

## INFLUENCIA DEL TIROIDES SOBRE LA TUBERCULOSIS EXPERIMENTAL

Dres. ROQUE A. IZZO y VICENTE H. CICARDO

Es ya bien conocido que el curso de la tuberculosis puede ser influenciado por la actividad de las glándulas de secreción interna. Entre ellas, juega un papel preponderante la tiroides, cuya acción respecto a esta enfermedad, dió motivo ya a mediados del siglo pasado, a la superstición de que el bocio excluía la tuberculosis. En efecto, HAMBURGER, en 1853, estableció que los bocios se hacían tísicos por excepción, y que la presencia del bocio imprimía una evolución benigna a la tuberculosis.

En 1859, ROKITANSKI se adhiere a esa opinión, al afirmar que la tuberculosis no se observa en la glándula tiroides, y en 1909, RUPPANNES observa que los portadores de bocio pueden enfermarse de tuberculosis pulmonar, pero no siguen nunca una evolución hacia la tisis. La existencia del bocio involucraría una relativa inmunidad contra la tuberculosis; a conclusiones semejantes llegaron BETZ y GEBELE, que atribuyen a la insuficiencia tiroidea un factor etiopatogénico favorable para el desarrollo de la tuberculosis, mientras que MOURIN encontró a menudo una atrofia de la glándula tiroidea en la tuberculosis.

MASSUR, en 1918, aborda el problema en el terreno de la clínica, estudiando la vinculación que podría existir entre las alteraciones tiroideas y tuberculosis, efectuando sus observaciones solamente sobre los casos de hiperplasia o hiperfunción tiroidea, ya que, según el autor citado, «la hipoplasia o hipofunción, ejercen un influjo desfavorable sobre la tuberculosis pulmonar, punto sobre el cual no es necesario insistir». Considerando solamente a los enfermos hipertiroideos tuberculosos, discrimina a éstos en dos tipos fundamentales: los que tenían hiperfunción simple y los pacientes con enfermedad de Basedow. La experiencia fué realizada sobre 3.222 enfermos, de los cuales 150 presentaron bocios de diverso tamaño, mientras que 8 tuvieron un Basedow genuino, lo que revela 4,7 % de bocios en tuberculosis, cifra que es muy inferior a la de TURBAN, que da 13 %, y de NAGEL, que da 11 %.

La frecuencia de bociotuberculosis ocurre con mayor intensidad entre 15 y 40 años, habiendo mayor preponderancia en el sexo femenino en la proporción de cuatro a uno. MASSUR llama la atención sobre el hecho de que los enfermos bociosos hicieron solamente el 15 % de formas clínicas «abiertas» de tuberculosis, mientras que los no bociosos lo hicieron en un 40 %. Este hecho, y el de la cura mucho más favorable y abreviada en los enfermos bociosos, le permitió sostener que la tiroides es asiento de formación de anticuerpos que constituirían una defensa contra agentes tóxicos y microbianos, mientras que su hipofunción traería una reducción de ellos con las consecuencias imaginables. El autor citado establece, por fin las siguientes premisas:

1.º En por lo menos 5 % de tuberculosos pulmonares se encuentran tumefacciones de la glándula tiroides, en mayor o menor grado.

2.º Éstas se observan generalmente en los estados leves.

3.º La enfermedad de Basedow, como el hipertiroidismo, ejerce sobre la tuberculosis pulmonar un influjo favorable.

Es interesante consignar comparativamente las conclusiones a que llega H. LISSER en estudios más recientes (1934), pero que, por su índole, son muy aproximados a los de MASSUR. En efecto, según LISSER el porcentaje de tuberculosos «cerrados» alcanza en los bociosos el 71 %, mientras que sólo es de 44 % en el grupo tuberculoso no bocioso. Solamente el 15 % de bociosos quedaron con tuberculosis «abiertas» (con bacilos en los esputos) mientras que en el grupo de los enfermos no bociosos quedaron «abiertas» el 40 %. Obtiene, además, una curación más abreviada en los bociosos, correspondiéndole a ellos un 65 % de curaciones definitivas, en oposición a sólo el 46 % de los no bociosos.

La estadística de este autor demuestra que es razonable pensar, que la pre-

sencia de bocio imprime una evolución favorable a la tuberculosis; manifiesta, además, que cuando el hipotiroidismo complica a una tuberculosis, la terapéutica complementaria tiroidea está plenamente indicada.

FISHBERG afirma que los síntomas de hipertiroidismo en pacientes tuberculosos indican una evolución favorable, y afirma que dentro de ciertos límites, el hipertiroidismo es incompatible con una tisis progresiva.

La acción desfavorable de la hipofunción tiroidea en la evolución de la tuberculosis es puntualizada por LEITNES (937), en sus estudios en las zonas bociosas de Basilea, en donde los mixedematosos presentan por lo general formas malignas de tuberculosis.

A. IRACI observó en dos tuberculosos pulmonares con hipotiroidismo una evolución favorable después del tratamiento con endotiroidina.

Sobre un total de 1.053 hipertiroideos examinados en 6 años, ROSE y HOPKINS (1938), hallaron 1,3 % de tuberculosos pulmonares. A su vez, en 729 casos de tuberculosis pulmonar, 1,9 % presentaba hipertiroidismo. La conclusión de estos autores es que, en general, el hipertiroidismo no acompaña a la tuberculosis, no ejerciendo ningún influjo favorable sobre ella.

En estudios más recientes, STORREY (1944) sostiene que la hipertrofia tiroidea indica un pronóstico favorable en casos de tuberculosis, ocurriendo en el 14 % de los tuberculosos, y estableciendo una mayor resistencia al avance del mal.

### Estudios anatómopatológicos

El desarrollo de la anatomía patológica ha permitido establecer que la tuberculosis de la glándula tiroides constituye un hecho excepcional, y que no existe en el cuerpo ningún órgano menos predispuesto a la infección bacilar.

La primera observación anatómopatológica de tuberculosis en la glándula tiroides fué efectuada por LEBERT en 1862, quien describió una diseminación generalizada dentro de la glándula.

Las siguientes observaciones corresponden a VIRCHOW, quien desvirtúa la negación del hallazgo de la tuberculosis en la glándula, concepto que por su rareza era mantenido como incontrovertible en aquel entonces, describiendo dos casos de tuberculosis miliar en glándulas no hipertrofiadas.

COHNHEIM, en 1867, niega la supuesta inmunidad de la glándula tiroides a la tuberculosis, y en 1867 CORNIL y RANVIER describen en forma minuciosa la histogénesis del tubérculo miliar tiroideo.

Es interesante consignar el estudio de HEGAR realizado en 8.187 autopsias, entre los años 1854 y 1891, encontrando sobre 1.563 tuberculosos, 57 casos en los cuales la glándula estaba afectada.

A pesar de la negación de la tuberculosis primitiva de la glándula tiroides, BRUNS describe un caso en el que no se pudo demostrar en forma alguna otra localización.

Otros autores, entre ellos DE QUERVAIN, deducen de sus experiencias que la glándula tiroides participa siempre de la tuberculosis crónica, en forma de una hipertrofia del tejido conjuntivo, juntamente con alteraciones del epitelio glandular. TORRI afirma, por otra parte, que dichas alteraciones, de naturaleza esclerótica, serían debidas a la toxina tuberculosa, punto de vista compartido por ROGER y GARNIER y L. BÉRARD.

TORRI (1900) inyectó directamente en la arteria tiroidea del perro, bacilos tipo humano, determinando la muerte de los animales 15 a 29 días más tarde; en la autopsia presentaron el cuadro de la tuberculosis miliar generalizada. La tiroides acusaba al examen histológico una rica hiperproducción de substancia coloide con activa proliferación epitelial y en algunos casos con neoformación de folículos, no sólo en el lóbulo inyectado, sino también en el del lado opuesto; pero en la parte inyectada se encontraron nódulos de caseificación con peritiroiditis y tiroiditis intersticial, en cantidades inferiores a las registradas en otros órganos. En la substancia coloidea los gérmenes eran escasísimos, mientras abundaban en los vasos y en los tejidos vecinos, y estos bacilos eran difícilmente coloreables, cortos, granulados, demostrando las alteraciones propias de los bacilos con degeneración. Las conclusiones de este autor expresan que la substancia coloidea posee propiedades

fuertemente bactericidas y que la tiroides reacciona a la infección con hipersecreción de substancia, defendiendo al organismo del estado infeccioso.

En la tuberculosis experimental del cobayo, GLOYNE (1925), encontró infección de la tiroides tan sólo en 1 caso de 260 autopsias realizadas. Este mismo autor comprobó también que la substancia tiroidea no tiene acción bactericida «in vitro», y que su inyección en cobayos y conejos infectados experimentalmente, en el curso de varias semanas, no detiene la enfermedad. Estos hechos lo llevaron a sostener que es poco probable que la tiroides ejerza una acción directa sobre la infección tuberculosa y que la falta de lesiones debe atribuirse más bien a razones anatómicas que le permiten escapar a la infección. El mismo GLOYNE puntualiza que el músculo cardíaco y el estriado pueden equipararse a la tiroides por su relativa inmunidad a la tuberculosis.

Los estudios anatómopatológicos de la tiroides en la tuberculosis pulmonar, han llevado a RONA (1925) a la conclusión de que los nódulos que en ocasiones pueden comprobarse en la glándula, atribuibles a la tuberculosis miliar, no muestran tendencia al desarrollo y, por el contrario, se encapsulan prontamente, antes de alcanzar tamaño microscópico. Una tuberculosis caseosa sería extremadamente rara.

Sobre 1.200 bocios extirpados, COLLER y HUGGIN (1926), sólo en 5 casos observaron lesiones tuberculosas. SMITH y LEECH (1928) realizando estudios citológicos en 1.500 bocios quirúrgicos, sólo en tres casos encontraron tubérculos en pacientes que no presentaban otras localizaciones tuberculosas. Por su parte, SEED (1938) no halló ninguna lesión tuberculosa en 1.400 bocios. La rareza de la tuberculosis de la tiroides también ha sido destacada, entre otros, por LOURIA y LOURIA (1938), VÍOLI y colaboradores (1937), LISSER (1934), etc. Este último autor, basado en experiencias «in vitro», admite que la tiroides no ejerce efectos bactericidas sobre los bacilos.

### Estudios experimentales

Pueden considerarse como fundamentales las experiencias realizadas por FRUGONI y GRIXONI (1909), en conejos tuberculizados con bacilos humanos, a los cuales administraban tabletas de tiroidina en dosis capaces de acelerar el intercambio, comprobando que cuando se inyectaban grandes cantidades de bacilos, los controles morían por fenómenos tóxicos antes de formarse las lesiones anatómicas específicas, mientras que los que recibían tiroidina vivían más tiempo, lo que permitía revelar la presencia de nódulos tuberculosos. Si la dosis de bacilos era capaz de provocar una tuberculosis lenta, los tratados con tiroidina no sólo vivían más tiempo que los controles, sino que algunos sobrevivían a la infección.

La extirpación de la tiroides en el cobayo parece agravar la tuberculosis experimental. WESS, GILBERT y RYDER (1922), observaron que los cobayos tiroidectomizados e inoculados con bacilos tuberculosos mueren antes y presentan lesiones más intensas que los testigos. Resultados semejantes han sido obtenidos por KALLÓS y KENTZLER (1932), y por VIETHEN (1936). A conclusiones opuestas a las mencionadas han llegado FERRATA (1922), quien halló que los cobayos tiroidectomizados vivían una semana más que los controles, y SAHEDTLER (1934), quien en 8 cobayos tuberculizados sin tiroides comprobó una evolución más leve de la tuberculosis que en los normales. SALVIOLI (1924), en perros con tiroidectomía parcial, obtuvo resultados regulares sin significación alguna.

Según OCARIZ (1935), la inyección de hormona tiroidea a cobayos tuberculosos acelera la muerte por el aumento del metabolismo.

Del conjunto de los hechos clínicos y experimentales citados puede deducirse que, en general, los autores encuentran una mayor resistencia a la infección tuberculosa en los hipertiroideos y, por el contrario, una mayor susceptibilidad en los casos de hipofunción glandular. Pero los resultados discordantes de algunos exigían nuevas investigaciones, tendientes a confirmar ciertos hechos y aclarar definitivamente si las inyecciones de tiroxina eran capaces de aumentar la resistencia de los animales a la infección tuberculosa. Por tales razones procedimos a estudiar la resistencia a la tuberculosis de los cobayos tiroidectomizados, y de los hipertiroideos por inyecciones de tiroxina.

### Experiencias personales

*Método:* Se estableció la sobrevivencia a la infección tuberculosa de 20 cobayos

tiroidectomizados, 20 hiperitoides y 20 controles; todos estos animales fueron inyectados simultáneamente con la misma cantidad (1 mg.) de bacilos tuberculosos húmedos, tipo humano.

La tiroidectomía total fué realizada 2 semanas antes de la inoculación bacilar, es decir, que ésta se efectuó cuando los animales se habían repuesto completamente del acto operatorio. Para impedir la aparición de signos de insuficiencia paratiroidea los cobayos tiroidectomizados eran sometidos a una dieta con abundante cantidad de leche a la que se agregaba una solución de calcio, y, además, se les inyectaba por vía intraperitoneal 1 unidad de paratohormona 3 veces por semana.

Los cobayos hipertiroideos fueron producidos por inyecciones intraperitoneales de 30 microgramos de tiroxina 2 veces por semana. En 10 de los 20 cobayos hipertiroideos, se inició el tratamiento 20 días antes de la inoculación, y en los 10 restantes las inyecciones de tiroxina se iniciaron simultáneamente con la de los bacilos.

A medida que los animales morían, eran autopsiados con el objeto de precisar las características y extensión de las lesiones y las piezas eran sometidas a los estudios histológicos correspondientes por el doctor LUIS IRIGOYEN.

*Resultados:* La susceptibilidad a la infección tuberculosa de los cobayos tiroidectomizados se puso en evidencia ya en el primer mes de la inoculación de los bacilos, en que murieron 7 animales, mientras que entre los controles sólo se registró 1 muerto y ninguno entre los tratados con tiroxina, es decir, murieron 30 % de tiroidectomizados y el 5 % de los controles. En el tercer mes se mantenía una evidente diferencia, pues habían muerto el 75 % de los cobayos sin tiroides, el 60 % de los controles y tan sólo el 15 % de los hipertiroideos. Al séptimo mes mientras habían muerto todos los tiroidectomizados y los controles, sobrevivía un 15 % de los cobayos tratados con tiroxina. (*Cuadro I.*)

#### CUADRO I

*Número de cobayos tiroidectomizados, inyectados con tiroxina y controles muertos por inoculación de bacilos tuberculosos*

|                   | Tiroidectomizados |              | Inyectados con tiroxina |              | Controles |              |
|-------------------|-------------------|--------------|-------------------------|--------------|-----------|--------------|
|                   | Muertos           | % Mortalidad | Muertos                 | % Mortalidad | Muertos   | % Mortalidad |
| Primer mes . . .  | 7                 | 30           | —                       | —            | 1         | 5            |
| Segundo mes . . . | 12                | 60           | 2                       | 10           | 9         | 40           |
| Tercer mes . . .  | 15                | 75           | 3                       | 15           | 12        | 60           |
| Cuarto mes . . .  | 16                | 80           | 4                       | 45           | 17        | 85           |
| Quinto mes . . .  | 17                | 85           | 12                      | 60           | 18        | 90           |
| Sexto mes . . .   | 17                | 85           | 13                      | 65           | 18        | 90           |
| Séptimo mes . . . | 20                | 100          | 17                      | 85           | 20        | 100          |

En los animales tratados con tiroxina pudo comprobarse que aquellos que habían sido inyectados 20 días antes de la inoculación de los bacilos tuberculosos, acusaban en los primeros meses una resistencia mayor a la infección que aquellos cuyo tratamiento se inició simultáneamente con la inoculación. Así, al segundo mes, los dos animales muertos correspondían a este último grupo, y al quinto mes se habían muerto ocho de estos animales y cuatro de los que habían recibido el tratamiento tiroxínico algunos días antes de la inoculación. No obstante, los dos animales que sobrevivieron hasta el noveno mes correspondían al grupo de los inyectados simultáneamente con la inoculación. (*Cuadro II.*)

## CUADRO II

*Mortalidad de cobayos tuberculosos a los cuales se les inyectó tiroxina al mismo tiempo y desde 20 días antes de la inoculación. — Número de muertos*

| MES | Inyectados previamente a la inoculación tuberculosa | Inyectados simultáneamente a la inoculación tuberculosa |
|-----|---|---|
| 1.º | —   | —   |
| 2.º | —   | 2   |
| 3.º | —   | 3   |
| 4.º | 3   | 6   |
| 5.º | 4   | 8   |
| 6.º | 5   | 8   |
| 7.º | 9   | 8   |
| 8.º | 10  | 8   |
| 9.º | 10  | 10  |

Los estudios anatómopatológicos revelaron también una mayor intensidad y extensión de las lesiones en los animales tiroidectomizados, que en los controles muertos en la misma época. Los animales muertos precozmente, es decir, aquellos muertos en los primeros meses por una forma tóxica, no llegaban a acusar grandes lesiones anatómicas específicas.

Los animales hipertiroideos que sobrevivieron, como se ha visto, mayor tiempo que los controles, presentaban nódulos tuberculosos cuya extensión en general estaba en relación con el tiempo de sobrevida.

*Discusión.* — Del punto de vista experimental, es indudable que la glándula tiroidea influencia la evolución de la tuberculosis.

Se ha visto que la insuficiencia de esta glándula determina una mortalidad más precoz de los animales tuberculosos que de los controles. Esta diferencia se pone en evidencia en los primeros meses de la infección, en que muere un número mayor de cobayos tiroidectomizados, revelando los exámenes anatómopatológicos de los animales muertos precozmente pocas lesiones específicas. Estos hechos se explican porque la muerte por infección tuberculosa se ha producido antes que el desenvolvimiento de los mecanismos alérgicos normales revistiera a las lesiones de su aspecto clásico.

Por el contrario, los cobayos hipertiroideos por inyecciones de tiroxina se manifiestan más resistentes a la tuberculosis y mueren más tardíamente. La mayor supervivencia de estos animales coincide con la evolución de nódulos específicos, de acuerdo con la mayor efectividad de los procesos de defensa inmunobiológica.

Los resultados obtenidos se justifican si se tiene en cuenta el papel que desempeña la glándula tiroidea en los fenómenos de inmunidad. FASSIN (1907) estableció que las inyecciones de tiroidina provocan en el perro y en el conejo un aumento de alexinas hemolíticas y bactericidas del suero, mientras que la extirpación de la tiroidea determina una marcada disminución. Variaciones en el mismo sentido fueron registradas por MARBÉ (1908, 1909) con respecto al índice opsónico y la actividad fagocitaria de los leucocitos de los animales inyectados con extractos tiroideos y en los tiroidectomizados.

Posteriormente, estos hechos han sido confirmados por ASCHER (1924), quien observó una disminución de la actividad microfagocitaria y macrofagocitaria en los animales sin tiroides. GOLDZIEHER y HIRSCHORN (1927) demostraron el aumento de la actividad del sistema retículoendotelial como consecuencia de inyecciones de extractos tiroideos, y JAFFÉ (1928) registró la disminución de las funciones de depósito de las células de Kupffer del hígado del conejo, después de la extirpación de la tiroidea.

Lógico es que el aumento de la actividad de los medios de defensa con que cuenta el organismo, tales como el aumento de la actividad fagocitaria y del sistema retículoendotelial de los animales hipertiroideos, por inyecciones de tiroxina, determinen un aumento de la resistencia de los mismos a la infección tuberculosa, que en algunos llega a neutralizar completamente la infección.

Dentro de este orden de ideas, es explicable la mayor receptividad de los en-

fermos mixedematosos a la tuberculosis y la mayor resistencia a esta enfermedad de los hipertiroideos.

El tratamiento tiroxínico, en dosis aun capaces de llevar a los enfermos tuberculosos hasta un cierto hipertiroidismo, controlable con determinaciones del metabolismo basal, podría ensayarse sin ninguna contraindicación, pues el aumento de los procesos de inmunidad en estos enfermos no tiene que ser sino beneficioso.

#### RESUMEN

- 1.º La extirpación de las glándulas tiroideas en los cobayos determina una mayor susceptibilidad a la infección tuberculosa experimental.
- 2.º Las inyecciones de tiroxina iniciadas previamente, o al mismo tiempo que la inoculación tuberculosa, alargan la supervivencia de los cobayos.
- 3.º La mayor resistencia a la tuberculosis de los animales hipertiroideos sería debida al aumento de los procesos de inmunidad que determinan los productos de secreción tiroidea.

#### SUMMARY

1. — The removal of the thyroid gland renders guinea pigs more susceptible to experimental tuberculosis.
2. — Thyroxin injections, when administered either before or simultaneously with the inoculation of tubercle bacilli, are definitely delaying the animal's survival period.
3. — As hyperthyroid animals had been found to be more resistant to tuberculosis, it is suggested that the substances secreted by the enlarged gland would strengthen the animal's state of immunity.

#### RÉSUMÉ

1. — Chez le cobaye la thyroïdectomie détermine une plus grande susceptibilité à l'infection tuberculose expérimentale.
2. — Les injections de thyroxine, commencées au préalable ou simultanément avec l'inoculation des bacilles, prolongent le survivance des animaux.
3. — La plus grande résistance à la tuberculose des animaux hyperthyroïdiens serait due à l'accroissement des procès immunitaires par les produits de la sécretion thyroïdienne.

#### ZUSAMMENFASSUNG

1. — Die Schilddrüsenentfernung bewirkt beim Meerschweinchen eine grössere Empfindlichkeit gegenüber der experimentellen Tuberkuloseinfektion.
2. — Die vorher oder gleichzeitig mit der Bazilleninokulation verabreichten Thyroxininjektionen verlängern die Lebenszeit der Tiere.
3. — Die grössere Widerstandsfähigkeit gegen die Tuberkulose bei Tieren mit Hyperthyroidismus dürfte der Zunahme der durch die Sekretionsprodukte der vergrösserten Drüse bedingten Immunitätsprozesse zuzuschreiben sein.

#### BIBLIOGRAFIA

- ARNDT: *Klinik der Schilddrüsentuberkulose*. Deutsche Ztschr. f. Chir. v. 116. (Citado por Massur.) — ASCHER, L.: *Innere Sekretion und Phagozytose*. Klin. Wchnsch. 3: 308, 1924. — BÉRARD, L.: *Corps thyroïde, goitres, etc.* (Nouveau traité de chirurgie, par Dentu et Delbet, Paris, 1908.) (Citado por Ruppanner.) — BETZ: *Der symptomatische Kropf der Lungentuberkulose*. Memorabilien, Heilbronn, 1873. (Citado por Arnd.) — BRUNS: *Struma tuberculosa*. Beitr. z. Klin. Chir. 10: 1, 1893. (Citado por Ruppanner.) — COHNHEIM: *Ueber die Tuberkulose der Chorividea*. Virch. Arch. v. 39, 1867. (Citado por Ruppanner.) — COLLER, A. F. y HUGGINS, C. B.: *Tuberculosis of the thyroid gland*. Ann. Surg. 84: 804, 1926. — CORNIL y RANVIER: *Manuel d'Histologie pathologique*. Paris, 1876. (Citado por Ruppanner.) — FASSIN, L.: *Influence de l'inoculation d'extraits thyroïdiens sur les propriétés actives du sérum*. Compt. rend. Coc. de

biol. 62 : 647, 1907. — FASSIN, L. : *Modification de la teneur du sérum en alexine chez les animaux thyroidectomisés.* Compt. rend. Soc. de biol., 62 : 647, 1907. — FERRATA, A. : *Contributo allo studio dell'azione di alcune ghiandole endocrine sul decorso della tubercolosi sperimentale nelle cavia.* Folia Medica Napoli, 8 : 65, 1922. — FISHBERG, M. : *Pulmonary tuberculosis*, 4th. ed., v.2. Lea & Febiger, Philadelphia, 1932. — FRUGONI, C. y GRIGNONI, G. : *Günstiger Einfluss der wirksamen Elemente der Schilddrüse auf die experimentelle Tuberkulose und pseudotuberkulösen Infektionen.* Berl. Klin. Wchnschr., 46 : 1160, 1909. — GEBELE : *Ueber Schilddrüsentuberkulose.* Beitr. z. Klin., 88 : 652. (Citado por Massur.) — GLOYNE, S. R. : *The thyroid in experimental tuberculosis.* J. Path. & Bact., 28 : 151, 1927. — GOLDZIEHER, M. A. y HIRSCHHORN, L. : *The influence of hormones.* Arch. Path., 4 : 958, 1927. — HAMBURGER : *Ueber das Verhältnis des Kropfes zur Tuberkulose.* Vierteljahrsschrift d.prakt. Heilk., 1853. (Citado por Ruppanner.) — HEGAR : *Die Tuberkulose der Schilddrüse.* Dissert. Kiel, 1891. (Citado por Ruppanner.) — IRACI, A. : *L'influenza degli estratti tiroidei sul decorso della tubercolosi pulmonares.* Ann. Fac. med. chir. Perugia, 37 : 421, 1938. — JAFFÉ, R. H. : *Mur Frage der Beeinflussung des retikulo-endothelialen Systems durch die Drüsen mit innerer Sekretion.* Ztschr. f. d. ges. exper. Med., 62 : 538, 1928. — KALLÓS, P. y KENTZLER, J. : *Tuberkulose und innere Sekretion.* Beitr. z. Klin. d. Tuberk., 79 : 584, 1932. — LESERT : *Die Krankheiten der Schilddrüse und ihre Behandlung.* Breslau, 1862, p. 264. (Citado por Ruppanner.) — LEITNER, J. : *Tuberkulose und innere Sekretion.* Zentralbl. f. d. ges. Tuberk.-Forsch., 47 : 1, 1937. — LISSER, H. : *The relation of the ductless glands to the incidence and development of tuberculosis.* Am. Rev. Tuberc., 29 : 249, 1934. — LOURIA, H. W. y LOURIA, M. R. : *Tuberculosis of the thyroid gland.* Am. Rev. Tuberc., 38 : 606, 1938. — MARBÉ, S. : *Les opsonines dans les états thyroïdiens.* Compt. Rend. Soc. de biol., 64 : 1113, 1908, 66 : 1073, 1909. — MASSUR, F. W. : *In welchen Beziehungen stehen Schilddrüsenveränderungen zur Entstehung und zum Verlauf der chronischen Lungentuberkulose?* Beitr. z. Klin. d. Tub., 39 : 45, 1918. — NAGEL : *1000 Heilstatenfälle.* Intern. Zentralbl. f. d. ges. Tuberk.-Forsch. 1 : p. 315. (Citado por Mtssur.) — OCARIZ, J. : *Tiroides e infección tuberculosa.* Trab. Instituto Biol. Animal, 3 : 40, 1935. — QUERVAIN, DE : *Die akute, nicht eitrige Thyroiditis und die Beteiligung der Schilddrüse an akuten Intoxikationen und Infektionen überhaupt.* Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 2. Suppl.-Bd., 1904. (Citado por Ruppanner.) — ROGER y GARNIER : *Des lésions de la glande thyroïde dans la tuberculose.* Arch. général de méd., v. 185. 1900. (Citado por Ruppanner.) — ROKITANSKY : *Lehrbuch der pathologischen Anatomie*, v. 3, 3. Aufl. Wien, 1859, p. 115. (Citado por Ruppanner.) — RONA, N. : *Lungentuberkulose und endokrines System.* Med. Klind., 21 : 311, 1925. — ROSE, E. y HOPKINS, H. U. : *Association of hyperthyroidism with pulmonary tuberculosis.* Arch. Int. Med. 61 : 631, 1938. — RUPPANNER, ERNEST : *Ueber tuberkulöse Strumen.* Frankfurt. Ztschr. f. Path., 2 : 513, 1909. — SALVIOLI, G. : *Rapporti fra tubercolosi sperimentale e sistema tiro-partiroides.* Bull. dell' Instit. Sieroterap. Milanese, 3 : 197, 1924. — SCHEDTLER, O. : *Tuberkuloseablauf und Schilddrüsenfunktion.* Ztschr. f. Tuberk. 70 : 314, 1934. — SEED, L. : *Therapy of goiter and of hyperthyroidism.* J. A. M. A. 110 : 1916, 1938. — SEED, L. : *Tuberculosis and the Thyroid gland, in Clinical.* — STOR, C. H. : *Tuberculosis and goitre.* Am. Rev. Tuberc. 49 : 329, 1944.