

LA GLICOGENOSIS CARDIACA

por los doctores

B. MOIA y F. F. BATLLE

En 1929, v. Gierke ¹, al hacer el estudio anátomopatológico de una niña que murió a los 8 años de edad con diagnóstico clínico de enfermedad de Banti formulado desde mucho tiempo atrás, encontró que el enorme agrandamiento del hígado, cuyo lóbulo izquierdo había sido palpado en vida erróneamente como bazo, se vinculaba a la existencia de un exagerado acúmulo epitelial de glicógeno y en menor grado de colesterol.

El riñón, cuyo volumen estaba aumentado al doble, participaba también de esta sobrecarga glicogénica que no podía considerarse como la exageración de un proceso normal, pues este órgano sólo posee glicógeno durante la vida embrionaria. Las características del examen químico de estos depósitos de glicógeno fueron bien descriptas por Schönheimer ².

Contrastando con las alteraciones de estas vísceras, el corazón tenía caracteres normales y no se encontraba aumentado de tamaño.

En la misma publicación el autor hace referencia a un caso del Dr. Smetan de un chico de 4 años que pudo estudiar en Viena y en el que, además de la hepato y nefromegalia con depósito glicogénico, existía un ligero agrandamiento cardíaco, sin detenerse, empero, en mayores consideraciones sobre este último hecho.

En realidad, Parnas y Wagner ³⁻⁴, al publicar en 1921, la observación de una niña de 9 años de edad con hepatomegalia, retardo de crecimiento, cetonuria y acentuada hipoglucemia en ayunas e hiperglucemia post-prandial, describieron, antes del descubrimiento de la insulina, el primer caso de esta afección aunque la vincularon a una extrema labilidad del metabolismo hidrocarbonado que se comportaría como si no hubiera dispositivos para almacenar el azúcar ingerido. Igual mención merecen también el caso de Worster-Drought ⁵ y el del famoso hiperinsulinismo de Wilder ⁶, por carcinoma de los islotes de Langherans, con hipoglucemia y notable sobrecarga glicogénica del hígado y más especialmente el de Snapper y

van Creveld ⁷, en el cual los autores relacionaron clínicamente las perturbaciones del metabolismo hidrocarbonado con una falla en la glucogenolisis. Pero fué, en verdad, von Gierke quien con su magistral descripción dejó definitivamente aclarada la unidad y características anatómicas de la afección.

Posteriormente en 1931 ⁸, insiste este autor sobre el carácter de depósito de esta enfermedad, y de otras como la de Gaucher, Schüller-Christian, Niemann-Pick, etc., a las que designa con el nombre genérico, del griego "Thesaurismosen" (glicogénica, para el caso particular en estudio). Corrientemente puede denominársela glicogenosis, porque así se designan los depósitos de glicógeno, a los que conceptúa como una perturbación congénita de la glicogenolisis visceral.

En 1932, Bischoff ⁹ hace la descripción clínica y Putschar ¹⁰, la anatómopatológica del primer caso de esta perturbación metabólica con acentuado agrandamiento cardíaco. Se trataba de una niña que fallece a los 4 meses de edad a raíz de una bronconeumonía, y que presentó a la necropsia agrandamiento cardíaco y hepático, con abundante cantidad de glicógeno.

Según van Creveld ¹¹, con escasa anterioridad Pompe ¹² había relatado una observación similar, que conocemos a través de su publicación de 1933 ¹³, y que había sido interpretada en vida como hipertrofia cardíaca idiopática. Pompe utiliza, de acuerdo con las ideas de von Gierke, el término de *cardiomegalia glicogénica* y plantea en términos concretos el problema de la relación de los rabdomiomas cardíacos con esta oscura afección y después de analizar detalladamente las observaciones de otros autores que interpretan algunos casos de la llamada hipertrofia cardíaca idiopática como tumores a fibras embrionarias, especialmente la de Schmincke ¹⁴, llega a la conclusión que las descripciones de rabdomiomas difusos o nodulares, no serían otra cosa que formas generalizadas o localizadas de glicogenosis cardíaca, afección ésta que explicaría la mayor parte de las hipertrofias cardíacas hasta entonces llamadas idiopáticas.

Con la base de cuatro observaciones personales, tres indiscutibles y una probable, de cardiomegalia glicogénica, Humpreys y Kato ¹⁵ brindan en 1934 una monografía de conjunto que puede considerarse como fundamental. Sus cuatro casos se refieren a lactantes que mueren antes del año de edad, en su mayoría por afección broncopulmonar intercurrente. En ellos el corazón estaba enormemente

aumentado de tamaño pesando desde 3.3 hasta 7 veces más de lo que correspondía por la edad, y contenía abundante cantidad de glicógeno. En un caso se comprobaron alteraciones similares en el hígado, y es probable que en los demás tanto el hígado como los riñones estuvieran igualmente afectados aunque en menor grado. En dos casos los músculos esqueléticos mostraban una degeneración vacuolar poco común y en uno de ellos las vacuolas contenían mucho glicógeno. También en el caso de Antopol y colab. ¹⁶, el hígado estaba agrandado simultáneamente con el corazón.

Desde el punto de vista anátomopatológico los hechos más salientes son, según Humpreys y Kato, hipertrofia y vacuolización de las fibras musculares que, sobre todo las subyacentes al endocardio, pueden llegar a medir en los lactantes hasta 50 micrones, cuando normalmente no sobrepasan de 10 a 12 micrones. Según los distintos planos del corte se ve que estas fibras se disponen en forma irregular, razón por la cual se muestran a veces aparentemente fragmentadas. Los discos intercalares no se ven. Los gránulos de glicógeno llenan completamente muchas fibras, mientras que en otras, forman medias lunas o anillos alrededor de vacuolas. Pocos gránulos se ven, en cambio, en el tejido intersticial. Las fibras musculares no contienen grasas o lipoides.

Van Creveld ¹⁷ ha hecho estudios comparativos entre las cantidades de glicógeno acumuladas en el miocardio y otros tejidos de un caso de cardiomegalia glicogénica, y en otro portador de una marcada hipertrofia ventricular en un caso de comunicación interventricular, encontrando cifras elevadísimas en el primero (miocardio: 7.97 gs. %; hígado: 9.13 gs. %) y normales en el segundo (miocardio ventricular izquierdo: 0.055 gs. %; derecho: 0.07 gs. %; hígado: 0.103 gs. %).

Esta característica alteración vacuolar se ve también en los músculos esqueléticos de algunas de las observaciones descriptas, hecho de gran interés, debido a que se puede efectuar biopsias de los mismos.

Es de señalar, además, que sólo en muy contadas ocasiones se han observado alteraciones viscerales con carácter degenerativo o proliferativo.

Otra característica, altamente significativa, es la extraordinaria resistencia del glicógeno de los tejidos, a su hidrolisis post-mortem. Sin embargo, basta agregar a la pieza en estudio, tejidos de órganos

similares normales para ver restablecerse el ritmo normal de la glicogenolisis, lo cual depone en contra de la hipótesis de una constitución anormal del glicógeno. Esta aglicogenolisis patológica facilita, en cambio, mucho el estudio anátomopatológico, permitiendo el diagnóstico aunque el examen de las piezas de necropsia se practique varios días después de la muerte.

La importancia de este hecho merece ser comentada en detalle, pues no sólo favorece el estudio histoquímico, sino que permite el diagnóstico con la sobrecarga glicogénica por hiperinsulinismo, en la cual la glicogenolisis hepática post-mortem se hace como normalmente o está sólo ligeramente retardada (Seckel¹⁸). Gracias a este característico comportamiento es que Finkelstein¹⁹ pudo demostrar el depósito anormal de glicógeno y las típicas alteraciones estructurales en las piezas anatómicas del corazón de un caso que había sido estudiado trece años antes por Carrington y Krumbhaar²⁰. Lo interesante es que en este caso las lesiones miocárdicas no eran difusas, sino circunscriptas y se acompañaban de fibrosis, hecho que puede relacionarse con la existencia de una anomalía de la coronaria izquierda, que nacía de la arteria pulmonar y en cuya área de irrigación se encontraron las zonas de vacuolización. van Creveld¹⁷ cita también un caso, observado con van der Linde antes de conocer la publicación de Finkelstein, de persistencia del foramen oval con dilatación de la arteria pulmonar, en el cual la sobrecarga glicogénica no era difusa y afectaba sobre todo las fibras subendocárdicas.

Se pregunta Finkelstein si se tratará en estos casos 1º) de una glicogenosis localizada, o 2º) de una forma difusa en vías de curación, o 3º) si será la consecuencia de la mala irrigación, o 4º) una simple anomalía; inclinándose por la primera razón por la cual sugiere para estos casos el nombre de "*cardiomegalia glicogénica circunscripta*".

En lo que respecta al cuadro clínico de estas formas cardíacas, fuera del acentuado agrandamiento del corazón, reconocido habitualmente por el examen radiológico bajo la forma de imágenes globulosas con aumento de todos los diámetros del órgano, no existen habitualmente otros síntomas o signos que orienten hacia una afección cardiovascular. En el caso de Bischoff se describen, sin embargo, accesos disneicos, cianosis y tendencia al colapso, pero en ninguno de los casos publicados hasta la fecha, consta categóricamente la existencia de insuficiencia cardíaca, siendo los edemas generalizados se-

ñalados en algunas observaciones ²¹ de tipo nefrótico y acompañándose muchas veces de anemia más o menos intensa.

El electrocardiograma en los pocos casos en que ha sido registrado, no acusó, fuera de la taquicardia, alteraciones dignas de mención (Brown ²², Sprague y colab. ²³). De consiguiente, la existencia de un acentuado agrandamiento cardíaco acompañado de alteraciones electrocardiográficas alejaría el diagnóstico de cardiomegalia glicogénica, salvo que se tratara de esas formas circunscriptas encontradas en corazones con malformaciones congénitas que repercuten por sí sobre la curva eléctrica.

La hepatomegalia lisa e indolora falta en muchas de estas formas cardiomegálicas, de modo que no siempre puede orientar hacia el diagnóstico. En algunos casos se observaron también, como en las otras formas sin cardiomegalia, trastornos del crecimiento con infantilismo y obesidad de tipo hipofisiario, constituyendo cuadros aparentemente vecinos al Froehlich. Se ha señalado, también, aumento de tamaño y consistencia de los músculos esqueléticos (Ellis ²⁴) correspondiendo a las alteraciones anatómicas señaladas por Humpreys y Kato, incluso agrandamiento de la lengua (Hertz y Jeckle ²⁵), con sobrecarga glicogénica verificada en la necropsia (Wolff ²⁶).

Aunque hasta la fecha no se han registrado en ningún caso de cardiomegalia glicogénica las características alteraciones del metabolismo hidrocarbonado que se observan en las formas hepatomegálicas, haremos una síntesis de las mismas, pues su conocimiento permitirá buscarlas con mayor regularidad en los casos sospechosos. En la enfermedad glicogénica estas alteraciones se caracterizan, según Harnapp ²⁷, por:

- 1) Hipoglucemia en ayunas, que a pesar de ser a veces muy acentuada, no da fenómenos de colapso.
- 2) Cetonuria sin glucosuria.
- 3) Curvas glucémicas muy elevadas con la prueba de la sobrecarga con hidratos de carbono acompañados de glucosuria.
- 4) Resistencia del glicógeno del organismo frente a la adrenalina.
- 5) Sensibilidad a la insulina.

Más inconstantes son el aumento del glicógeno sanguíneo, la hipercolesterolemia y el aumento del metabolismo basal.

Estos hechos merecen un comentario especial. La falta de accidentes clínicos de hipoglicemia, a pesar de ser ésta a veces muy acentuada, ha llamado la atención de la mayoría de los investigadores. Con el uso de la "insulina lenta" se ha observado, sin embargo, la aparición de glucemias muy bajas, entre 0.30 y 0.40 gs. ‰, persistiendo durante varias horas sin repercusión sobre el estado general (Grafe ²⁸). Es posible que el factor decisivo en la tolerancia de estas hipoglucemias sea la lentitud con que ellas se establecen, dando así tiempo a que el organismo se adapte a la nueva situación, lo que no sucedería en las hipoglucemias insulínicas espontáneas o medicamentosas que se originan bruscamente.

En cuanto a la cetonemia y cetonuria, no extraña que ella coexista con hígados sobrecargados de glicógeno, porque en tales condiciones, éste se comporta como no utilizable para las combustiones. Por otra parte, la probable existencia de la hormona cetógena del lóbulo anterior de la hipófisis ²⁹ así como la de una secreción interna específica del páncreas (lipocaic) independiente de la insulina y que desempeñaría un importante papel en la utilización de las grasas (Dragstedt ³⁰), podría explicar algunas de las particularidades observadas en estos casos, en aparente contradicción con el concepto clásico de que "las grasas se queman en el horno de los hidratos de carbono".

La acetonuria tiene además interés desde otro punto de vista. En efecto, Debré ³¹ agrupa bajo el nombre de hepatomegalias "poli-córicas" a las hipertrofias grasas congénitas y a las glicogénicas, sea que ambos procesos coexistan en el mismo caso, lo que es bastante frecuente, o que se presenten aisladamente, no encontrándose entonces en el hígado sino la alteración grasa o la glicogénica. Sin embargo, en los casos en los que la necropsia reveló la ausencia de acúmulo glicogénico, nunca se encontró clínicamente acetonuria, mientras que este hallazgo es habitual en los casos de glicogenosis pura o asociada al acúmulo graso. Este hecho constituiría pues un importante elemento de diagnóstico diferencial.

Estos pacientes que se presentan a veces con carácter familiar y en los cuales las alteraciones viscerales existen desde el nacimiento, parecerían ser muy sensibles a las afecciones del aparato respiratorio, razón por la cual la mayoría muere por procesos broncopulmonares intercurrentes, en los primeros meses o años de la vida.

Sin embargo, el problema de la supervivencia o de la aparición

de la cardiomegalia glicogénica en la edad juvenil y adulta, ha sido planteado en términos concretos por Gardner y Simpson ³², quienes describen la observación de un niño de 11 años que muere repentinamente en la calle, y en el cual la necropsia evidenció una glicogenosis cardíaca típica. Retrospectivamente se la puede suponer en los casos de Uehlinger ³³, de un muchacho que muere de tétanos a los 20 años y en el cual las fibras cardíacas contenían exagerada cantidad de glicógeno, y de otro de 18 años que muere por embolia coronaria y en el cual el miocardio demostró la misma degeneración vacuolar. En igual sentido deponen la descripción de Levy y Rousset ³⁴, aunque, a pesar de la degeneración hidrópica no se puede afirmar que sea ésta una cardiomegalia glicogénica. El caso de glicogenosis hepática indiscutible muerto a edad más avanzada es el publicado en 1937 por V. Gierke ³⁵, en el que una meningitis otógena originó el deceso a los 15 años de edad.

La circunstancia de que un niño de 11 años, portador de cardiomegalia glicogénica segura y otro de tres meses, probablemente sufriendo del mismo proceso, hayan muerto repentinamente y no con las características del colapso hipoglucémico, agrega a la afección un nuevo elemento de originalidad que la vincula a la patología forense.

La existencia de hepatomegalia puede facilitar el diagnóstico en vida, gracias a la práctica de la biopsia, indispensable para diferenciar la glicogenosis hepática del hígado graso y del cirrótico. (Harnapp ³⁶). Más sencilla, y en muchas ocasiones de igual utilidad, puede resultar la biopsia de los músculos esqueléticos.

La patogenia de esta perturbación metabólica permanece aún muy oscura. En realidad, los tejidos se comportan como en el estado embrionario, ya que es sabido que el glicógeno abunda en los tejidos del feto, aún en aquéllos que en la vida extrauterina no lo contienen o lo contienen poco, como sucede típicamente con el riñón. Sería algo semejante a lo que pasa, en el mixedema, en el que por falta de hormona tiroidea, las células del cuerpo volverían a quedar, como en el embrión, incluídas en una jalea mucinosa protectora, en lugar del simple esqueleto mucoso, con sus intersticios llenos de los filtrados salinos de la sangre (Means ³⁷). El por qué de este comportamiento es difícil de explicar. Se ha hablado de presencia de glicógeno heterólogo o de ligazón anormal del mismo a otros cuerpos: de inhibición de la hidrólisis por reacciones desfavorables o por la

acumulación de los mismos productos de hidrólisis; de deficiencia enzimática; de la producción de un antifermento, etc. ¹⁵, teorías todas que han sido rápidamente desechadas por su inexactitud.

Lo que se sabe en concreto, es que no hay en estos casos una falta de diastasa glucogenolítica, ni el glucógeno es anormal, ya que basta agregar a las piezas anatómicas tejido de órganos normales para que la glucogenolisis se desarrolle como normalmente. En consecuencia el glicógeno y la diastasa glicogenolítica se encuentran presentes como normalmente, pero se desconoce la causa que protege al primero de la acción de la segunda (Unshelm ³⁸).

La similitud que muchos de estos casos guardan con la enfermedad de Froehlich, hizo suponer a algunos autores (Anderson y Vickery ³⁹, Hertz ⁴⁰), la existencia de una perturbación hipofisodiencefálica, habiendo Hildebrand ⁴¹ conseguido en el perro depósitos de glicógeno en el hígado y la musculatura partiendo del pituitarismo experimental de Cushing y Thompson. Sin embargo, habría que admitir en estos casos fenómenos simultáneos de hipo e hiperfunción hipofisiaria ya que si bien la mayoría de las perturbaciones somáticas y del metabolismo hidrocarbonado obedecerían a una hiposecreción anterohipofisiaria, las alteraciones cetógenas lo harían a una hipersecreción de dicha hormona. Las investigaciones experimentales sobre la hipófisis no han podido, además, reproducir nunca hasta la fecha el cuadro completo de esta curiosa enfermedad y por otra parte, salvo el caso de Erben ⁴² que tenía deformaciones radiológicas de la silla turca, en ningún otro se ha encontrado ni clínica ni anatomopatológicamente, alteraciones seguras de la hipófisis, aunque ellas existan en otros órganos de secreción interna (suprarrenales, timo, etc.). Tampoco existen en estos enfermos, al lado de la hipoglicemia, reacción anormal a la adrenalina, perturbaciones del glicógeno muscular, etc., las alteraciones del metabolismo del sodio y otros electrolitos que caracterizan a la insuficiencia suprarrenal.

Finalmente, en lo que respecta al páncreas, se ha podido observar que en el hiperinsulinismo hay acúmulos anormales de glicógeno solamente en el hígado y los músculos y que, aunque clínicamente estos depósitos se movilizan con dificultad frente a los estímulos habituales (hipoglucemia, adrenalina, etc.) el hecho que los diferencia fundamentalmente de la glicogenosis es la desaparición normal del glicógeno acumulado después de la muerte. (Seckel ¹⁸). Por otra

parte, estos acumulos son, en general, moderados y no llevan a acentuados agrandamientos de los órganos en que ellos se efectúan.

Sin embargo, Mauriac y otros autores franceses, insisten en la analogía de la enfermedad glicogénica, con el cuadro clínico que presentan ciertos niños diabéticos sometidos a largos y continuados tratamientos con insulina, lo que ha hecho emitir a Gjuric, la opinión de que se asiste aquí a la transición de la diabetes a la glicogenosis (ver bibliografía en ¹⁷). Estos hechos no han podido, sin embargo, ser demostrados, lo cual no significa, como dice Seckel, que cierto grado de hiperinsulinismo pancreático, en conjunción con otras perturbaciones endocrinas no pueda desempeñar un papel en la patogenia de la enfermedad.

Recientemente Neuteboom ⁴³ ha realizado experiencias muy demostrativas que le permiten suponer la existencia de alteraciones de los segmentos nerviosos encargados de la regulación de los depósitos del azúcar, sobre todo de la parte superior y media de la médula torácica que inerva el hígado así como otros órganos, corazón, suprarrenales, etc., que no infrecuentemente están comprometidos en la glicogenosis. En efecto, agresiones diversas a la médula torácica, fueron seguidas, en el cobayo, de acumulación de glicógeno en el hígado, disminución de la sensibilidad a la adrenalina, aumento del contenido de acetona de la sangre, etc. Lógicamente esta hipótesis, aunque seductora, merece nuevos estudios.

Desconociéndose, en consecuencia, hasta la fecha, el mecanismo íntimo del proceso de la glicogenosis, es lógico que no se conozca hasta ahora tratamiento eficaz de la enfermedad.

Se ha propuesto irradiaciones del hígado con rayos X, siendo los resultados obtenidos dudosos y contradictorios; también se han ensayado dietas pobres en hidratos de carbono o, en sentido inverso, ricas en hidratos de carbono asociándolas a la insulina; hepatoterapia intensiva, sobre todo en los casos acompañados de anemia ⁴⁴, etc.

Las mejorías señaladas en algunas observaciones, en las cuales se ha visto retroceder los síntomas más llamativos de la enfermedad, especialmente en lo que a la hepatomegalia se refiere, parecen relacionarse más bien con el curso espontáneamente favorable de la enfermedad, que con la acción de las medidas terapéuticas esgrimidas en su contra.

BIBLIOGRAFIA

1. Von Gierke E. — "Beitr. pathol. Anat.", 1929, LXXXII, 497.
2. Schönheimer R. — "Ztschr. f. physiol. Chem.", 1929, CLXXXII, 148.
3. Parnas J. K. y Wagner R. — "Biochem. Ztschr.", 1922, CXXVII, 55.
4. Wagner R. y Parnas J. K. — "Ztschr. f. d. ges. exp. Med.", 1921, XXV, 361.
5. Worster-Drought C. — "Proc. Roy. Soc. Med., Sect. Dis. Child", 1923, XVI, 56.
6. Wilder R. M., Allan F. N., Power M. H. y Robertson H. E. — "J.A.M.A.", 1927, LXXXIX, 348.
7. Snapper I. y van Creveld S. — "Bull. et mém. Soc. Méd. d. Hop. de Paris", 1928, LII 1315.
8. Von Gierke E. — "Med. Klinik", 1931, XXVII, 576 y 611.
9. Bischoff G. — "Ztschr. f. Kinderheilk", 1932, LII, 722.
10. Putschar W. — "Beitr. pathol. Anat.", 1932, XC, 222.
11. Van Creveld S. — "Medicine", 1939, LVIII, 78.
12. Pompe J. C. — "Ned. Tydschr. v. Geneesk", 1932, LXXVI 304 (cit por ¹¹).
13. Pompe J. C. — "Ann. d'Anat. Pathol", 1933, X, 23.
14. Schmincke A. — "Beitr. pathol. Anat.", 1922, LXX, 513.
15. Humpreys E. M. y Kato K. — "Amer. J. Pathol.", 1934, X 589.
16. Antopol W., Heilbrunn J. y Tochman L. — "Amer. J. Med. Sc.", 1934, CLXXXVIII, 354.
17. Van Creveld S. — "Medicine", 1939, LVIII, 1.
18. Seckel G. — "J. Clinical Invest.", 1939, XVIII, 723.
19. Finkelstein L. E. — "Amer. J. Med. Sc.", 1936, CXCI, 415.
20. Carrington G. L. y Krumbhaar E. B. — "Amer. J. Dis. Child.", 1924, XXVII, 449.
21. Flies M. M., Foye C. L. y Bloom S. M. — "J. Pediatrics", 1936, XII, 635.
22. Brown J. W. — "Congenital Heart Disease", London, John Bale, 1939, 42.
23. Sprague H. B., Bland E. F. y White P. D. — "Am. J. Dis. Childr.", 1931, XLI, 877.
24. Ellis R. W. B. — "Proc. Roy. Soc. Med.", 1935, XXVIII, 1330.
25. Hertz W. y Jecklen E. — "Ktschr. f. Kinderheilk", 1936, LVXII, 259.
26. Wolff K. — "Beitr. pathol. Anat.", 1936, XCVII, 289.
27. Harnapp G. O. — "Monatschr. f. Kinderheilk", 1936, LXVI, 169.
28. Grafe E. — "Münch. med. Wochnschr.", 1939, N° 19, 86, 481.
29. Wolf W. — "Endocrinology in Modern Practice", Philadelphia, W. B. Saunders Co. 2ª ed., 1939, 48.
30. Dragstedt L. R. — "J.A.M.A.", 1940, CXIV, 29.
31. Debré R., Sémelaigne G., Nachmansohn y Gilbrin. — "Bull. et mém. Soc. méd. hop. Paris", 1934, L, 1023.
32. Gardner E. y Simpson K. — "Lancet", 1938, I, 659.
33. Ubelinger E. — "Virchows Arch. f. path. Anat.", 1925, CCLVIII, 719.
34. Levy R. L. y Rousselot L. M. — "Am. Heart J.", 1933, IX, 178.
35. Von Gierke E. — "Beitr. path. Anat.", 1937, XCIX, 369.
36. Harnapp G. O. — "Monatschr. f. Kinderheilk", 1936, LXVI, 194.

37. Means J. H. — "The Thyroid and its Diseases". Philadelphia, J. B. Lippincott, 1937, 41.
38. Unshelm. — "Deutsche med. Wochenschr.", 1934, 633.
39. Anderson Ph. M. y Vickery D. G. R. — "Med. J. of Australia", 1934, 753 (cit. por ¹⁷).
40. Hertz W. — "Ztschr. f. Kinderheilk", 1935, LVII, 525.
41. Hildebrand K. H. — "Münch. med. Wchnschr.", 1935, LXXXII, 694.
42. Erben F. y Kuster F. — "Ztschr. f. Kinderheilk", 1937, LVIII, 178.
43. Neuteboom J. J. — "Klin. Wchnschr.", 1938, XVII, 1437.
44. Pinckertt M. y Antonini M. — "Bull. Soc. med. Bologna", 1938. CX, 75.