

Cátedra Extraordinaria de Pediatría
de Prof. Arturo Baeza Goñi.
Hospital "Manuel Arriarán".

BIOPSIA HEPÁTICA

Análisis crítico de su importancia en clínica.

Por el Dr. JULIO MENEGHELLO R.

Desde que Lucatello¹⁹, en 1895, inició el estudio de la histología del hígado por medio de la punción-biopsia, numerosos investigadores han dirigido su atención a este nuevo procedimiento de análisis semiológico, y han tratado de perfeccionar la técnica de su ejecución, como de ampliar el margen de sus aplicaciones. Esto se ha hecho especialmente evidente desde hace unos 8 años, con las investigaciones de Roholm y col.¹⁸, cuyos trabajos despertaron el interés suficiente como para que desde entonces la exploración hepática por punción se incorporara definitivamente a la clínica del adulto. Posteriormente, Gillman⁸ aplica esta técnica en Pediatría con interesantes resultados, lo que nos indujo a pensar en las posibilidades de introducirla en el Hospital de Niños Manuel Arriarán.

Como en la revisión de la literatura a nuestro alcance no hemos encontrado referencias acerca del uso de la punción-biopsia en clínica infantil —aparte de los ensayos ya mencionados de Gillman y Gillman⁸—, nos ha parecido de interés reflexionar sobre las aplicaciones y posibilidades de este procedimiento en el esclarecimiento de problemas de patología hepática en el niño. Este trabajo es la resultante de esas reflexiones como de la revisión de los datos pertinentes en medicina de adultos.

La circunstancia de tener que introducirse en la cavidad abdominal y de tener que perforar un órgano parenquimatoso tan vascularizado como el hígado y todavía con la posibilidad de perforación de alguna viscera hueca, nos obligó desde el primer momento a adoptar una actitud de reserva. Era imprescindible, para satisfacer nuestros escrúpulos, analizar perfectamente qué pretendíamos obtener y qué nos iba a poder suministrar ese examen.

Se nos plantearon 2 problemas fundamentales, que debíamos resolver previamente: cuál era la justificación de practicar la biopsia hepática en un enfermo determinado y qué conocimientos de índole general podríamos obtener del estudio de un número grande de casos y que fuera a servir en beneficio de otros enfermos.

La práctica de la biopsia en un "determinado enfermo" tendrá por objeto resolver un problema diagnóstico y señalar un pronóstico o conocer el curso de un tratamiento⁷.

Es indudable que el primitivo objeto de la biopsia fué el de dilucidar una duda diagnóstica, y en este sentido ha tenido franco éxito, como puede deducirse aún de una revisión superficial de la literatura. Pero vale la pena detenerse a reflexionar si se justificaba emplear este medio ante ese problema diagnóstico, es decir, si se habían ya agotado todos los otros métodos de exploración más sencillos e inocuos y si era importante para formular un pronóstico y una terapéutica.

Tripoli y Fader²⁰, en 1941, dan cuenta en detalle de 14 enfermos, en los que no se había podido establecer el diagnóstico por los métodos usuales y en que la biopsia fué decisiva. Baron³, en 18 casos de hepatomegalia, no sólo demostró la existencia de carcinoma en 12 de ellos, sino que fué capaz de diagnosticar afección tan rara como la enfermedad quística congénita y angioma cavernosa.

Gillman y Gillman⁹ establecen que les ha sido importante practicar la biopsia para asegurar el diagnóstico de hepatomegalias, cuya causa era desconocida hasta ese momento. Así refieren casos de bilharziosis cirrosis, tuberculosis y carcinomas.

En la mayoría de los casos de las ictericias en el adulto, el diagnóstico diferencial no ofrece grandes dificultades al ayudarse el clínico con una serie de pruebas de laboratorio. Todas estas pruebas —como las reacciones de floculación (Hanger, Oro-coloidal, etc.), bilirrubinemia, colesterolemia,

fosfatasas del suero, urobilinógeno fecal y urinario, sondeo duodenal— tienen un cierto margen de error que disminuye apreciablemente cuando se las interpreta en forma asociada. Pero aun así, en ocasiones se precisa de un estudio prolongado para aumentar la exactitud diagnóstica, como ocurre en algunos casos de ictericia hepatocanalicular. Alessandri y col.¹ han señalado la necesidad de practicar en este tipo de enfermos la punción hepática, que solucionaría el problema en forma más precoz, permitiendo así una iniciación más temprana del tratamiento adecuado.

En las ictericias del lactante menor suelen presentarse problemas de difícil diagnóstico, teniendo importancia dilucidar en forma rápida si se trata de una ictericia obstructiva, ya que en este caso habría que pensar en una alteración de las vías biliares. Según los esquemas clásicos, de la experiencia en adultos, es relativamente fácil con los datos anamnésticos, y los exámenes de laboratorio, hacer la diferenciación del síndrome icterico. Pero en la práctica pueden presentarse casos entremezclados, en que a pesar de todos los esfuerzos del médico, no se llega a un diagnóstico de certidumbre, y esto es importante, ya que como lo ha señalado Ladd¹⁴; en todo caso de ictericia obstructiva, del recién nacido y lactante menor, debe hacerse la exploración quirúrgica, porque hay la posibilidad de que se trate de malformaciones congénitas susceptibles de ser reparadas por intervenciones plásticas o se trate de obstrucción de las vías biliares por taponamientos mucosos o espesamiento de la bilis, en cuyo caso basta la expresión vesicular y el lavado de los conductos para hacer regresar el cuadro icterico. En este tipo de enfermos, en los cuales está excluido todo un sistema importante para la nutrición, es evidente la conveniencia de proceder con premura. La biopsia hepática se revela aquí de gran valor, ya que junto con dar mayor seguridad de que se trata de un síndrome icterico por obstrucción, tiene la ventaja de su rapidez.

Otro tipo de ictericia en el niño pequeño es el que forma parte del síndrome de la eritroblastosis fetales. En estos casos puede ocurrir que hay paralelismo estrecho entre los valores de la bilirrubinemia y el grado de hemolisis, situación que no ofrece dudas diagnósticas desde el punto de vista de la ictericia, pero también ocurre que el síndrome icterico es completamente desproporcionado a la anemia. Se ha supuesto¹⁵ que en estas oportunidades hay un compro-

miso de la célula hepática en el sentido de una hepatitis, pero como también se han descrito casos aislados, en que se ha encontrado como explicación un espesamiento biliar determinado por el exceso de pigmentos eliminados, creemos que es importante, en estos casos, realizar la exploración del hígado por punción biopsia, ya que al aclararnos la patogenia de la hiperbilirrubinemia nos va a permitir homologar algunos enfermos a los descritos por Ladd¹⁴, con los buenos resultados que él indica después de la expresión y lavado de las vías biliares, como lo señalamos anteriormente.

Leonard¹⁵ describe en 3 de sus 55 enfermos de eritroblastosis fetalis la aparición de un síndrome de obstrucción de las vías biliares. Uno de ellos falleció por una sepsis a coli bacilo y se comprobó en la necropsia la presencia de trombos biliares.

Davisohn⁶ ha dado a conocer 2 casos en que clínicamente se hizo el diagnóstico de eritroblastosis fetalis, acompañado de síndrome de obstrucción de las vías biliares. En 1 se pensó en el diagnóstico de posible atresia de las vías biliares, por lo que se decidió una operación exploradora, la que evidenció permeabilidad de ellas. Después de unos pocos días, el síndrome icterico desapareció. El otro paciente no fué intervenido pensando justamente en lo sucedido en el caso anterior. Este niño mejoró gradualmente. Cassaubón y col.⁴ aportan un caso semejante a los señalados, que también mejoró solo, pero en un plazo relativamente largo (2 meses). En ninguno de estos 3 casos se da cuenta de las pruebas de función hepática, de modo que no puede descartarse que el síndrome de acolia de las deposiciones fuera debido a una hepatitis, pero es sugestivo el hecho de que el primer caso de Davisohn mejorara tan rápidamente después de la manipulación de las vías biliares, lo que nos hace recordar los pacientes de Ladd.

En realidad, las pruebas de función hepática están alteradas con tal frecuencia en la eritroblastosis fetalis^{6 21 17}, que fácilmente pasaría inadvertida una obstrucción sobregada.

La biopsia hepática hubiera aclarado el problema y creemos que de haberse asegurado el diagnóstico de obstrucción, debía haberse intervenido tanto en el segundo caso de Davisohn como en el de Cassaubón, para acelerar el proceso de permeabilización de las vías biliares, porque nadie puede asegurar hasta cuándo el daño hepático que significa la obstrucción prolongada, vaya a ser reversible.

En ocasiones puede hacerse con facilidad el diagnóstico de ictericia hepatocelular, por encontrarse de acuerdo todos los hechos clínicos y de laboratorio, pero puede surgir la dificultad al tratar de determinarse la etiología. En estos casos señalan los clínicos de adultos¹ la importancia de la peritoneoscopia y de la biopsia hepática.

En el niño existen los mismos problemas, si bien las causas etiológicas en discusión son diferentes. El problema se plantea, por ejemplo, en la ictericia hepatocelular del recién nacido, la que puede ser secundaria, entre otras, a una lúes, a una sepsis, a una hepatitis infecciosa o a una eritroblastosis fetal. Hemos tenido la oportunidad de observar en más de una ocasión ictericias hepatocelulares, en las que en vida no pudo llegarse a un diagnóstico de sífilis, a pesar de que la autopsia la demostró en forma irrefutable por la presencia de espiroquetas en los órganos. Son casos con antecedentes familiares dudosos, o negativos, en que las reacciones serológicas son negativas o débilmente positivas, como pueden encontrarse en forma inespecífica en cualquiera ictericia; puede haber lesiones óseas, tales como osteocondritis leves o periostitis, que también existen con bastante frecuencia en muchos cuadros del niño pequeño, como sepsis, malformación de las vías biliares, enfermedad hemolítica del recién nacido, etc. La misma hepato-esplenomegalia es un síntoma que obedece a diferentes etiologías en esta edad de la vida. En resumen, ni del conjunto de todos los síntomas mencionados pudo, en estos casos, establecerse con seguridad el diagnóstico de lúes, ya que no se encontraron, además, lesiones cutáneo-mucosas típicas, que nos hubieran inclinado a hacer un diagnóstico correcto. No podía descartarse completamente una sepsis por la circunstancia de no encontrar un foco de origen, porque sabemos que en muchas oportunidades no es posible descubrirlo.

Ya hemos comentado cómo en la eritroblastosis fetal puede estar comprometido el hígado de modo que la ictericia podría explicarse por alteración hepatocelular.

Imaginamos que frente a un problema de la naturaleza que discutimos, la punción biopsia podría contribuir a su esclarecimiento al revelar la presencia de espiroquetas con hepatitis intersticial, o a un número exagerado de focos hematopoyéticos, o a una histología típica de hepatitis infecciosa.

El cuadro de la cirrosis hepática del niño, a veces es de muy difícil diagnóstico, pues presenta una sintomatología

muy vaga, que hace pensar en un cuadro digestivo banal. En muchas ocasiones, sin embargo, se presentan hígados duros y grandes, sin ninguna sintomatología y que pueden corresponder a esta enfermedad. La histología permitiría inmediatamente resolver el problema diagnóstico.

De lo que llevamos expuesto se puede deducir que la biopsia hepática constituye realmente un método muy valioso para dilucidar diagnósticos en casos calificados, en que era decisivo tener una orientación bien fundada para iniciar una terapéutica y señalar un pronóstico.

La biopsia hepática constituye también una valiosa ayuda para conocer el curso del tratamiento, como lo ha descrito Gillman⁸ en el síndrome pelagroídeo del niño. Estos autores han demostrado que en los cuadros de desnutrición avanzada del niño se encuentra en forma constante una degeneración grasosa del hígado. Haciendo biopsias seriadas han logrado dejar en claro que no hay siempre relación entre el cuadro clínico que presenta el enfermo y la magnitud del daño hepático, siendo más importante este último para calificar el efecto de una terapéutica y para señalar un pronóstico. La biopsia hepática también les sirvió a estos autores para retener enfermos en el Hospital, que clínicamente aparecían como curados, pero en los cuales persistían lesiones del hígado, con lo que evitaba las recaídas que eran de observación corriente.

El estudio de la biopsia hepática permitió aún a Gillman y Gillman descubrir un nuevo agente terapéutico, ya que orientaron sus esfuerzos a la búsqueda específica de los agentes lipotrópicos. Demostraron, por ejemplo, que el estómago desecado (Ventriculina), junto con actuar como un movilizador eficiente de las grasas hepáticas, mejoraba el estado general de los pacientes, con mucho mayor rapidez y en un porcentaje también mucho mayor, en comparación con los enfermos tratados con combinaciones vitamínicas y dieta completa.

Además de los beneficios que puede significar la práctica de la biopsia hepática para un determinado enfermo, como ya la hemos comentado, ha servido este procedimiento para resolver "problemas de índole general", que han significado valiosos aportes a la Medicina. Así ha sucedido con el estudio de la ictericia llamada catarral o hepatitis infecciosa, cuyo sustrato anatómico se desconocía hasta hace poco. La explicación es sencilla, puesto que se trata de una enfermedad con

una mortalidad muy reducida, de modo que los pocos estudios anátomo-patológicos existentes correspondían a casos en que una enfermedad intercurrente había determinado el deceso del enfermo. Krarup y Roholm¹³, en un estudio seriado de enfermos de esta naturaleza, lograron, por medio de la biopsia hepática, describir la evolución anatómica que sirvió para completar su imagen patogénica.

En casos de hepatitis prolongadas o recidivantes sin antecedentes de alcoholismo, pudieron aún demostrar todas las transiciones entre la forma aguda y la cirrosis completamente desarrollada.

Estos hallazgos han sido confirmados por otros autores⁷. Gillman y Gillman¹⁰, por otra parte, han logrado precisar, sin dejar dudas, la etiología de lo que se llama cirrosis pigmentaria. Estos autores, practicando también biopsias seriadas en pelagrosos, es decir, en sujetos con antecedentes de grave desnutrición, pudieron observar que en las primeras etapas de la pelagra se encontraba en forma constante una intensa infiltración grasosa del hígado, pero que en las etapas avanzadas se agregaban a estas alteraciones proliferación del tejido conjuntivo y depósitos de pigmentos. Muchas veces pudo seguirse paso a paso en pacientes readmitidos en el Hospital durante la recurrencia de pelagra, al establecimiento de una verdadera cirrosis pigmentaria, cuya etiología evidente era la carencia alimenticia.

Con delicadas técnicas histológicas se puso en evidencia que las mitocondrias estaban profundamente implicadas en los disturbios metabólicos de la desnutrición. Como estas formaciones intercelulares contienen en forma muy importante los fermentos respiratorios hemínicos, podría explicarse la citosiderosis como una ruptura de estos complejos porfirínicos.

La aplicación de algunas técnicas de histoquímica a los trozos de hígado extraídos por biopsias, permitieron a Gillman y col.¹¹ desechar la hipótesis de que la deficiencia en vitamina A era la responsable de la aparición de frinoderma en los pelagrosos.

Otra adquisición científica lograda con el uso de la punción biopsia, ha sido la **evaluación de los tests de función hepática corrientes**. Gillman⁹ ha demostrado en sus enfermos y en experiencias en animales cómo cualesquier de los tests usuales para probar la función hepática se alteran mucho

después que se hayan establecido acentuados cambios histológicos del hígado y en todo caso cuando se acompañaba la alteración histológica de pruebas funcionales positivas no había paralelismo entre uno y otro examen.

Las posibilidades que encierra para el médico investigador la biopsia hepática son múltiples. Con técnicas de histoquímica y con microanálisis químicos seriados, podrían conocerse con mayor precisión aspectos del metabolismo de la célula hepática desconocidos hasta ahora y que permitirían establecer relaciones entre esta glándula y el organismo en conjunto en muchas enfermedades que aparentemente no se relacionan con ella.

El interés que despierta la biopsia hepática por todas las razones aludidas, tanto de índole práctica como científica, hace que nos detengamos a considerar cuáles son los "peligros" que ella encierra.

El más importante es la **hemorragia**, que la mayoría de los autores que han operado con adultos, la citan como accidente mortal en proporción de 1,2 a 2 %. Sin embargo, Gillman da cuenta de 500 biopsias, entre las cuales se presentó un accidente por hemorragia resultante de la punción de una arteria anómala del hígado. Para evitar este accidente, siempre se insiste en la preparación del enfermo con la investigación de los tiempos de sangría, coagulación y de protombina, y el suministro de los medicamentos apropiados.

Otro peligro que se ha señalado, es la **peritonitis**, que junto con ser extraordinariamente rara, es fácil prevenirla con una técnica y asepsia escrupulosa.

La posibilidad de una **perforación de una víscera hueca**, hay que tenerla presente, aunque no se citen en la literatura casos en que haya ocurrido.

Con los antecedentes recogidos sobre las indicaciones, las posibilidades y los peligros que significan la práctica de la punción-biopsia del hígado, nos decidimos a intentarla en niños.

Por la similitud del síndrome pelagroídeo descrito por Gillman⁸ con el cuadro de desnutrición dado a conocer entre nosotros por Scroggie¹⁰ con el nombre de distrofia policarenal, hemos iniciado la práctica de la biopsia hepática en este último cuadro. En las biopsias practicadas hasta la fecha hemos comprobado que en general hay en todos estos niños una marcada degeneración grasosa del hígado. Los resulta-

dos serán comunicados con detalle en la tesis de la señorita Lila Coronel.

La experiencia que hemos recogido de la técnica nos alienta a continuar nuestras investigaciones, ya que en más de 100 biopsias no hemos tenido ningún accidente y sólo 2 fracasos.

La técnica que hemos seguido ha sido la siguiente: El niño se deja en ayunas de más o menos 12 horas, con el objeto de tener un estómago vacío y de evitar los trastornos postprandiales que debe haber en el hígado. Previamente se le ha determinado los tiempos de coagulación, sangría y protrombina. Aunque éstos estén normales, se colocan 5 miligramos de Vitamina K. el día anterior de la biopsia; si está alterado el tiempo de protrombina, se espera a que se normalice, administrándole dosis diarias de vitamina K. No hemos tenido ningún caso con tiempo de sangría o coagulación alterados. La punción misma se hace estando el niño en decúbito dorsal; se emplea anestesia local con novocaina al 2%, con lo que se infiltra los diferentes planos hasta la subserosa. El punto de elección varía de acuerdo con el tamaño del hígado, pero en general es a nivel de la línea axilar anterior, ya que es el lóbulo derecho el que con más frecuencia se nota hipertrofiado.

La incisión de la piel con bisturi se hace inmediatamente por debajo del reborde hepático y por allí se introduce el trocar, dirigiéndolo oblicuamente hacia arriba, para evitar el traspaso de la lengüeta hepática de una cara a la otra. Para esta etapa de la operación, como para la ubicación exacta del reborde hepático, es de gran ayuda el escaso pániculo adiposo y la gran hipotonía muscular de estos niños distroáficos. La penetración del trocar dentro del hígado a veces se acompaña de una cierta resistencia, pero en la mayoría de las ocasiones, cuando el hígado está muy grasoso, no se sabe que se ha introducido en el órgano sino cuando se comprueba en el trocar el trozo de parénquima.

Todo el procedimiento es absolutamente indoloro para el pequeño paciente.

Hemos tenido la precaución de controlar sistemáticamente en forma repetida durante las primeras 24 horas, a los niños puncionados, y hemos podido comprobar que si bien la mayoría no presenta ninguna alteración que pudiera atribuirse a la biopsia, un reducido número, tiene meteorismo a veces intenso, acompañado de cierto grado de intranquilidad, pero que es transitorio.

En un caso que falleció por razones ajenas a la biopsia, a las 48 horas de practicada, se encontró en la autopsia que no había ni la más mínima cantidad de sangre en el peritoneo y en el lugar de la punción existía una cicatriz.

Resumen.

Se señala la incorporación definitiva en medicina de adultos, de la punción-biopsia del hígado, como método accesorio de análisis semiológico de esa glándula.

Se plantean las posibilidades de la biopsia hepática en medicina infantil, para lo cual se analizan los problemas que surgen en un determinado enfermo y los conocimientos de índole general, que podrían obtenerse del estudio de un número grande de casos.

Se hace referencia a la ayuda que significó la práctica de la biopsia del hígado para conocer el curso del tratamiento del síndrome pelagroídeo del niño, como así mismo para el descubrimiento de un nuevo agente terapéutico.

Se da cuenta de la práctica de más de 100 biopsias llevadas a cabo en lactantes mayores, en el Hospital Manuel Arriarán, señalando su fácil ejecución y ausencia completa de accidentes.

Summary.

The importance of the hepatic punch-biopsy in adults is mentioned. The author analysis the possibilities of the punch-biopsy in pediatrics and reviews the problems, pathological studies and clinical characteristics that could be obtain with this method in a large number of cases.

A reference is made of the punch-biopsy in the study of the pelagroid syndrome and the discovering of new therapeutic agents.

The author reports more than a hundred hepatic punch-biopsy in infants done at the Hospital M. Arriarán in Santiago, discussig the technic that is considered easy and without accidents.

Bibliografía.

- 1.—ALESSANDRI, H.; DUCCI, H. y ROESCHMANN, W. — Contribución del Laboratorio al diagnóstico diferencial de las ictericias. *Rev. Méd. de Chile* 75: 151, 1947.
- 2.—AXENFELD, H. y BRASS, K. — Klinische und biopische Untersuchungen ueber den sogenannten icterus catarrhalis. *Frank. Ztschr. f. Path* 57: 147, 1942. (Citado por Ducci).
- 3.—BARON, E. — Aspiration for removal of biopsy material from the liver. *Arch. Int. Med.* 63: 276, 1939.
- 4.—CASSAUBON, A.; COSSOY, S. y DIAZ, I. C. — Enfermedad hemolítica del feto y recién nacido. (Eritroblastosis fetal). *Arch. Argentinos de Ped.* 17: 107, 1946.

- 5.—DANIS, P. G. y ANDERSON, W. A. D. — South M. J. 35: 1070, 1942. (Citado por Leonard¹⁵).
- 6.—DAVISOHN, I. — Fetal Erythroblastosis. J. A. M. A. 127: 633, 1945.
- 7.—DUCCI, H. y BARAHONA, R. — Biopsia hepática. (Comunicación preliminar). Rev. Méd. de Chile 73: 478, 1945.
- 8.—GILLMAN, T. y GILLMAN, J. — Hepatic Damage in Infantile Pellagra. J. A. M. A. 129: 12, 1945.
- 9.—GILLMAN, T. y GILLMAN, J. — A modified liver aspiration biopsy apparatus and technique, with special reference to its clinical applications as assessed by 500 biopsies. S. Afr. y Med. Sci. 10: 53, 1945.
- 10.—GILLMAN, J. y GILLMAN, T. y BRENNER, S. — Vitamin A. and porphyrin-like fluorescence in the livers of pellagrins, with special reference to the effects of a high carbohydrate diet and methionine. S. Afr. y Med. Sci. 10: 67, 1945.
- 11.—GILLMAN, J. y GILLMAN, T. — Structure of the liver in Pellagra. Arch. of Path. 40: 239, 1945.
- 12.—IVERSEN, P. y ROHOLM, K. — On aspiration biopsy of the liver with remarks on its diagnostic significance. Acta. Méd. Scand. 102. 1, 1939.
- 13.—KRARUP, N. B. y ROHOLM, K. — The development of cirrhosis of the liver after hepatitis, elucidated by aspiration biopsy. Acta Med. Scand. 108: 306, 1941.
- 14.—LADD, W. E. y GROSS, R. E. — Abdominal surgery of infancy and childhood. W. B. Saunders Company, 1941.
- 15.—LEONARD, M. F. — Hemolytic Disease of the Newborn (Erythroblastosis fetalis). Clinical analysis of fifty cases, with special reference to pathogenesis, prognosis, and treatment. J. of Ped. 27: 249, 1945.
- 16.—LUCATELIO, L. — Sulla puntura del fegato a scopo diagnóstico. Lavori dei 6° Congresso di Medicina Interna. Roma 1895, p. 327. (Citado por Ducci⁷).
- 17.—REISNER, E. H. — Arch. Int. Med. 71: 230, 1943. (Citado por Leonard¹⁵).
- 18.—ROHOLM, K. e IVERSEN, P. — Changes in the liver in acute epidemic hepatitis (catarrhal jaundice) based on 38 aspiration biopsies. Acta Path. Microbiol Scand. 16: 427, 1939.
- 19.—SCROGGIE, A. — Síndromes carenciales en la infancia. Rev. Chilena de Ped. 12: 247, 1941.
- 20.—TRIPOLI, C. J. y FADER, D. E. — The differential diagnosis of certain diseases of the liver by means of punch biopsy. Am. J. Clin. Path. 11: 516, 1941.
- 21.—ZUELZER, W. W. and BIGLER, J. A. — Am. J. Dis. Child. 60: 873, 1940. (Citado por Leonard¹⁵).