

Diagnóstico de un caso de Hipotiroidismo Secundario mediante yodo radioactivo, I-131, y TSH.

DR. EFRAIM OTERO RUIZ *

(Presentado como trabajo de ingreso a la Sociedad Colombiana de Endocrinología. — Bogotá, D. E., septiembre 13, 1956).

Las primeras nociones sobre interrelación hipófiso-tiroidea arrancan de las observaciones de Niépce, en 1851, de que los individuos con bocio endémico o cretinismo tenían también hipertrofia de la hipófisis anterior. Rogowitsch, en 1888, demostró que la tiroidectomía total en los conejos ocasionaba alteraciones en la pituitaria, con aparición de células granulares grandes y muy bien demarcadas en el lóbulo anterior, aumento de la vacuolización y algunos cambios en las células cromófilas. Posteriormente Paulesco, en 1880, demostró que la hipofisectomía en los perros producía un estado particular de defeción orgánica, similar al que había descrito Kocher con la denominación de "caquexia estrumipriva" y al que llamó, por analogía, "caquexia hipófiso-priva". Sin embargo, parece que fueron Ascoli y Legnani, en 1911, los primeros en demostrar claramente la atrofia e inactividad de la glándula tiroides consecutiva a la hipofisectomía en el mamífero. Los casos inicialmente descritos por Simmonds de la enfermedad que hoy lleva su nombre y que correspondían a una ausencia de la función hipofisaria, poseían los caracteres de un déficit notorio en la función tiroidea (1).

En 1916-1917 Allen y Smith demostraron que tanto la hipofisectomía como la tiroidectomía, impedían la metamorfosis de los renacuajos; y que la falla en la metamorfosis consecutiva a la ablación de la pituitaria era debida fundamentalmente al de-

* El autor: Médico de la Sección de Isótopos Radioactivos y Endocrinología, Instituto Nacional de Cancerología.

fecto tiroidiano subsiguiente, ya que el proceso volvía a su estado normal con la administración de extractos tiroideos. Foster y Smith, en 1926, hallaron un descenso del metabolismo basal en las ratas hipofisectomizadas. Loeb y Bassett prepararon, en 1929, los primeros extractos crudos hipofisarios con acción tiro-estimulante; y Verzar y Wahl, en 1931, demostraron en el curi que la acción calorígenica de los extractos hipofisarios no tenía lugar en el animal previamente tiroidectomizado (2, 3).

Posteriormente han sido perfeccionados los conocimientos sobre la hormona tiro-estimulante en el hombre y en los mamíferos, e incluso se describen métodos para su dosificación en la sangre. Por otra parte, la intensa investigación llevada a cabo, principalmente en Norteamérica por los Laboratorios Armour⁹ (5) ha conducido a la obtención comercial de extractos tiro-estimulantes muy purificados, extraídos de hipófisis de bovinos y con grande actividad específica.

Los conceptos endocrinológicos modernos establecen la interrelación hipófiso-tiroidea en la siguiente forma: la función de la glándula tiroides está regulada por la producción hipofisaria de hormona tiro-estimulante. Esta, a su vez, depende del control hipotalámico, por una parte, y por otra del mismo nivel de hormona tiroidea circulante —en el fenómeno conocido como "feedback" negativo—. Es probable que el área hipotalámica más importante en lo que a control hipofisario de producción de hormona tiro-estimulante se refiere, se encuentre localizado hacia la parte anterior del núcleo mediano ventral, cerca de la extensión ventral del tracto supraóptico-hipofisario (4).

Las acciones que hoy se atribuyen a esa hormona tiro-estimulante o tirotrófica (llamada también TSH, del inglés "thyroid-stimulant-hormone" son, específicamente, las siguientes: i) Activación de las enzimas proteolíticas del tiroides. ii) Liberación de hormona tiroidiana. iii) Hipertrofia de las células de los folículos tiroidianos. Algunos (4) distinguen este factor de crecimiento de las células tiroidianas como una hormona tirotrófica distinta, la llamada TSH-C, por contraposición a la de acción meramente metabólica, TSH-M iv) Hiperplasia y aumento de peso de la glándula. v) Aumento de la captación de yodo por parte del tiroides, y vi) Aumento en la producción de la hormona tiroidiana. (1.6.10).

Conocido el mecanismo de interrelación hipófiso-tiroidiana, puede inferirse que, en los casos de hipotiroidismo —esto es, de dé-

ficit en la función endocrina de la glándula tiroides— será necesario considerar dos variedades principales: una, la que tiene su asiento primario en la misma glándula, que ha perdido su capacidad intrínseca de producir su hormona por lesión o perturbación de su parénquima: es el llamado hipotiroidismo primario, primitivamente tiroidiano. Otra, aquel trastorno funcional debido a una alteración o falla en el comando hipofisario, con déficit en la producción de hormona tiro-estimulante y consecuente hipofunción de una glándula tiroides estructural y anatómicamente normal: es el llamado hipotiroidismo secundario, o de origen hipofisario, que en los casos severos llega a adquirir la denominación de "mixedema pituitario" (7).

Desafortunadamente, en la práctica clínica existe imposibilidad de distinguir por los medios exploratorios usuales de función tiroidea el hipotiroidismo primario del secundario, los cuales poseen características nosológicas idénticas que nada dicen acerca de su fisiopatogenia en uno u otro caso. El cuadro se complica en el caso de que existan lesiones hipofisarias poco o nada evidentes, en las que predomine el aspecto clínico del hipotiroidismo. Esto puede ocurrir ocasionalmente en determinados tipos de tumores pituitarios en los que el cuadro clínico puede aparecer como un déficit monoglandular, hipotiroidismo, con grado mínimo de hipofunción en otras glándulas endocrinas (7, 8, 9). La diferenciación del origen del hipotiroidismo puede ser, pues, muy difícil en ocasiones. El problema es importante de dilucidar cuando se encuentra un hipometabolismo asociado a discretas deficiencias de otras glándulas, adrenales o gonadas. Se debe definir, además, bajo qué circunstancias el hipometabolismo es imputable a hipotiroidismo, puesto que en casos como la anorexia nerviosa puede existir hipometabolismo concomitante con pruebas de laboratorio que muestren una glándula tiroides fisiológicamente normal.

Suele decirse que la simultaneidad de deficiencias de otras glándulas conjuntamente con el hipotiroidismo es sugestiva del origen pituitario de éste. Sin embargo resulta posible que el hipotiroidismo severo "per se" pueda causar hipoadrenocorticismos, o que puedan existir casos de enfermedad primaria simultánea de dos grupos glandulares, tiroides y adrenales, con pituitaria sana, como el descrito por Querido (14).

En cuanto a los adenomas cromóforos hipofisarios, se sabe que éstos pueden discurrir con o sin signos de falla endocrina hipofisaria, pudiendo en el caso positivo estar afectados secun-

dariamente uno o varios grupos glandulares dependientes de hormonas tróficas (8, 9). Inclusive, puede darse el caso de que exista deficiencia única de hormona tiro-estimulante, con hipotiroidismo secundario y ausencia de otras manifestaciones de hipopituitarismo, como en el caso referido por Shuman (13).

A partir del desarrollo de la prueba de captación de yodo radioactivo, I-131, a las veinticuatro horas, apreciada ya sea directamente mediante la colocación a la altura de la glándula de un detector de radioactividad, o bien indirectamente mediante la apreciación de la eliminación urinaria del isótopo, se ha podido llegar a disponer de un medio seguro de diagnóstico para los casos de hipotiroidismo, en los cuales se observa una baja captación de yodo por parte de la glándula, generalmente menor del veinticinco por ciento de la dosis diagnóstica a las veinticuatro horas, con altos niveles de excreción urinaria (11, 12). No se nos escapa, entonces, que si la prueba diagnóstica de yodo radioactivo da un índice de la captación del yodo por parte de la glándula; y que si la hormona tiro-estimulante, TSH, tiene como acción específica la de aumentar esa captación, en aquellos casos en que esta última se halla disminuida por déficit en la hormona tiro-estimulante circulante consecutivo a falla hipofisaria, la administración artificial de TSH aumentará notoriamente dicha captación, fenómeno que dejará de ocurrir en los casos de alteración primaria de la glándula tiroides, incapaz de responder al estímulo hipofisario. Tal ha sido el fundamento de la prueba sugerida por Querido y Stanbury (14) y posteriormente por Skanse (15) y Perloff et al. (16) para el diagnóstico diferencial del hipotiroidismo secundario, y que consiste en estudiar inicialmente la captación de yodo radioactivo por la glándula, administrar una o varias dosis de TSH y realizar consecutivamente nuevos estudios de captación, observándose un amplio incremento de la misma a las veinticuatro horas en aquellos casos de hipotiroidismo que son debidos a deficiencia hipofisaria.

Por considerarlo de interés, y por tratarse del primer caso en Colombia en el que se realiza este procedimiento diagnóstico, presentamos a continuación un caso de hipotiroidismo secundario diagnosticado mediante la prueba diagnóstica de yodo radioactivo y la administración de hormona tiro-estimulante, TSH.

Técnicas empleadas. Para las pruebas diagnósticas se empleó yodo radioactivo, I-131, de vida física media 8.14 días, bajo la forma de solución acuosa de yoduro de sodio para administración oral en dosis de 60 a 93 microcuries. Las dosis diagnósticas se ad-

ministraron junto con 60 microgramos de yodo estable a manera de transportador o "carrier".

La determinación directa de la captación a nivel del cuello se realizó con un contador de centelleo direccional, provisto de un cristal de centelleo de yoduro de sodio activado por talio (Harshaw, tipo número 22) con unidad fotomultiplicadora (Atomic Instr. Co. Mod. 223), montados dentro de un blindaje de plomo de 2.5 centímetros de espesor, con extremo colimador de abertura 2.5 centímetros y en dispositivo móvil. La unidad detectora va acoplada a un contador electrónico de escalas múltiples o "multiscaler" (Atomic Instr. Co. Mod. 1050-A) con interrupción automática del tiempo de contaje. El mismo sistema se usó para la determinación de la eliminación urinaria del isótopo.

Se asumió que, al menos teóricamente, la dosis diagnóstica administrada (100%) debería estar repartida al cabo de las veinticuatro horas entre el tejido tiroideo y la orina del paciente. Por comparación con un patrón o "standard" (igual, en cantidad de sustancia radioactiva, a la dosis administrada) y en volumen y condiciones geométricas semejantes se calculó la cantidad de I-131 presente, tanto en la glándula tiroidea como en la orina excretada, expresada en porcentaje.

Para la administración parenteral de hormona tiro-estimulante, TSH, se empleó el "Thytropar" (Armour[®]) que es el principio tiro-estimulante extraído de la hipófisis anterior de bovinos, liofilizado y altamente purificado, valorado biológicamente en unidades U. S. P.

PRESENTACION DEL CASO. (Instituto Nacional de Cancerología, historia clínica número 38672).

J. F. H., hombre de veintiséis años, de profesión chofer, casado y padre de tres hijos, es admitido en el Instituto el I-31-56 con el diagnóstico clínico de adenoma cromóforo de la hipófisis.

Estuvo bien hasta cuatro años antes, 1952, cuando empezó a notar perturbaciones visuales, consistentes en visión doble y dificultad para precisar el contorno de los objetos. Consultó a un optómetra, quien prescribió anteojos sin ningún resultado. Un año después empezó a percibir fatigabilidad exagerada y desaliento, que vinieron aumentando progresivamente. Desde hace dos años ha venido presentando déficit en la erección, con persistencia de la libido aunque "sin darle al acto sexual la misma importancia que antes" según sus propias palabras. Un farmacéuta a quien acudió le aplicó de manera empírica y en varias ocasiones testosterona por vía parenteral a dosis que

se desconocen, con lo que obtuvo mejorías transitorias en su esfera sexual. Como su visión empeorase progresivamente, llegando a impedir casi completamente el ejercicio de su trabajo, consultó a un oftalmólogo quien encontró hemianopsia bi-temporal a a campimetria; en la sospecha de comprensión quiasmática fue enviado al neurólogo, quien clínica y radiológicamente (Figura 3) estableció el muy posible diagnóstico de adenoma cromóforo hipofisario, por lo cual lo remitió al Instituto para tratamiento roentgenterápico.

El paciente es el mayor de nueve hermanos, vivos todos, cuyas edades no pudo precisar. Nacido de embarazo a término. Informa que casi todos sus hermanos "han sufrido de la visión". Aparentemente no existen endocrinopatías familiares. Hijos vivos y en buen estado de salud, M6, M5 y M3.

Proviene de región caliente, moderadamente bociógena, donde ha residido toda su vida con ausencias ocasionales motivadas por su misma profesión; la región presenta también incidencias palúdica y amibiásica.

En su infancia padeció sarampión. Desde muy pequeño ha sufrido crisis de asma, que se suceden con cierta frecuencia, hasta de cuatro veces por mes, pero que se alivian con los medicamentos bronco-dilatadores corrientes. Hace once años tuvo blenorragia que fue tratada con penicilina y curada. Hace cinco años presentó cuadro febril agudo, con mal estado general, diagnosticado inicialmente como fiebre tifoidea pero después interpretado como paludismo (?) y que cedió al tratamiento médico sin dejar secuelas (Fig. 1).



FIGURA NUMERO 1
J. F. H. (H. Cl. N° 38672)

Examen físico. Mostró un individuo de aspecto fatigado, soñoliento (Figura 1) de inteligencia normal para su medio pero con apreciable bradipsiquia al analizar y responder las preguntas del interrogatorio. Conformación masculina normal, peso 55 kilogramos, talla 158 centímetros.

Piel blanca, fina, de aspecto infantil "alabastrino"; mucosas de coloración normal. Vello corporal casi ausente en miembros, tronco y axilas; escaso y de implantación triangular en el pubis. Barba casi completamente ausente, bigote escaso (afeitada cada 2 o 3 días). Temperatura cutánea —axilar— 35.8° C.

En el cuello se apreciaba moderada hipertrofia difusa, no nodular, de la glándula tiroides, agrandada 1½ veces su tamaño, con peso aproximado de 40 grs., movilidad, consistencia y relaciones normales.

El tórax mostraba conformación discretamente enfisematosa, con aparato respiratorio clínicamente normal en el momento del examen. Ruidos cardíacos algo velados, normales en sus demás caracteres. Pulso regular de 80 minuto, tensión arterial 110 x 65 mm.

Abdomen negativo a la exploración. Apetito normal, evacuación intestinal diaria con alternativas ocasionales de estreñimiento y diarreas (posiblemente por amibiasis). Micciones normales.

Genitales externos adultos normales con testículos descendidos de 4 x 2 cm. y de consistencia normal.

Laboratorio. Las radiografías laterales de cráneo, practicadas fuera del Instituto (Figura 2) mostraron un aumento de tamaño de la silla turca en todos sus diámetros y con predominio del anteroposterior, lo mismo que descalcificación del contorno óseo de la silla, lo cual, en concepto del radiólogo, se hallaba en favor de un proceso expansivo intra-sillar correspondiente a un adenoma cromóforo de la hipófisis. (Fig. 2).

Ya en el Instituto y confirmando la impresión clínica de adenoma cromóforo con signos clínicos de hipopituitarismo se solicitaron otros exámenes de laboratorio que mostraron los resultados siguientes:

Hemograma: normal.

Colesterinemia: 330 mgrs %.

Curva de tolerancia a la glucosa: normal.

Prueba de Thorn: Previa inyección de 20 u. de ACTH, se obtuvo, a las cuatro horas, un descenso de 60% en los eosinófilos circulantes.

Yodoproteinemia: 3.8 gamas %.

17-ketosteroides: Excreción urinaria de 4.8 mgrs. en las 24 h. para un volumen de orina de 1080 c. c.

Metabolismo basal: 5% (menos cinco por ciento).

Los datos anteriores corroboraron la impresión diagnóstica de déficit secundario adrenal y gonadal, aunque sin poderse descartar la influencia



FIGURA NUMERO 2
RADIOGRAFIA LATERAL DE CRANEO

(Se observa aumento de tamaño de la silla turca en todos sus diámetros, con descalcificación de todo el contorno óseo, indicio de proceso expansivo intra-sillar).

Ex. radiológico Dr. G. Esguerra.

que sobre el intersticio testicular pudieron tener las altas dosis de testosterona aplicadas anteriormente. Se tenía también la impresión diagnóstica de hipotiroidismo secundario, principalmente por los signos clínicos generales, la hipertrofia difusa de la glándula y la baja yodoproteinemia, aun cuando la cifra de metabolismo basal se hallaba dentro de lo normal.

Se procedió entonces a la prueba diagnóstica de yodo radioactivo, I-131, para lo cual se administró dosis trazadora de 60 microcuries por vía oral y en solución acuosa. Sus resultados fueron los siguientes:

Captación de I-131 en el cuello a las 24 horas : 8 % de la dosis.

Excreción urinaria a las 24 horas : 92 % de la dosis.

La prueba, pues, resultaba confirmatoria de la impresión de déficit en la función tiroidiana, por la cifra de captación obtenida. (Normal: 25-50%).

Se determinó, entonces, practicar la prueba diagnóstica del hipotiroidismo secundario. Para ello se inyectaron por vía intramuscular diez unidades U. S. P. de la hormona tiroestimulante, TSH. Veintiún horas después de la inyección se administró por vía oral nueva dosis diagnóstica de noventa y tres microcuries de yodo radioactivo. Los resultados de esta nueva prueba (que se verificaba ocho días después de la prueba inicial) mostraron, después de

descontada la radioactividad aún presente en el cuello e imputable a la primera dosis, los resultados siguientes:

IIa. prueba (post-TSH):

Captación de I-131 en el cuello a las 24 horas: 54,6% de la dosis.

Excreción urinaria a las 24 horas : 42,7% de la dosis.

Cuarenta y cuatro horas después de inyectada la TSH se tomaron nuevas muestras de sangre para determinar yodoproteinemia y colesterinemia, cuyos valores fueron los siguientes:

Yodoproteinemia: 5,3 gamas %.

Colesterinemia: 270 mgrs. %.

Veinte días después se practicó metabolismo basal, que mostró nuevamente un resultado de 5% (menos cinco por ciento).

Evolución: En el Instituto le fue aplicado tratamiento roentgenterápico sobre el tumor hipofisario, dándose un total de 4.200 "r" en tumor a través de cuatro portales o campos, dos zigomáticos —derecho e izquierdo—, uno frontal y otro occipital. Este tratamiento se terminó el IV-3-56 y en el momento de finalizarlo no se apreciaba mayor modificación del estado general.

Controlado un mes después se había exagerado y hecho más frecuente la cefalea, que en ese momento era casi continua y localizada preferentemente en la región interparietal; la visión se había hecho muy borrosa y la astenia era severa. En los últimos días había presentado vómitos fáciles muy intensos y el estado general era francamente malo, temiéndose un desenlace fatal. El hemograma mostró anemia de 4,4 millones de eritrocitos con 12% de hemoglobina; la colesterinemia había ascendido a 380 mgrs. %.

En tales circunstancias fue remitido nuevamente al neurólogo, por considerar que el tumor había continuado evolucionando y temerse su malignización; éste resolvió intentar la extirpación quirúrgica, y al llegar a la operación el paciente se hallaba ya completamente ciego. La exploración quirúrgica mostró un gran tumor hipofisario, de aproximadamente cuatro centímetros de diámetro, de aspecto quístico, bien limitado, y de consistencia fluctuante; a la punción evacuadora se obtuvo líquido hemático negruzco. Procedióse luego a la extirpación del tumor, la que se logró en totalidad. Los cortes histológicos confirmaron la presencia de una cavidad quística llena de contenido hemático (Figura 3); se supuso que la hemorragia intratumoral se produjo como consecuencia del tratamiento roentgenterápico, lo cual explicaba la brusca exageración de los síntomas compresivos endocraneanos; el examen anatómo-patológico mostró un adenoma de células cromóforas (Figuras 4 y 5) y evidenció también la existencia de algunos signos histológicos del efecto de la irradiación, como zonas de destrucción celular reemplazadas por bandas de tejido fibroso. (Doctor Lichtenberger). (Figuras 3, 4 y 5).



FIGURA NUMERO 3

CORTE DEL TUMOR HIPOFISARIO

(Pequeño aumento. Se observa la presencia de una cavidad quística, con restos de contenido hemático).

Placas histológicas Dr. E. Lichtenberge.

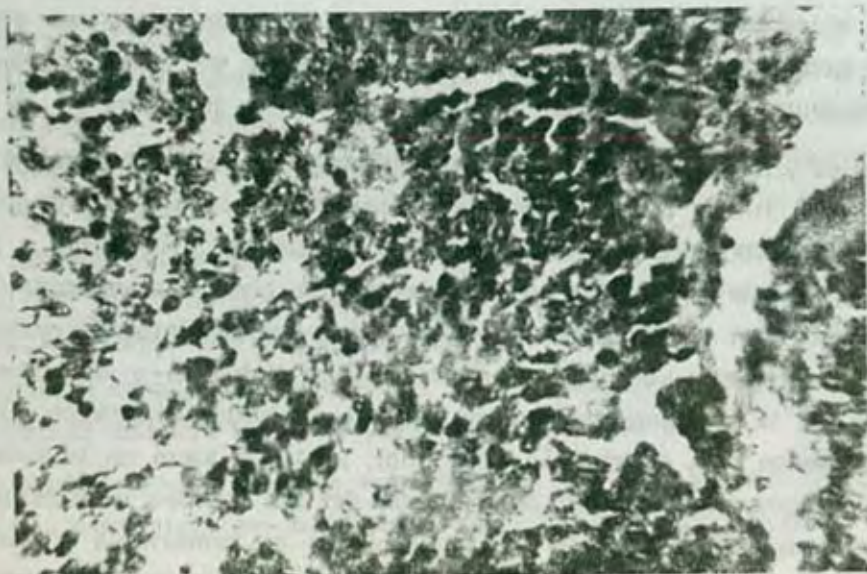


FIGURA NUMERO 4

ADENOMA DE CELULAS CROMOFOBAS

(Se observan los conglomerados de células tumorales junto a grupos de células hipofisarias indemnes).

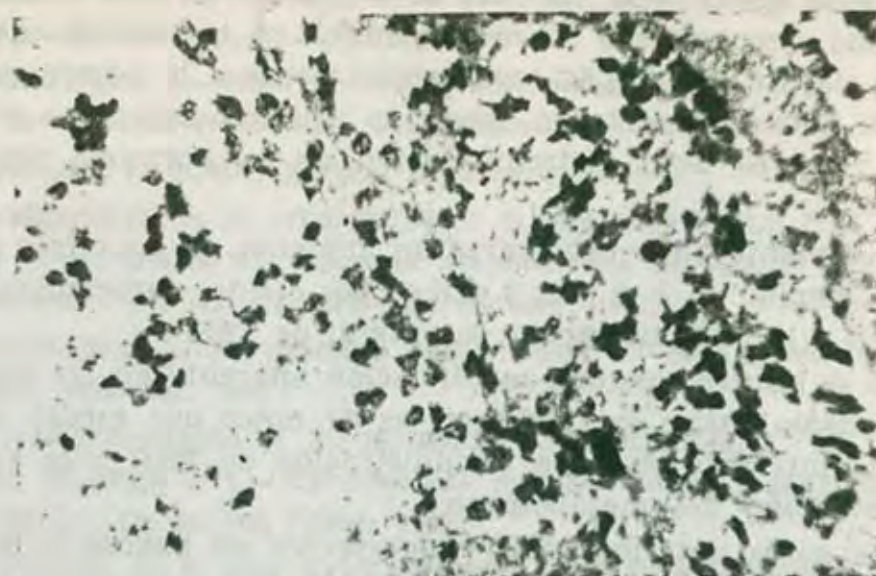


FIGURA NUMERO 5

ADENOMA DE CELULAS CROMOFOBAS

(Se observan células tumorales en menor proporción, junto a zonas claras sugestivas de destrucción celular y reemplazo fibroso —¿efecto de irradiación?)

Placas histológicas Dr. E. Lichtenberger.

El postoperatorio evolucionó sin complicaciones. El enfermo recuperó la visión y según informes del médico tratante ha mejorado notoriamente su estado general. No ha sido visto en control recientemente para poder evaluar el estado actual de su función tiroidea.

COMENTARIO

Como puede inferirse de los datos de la historia clínica detallada anteriormente, en este paciente, en quien se hizo el diagnóstico clínico y radiológico de adenoma cromóforo hipofisario, comprobado después quirúrgica e histológicamente, se encontraron signos clínicos de deficiencia endocrina hipofisaria, hipopituitarismo, con déficit especialmente notable en la función tiroidea y secundariamente en las funciones adrenal y gonadal.

Pudo confirmarse con certeza el diagnóstico clínico de hipotiroidismo secundario, mediante la realización de dos pruebas sucesivas de captación de dosis diagnósticas de yodo radioactivo, I-131, verificadas con intervalo de ocho días y entre las cuales se administró por vía parenteral hormona tiroestimulante, TSH, veintidós horas antes de la administración de la segunda dosis

diagnóstica del isótopo. La cifra de captación de yodo radioactivo apreciada directamente sobre la glándula, a las veinticuatro horas, se elevó de 8 a 54.6% consecutivamente a la administración de TSH. Por otra parte, la excreción urinaria descendió de 92 a 42.7% después de la administración de la hormona tiro-estimulante.

Igualmente pudo observarse un aumento en las cifras de yodoproteinemia, de 3.8 a 5.3 gamas por ciento, consecutivamente también a la administración parenteral de TSH.

No se obtuvo ninguna modificación aparente en las cifras de metabolismo basal; sin embargo, es de notar que medió un prolongado intervalo entre la administración de TSH y la segunda determinación del metabolismo.

Los datos anteriores son concluyentes en cuanto a un estímulo del tejido tiroideo anatómicamente sano y potencialmente funcionante, producido por la administración de hormona tiro-estimulante, TSH, en un paciente con un adenoma cromóforo de la hipófisis y en quien existía déficit en la secreción de hormona tirotrófica.

RESUMEN

Se presenta un caso de hipotiroidismo secundario, consecutivo a un adenoma cromóforo de la hipófisis, cuyo diagnóstico se comprobó mediante la prueba diagnóstica de captación de yodo radioactivo, I-131, precedida de la administración parenteral de hormona tiro-estimulante, TSH. La prueba, realizada por primera vez en Colombia, constituye un método seguro, eficaz y de fácil realización para establecer el diagnóstico diferencial en los casos de hipotiroidismo consecutivos a déficit en la secreción hipofisaria de hormona tiro-estimulante.

FIN

BIBLIOGRAFIA

1. MEANS J. H.—The thyroid and its diseases. 2nd. ed. J. B. Lippincott & Co. Philadelphia, 1948. Pp. 91-205.
2. THORN G. W., FORSHAM P. H. and LAIDLAW J. C.—“Diseases of the anterior pituitary gland”. En Harrison: Principles of Internal Medicine, 2nd. ed. The Blakiston Div. Mc Graw Gill, 1953. Pp. 600-601.

3. THORN G. W., FORSHAM P. H. and HILL R.—“Diseases of the thyroid gland”. En Harrison, op. cit. Pp. 612-613.
4. CORTAZAR J.—“Hiper e hipotiroidismo, medicamentos y su manejo”. Reimpr. de Jornadas Hormonales Ciba, Bogotá, 1954. Pp. 47-67.
5. ARMOUR LABORATORIES.—Thytropar^o, Lit. incl.
6. GOLDSMITH R. E., STANBURY J. B. and BROWNELL G. L.—“The effect of thyrotropin in the release of hormone from the human thyroid”. J. of Clin. Endocr. and Met. 11: 1079-1094 (octubre) 1951.
7. HURXTHAL L. M.—Practical Endocrinology. 1st ed. Landsberger Med. Books, Mac Graw Hill, 1955.
8. YOUNGHUSBAND O. Z., HORRAX G., HURXTHAL L. M., HARE H. F. and POPPEN J. L.—“Chromophobe pituitary tumors. I Diagnosis”. J. of Clin. Endocr. 12: 611-630 (June) 1952.
9. PERKINS R. F. and RYNEARSON E. H.—“Practical aspects of insufficiency of the anterior pituitary gland in the adult”. J. of Clin. Endocr. 12: 574-603 (May) 1952.
10. D'ANGELO S. A., PASCHKIS K. E., GORDON A. S. and CANTAROW A.—“Thyroid-thyrotropic hormone balance in the blood of normal and endocrinopathic individuals”. J. of Clin. Endocr. 11: 1237-1253 (Nov.) 1951.
11. WERNER S. C., HAMILTON H. B., LEIFER E. and GOODWIN L. D.—“An appraisal of the radioiodine tracer technic as a clinical procedure in the diagnosis of thyroid disorders”. J. of Clin. Endocr. 10: 1054-1076. (Sept.) 1950.
12. WERNER S. C., QUIMBY E. H. and SCHMIDT CH.—“The use of tracer doses of radioactive iodine, I-131, in the study of normal and disordered thyroid function in man”. Repr. from J. of Clin. Endocr. 9: 342-354 (April) 1949.
13. SHUMAN C. R.—“Hypothyroidism due to thyrotropin deficiency without other manifestations of hypopituitarism”. J. of Clin. Endocr. 13: 795-800 (July) 1953.
14. QUERIDO A. and STANBURY J. B.—“The response of the thyroid gland to thyrotropic hormone as an aid in the differential diagnosis of primary and secondary hypothyroidism”. Repr. from J. of Clin. Endocr. 10: 1192-1201 (octubre) 1950.
15. SKANSE B.—“Use of thyrotropin in differential diagnosis of primary and secondary hypothyroidism”. Acta Endocrinol. 13: 358-370, 1953. Ref. en The Year Book of Medicine, 1954-1955 Series.
16. PERLOFF W. H., LEVY L. M. and DESPOPOULOS A.—“The use of thyrotropic hormone (TSH) in the diagnosis of myxedema”. J. of Clin. Endocr. 11: 1495-1501 (Dec.) 1951.