIFRAS BAJAS	CIFRAS PROMEDIO
SDIC	9	8	0	1	139.5
POTASIO	10	8	1	1	4.49
CLORUROS	7	4	2	1	102.1
PROTEINAS	12	5	6	1	8.6
ALBUMINAS	11	4	6	1	4.33
GLOBULINAS	11	10	1	0	3.14
COLESTEROL	12	8	2	2	176
GLUCOSA	13	11	1	1	77.1
ERITROCITOS	15	14	1	0	4 630 000
HEMOGLOBINA	15	15	0	0	12.75
LEUCOCITOS	16	7	7	1	10 025
LINFOCITOS	12	-	5	6	36.7
HULLAS DE AL- BUMINA EN ORI- NA	16	10	6	0	---

CAPITULO III

PRUEBAS DE FUNCION SUPRARRENAL

10.- Determinación de esteroides urinarios y eosinófilos circulantes antes y después de la aplicación de 40 unidades de HACT de absorción lenta (Cortrophin Zinc).

Fué realizada la prueba en 8 pacientes. Dos de ellas (Nos. 12 y 14), se efectuaron mediante la determinación de 17 cetoesteroides neutros totales, mostrando en ambas ocasiones cifra inicial baja (6 y 3 mg.), con incremento pobre después de la administración del HACT.

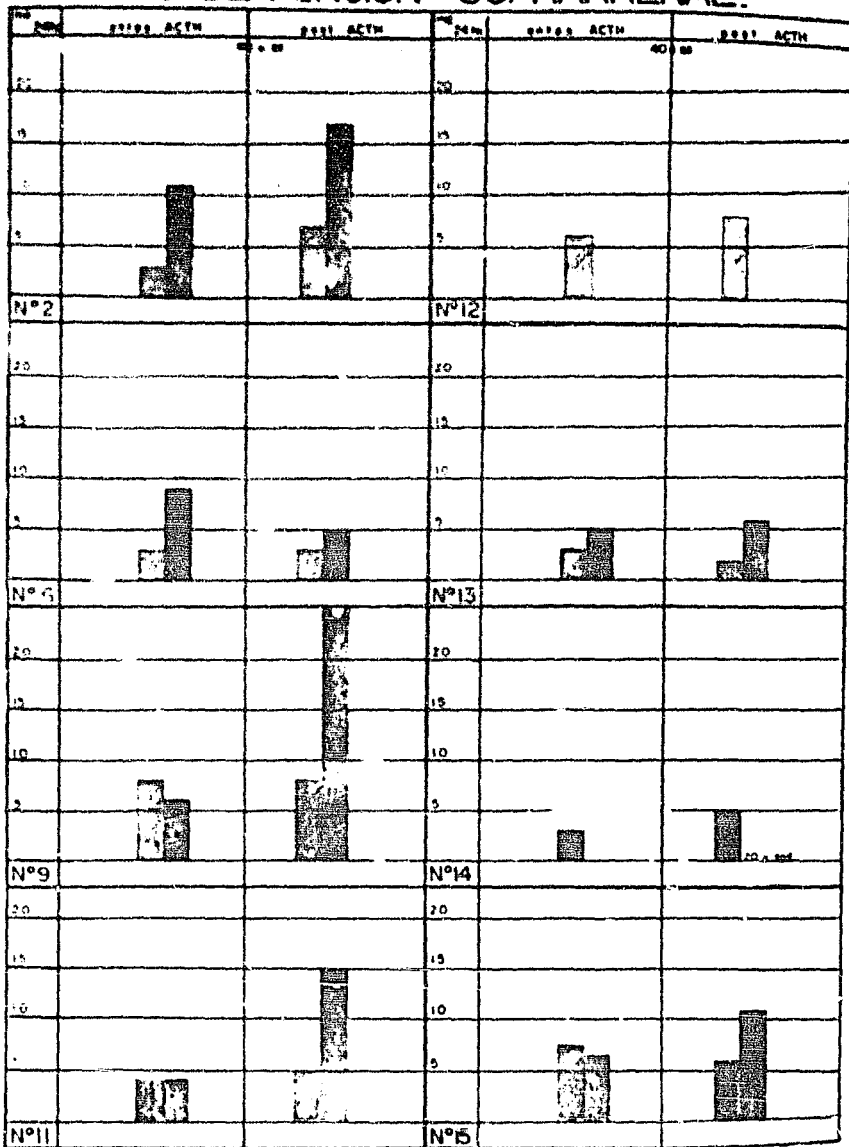
El poco aumento encontrado para la cifra total de 17 cetoesteroides no representa un valor absoluto, tomando en cuenta la escasa sensibilidad de esta técnica a la respuesta de dosis pequeñas de Hormona Adreno-cortico-trópica.

En el primer caso, los eosinófilos no respondieron, manteniendo en la misma cifra inicial de 230/mm³.- En el caso 14 la disminución de los eosinófilos llegó hasta 0 a las 24 horas de haber aplicado la hormona.

Los restantes 6 casos fueron realizados mediante la determinación de corticoides, y de ellos el caso 15 mostró solamente un aumento insignificante (inferior al que con esa técnica se ha encontrado en casos normales). El caso número 5 y el número 13, no mostraron ningún aumento después de la aplicación del HACT.

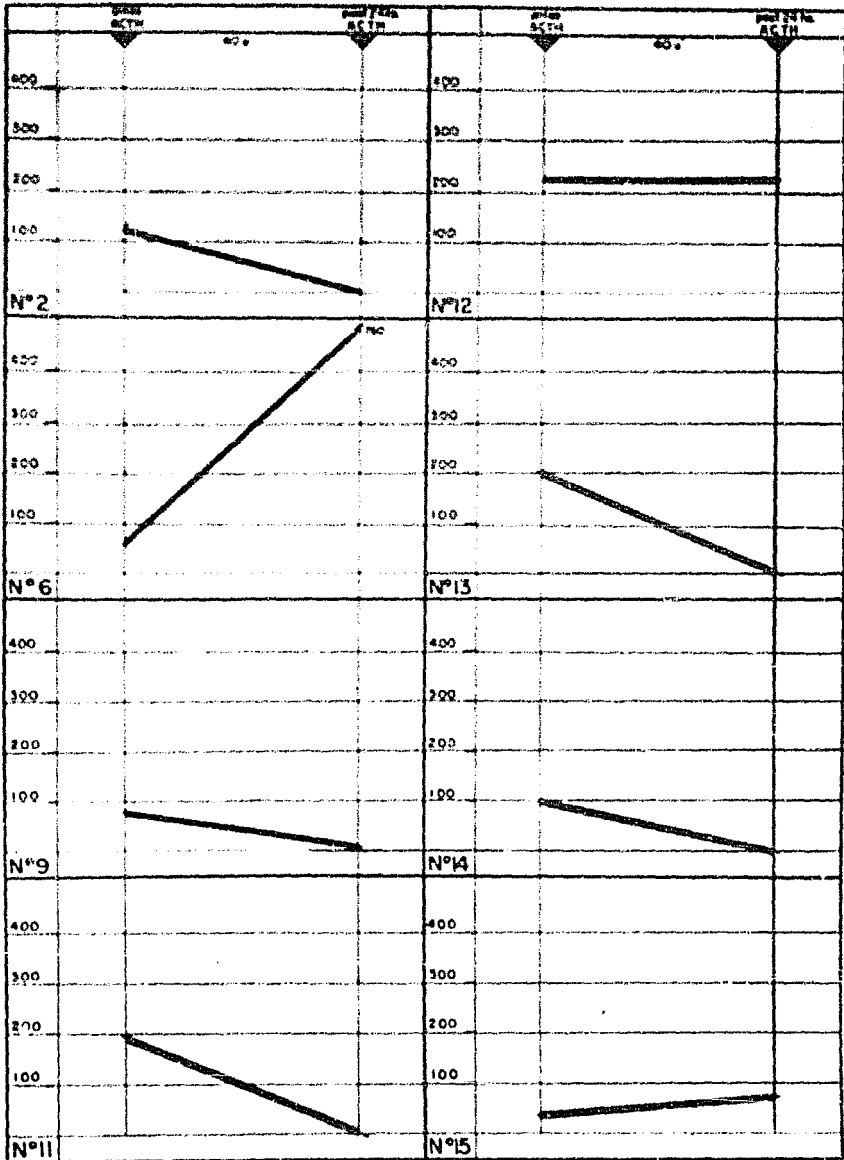
El estudio número 5 y el número 15 dieron una curva invertida de eosinófilos como la descrita en algunas ocasiones para la enfermedad de Addison. El caso número 13 mostró, por el contra-

PRUEBAS DE FUNCION SUPRARRENAL.

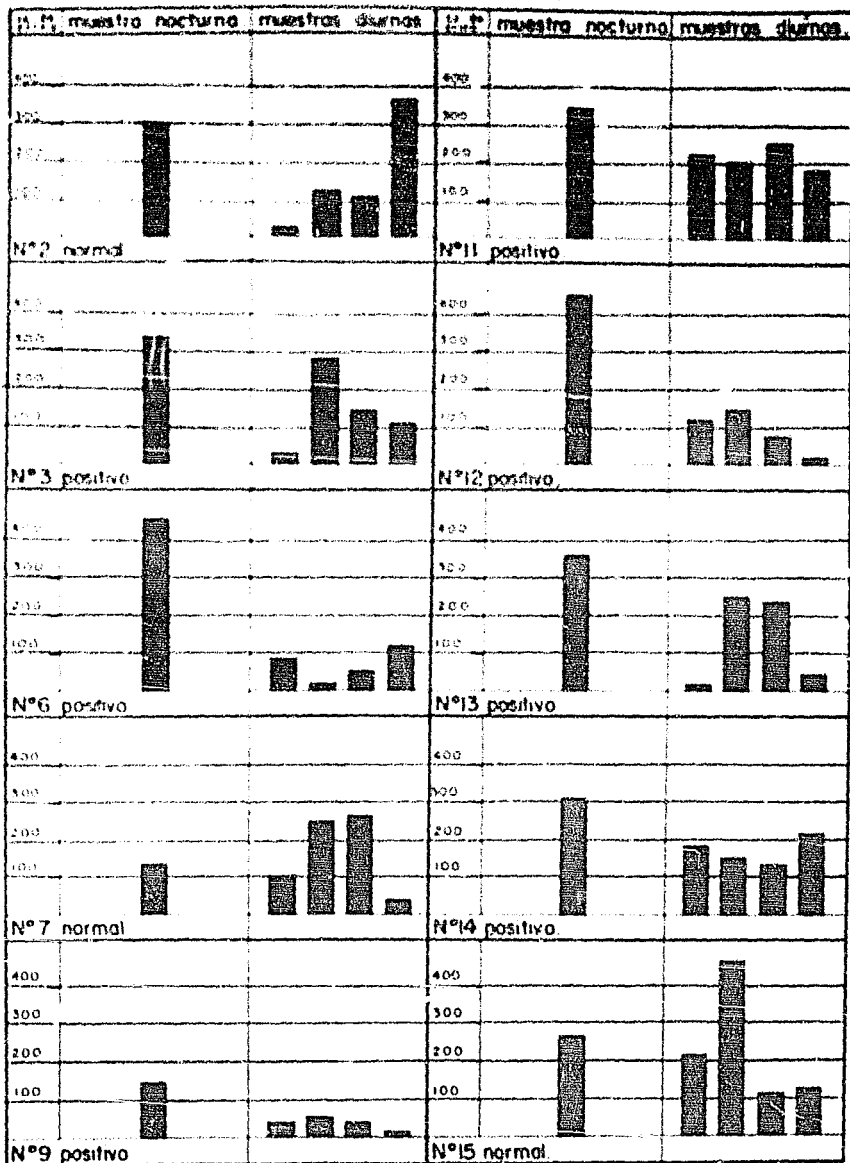


CORTICOIDES 17 CETOGENICOS
 CETOSTEROIDES 17

DEPRESION DE EOSINOFILOS.



PRUEBAS DEL AGUA.



rio, una disminución de sus eosinófilos que llegó a cero a las 24 horas de haber aplicado la hormona Adreno-cortico-trópica. De los otros 3 casos, dos de ellos (9 y 11) tenían una cifra inicial de corticoides 17-cetogénicos, sumamente baja y el tercero (número 2) su cifra inicial estaba comprendida dentro de los límites normales. En estas tres - ocasiones sus corticoides aumentaron en forma normal después de la aplicación de HACT, y dicho aumento estuvo de acuerdo con el comportamiento de los eosinófilos que en los tres casos disminuyó hasta cero, 24 horas después de haber aplicado la Hormona Adreno-cortico-trópica.

20.- Prueba del agua.

La prueba del agua fué realizada en 10 enfermos, mostrando un resultado patológico en 7 del total de los casos.

El cuadro No. 4 resume los tres tipos de pruebas que se realizaron en 8 enfermos. Como se vé, solamente en el caso - número 2 las tres pruebas fueron normales. En cambio, el número 6 mostró las tres pruebas patológicas.

ESTUDIOS CROMATOGRAFICOS

ANALISIS DE LOS CROMATOGRAMAS.

10.- Caso número uno.- Los datos más sobresalientes son, la disminución de dehidro-androsterona, y el aumento porcentual para los once-oxiesteroides.

Caso No. 2.- El cromatograma, en términos generales es de tipo plano, con pobre eliminación en casi todos sus esteroides,

pero más acentuada en el tercer modo. Proporcionalmente la excreción de 11-oxiesteroides se encuentra incrementada en comparación con los demás.

Caso No. 3.- El cromatograma logró pobre separación de sus picos, sin manifestar especial aumento en ninguno de ellos, excepto para el número 6 que también está proporcionalmente aumentado en relación con el resto de los esteroides.

Caso No. 4.- Es notable la pobre eliminación en dehidroepi-androsterona y androsterona; solo se encontraron en mayor proporción los 11 oxi-esteroides.

Caso No. 5.- En este cromatograma disminuye la eliminación de iso-androsterona y dehidro-epi-androsterona. Proporcionalmente los 11 oxiesteroides se encontraron incrementados.

Caso No. 6.- Este estudio manifiesta discreto descenso de su modo No. 3 y aumento importante de la fracción sexta. (Es el más grande de la investigación).

Caso No. 7.- Se caracteriza por bajo nivel de todos sus esteroides excepto la fracción 4 que se encontró normal y para la 5, la eticolanolona más alto que en los demás.

Caso No.8.- Aparece, en éste, considerable disminución para la excreción de dehidro-epi-androsterona y aumento significativo en las fracciones 4 y 5 que corresponden a la androsterona y a la eticolanolona respectivamente.

Caso No.9.- La excreción de iso-androsterona y dehidro-epi-androsterona se encuentran reducidas y los 11 oxi-este--

pero más acentuada en el tercer modo. Proporcionalmente la excreción de 11-oxiesteroides se encuentra incrementada en comparación con los demás.

Caso No. 3.- El cromatograma logró pobre separación de sus picos, sin manifestar especial aumento en ninguno de ellos, excepto para el número 6 que también está proporcionalmente aumentado en relación con el resto de los esteroides.

Caso No. 4.- Es notable la pobre eliminación en dehidro-epi-androsterona y androsterona; solo se encontraron en mayor proporción los 11 oxi-esteroides.

Caso No. 5.- En este cromatograma disminuye la eliminación de iso-androsterona y dehidro-epi-androsterona. Proporcionalmente los 11 oxiesteroides se encontraron incrementados.

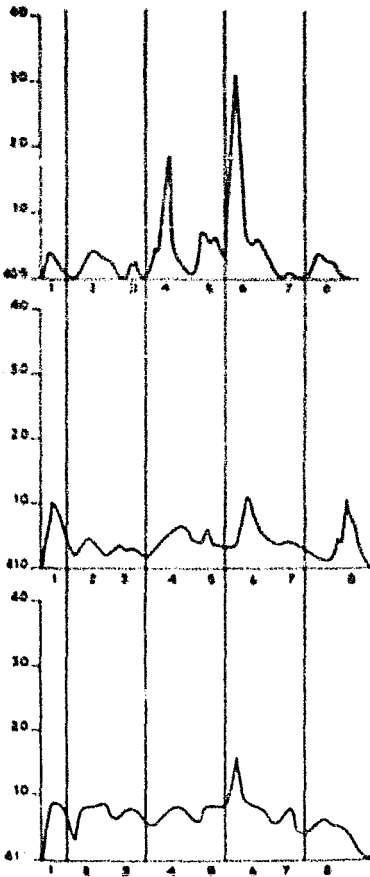
Caso No. 6.- Este estudio manifiesta discreto descenso de su modo No. 3 y aumento importante de la fracción sexta. (Es el más grande de la investigación).

Caso No. 7.- Se caracteriza por bajo nivel de todos sus esteroides excepto la fracción 4 que se encontró normal y para la 5, la eticocolanolona más alto que en los demás.

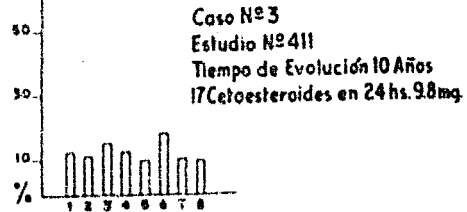
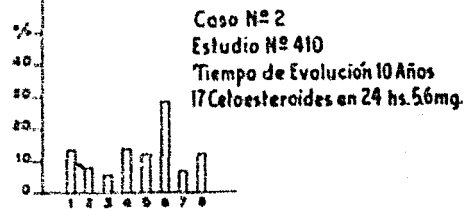
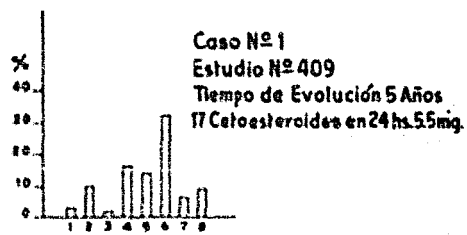
Caso No.8.- Aparece, en éste, considerable disminución para la excreción de dehidro-epi-androsterona y aumento significativo en las fracciones 4 y 5 que corresponden a la androsterona y a la eticocolanolona respectivamente.

Caso No.9.- La excreción de iso-androsterona y dehidro-epi-androsterona se encuentran reducidas y los 11 oxi-este--

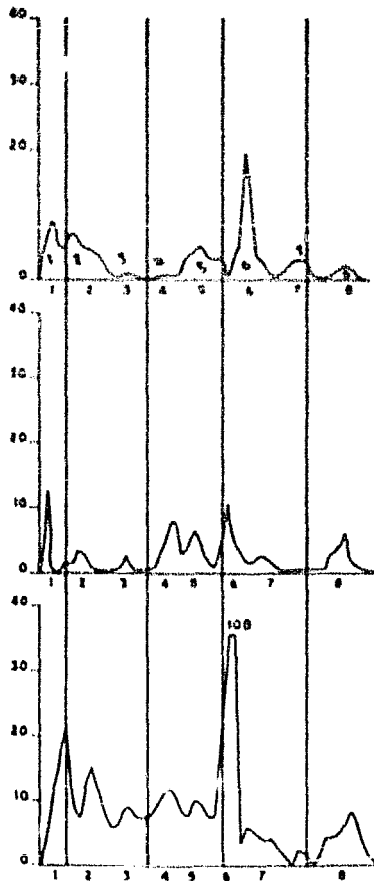
CROMATOGRAMAS



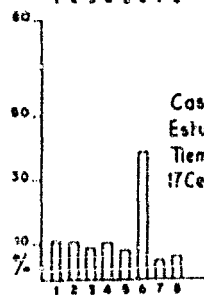
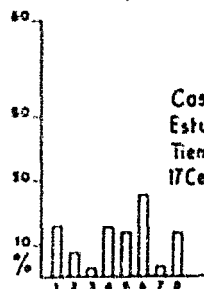
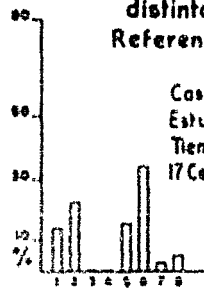
Porcentaje de Excreción de los distintos Esteroides Referencia de los Casos



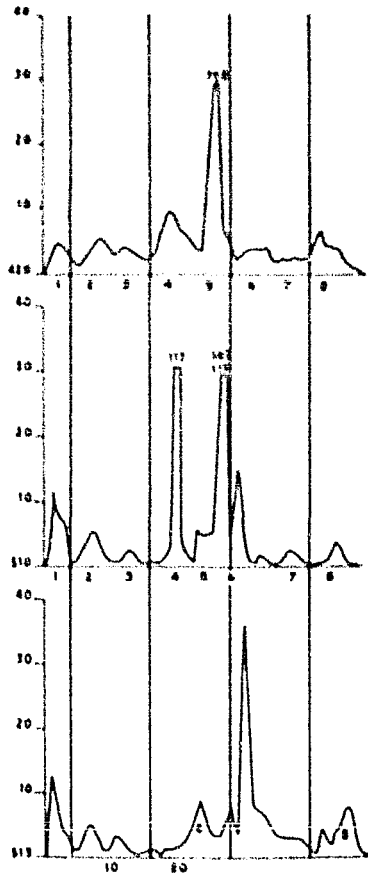
CROMATOGRAMAS



Porcentaje de Excreción de los distintos Esteroides Referencia de los Casos

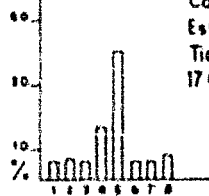


CROMATOGRAMAS

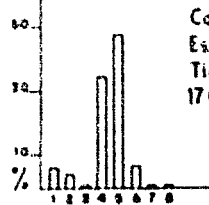


Porcentaje de Excreción de los distintos Esteroides Referencia de los Casos

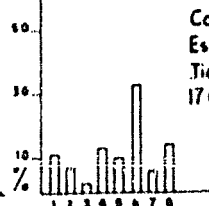
Caso N° 7
Estudio N° 420
Tiempo de Evolución 6 Años
17 Cetoesteroides en 24 hs. 6.8 mg.



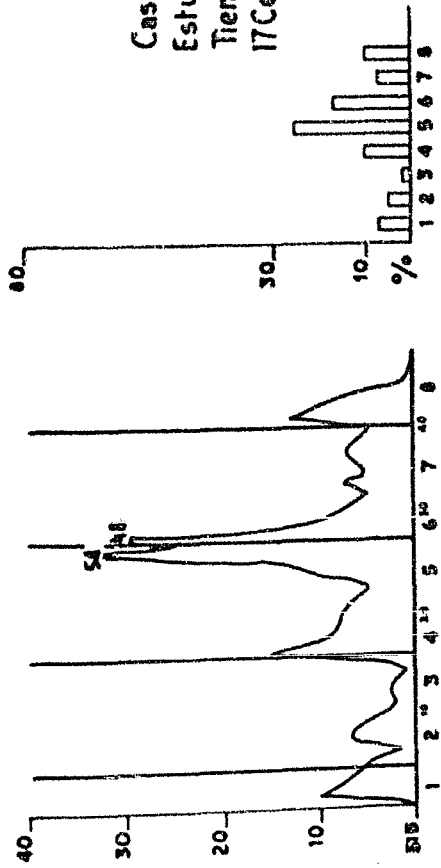
Caso N° 8
Estudio N° 510
Tiempo de Evolución 3 Años
17 Cetoesteroides en 24 hs. 8.6 mg.



Caso N° 9
Estudio N° 513
Tiempo de Evolución 18 Años
17 Cetoesteroides en 24 hs. 4.8 mg.



Caso N° 10
Estudio N° 515
Tiempo de Evolución 10 Años
17 Cetoesteroides en 24 hs. 125mg.



roides notablemente aumentados.

Caso No.10.- Muestra pobreza importante para la dehidro-epi-androsterona, incremento en las fracciones 5 y 6. Más aún - para la quinta, representativa de la etiocolanolona.

En resumen, las observaciones más importantes en relación con el comportamiento cromatográfico de los 17 ceto-esteroides en los diez casos de esclerodermia estudiados son:

1o.- En ocho ocasiones (1-2-4-5-7-8-9 y 10) se reproduce la disminución importante para eliminación de dehidro-epi-androsterona.

2o.- En cinco ocasiones (1-2-5-7 y 8) la eliminación de 1 8o-androsterona fué pobre.

3o.- En una ocasión, (caso número 4) la disminución en la eliminación de la dehidro-epi-androsterona, se acompañó de pobre eliminación de androsterona.

4o.- La etiocolanolona se mostró excesivamente aumentada en 3 estudios de los 10 realizados, (7-8 y 9) pero sobre todo en el caso número 7, donde esta fracción alcanzó 748 gammas. Los casos 8 y 10 acompañaron al aumento de etiocolanolona, - aumento también proporcional, de androsterona.

5o.- La observación mas constantemente encontrada, fué el aumento en la fracción sexta, representante de los esteroides oxigenados en el carbono 11, siendo notable en los casos 1 y 6, y presentándose también aumentada en forma comparativa al resto de esteroides en los casos 2, 3, 4, 5, 9 y 10, o sea en un 80 % de ellos.

DISCUSION

I.- DATOS CLINICOS TABULADOS.

a.- Sexo.- Todos los casos fueron del sexo femenino, hecho que se encuentra en contra de la proporción reconocida de 3:1. Este hecho pudiera ser causado por el corto número de los casos.

b.- Edad.- Se comprobó la bien conocida frecuencia para la primera, cuarta y quinta décadas de la vida. La pobreza de casos más allá de la sexta década, puede ser causada por la labilidad de estos enfermos a otros padecimientos y con ello, al grado menor de longevidad.

c.- Astenia, adelgazamiento, adinamia, pigmentaciones y Tensión Arterial. Es de interés hacer notar que las historias clínicas de los pacientes, fueron realizadas sin planeación y, por lo tanto la frecuencia en que aparecen debe ser menor a la real. Tenemos la impresión, de que la astenia casi es un síntoma obligado. Es menor la frecuencia del adelgazamiento. Sin embargo es un fenómeno muy ostensible para el enfermo y que puede comprobarse por las generales del paciente. La adinamia fué consignada en pocas ocasiones, probablemente por omisiones en el interrogatorio. La relativa poca frecuencia con que se reportan las pigmentaciones pueden tener la misma causa. Deben hacerse notar las diferencias ya señaladas en el capítulo de relaciones entre adrenales y esclerodermia, referente a las pigmentaciones de los esclerodérmicos y de los insuficientes suprarrenales. Igualmente, aunque hubo 3 casos con tendencia hipertensiva, 5 presentaron cifras hipotensivas con promedio de

108/70 mm de mercurio.

d.- Datos de laboratorio.- Los electrolitos sodio y potasio, se comportaron de manera irregular, pero las cifras promedio tienen tendencia en el sodio, al límite bajo y el potasio en cifra normal.

Se comprobó la tendencia de esta enfermedad por presentar hiperproteíнемia, principalmente sobre las albúminas; dato comprobado en más de 90 % de los casos en que se realizó la determinación de estos elementos.

Se encontró una cifra hipoglicémica real, y no obstante - existir una hiperglicemia diabética, la cifra promedio de todas las determinaciones está en el límite inferior de la normalidad: 77.1 mg %.

La tendencia a presentar leucocitosis puede interpretarse de diversas maneras, desde una respuesta a infecciones escondidas o como expresión de hipersensibilidad. Se menciona porque no es señalada con frecuencia.

La linfocitosis se encontró en 5 estudios de 12 efectuados; la cifra promedio de porcentaje de linfocitos en los estudios hematológicos que se hicieron, también tiende a ser alta: 36.7 %.

En 6 exámenes de orina había huellas de albúmina, dato que pudiera interpretarse como señal de daño renal concomitante al padecimiento general.

II.- PRUEBAS DE FUNCIÓN SUPRARENAL.

Es significativo el hecho de que solo en una ocasión de

los 8 enfermos estudiados mediante la combinación de dosificación haya tenido normales las 3 pruebas de : combinación de dosificación de esteroides, comportamiento de eosinófilos a la aplicación del HACT, prueba del agua. cuadro número 4)

La cifra basal de esteroides, siempre fué baja en el límite inferior normal, y aunque en algunas ocasiones las determinaciones fueron de 17 cetoesteroides totales, se comprobó la observación al realizarlas mediante la técnica de corticoides 17 cetogénicos. Esta técnica es más expresiva por su especificidad, pues no determina esteroides de origen gonadal.

Consideramos importante el hallazgo de que solamente 3 de los 8 casos estudiados dieron aumento de esteroides urinarios por la HACT.

La prueba del agua fué definitivamente patológica en 7 de los 10 casos, correspondiendo por lo general a los hallazgos encontrados en las otras pruebas. Sin embargo en dos ocasiones fué patológica, los otros dos exámenes normales; en una fué normal, aunque las otras pruebas fueron patológicas.

Los datos anteriores parecen indicarnos que la corteza suprarrenal se encuentra realmente afectada y presenta un discreto grado hipofuncional. La diferencia de resultados entre una y otra prueba, pudiera corresponder bien a distinto grado de afectación suprarrenal o a que la corteza se afecta en forma distinta para sus diferentes funciones.

III.- ESTUDIOS CROMATOGRAFICOS.

Se comprobó con frecuencia disminución en la excreción de dehidro-epi-androsterona, y alguna vez de iso-androsterona. Pa

CUADRO No. 4

INVESTIGACION DE RESPUESTAS AL ACTH

CASO NO.	AUMENTO DE ESTEROIDES URINARIOS	DISMINUCION DE EOSINOFILOS	PRUEBA DE AGUA.
2	NORMAL	NORMAL	NORMAL.
6	PATOLOGICO	PATOLOGICO	PATOLOGICO
9	NORMAL	NORMAL	PATOLOGICO
11	NORMAL	NORMAL	PATOLOGICO
12	POBRE	PATOLOGICO	PATOLOGICO
13	PATOLOGICO	NORMAL	PATOLOGICO
14	POBRE	NORMAL	PATOLOGICO
15	PATOLOGICO	PATOLOGICO	NORMAL

rece como si en esta enfermedad hubiera una tendencia a disminuir la excreción de los esteroides 5 beta hidroxigenados.

Era de suponer que de existir insuficiencia suprarrenal, la gráfica del cromatograma fuera de tipo plano e inclusive con pobre excreción de esteroides 11 oxigenados; sin embargo, este comportamiento no se encontró y solamente en 3 ocasiones la gráfica alcanzó poca altura en la generalidad de sus modos.

Contra lo supuesto, ya que los esteroides más típicamente suprarrenales identificados por esta técnica son los 11-oxigenados, éstos se encontraron aumentados en 8 de los estudios, y con aumento importante en 5 ocasiones (caso 1,4,6,9, y 10). La explicación de este fenómeno tratará de hacerse posteriormente.

Nos sorprendió el importante aumento de etiocolanolona demostrada en los estudios 7, 8 y 10, así como también el aumento de androsterona visto típicamente en el estudio 8 y discretamente en el 1 y en el 10. Dada la tendencia que vimos para que en forma proporcional se encontraran aumentados los 11-oxiesteroides, se piensa que este fenómeno puede explicarse, si se recuerda que los 11-hidroxi-esteroides, pueden transformarse en compuestos Delta-9, esteroides que sa.en junto con la androsterona y la etio-colanolona cuando se estudian mediante cromatografía en sílice (30).

Así pues, se interpretan en forma global los cromatogramas, como gráficas que tienden a mostrar pobreza de sus fracciones y solo aumento consistente de los 11-oxi-esteroides. La demostración de esta transformación solo hubiera sido posible analizando

de las fracciones que mostraban aumento para etiocolanolona y androsterona mediante cromatografía en papel, e identificar en ellos lo que se supone pueden ser compuestos delta-9.

Tal comportamiento tiene para nosotros una explicación: la corteza suprarrenal se encuentra ante una gran exigencia de producir esteroides 11-origenados y es parcialmente insuficiente para excretar cantidades normales del resto de corticoides.

CONCLUSIONES.

El análisis global del presente estudio, hace pensar en cierta participación hipo-funcional de la corteza suprarrenal y comportamiento patológico de la misma glándula, por las siguientes razones:

1o.- La frecuencia con que se presentaron diferentes signos y síntomas, que pueden atribuirse a hipo-corticoidismo: astenia, adelgazamiento, pigmentaciones e hipotensión.

2o.- Algunos hallazgos de laboratorio también de posible atribución a dicho origen: discreta alteración electrolítica, discreta hipoglicemia y franca linfocitosis.

3o.- Comportamiento patológico frecuente de las pruebas consideradas como índice de función suprarrenal; nos referimos a la ausencia de aumento de los esteroides urinarios y de disminución de eosinófilos, después de la aplicación de HACT, así como a la prueba del agua.

4o.- Comportamiento patológico del estudio cromatográfico que muestra tendencia a disminuir los diferentes 17 cetoesteroides urinarios, aunque exista un incremento importante y constante en la eliminación de 11-oxi-esteroides.

El fenómeno cromatográfico y la diferencia de comportamiento encontrados en algunos casos para las distintas pruebas de función suprarrenal, pueden interpretarse como una expresión más de los llamados síndromes "desfasados" (5^o bis) en los que las distintas acciones fisiológicas de la corteza suprarrenal (gluco-cortica)

(gluco-cortical, mineralo-cortical y andr6gena. Se encuentran afectadas de diversa manera: o bi6n, frecuentemente afectadas onas y otras normales.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- ALLEN W.M. A simple method of analyzing complicated absorption curves, use in colorimetric determination of urinary steroids. *J. Clin. Endoc.* 10:71 1950.
- 2.- BAERN G. and POLLACK A.D.: Disseminated Lupus Erythematosus - and diffuse scleroderma *J.A.M.A.* 134:1169 1947.
- 3.- BARLOW G.M.: Scleroderma associated with adrenal neoplasm. - *Arch. Dermat. & Syph.* 39:1021 1939
- 4.- BAUER W. , MARBLE A. and BENETT G.A.: Further studies in a case of calcification of subcutaneous tissue ("calcinosis universalis ") in a child. *Am J.M.Sc.* 182-237 1931.
- 5.- BAYLES T.B., STOUT T.F., STILLMAN J.S. and LEVER W.: The treatment of scleroderma with adrenocorticotrophic hormone; preliminary observations. *Pro. First Clinical ACTH Conference, Philadelphia, The Blakiston Co.* 1950 p 447.
- 6.- BERNHEIM A R. and CARLOCK J.H.: Parathyroidectomy for Raynaud's disease and scleroderma. *Ann. Surg.* 101:1012 1935.
- 7.- BOYD J.A., PATRICK S.I. and REEVES R.J.: Roentgen changes observed in generalized scleroderma; report of 63 cases. *A.M.A. Arch. Int. Med.* 94:248 1954.
- 8.- BRODY J. and BELIN D.E.: Calcinosis with scleroderma. *Arch. - Dermat & Syph.* 36:85 1937
- 9.- BROOKS W.D.W.: Calcinosis. *Quart. J. Med.* 3:293 1934.
- 10.- BROWN G.E., O'LEARY P.A. and ADSON A.W.: Diagnostic and physiologic studies in certain forms of scleroderma. *Ann. Int. Med.* 4:531 1930.
- 11.- CORNBLEET T. and STRUCK H.C.: Calcium metabolism in scleroderma. *Arch. Dermat. & Syph.* 35:188 1937.
- 12.- CHANG. E. and W.R. SLOUGHWHITE Jr.: A zimmerman comparison for the Girard fraction. *The J. of Clin. Endoc.*
- 13.- BUTENAND A. and SUBANYI L.A. 1942. *Ber. dtsh. chem. Ges.* 75: 591.
- 14.- DINGEMANSE.E. and HUIS in't Veld L. 1949 *Nature London* 164:844
- 15.- DINGEMANSE E. and LAQUEUR 1948. *Biochem J.* 32:651.
- 16.- DINGEMANSE and HUIS in't Veld L. G. Laet B.N. 1946 *J. Clin. Endoc.* 6:135.

- 17.- DUBHAM R.H.: Scleroderma and Calcinosis. Arch Int. Med. 42: 467 1928.
- 18.- EHLMAN L.: Ueber die Beteiligung der Sklerodermie toxischen Erythemen. Wien. Clin. Wchnschr. 53:1097 1903.
- 19.- FESSING R.F., AARON S.A.; Sclerema neonatorum treated with corticotrophin. Report two cases. J. of the American Association. Chicago 15:103 1954.
- 20.- EVANS C.B.: An unusual alopecia capitis in acute Lupus erythematosus, scleroderma and dermatomyositis. Brit. J. Dermat. 65:212 1953.
- 21.- FIMMAN B.W.: Scleroderma. Arch Middlesex Hosp. 1889 p. 29.
- 22.- GOLTZ P.H.: Pathology of progressive systemic sclerosis (generalized scleroderma) with special reference to changes in the viscera. Clin. Proc. 4:337 1945.
- 23.- GUTT MACHOP A.A. case of severe scleroderma with sicceful delirery. Urology and cutaneous rev 107:108 1943.
- 24.- HARPER R.A.K.: The radiological manifestations of diffuse systemic sclerosis (Scleroderma) Proc. Roy. Soc. Med. 46:512 1953.
- 25.- HERNANDEZ T.: El pulmón esclerodérmico. Instituto de patología Médica. Madrid.
- 26.- KLEINFELDER F., POLLOCK A.D. and BAEHR G.: Diffuse collagen disease; acute disseminated lupus erythematosus and diffuse scleroderma. J.A.M.A. 119:331 1942.
- 27.- LEINWAND I.: Generalized scleroderma; report with autopsy findings. Ann. Int. Med. 34:226 1951.
- 28.- LEINWAND I., DUBYEE A.W. and RICHTER M.H.: Scleroderma (Based on a study of over 110 cases) Ann. Int. Med. 41:1003 1954
- 29.- LEINWAND I. Lipid and proteins fractions. Diseases of mesenchime: J. Lab and Clin. Med. 37:532 1951.
- 30.- LIEBERMAN S., DOPKINAR K., HILL B.R., FIESER L.F. and RHOADS C.D. 1948 J. Biol. Chem. 172 263.
- 31.- LERICHE R. and JUNG A.: Recherche sur la nature de la sclerodermie. Presse Med. 43: 1361 1935.
- 32.- LERICHE R., JUNG A. and DeFAHEY M.: The surgical treatment of scleroderma. Surgery 1:6 1937.

- 33.- LEWIS C.W.: Generalized progressive scleroderma, six years after sympathectomy. Arch. Dermat. & Syph 50:285 1944.
- 34.- LEWIS E.: Notes on scleroderma (Dermatomyositis). Brit. J. Dermat. and Syph. 52:233 1940.
- 35.- MARAÑÓN G.: Esclerodermia hipofisaria y esclerodermia. Instituto de patología Médica. Madrid.
- 36.- MARAÑÓN G. et GIMENA J.S. Sclerodermie. Traitement avec l'ACTH et cortisone. : Annales d'Endocrinologie 1954 15:106.
- 37.- MASUCCI M. and YA-SHU.: Die diffuse sklerodermia und ihre Gefassveränderung. Virchow Arch. für Path. Anat. und Physiol 302:39 1938
- 38.- McMANON J.W., MONROE R.B. and CRAIGHEAD C.C.: Emotional factors in scleroderma; case history Ann. Int. Med. 39:1295 1951
- 39.- MATSUI S.: Ueber die Pathologie und Pathogenese von Sklerodermia universalis. Mit. a.d. med. Fakult. d.k.Univ. zu Tokyo 31:55 1924.
- 40.- MURPHY I.: An etiology of scleroderma. Ann Int. Med. 39:1219 1953.
- 41.- O'LEARY F.A. and HOWLAND R. : Aclincial study of one hundred and three cases of scleroderma. Am. J. Sc.180:95 1930.
- 42.- OLIVER E.L. and LERMAN J. :Scleroderma, treated with injections of posterior pituitary extract. Arch Dermat. & Syph. 34:439 1936.
- 43.- OSBER W.:On diffuse scleroderma; with special reference to diagnosis and the use of thyroid- gland stract. J. Cutan. and Genito-Urin. Dis. 16:49 and 127:1898.
- 44.- FENDE G. : Il quadro elettroforetico a le prove di eucoioidite nelle sclerodermia generalizzata e in alcune forme di sclerodermia localizzata. Arch. Maragliano Pat. Clin 6:1149 1951.
- 45.- POLLACK A.D.: Visceral and vascular lesions in scleroderma. Arch. Pat. 29:859 1940.
- 46.- RAGAN C.H. BOLL New York Med. 26:251 1951
- 47.- ROF CARBALLO.:Disproteinemias, enfermedades del colágeno y xaltoinmunixación.
- 48.- ROBLES CIA J.: Clinical Study of visceral lesions and endocrine disturbance in eight cases of diffuse scleroderma. Ann Int. Med. 34:862 1951

- 49.- SELYE H.A. condiciun simulatum human Sclerodermie in rats injected qith parathyroid Hormone. J.A.M.A. 99: 108 1932.
- 50.- SELYE H. Endocrinologie. Montreal. 1949:839.
- 51.- TALBOTT J.H. GALL E.: A CONSOLAZIO W.V. and COOMBS F.S. Galy dermatomyositis with scleroderma, calcinosis and renal endarteritis associated with focal cortical necrosis. Arch. Int. Med. 63: 476 1939.
- 52.- TALBOTT J. and FERRANDIS R. M. Collagen diseases. New York 1956.
- 53.- TAUBENHAUS H. and LEV M.: Clinical and histological observations on a case of scleroderma treated with cortisone. Arch. Int. Med. 87:583 1951.
- 54.- TESIS PROFESIONAL.- Susana Calderón. Investigaciones sobre la respuesta al ACTH de los 17 cetoesteroides en personas normales y en hipertensas. México, D.F., 1955.
- 54.- TESIS PROFESIONAL.- Beatriz Pingarrón. Técnica microcolé rimétrica para la determinación de esteroides cetógenos en la orina. México, D.F. 1956
- 55.- URBACH and LE WINN. Skin diseases. Nutrition and Metabolism. London. Heinemann 1946 p 344.
- 56.- VALDIVIA V.A.: Enfermedades difusas de la colágena. Aspecto clínico.
- 57.- VALPE.R., HAUCHT. J. Ter. 597-9.
- 58.- VILLIAUMEY J.: Les localizations extracutanées de la Sclerodermie. Semaine des Hopitaux de Paris 30:8 Jan 1954
- 59.- WALKER S.A. and BENDITT E.P.: An electrophoretic study of the serum proteins in Scleroderma. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 67: 504 1948
- 60.- WIENER K. : Skin manifestations of internal disorders. St. Louis Mosby 1947:413
- 61.- WITTLE C.H.: Cortisone tratment in a case of generalized scleroderma with sclerodactily and dermatomyositis. Brit. J. Dermat. 64:28 1952
- 62.-

Este trabajo es parte de una Investigación Global que sobre el tema de "Esclerodermia", se realiza en el Instituto Nacional de Cardiología.