

Acromegalia: Estudio Estadístico de 25 Casos

Por los Dres.:

BARTOLOMÉ ARCE HIDALGO, RIRÉN

PADRÓN DURÁN y Prof. OSCAR MATEO

DE ACOSTA FDEZ.

INTRODUCCION

La acromegalia es una enfermedad crónica, caracterizada por el crecimiento excesivo de huesos, tejido conectivo y visceras en respuesta a una secreción excesiva y prolongada de hormona de crecimiento.¹¹

El exceso de hormona de crecimiento se debe a una hiperplasia difusa o a un adenoma eosinófilo de la hipófisis, que determina en líneas generales, un síndrome tumoral intracraneano y un síndrome periférico somático.

La incidencia de la enfermedad es escasa, encontrándose una frecuencia promedio de un caso por cada 5000 a 15,000 pacientes que ingresan en un hospital.^{6,12,17} La aparición familiar es rara,⁴ y afecta a ambos sexos.¹²

En este trabajo se presenta un estudio estadístico en un grupo de acromegálicos, y

se analizan algunas de sus características clínicas y el resultado de los exámenes complementarios, estableciéndose una comparación con los datos informados en la literatura.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 25 pacientes diagnosticados con acromegálicos en el Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas de Cuba, entre 1965 y 1969.¹ A todos se les aplicó el mismo programa de estudio con el propósito de obtener resultados uniformes de algún valor estadístico. Los resultados se compararon con los hallazgos informados en la literatura mundial.

Las investigaciones realizadas fueron: estudio radiológico (Rx de cráneo y silla turca, huesos largos, manos, pies y columna vertebral) ; telecardiograma; electrocardiograma; estudio oftalmológico (campimetría, perimetría y agudeza visual) ; calcio y fósforo en sangre y orina de 24 horas; fosfatasa alcalina en sangre; prueba de tolerancia a la glucosa; yodo proteico; 17-cetosteroides; 17-OH corticosteroides; y en algunos casos: F.S.H., espermograma y fosforemia posadministración de insulina (0.3 U. x kg de peso corporal en vena).

5 Trabajo presentado en las reuniones del Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas, Zapata y D, Vedado, Habana, Cuba.

6 Residente de 3er. año del Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas. Zapata y D, Vedado, Habana, Cuba.

7 Director del Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas. Zapata y D, Vedado, Habana, Cuba.

CUADRO I

FRECUENCIA DE LAS MANIFESTACIONES SUBJETIVAS	I.E.E.M.	Davidoff
	76	87
	84	33
Alteraciones visuales	52	62
Vértigos v marcos.....	36	
	29	39
	4	28
	20	—
	56	
Parestesias	50	30
	36	25
Fatiga muscular fácil	57	—
Trastornos menstruales	83	87
	33	73
Libido disminuida (varón 	35	23
Aumento de la libido	—	38
	50	50
	4	—
	4	—
Cambios psíquicos	40	—
	40	60
Alucinaciones olfatorias		7

RESULTADOS Y COMENTARIOS

Edad: de los 25 casos estudiados, el 76% • 19 casos) comportaba edades oscilantes entre 30 y 60 años en el momento de la consulta. En más de la mitad (14 casos), las manifestaciones comenzaron entre los 20 y los 40 años. El debut de la enfermedad antecedió en 7 años a la primera consulta, como promedio general. Las edades extremas al debut fluctuaron entre 11 y 66 años.

Sexo: Catorce pacientes eran del sexo masculino y once del femenino, o sea, que ambos tuvieron igual afectación.

Raza: Según todos los autores la enfermedad se presenta en todas las razas.¹⁷ Nos llamó la atención que en nuestros casos encontramos 18 blancos, 5 mestizos y 2 negros, lo que muestra un predominio de

la raza blanca (72% (pie no coincide con la distribución racial de la población cubana en general.

Sin tomatología:

Los pacientes notan por regla general, el aumento de volumen de las extremidades; pero por instaurarse este signo en forma muy paulatina, puede ocurrir que en algunos casos esta alteración pase inadvertida,⁴⁷¹⁷ lo que ocurrió en 3 de nuestros casos. Los facultativos que los consultaron por otros trastornos, les notaron las extremidades grandes siendo remitidos a un endocrinólogo, quien confirmó el diagnóstico.

Entre los síntomas más frecuentes encontramos cefalea en un 76% de los

casos, cifra menor que la hallarla por Davidoff (87%)."

La astenia fue referida por 21 pacientes (84%); porcentaje este incluido mayor que lo informado por este mismo autor (33%).⁴

Fueron referidas alteraciones visuales, consistentes en disminución de la agudeza visual o visión borrosa en el 52% de los pacientes; sólo uno refirió disminución del campo visual.

Se informaron vértigos y mareos en el 36% de los enfermos.

En el 29% de nuestros casos se observó aumento del peso corporal; sin embargo, un solo caso presentó polifagia (4%) a diferencia (de Davidoff) quien da una frecuencia de 28%.¹⁷

La anorexia se observó en el 20% de los casos. Este alto porcentaje pudiera deberse a la larga evolución de la mayor parte de nuestros casos.

Las manifestaciones articulares, generalmente en forma de artralgias, aparecieron en el 56% de los casos; porcentaje similar al dado por Williams (64%).⁴

Las acroparestesias se presentaron en la mitad de los casos (50%). Como su etiología se debe a un desarrollo excesivo de las partes blandas, con la consiguiente compresión de los nervios,¹⁷ esta gran frecuencia podría explicarse también por un mayor tiempo de evolución de la enfermedad.

La hiperliidrosis se constató en el 40% de los individuos afectos y la podipsia en, el 36%.

La fatiga muscular se presentó en el 57% de los casos.

Los trastornos menstruales estuvieron presentes en el 83% de los pacientes femeninos, siendo un 33% de las mismas amenorreicas.

La libido no se observó aumentada en ninguno de los pacientes estudiados, apareciendo en el 38% de la serie de

Davidoff: sin embargo, la disminución de ésta fue referida por el 35% de los acromegálicos varones, mientras que este autor da un 23%.⁴ La impotencia coeundi apareció en el 50% de los pacientes masculinos.

Como manifestaciones menos frecuentes se observó: galactorrea (2 casos), anosmia (1 caso) e hipersomnias (1 caso).

Se constataron cambios síquicos, siendo más frecuente el síndrome depresivo-ansioso (referido por 10 pacientes).

Como dato de interés debemos señalar que en tres de los enfermos se obtuvo el antecedente de bocio en los familiares cercanos (dos en hermanos y uno en la madre).

Manifestaciones objetivas:

Las manifestaciones objetivas se deben en su mayoría a alteraciones producidas en huesos y tejidos blandos, asociándose a esto, crecimiento visceral. Aparece crecimiento exagerado de las partes distales; las manos y pies son gruesos y anchos; los dedos muy engrosados en toda su longitud *en salchicha*, con las uñas pequeñas en comparación con los dedos¹⁷ (Figs. 1 y 2). En el 100% de nuestros casos se observó crecimiento de partes acras con desarrollo de tejidos blandos. Dos de los pacientes presentaron uñas en vidrio de reloj, sin que pudiera comprobarse otra patología como causa de esta alteración.

La facies fue típica en el 88% de los casos (Fig. 3* con arcadas superciliares voluminosas, pómulos salientes, nariz aplastada en la raíz y ensanchada en la extremidad inferior, orejas grandes, labios engrosados, principalmente el labio inferior. Solamente tres de los pacientes no mostraron la facies típica, existien-

CUADRO II

FRECUENCIA DE LAS MANIFESTACIONES OBJETIVAS

	I.E.E.M.	Davidoff
Crecimiento de partes acras	10070	<i>nr/o</i>
Desarrollo de tejidos blandos	100	100
Prognatismo	96	común
Macroglosia	91	-
Facies típica	88	-
	72	-
Voz ronca	64	-
Hipertriosis	45	53
Aumento protuberancia occipital		
externa	37	-
Hepatomegalia	28	común
Disminución de la audición	24	-
Cifosis	20	-
Galactorrea (femenina)	18	-
Bocio	16	25
Galactorrea (masculina y femenina)	8	4
Hiperpigmentación	8	43
Diabetes mellitus clínica	-	12
	--	27
R morrea	-	15
Disminución pilosidad corporal ...	-	7
Hipoplasia mamaria	-	4
Edema papilar	-	3

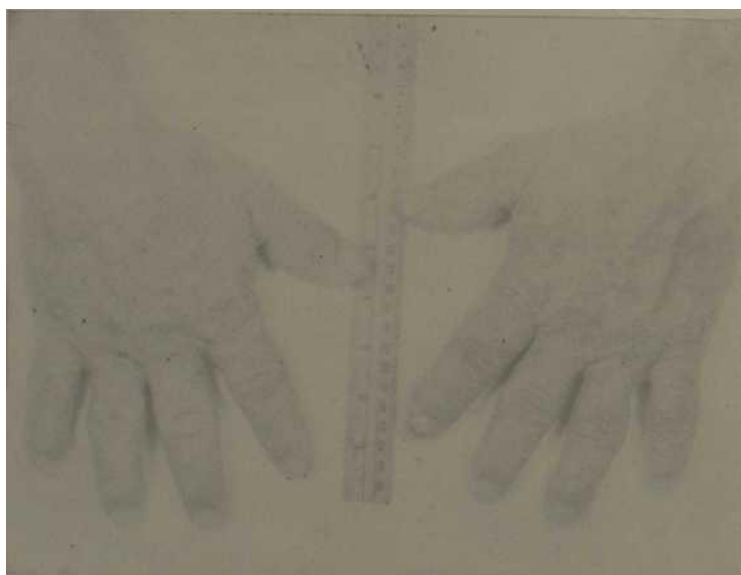


fig 8 vease el ancho de las manos, el grosor de los dedos y la relativa pequenez de las uñas.

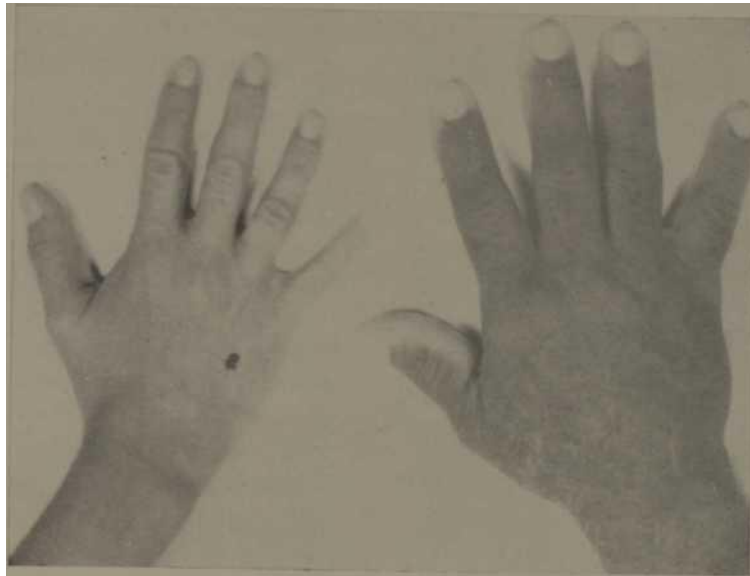


Fig. 2. Obsérvese la gran diferencia entre las manos de un paciente acromegálico y la de una persona normal.



Fig. 3.—Facies acromegálica: se destacan las arcadas superciliares voluminosas, nariz característica y orejas grandes.

lio en éstos únicamente la alteración en la nariz y los labios. El prognatismo asociado a diastema fue muy común (96%) así como la macroglosia (91%) (Fig. 4).

Se encontró engrosamiento de la prominencia occipital externa en el 37% de nuestros pacientes, y disminución de la audición por compresión del octavo par craneal en el 24%. La cifosis dorsal apareció en el 20%.

Debido al desarrollo de la laringe estos individuos presentan una voz ronca o cavernosa,¹² recogiéndose este signo en el 64% de nuestros casos.

La piel de los acromegálicos suele ser gruesa, recia y firme, lo que se constató en el 72%, además apareció asociada una acantosis nigricans¹⁶ y acné en una paciente del sexo femenino.

En la serie de *Davidoff* se constató la hiperpigmentación de la piel en un 40% ;* sin embargo, este signo sólo pudimos observarlo en 2 casos (8%) ; esta diferencia se debe a que la población cubana tiene la piel más pigmentada que

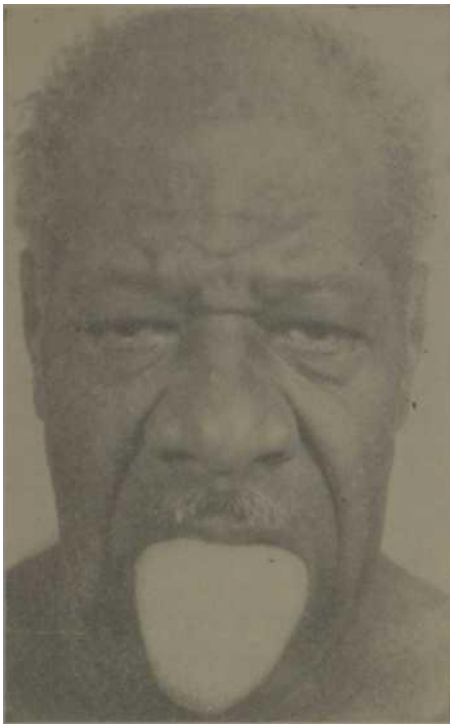


Fig. 4.—Macrobio sin en uno de nuestros iniciante s.

la de* los países nórdicos y los aumentos pequeños pueden pagar inadvertidos. En algunos acromegálicos el cuero cabelludo adopta un aspecto típico, que

consiste en la aparición de pliegues y surcos en el vertex craneal, lo que ha recibido el nombre de *culis i'rticis gyrata de Urina*.¹⁷ Este signo se bailó en dos enfermos.

La hipertrichosis estuvo presente en el 45% de los pacientes del sexo femenino.

La visceromegalia fue común; principalmente la hepatoinegalia que se detectó en el 28^r c. El tiroides hipertrofiado pudo comprobarse en el 16%, este hallazgo ha sido más frecuente en otras series.^{4,11,12,17} En cuanto a la tensión arterial, hay gran discordancia entre los distintos autores, así por ejemplo *Davidoff* da un 30% con hipotensión arterial; *McCidlngh* observó 34 hipertensos en 101 acromegálicos;¹⁻ *Soffer* y *Gabrilove* la hallaron sólo una vez en 28 pacientes.¹¹ En nuestros pacientes solamente se registraron dos casos con la tensión máxima menor de 120 mm Hg. lo (pie se aleja bastante de lo hallado por *Davidoff*, y asimismo se registraron dos pacientes con hipertensión arterial, lo que coincide con *Soffer* y *Gabrilove*.

Una de las complicaciones más frecuentes en los acromegálicos y que en muchos de ellos es causa de muerte, es

CI ADRO III

EX A M EN ES COMPLEM ENTARIOS

	I.E.E.M.	McCullagh	Davidoff
Silla turca agrandada	84%	68%	93%
Osteoporosis y artrosis	83		común
Iliperostosis v ensanchamiento del diploe	56		
Caín pimet ría alterada	37	50	
Cardiomegalia (H\l	17		
E. C. G. alterado	33		
Fosforemia aumentada Fosfatasa alcalina	30		
1* osfatasa alcalina aumentada	53		
tolerancia disminuida a la glucosa	25	33	25

la insuficiencia cardíaca.¹³ Esta se presentó en tres de nuestros pacientes (54, 66 y 68 años respectivamente), siendo en estos casos la cardioclerosis una causa coadyuvante a la acromegalia, como etiología determinante.

En ninguno de nuestros pacientes se encontraron fibromas cutáneos,⁷ rinorrea, disminución de la pilosidad corporal, hipoplasia mamaria o edema papilar, lo que ha sido referido en otras series de casos.^{4,31,17}

Exámenes complementarios:

Entre éstos, es fundamental el estudio radiológico donde podemos constatar las principales alteraciones de la acromegalia. La más importante es la radiografía selectiva de la silla turca,¹¹ que habitualmente está agrandada, pero que en algunos casos puede ser normal,^{8,12} como ocurrió en el 7% de los enfermos observados por *Cushing*¹⁷ v en el 16% de nuestros pacientes, encontrando un 84% con agrandamiento de la silla turca (Fig. 5). Se observó hiperostosis o ensanchamiento del diplome en 14 casos (56%).

En diez pacientes se realizó el estudio radiológico conocido como perfilograma; que es útil para poner de relieve el desarrollo de las partes blandas del rostro, así como el pragmatismo existente (Fig. 6j).

En el resto de los huesos y articulaciones estudiados radiológicamente, se encontró en el 83% de los casos artrosis y signos de osteoporosis, especialmente en la columna vertebral y en las manos, en los cuales la última falange adoptaba una forma característica "en punta de flecha, sombrero napoleónico o gorro frígido" (Figs. 7 y 8l. En uno de ellos se halló calcificación del ligamento vertebral anterior. No bailamos osificación de discos intervertebrales.⁵

En el telecardiograma se observó cardiomegalia solamente en 4 pacientes. Dos presentaron hipertensión arterial. Tres, un ECG norma] y el cuarto mostró crecimiento del ventrículo izquierdo.

En otros tres pacientes se registraron ECG patológicos; uno con trastornos difusos de la repolarización ventricular (35 años de edad) y dos con crecimiento ventricular izquierdo (34 y 43 años de edad)



Fig. 5.—Radiografía selectiva de silla turca donde se observa que está aumentada de tamaño y parcialmente destruida.



Fig. 6. — Per filo grama: obsérvese el desarrollo de las partes blandas y el gran prognatismo existente.



Fig. 7. Radiografía de las manos de un acromegálico, mostrando la osteoporosis y la última falange en "gorro frigio".

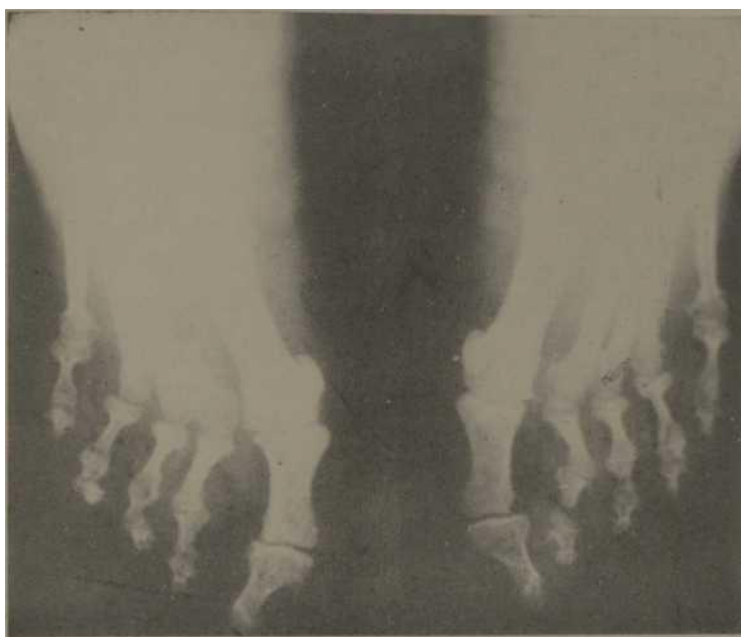


Fig. 8.—Radiografía de los pies de uno de nuestros casos donde se destaca una osteoporosis notable.

Como consecuencia del crecimiento tumoral y la compresión resultante de la vía óptica,^{8,12} aparecieron trastornos de la campimetría en un 37% de los casos, cinco de los cuales presentaron disminución de los campos visuales para los colores sin alteración de forma (21%); dos tenían hemianopsia Intemporal (8%) y dos cuadrantenopsia nasal (8%).

El aumento del fósforo inorgánico en la sangre se ha tomado como un signo de actividad de la acromegalia,^{3,8} ya que su cifra corre paralela a la somatotropina.^{2,9,15} En nuestra serie obtuvimos cifras mayores de lo normal (> 4.5 mg. %) sólo en siete de 25 pacientes acromegálicos, el fósforo en la orina de 24 horas estuvo aumentado en 4 casos. Comúnmente no existió correlación entre la cifra de fosforemia y la presencia o ausencia de actividad clínica.

La comprobación del fósforo inorgánico en la sangre a los 45 minutos de inyectar insulina (0.3

Unidades por kg de peso corporal) se utiliza también como índice de actividad en el acromegálico;¹⁴ cayendo la cifra más de un 16% con respecto a la cifra basal en los normales, siendo menor esta caída en la acromegalia. Esta prueba se practicó en seis pacientes, siendo positiva en dos de ellos. En tres pacientes en los que se comprobó actividad por el cuadro clínico, la prueba fue negativa.

La fosfatasa alcalina puede ser normal¹⁷ o hallarse elevada.⁹ Nuestras determinaciones oscilaron entre 1.8 y 10 unidades Bodansky; estando elevadas (> 4.5U.) en 9 de 17 casos.

El calcio fue normal en todos los casos.

El PBI se realizó en 16 pacientes, dando cifras normales en la gran mayoría. Solamente uno de ellos mostró cifras elevadas (8.3 microgramos por ciento, sin que existieran síntomas de hipertiroidismo.

Las gonadotropinas urinarias se determinaron en 7 pacientes, siendo menor de 5 unidades ratón en 5 de ellos; esto último indicaría una afectación de la zona gonadotropínica por compresión tumoral.

Los 17 cetosteroides se determinaron en 18 pacientes, dando valores elevados en un solo acromegálico (27.6 mg en un hombre de 43 años). Los 17 hidrocorticoides fueron determinados en 12 casos hallándose cifras altas en dos pacientes (12.2 mg y 12.5 mg),¹²

En siete pacientes se indicó espermograma encontrándose oligospermia en tres de los mismos, lo que pudiera explicarse por la atrofia testicular que se observa en ocasiones por compresión tumoral lipofisaria.^{4,15}

En muchos pacientes acromegálicos se comprueba tolerancia disminuida a los hidratos de carbono¹⁶ (*Davidoff*-25%), señalándose la existencia de una diabetes clínica en un 12% *Davidoff*⁴ o en un 15% *Thorn*.¹³ En nuestros casos se registró un 25% con curvas de tolerancia a los hidratos de carbono, patológicas; sin embargo, no hubo ninguno con diabetes clínica. *Luft y cois*.¹⁰ estiman que ésta sólo se manifiesta en individuos prediabéticos.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Se realiza un estudio de 25 historias clínicas de pacientes acromegálicos tomados del archivo del Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas en el periodo comprendido entre 1965 y 1969. Se hace énfasis sobre los síntomas y signos más frecuentes de esta enfermedad, así como en los exámenes complementarios más demostrativos e importantes. Se comparan nuestros hallazgos con los informados en la literatura.

Del análisis de este trabajo se pueden hacer las siguientes conclusiones:

1. La instalación de la enfermedad es lenta, pasando inadvertida en ocasiones, durante muchos años.
2. La distribución es similar en ambos sexos.
3. La cefalea es un síntoma predominante de la acromegalia.
4. Es importante la determinación precoz de los trastornos visuales; principalmente la disminución de la agudeza visual.
5. Los trastornos menstruales, alteraciones de la libido o impotencia son de observación frecuente y pudieran expresar el crecimiento tumoral que comprime a las zonas vecinas.
6. Es obligada la presencia de crecimiento acral y de tejidos blandos en el diagnóstico de esta enfermedad: (100% de nuestros casos).
7. Los cambios en la piel del acromegálico son frecuentes.
8. Debe tenerse presente la insuficiencia cardíaca como una complicación posible de la acromegalia, sobre todo en el anciano.
9. El estudio radiológico de cráneo, silla turca y huesos largos constituye el examen complementario fundamental en el diagnóstico de esta enfermedad.
10. La comprobación de la fosforemia posadministración de insulina no fue de gran utilidad como índice de actividad en esta enfermedad.

RESUME ET CONCLUSIONS

On fait une étude de 25 cas cliniques de patients acromégaliques pris de l'archive de l'Institut d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques à Cuba, pen-

clant la période 1965-1969. On fait emphase sur les symptômes et signes plus fréquentes de cette maladie, ainsi que dans les examens complémentaires plus démonstratifs et importants. On compare nos travaux avec celles informées dans la littérature.

De l'analyse de ce travail on peut arriver aux suivantes conclusions:

1. L'installation de la maladie est lente, passant inaperçue quelques fois, pendant beaucoup d'années.
2. La distribution est semblable dans les deux sexes.
3. La céphalalgie est un symptôme prédominant de l'acromégalie.
4. La détermination précoce des troubles visuels est importante; principalement la diminution de l'acuité visuelle.
5. Les troubles menstruels, les altérations de la libido ou l'impuissance sont observés fréquemment, et peuvent être la croissance tumorale qui comprime les zones voisines.
6. Il est obligatoire la présence de croissance acrale et des tissus mous dans le diagnostic de cette maladie (100% de nos cas).
7. Les changements de la peau de l'acromégalie sont fréquents.
8. On doit tenir présente l'insuffisance cardiaque comme une possible complication de l'acromégalie, surtout chez les âgés.
9. L'étude radiologique du crâne, selle turque et des os longs constitue l'examen complémentaire fondamental dans le diagnostic de cette maladie.
10. La constatation de la phosphorémie après l'administration de 1 insuline ne fut pas d'une grande utilité comme indice de l'activité dans cette maladie.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

A study of 25 clinical histories of acromegalic patients is made, taken from the register of the Institute of Endocrinology and Metabolic Diseases of Cuba, during the period 1965-1969. Symptoms and most frequent signs of this disease are emphasized, as well as the most demonstrative and important complementary examinations. Our findings are compared with those reported in the literature.

From the analysis of this work, the following conclusions can be made:

1. The installation of the disease is slow, passing unnoticed during many years quite frequently.
2. The distribution is similar in both sexes.
3. Cephalalgia is a predominant symptom of acromegaly.
4. The precocious determination of the visual disorders is important; principally the decrease of visual acuity.
5. Menstrual disorders, libido alterations or impotence are frequently observed and could express tumorous growth which compresses adjoining areas.
6. It is compulsory the presence of acral and soft tissue growth in the diagnosis of this disease (100% of our cases).
7. The changes in the skin of the acromegalic are frequent.
8. It should be considered the presence of cardiac failure as a possible complication in acromegaly, specially in aged people.

9. The radiological study of the skull, Turkish saddle and long bones constitute the fundamental complementary examination in the diagnosis of this disease.

10. The verification of phosphoremia after the administration of insulin, was not of a great value as an index of activity of this disease

BIBLIOGRAFIA

1. — Archivos del Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas, Habana, Cuba.
2. — Adelantos en Endocrinología (Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas de Cuba, Director: Prof. Oscar Mateo de Acosta). Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas de Cuba, 4, 28, 1969.
3. — Daughaday, W. II., *Aeromegaly*: In Current Therapy. Ed. by H. F. Conn. W. B. Saunders Company. Philadelphia and London, 1969.
4. — Daughaday, W. II.: The Adenohypophysis, in Textbook of Endocrinology by R. H. Williams, 3ra. Edition. Pag. 11. W. B. Saunders Company, Philadelphia and London, 1963.
5. — Doyle, F. H.: Radiology of the Skeleton in Endocrine Diseases. Proc. Roy. Soc. Med. 60: 1131, 1967.
6. — Forreras Valenti, F.: Hiperpituitarismos, en Medicina Interna. 6ta. Edición, Pág. 1417. Salvat Editores, S. A., Barcelona, 1963.
7. — Hartemann, P., Schmitt, J., Arnold G., Kissel, P.: Aeromegaly and Reeklinghausen's Neurofibromatosis: Ten Cases. Ann. Endocrinol., 25: 601, 1964.
8. — Jadresic, A., Poblete, M.: Stereotaxic Pituitary Implantation of Yttrium-90 and Iridium-192 for Aeromegaly: J. Clin. Endocr.: 27, 1503, 1967.
9. — Li, Ch. II., Evans, II. M.: The Biochemistry of Pituitary Growth Hormone. Rec. Prog. Horm. Res., 3: 3, 1948.
10. — Luft, J., Cerasi, E., Hamberger, C. A.: Studies on the Pathogenesis of Diabetes in Aeromegaly. Acta Endocr.: 56, 593, 1967.
11. — Milco, St. M.: Terapeutic Bolilor Endocrine. Pag. 93. Editura Academici Republicii Populare Romine. Bucuresti, 1964.
12. — McCullagh, E. P., Brandan, J. E.: Acromegalia, en Endocrinología Clínica por E. B. Astwood Ira. Edición. Pág. 39. Ediciones Toray, S. A., Barcelona, 1963.
13. — Ajelson, D. H., Thorn, G. if.: Acromegaly, in Principles of Internal Medicine by T. R. Harrison. 3rd. Edition, Pag. 566. The Blakiston Division McGraw-Hill Book Company. INC. New York. Toronto, London, 1958.
14. — Rubén, M. S.: Human Growth Hormone. Rec. Prog. Horm. Res., 15: 71, 1959.
15. — Rozman, C.: Fisiopatología de la Hipófisis, en Patología General. Ira. Edición, Pág. 1117. Ediciones Revolucionarias, Habana, Cuba, 1967.
16. — Sonksen, P. //., Greenwood, F. C., Ellis, J. P., Louy, C., Rutherford, A., and Nabarro, J.D.V.: Changes of Carbohydrate Tolerance in Aeromegaly with Progress of the Disease and in Response to Treatment.: J. Clin. Endocr. 27: 1418, 1967.
17. — Taverna, M., Rozman, C.: Enfermedades de la Hipófisis, en Tratado de Patología y Clínicas Médicas de Pedro A. Pons. 3ra. Edición, Pág. 795. Salvat Editores, S. A.; Barcelona, 1969.