

Foliculinoterapia vulvo-vaginitelor blenoragice a fetițelor



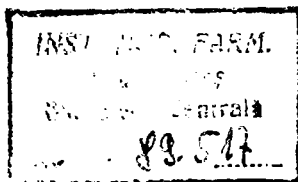
TEZĂ
PENTRU
DOCTORAT ÎN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE
PREZENTATĂ ȘI SUSȚINUTĂ ÎN ZIUA DE 30 Iunie 1938

DE

IOAN LIVIU VUCU

fost președinte al Soc. Studenților în Medicină

24 MAY 2005



Decan: Domnul Prof. Dr M. Sturza

Profesori:

Clinica stomatologică	Dl. Prof. Dr. <i>Aleman I.</i>
Microbiologia	” ” ” <i>Baroni V.</i>
Fiziologia umană	” ” ” <i>Benetato Gr.</i>
Istoria medicinei	” ” ” <i>Bologa V.</i>
Patologia generală și experimentală	” ” ” <i>Botez A. M.</i>
Clinica oto-rino-laringologică	” ” ” <i>Buzoianu Gh.</i>
Istologia și embriologia umană	” ” ” <i>Drăgoiu I.</i>
Semiologia medicală	” ” ” <i>Goia I.</i>
Clinica ginecologică și obstetricală	” ” ” <i>Grigoriu C.</i>
Clinica medicală	” ” ” <i>Hațieganu I.</i>
Medicina legală	” ” ” <i>Kernbach M.</i>
Chimia biologică	” ” ” <i>Manta I.</i>
Clinica Oftalmologică	” ” ” <i>Michail D.</i>
Clinica neurologică	” ” ” <i>Minea I.</i>
Igiena și igiena socială	” ” ” <i>Moldovan I.</i>
Radiologia medicală	” ” ” <i>Agr. Zolog M.</i>
Anatomia descriptivă și topografică	” ” ” <i>Negru D.</i>
Clinica chirurgicală	” ” ” <i>Papilian V.</i>
Medicina operatorie	” ” ” <i>Pop A.</i>
Clinica infantilă	” ” ” <i>Popovici Gh.</i>
Farmacologia și farmacognozia (Supl.)	” ” ” <i>Popovici Gh.</i>
Chimia	” ” ” <i>Secăreanu Șt.</i>
Balneologia	” ” ” <i>Sturza M.</i>
Clinica dermato-venerică	” ” ” <i>Tătaru C.</i>
Clinica urologică	” ” ” <i>Teposu E.</i>
Clinica psihiatrică	” ” ” <i>Urechia C.</i>
Anatomia patologică	” ” ” <i>Vasiliiu T.</i>
Fizica medicală	Dl. Conf. Dr. <i>Bărbulescu N.</i>

Juriul de promoție:

Președinte tezei: Dl. Prof. Dr. C. Tătaru.

Membrii:	{	Dl. Prof. Dr. <i>I. Hațieganu</i>
		” ” ” <i>Gh. Popovici</i>
		” ” ” <i>V. Bologa</i>
		” ” ” <i>E. Teposu</i>

Supleant: Dl. Docont Dr. Axente Iancu.

P R E F A Ț Ă

Exprim în această lucrare inauqurdă Domnului Prof. Dr. C. Tătaru respectuoase mulțumiri pentru bunăvoința ce a avut de a-mi pune la dispoziție materialul necesar și pentru îndrumările date la alcătuirea acestei teze, îl asigur de devotamentul și respectul meu deosebit.

Domnului Docent Dr. A. Iancu, Inspector General Sanitar, pentru sprijinul părintesc, îndrumarea științifică și înțelegerea ce mi-a acordat îi aduc și pe această cale viile mele mulțumiri și-l asigur de toată recunoștința și profundul respect ce-i păstrez.

Onoratalui Juriu de promoție omagii respectuoase.



INTRODUCERE

Vulvo-vaginita blenoragică a fetițelor, este una dintre afecțiunile cele mai rebele la tratament, la această vârstă. Ea constituie un inconvenient, nu numai de ordin individual, dar îmbracă adeseori aspectul unei probleme de ordin social, psihologic și de sănătate publică, prin importanța ce o poate prezenta, atât pentru individ cât și pentru comunitate.

În general, prin vulvo-vaginita blenoragică a fetițelor, se înțelege inflamația mucoasei organelor genitale, datorită pătrunderii gonococului lui Neisser în epiteliu și vasele limfatice, unde prin multiplicare provoacă o diapedeză considerabilă a leucocitelor. Această afecțiune devine cu timpul de o cronicitate exasperantă, atât pentru medic cât și pentru familiarii micii bolnave.

Afecțiunea este cunoscută din secolul al XVIII-lea, sub denumirea de „fleurs blanches” al fetițelor și era considerată mai mult ca o curiozitate, ca o menstruație precoce a fetițelor. Rând pe rând a fost luată ca o boală ereditară, „fluor albus heredita”, apoi ca o manifestare a sifilisului congenital. De abia în 1827, Ricord, în baza cercetărilor sale afirmă că fluor albus al fetițelor și sifilisul se datoresc unor agenți patogeni deosebiți, iar mai târziu autorii englezi: Tonner, Coaper, Förster, Holmes (1860—1870) încep a separa leucorea fetițelor mici de gonoree.

Înmulțindu-se observațiunile asupra gonoreelor familiare, Pott din Halle — 1883 — este primul care atrage atențiunea asupra identității între vulvo-vaginitele fetițelor și afecțiunile blenoragice ale adulților. Infecția se întâlnește nu numai la copiii rău nutriți și expuși neplăcerilor promiscuității, dar chiar și la aceia cari respecta igiena cea mai minuțioasă. Uneori este chiar mai frecventă de cât se presupune și ceiace constituie în special o problemă serioasă și greu de rezolvat, este apariția ei

endemică, în colectivitate și în mediul spitalicesc. În literatură găsim descrise numeroase endemii de vulvo-vaginite, cari au fost observate în internate, școli, colonii de vară etc. în general, unde sunt aglomerații mai mari de fetițe. Infecția se datorește, de cele mai multe ori, intrării în colectivitate a unei fetițe, care suferă de vulvo-vaginită și mai ales sunt periculoase cazurile cronice.

Se observă la toate vârstele până la pubertate, — acolo unde este posibilitate de infecție, — dar mai frecvent, între 3—10 ani și își recrutează membrele fără deosebire de clasă. Totuși fetițele familiilor sărace sunt mai des atinse, din cauză că membrii familiei trăesc într'un contact mai intim și condițiile igienice lasă de dorit. Fetițele neavând fiecare pat separat, dorm împreună cu sora sau mama infectată, sau obiectele de toaletă fiind comune infecția se va produce mult mai ușor.

Din cauza neajunsurilor individuale și colective amintite, medicul este primul chemat să combată activ infecția, cu toată energia posibilă, atât prin măsuri de ordin preventiv, cât și printr'un tratament adecuat al afecțiunii constituite.

Până în prezent, — dealtfel și astăzi în bună parte. — tratamentul vulvo-vaginitei blenoragice constă din spălături largi vaginale, cotidiene, cu soluții de substanțe antiseptice ca: hipermanganat de K., Oxicianură de Hg., soluții de preparate de Ag, ș. a. m. d., cari în ansamblul lor constituie așa numitul *tratament clasic* al vulvo-vaginitei blenoragice. Din totalul cazurilor astfel tratate, după relatarea majorității autorilor, abia 50—60% se vindecau. Vindecarea prin tratamentul clasic este greu de obținut, deoarece pentru a fi realizat corect, necesită adesea internarea în spital pentru mai multe luni. De multe ori, această terapie pe lângă faptul că este dificilă mai este uneori chiar falimentară. Coexistența localizărilor extragenitale (uretră, rect.) mărește dificultatea terapeutică și prelungește durata tratamentului cu ani de zile, încât uneori se ajunge, ca aceste vulvo-vaginite să se permanentizeze. Pe lângă această eficacitate relativă, durată exasperantă și dificultate de realizare, tratamentul clasic mai este și foarte puțin satisfăcător din punct de vedere moral și educativ. La această etate de inocență și inconștiență, cu preocupări pentru jocuri, cântece etc., este foarte penibil de a atrage atențiunea copiilor asupra organelor lor genitale și de a le provoca în mod indirect și involuntar sensualitatea.

Efortul rezolvării acestor inconveniente a dus la o serie de cercetări foarte interesante, prin cari tratamentul vulvo-vaginitei blenoragice a fetișelor a luat o nouă întorsătură și anume este vorba de metoda tratamentului hormonal prin foliculină, mai ales prin benzoatul de dihidro-foliculină, sub diferitele sale forme comerciale.

Primul care a atras atențiunea asupra posibilității tratamentului vulvo-vaginitei blenoragice cu foliculină, a fost Lewis. În anul 1933, bazat pe investigațiunile lui Allen și Doisy (1922—28) că la animalele tinere, în specie la maimuțe, foliculina provoacă o stratificare a epiteliului vaginal, făcându-l asemănător vaginului adult și pe faptul că infecția gonococică spre deosebire de femeia adultă, la fetițe se localizează în părțile vaginal, lăsând în general indemn uterul, mic și inactiv și nu ajunge până la anexe, decât numai în cazuri excepționale. Din împreunarea acestor două categorii de date a ieșit nouă metodă. De atunci s'au publicat numeroase lucrări, cele mai multe cu rezultate satisfăcătoare.

Înainte de a intra în dezvoltarea subiectului ce constituie titlul acestei teze, amintim în câteva cuvinte constituția normală a organelor genitale a fetișelor, comparativ cu cea a femeii adulte, anatomia patologică, etiologia, patogenia și simptomatologia vulvo-vaginitei blenoragice.

Anatomia. Caracterele anatomice a organelor genitale a fetișelor, comparativ cu cele a femeii adulte și lăsând la o parte uterul și anexele sale, sunt următoarele: buzele mari la fetișele noi născute sunt mai turlite și rămân așa tot timpul primei copilării. Clitorisul și buzele mici proemină și numai mai târziu se retractă înapoia buzelor mari, în forma definitivă. Mucoasa vestibului este netedă, de culoare roză, dermopapilară și se continuă de o parte cu acoperământul cutanat al buzelor mici, iar pe de altă parte se continuă cu mucoasa uretrei și a vaginului și este complet lipsită de glande. La orificiul extern al vaginului se găsește lumenul, care este format dintr'un strat de țesut conjunctiv foarte bogat în fibre elastice și acoperit pe ambele fețe de o mucoasă dermo-papilară cu epiteliu pavimentos. Glandele periuretrale a lui Skene și glandele lui Bartholin în majoritatea cazurilor sunt incomplet dezvoltate.

Vaginul prezintă pe pereții săi anterior și posterior un sistem de pliuri transverse numite pliuri vaginale, care sunt cu atât mai dezvoltate cu cât fetița este mai tânără și arăta diminuă cu cât înaintează în vârstă. Aceste pliuri vaginale în partea lor mijlocie se îngroașă și formează pe linia mediană două ridicături longitudinale, coloanele vaginale. În ceea ce privește constituția anatomică, perețele vaginal la fetițe are o grosime de 1—2 mm. și are 3 tunice externe de natură conjunctivă, o tunică mijlocie de natură musculoasă, compusă din fibre musculare netede dispuse în două planuri și o tunică mai coasă care îmbracă în totală întinderea suprafața internă a vaginului. La fetițe mucoasa este foarte subțire și fină, cam $1/3$ — $1/2$ mm. grosime, spre deosebire de mucoasa femeii adulte, care are o grosime de 1 mm. și este surie, sau roz-surie. Microscopio mucoasa este formată dintr'un corion foarte bogat în fibre este poliedric prin presiune reciprocă, iar celulele stratului sub-leucocitar și dintr'un epiteliu pavimentos stratificat în 3—4 straturi. Celulele stratului profund sunt cilindrice, cel mijlociu este poliedric prin presiune reciprocă, iar celulele stratului superficial sunt plate. Mucoasa vaginală este complet lipsită de glande, uneori prezintă în partea sa superioară și pe colul uterin un număr de foliculi închiși. Femea adultă prezintă o mucoasă de 1 mm. grosime cu un epiteliu pavimentos stratificat având o înălțime totală de 180—200 μ . Celulele stratului superficial sunt plate și prezintă o membrană ușor keratinizată, calitate ce le conferă o mare rezistență, și care lipsește epitelului fetițelor mici. Transformarea în spre constituția adultă se întâmplă în mod normal în perioada pubertății și este atribuită acțiunii foliculinei.

Anatomia patologică. În caz de inflamație acută, vulva prezintă o tumefiere a buzelor mari, mici și a mucoasei periuretrale acoperite de o secreție purulentă cremoasă, galbenă-verzuie, deseori se formează și excoriațiuni superficiale. Uretra când este prinsă prezintă un relief exagerat și orificiul său roșu și tumefiat lasă să se scurgă la presiune o picătură de puroiu. Această inflamație eritematoasă și muco-purulentă poate rămâne circumscrișă în regiunea vulvei, însă în majoritatea cazurilor prinde foarte repede și mucoasa vaginală. Vaginul când

este prins prezintă o mucoasă cu aceleași caractere de ipemie, tumefiere și supurație muco-purulentă ca și vulva. Leziunile pot fi atât localizate, cât și generalizate pe întreaga suprafață internă a conductului. În formele ușoare, straturile epiteliale sunt proliferate, corionul și mai ales corpurile papilare sunt tumefiate și spațiile interstițiale infiltrate cu mononucleare. Într'un grad mai înaintat, vaginita este granuloasă, papilele sunt foarte hipertrofiate și puternic infiltrate cu leucocite, iar în unele locuri se unesc constituind granulații ridicate cari sunt acoperite de un epiteliu proliferat. În general, în cazurile ușoare nu se găsește o infiltrație de plasmociți ca și la adulți. În mucoasa subțire și fină a vaginului gonococul pătrunde în corion, uneori până la musculoasă și se menține mult timp închisat, — chiar ani de zile, — așa încât, substanțele antiseptice n'au nici un efect. Localizarea vaginală a blenoragiei la fetițe, este foarte mult favorizată de faptul că vaginul este un tub aproape închis și că pliurile transverse sunt cu mult mai dezvoltate decât la femeea adultă. Autori ruși între cari Iwanow în 14 cazuri autopsiate, — cari au succumbat din cauza altor afecțiuni, — a găsit că vaginita gonococică nu este difuză, ci este insulară, mai ales, este prinsă bolta vaginală cu invadarea gonococilor până în musculoasă. Porțiunea vaginală, canalul cervical, niciodată nu le-a observat să fi fost invadate.

Uretra, după unii autori aproape întotdeauna este infectată, încât nu se poate considera ca o complicație și această uretrită ar fi cauza duratei lungi a boalei și mai ales a recidivelor, cu toate că uretra la fetițele mici este bine protejată de partea superioară a himenului.

Autorii vechi, credeau că colul uterin și cavitatea uterină sunt bine protejate față de procesul blenoragic, luând în considerare că organele genitale la fetițe sunt încă nedesvoltate. Trei medici din Chicago, studiind 296 cazuri de vulvo-vaginită cu ajutorul unui vaginoscop special, totdeauna au găsit invadarea colului uterin. După alți autori colul uterin, canalul cervical, sunt mai rar atinse. Însfârșit, unii autori cred că cervixul este așa de frecvent invadat încât boala ar trebui numită cervico-vaginită și infecția, ne cantonându-se numai în această regiune, poate trece mai departe dând salpingita. Miller,

a descris câteva cazuri de salpingită aflată la copile de 5; 10; 11 ani. Vogot, a descris un caz de salpingită și peritonită pelviană gonococică găsită la o operație și își exprimă părerea că această complicație se ivește mai frecvent decât este observată. În tot cazul, infecția ascendentă nu constituie o regulă la fetițe așa cum se întâlnește la femeea adultă, ci este mai mult o eventualitate excepțională, de care trebuie să ținem seamă.

Bartholinita și inflamația glandelor lui Skene, au fost descrise rareori.

În ceea ce privește coexistența unei proctite în cursul vulvo-vaginitei la fetițe, pare să fie o confuzie. Părerile sunt foarte împărțite. Valentin, în 1921, din 161 cazuri vindecate aparent, la 61 cazuri a găsit gonococi în rect. Fraser, stabilește că această infecție apare în marea majoritate a cazurilor și este atât de frecventă încât poate fi considerată ca făcând parte din boală și prezintă 59 cazuri din 63 în acest grup. Pisacane, a găsit puține cazuri de proctite, iar Schaffer și colegii săi, susțin că froctiurile rectale pozitive în cazuri de proctite gonococice sunt foarte greu de obținut din cauza lipsei unei tehnice apropiate. Walter — în schimb, — în 102 cazuri de vulvo-vaginită gonococică, niciodată n'a întâlnit proctita. Coexistența acestor complicațiuni, să zicem nu atât de frecvente precum scriu unii, dar nici așa de absente precum susțin alții, au o mare importanță practică fiindcă explică consecințele tardive ale blenoragiei, precum și recidivele și eșecurile atât de frecvente în tratamentul vulvo-vaginitei și impun o anumită conduită terapeutică, care dacă se neglijează, însuccesele vor fi inevitabile.

În ceea ce privește simptomatologia și etiologia vulvo-vaginitelor blenoragice, sunt bine cunoscute și găsim că este inutil de a insista asupra lor.

Patogenia. Modul de infecție poate fi *direct*, prin contact, sau *indirect*, prin obiecte de toaletă, băi, termometre, pansamente, lingerie sau mână infectată. Sunt descrise și cazuri de auto-contagiuni, prin transportul puroiului infecțios de la o altă mucoasă infectată, pe mucoasa sănătoasă a vulvei.

BAZELE EXPERIMENTALE ALE FOLICULI- NOTERAPIEI VULVO-VAGINITEI BLENORA- GICE A FETIȚELOR

Prima mențiune referitor la existența foliculinei o avem de prin 1912, când Iscovescu a observat o hiperplazie genitală la iepuroaicele virgine tratate cu un extract lipidic de ovare. Aschner în 1913, apoi Franck și Rosenbloom au observat apariția unei pubertăți precoce la animalele tinere tratate cu extracte ovariene. Allen și Doisy, în 1922, demonstrează că injecțiile de extrase ovariene la șoarecii castrați, fac să reapară oestrusul suprimat prin castrajie. În 1927, Ascheim și Zondek, pun în evidență în urina femeilor gravide, o substanță capabilă să provoace menstruația la șoarecii impuberi, sau castrați. Cercetările se înmulțesc tot mai mult și în anul 1929 foliculina este descoperită sub forma cristalizată aproape simultan de mai mulți autori: Doisy, Lagneur, Bulenandt. În 1931, Girard, izolează și prepară industrial foliculina și s'a văzut că se poate extrage cu ușurință din substanțele cele mai variate (animale, vegetale, chiar minerale).

Din punct de vedere chimic este o substanță albă, cristalizată, având formula chimică perfect cunoscută: compusă dintr'un nucleu fundamental constituit din fenantran, la care se adaugă un nucleu pentagonal cu două grupuri funcționale, unul fenolic și celălalt cetonc.

Ea prezintă înrudiri apropiate cu substanțele alcaloide ale vitaminelor și a unor carbure cancerigene, cari toate par a deriva din colesterol. În 1935 Doisy, Mac Corquodale și Thayer au demonstrat că forma sub care se eliberează adevăratul hormon ovarian este dihidro-foliculina. Stabilitatea nelimitată precum și lipsa oricărei acțiuni a secrețiilor digestive asupra acestei substanțe, prezintă din punct de vedere practic o deosebită importanță, căci permite utilizarea ei și pe cale bucală.

Acțiunea foliculine: În 1928, Allen, administrând timp de 21 zile, câte 1000 u. r. de foliculină la maimuțe impubere, constată pe lângă alte modificări:

a) O creștere a numărului straturilor epiteliale la mucoasei vaginale de la 4 la 8—20 de straturi.

b) Apariția de celule cheratinizate în frotiurile vaginale.

Bazați pe această observație, Lewis în 1933, apoi Cmilkhank și Sharman în 1934, studiază și demonstrează același influență a oestronului asupra epitelului vaginal al fetițelor.

Doi ani mai târziu, — 1936 — Lewis și Adler, apoi Lewis și Weinstein, observă pe lângă hiperplazia epitelială o importantă schimbare a reacției mediului vaginal ce trece de la $\text{PH} = 6$ la $\text{PH} = 4,8 - 4,6$, adică devine mult mai acidă.

*

Administrarea de foliculină timp îndelungat, la animale, produce grave repercursiuni de ordin degenerativ în organe și mai ales sunt atinse glandele endocrine, ipofiza, corpul tiroid, ovarul și glandele mamare; iar Lacasague, Lewis și Hartman, Wodo și Doisy au semnalat procese tumorale. Aceste repercursiuni organice implică însă întrebuintarea de doze puternice de foliculină și prelungite timp îndelungat. Ele s'ar datorii probabil unei înrudiri chimice între foliculină și unele substanțe cancerigene. Astfel lucrările lui Doods au demonstrat că unele hidrocarburi cancerigene au un anumit grad de activitate oestrogenă, iar Löwe și Engl au arătat că țesuturile cancerigene închid o cantitate anormală de substanțe oestrogene.

Nu este exclus ca nucleul fenantrenic să intre în scheletul comun al unui număr de constituanți normali și patologici ai ființelor, capabili să declanșeze mitoze, diviziuni celulare, sau să activeze creșterea țesuturilor.

*

În orice caz, dozele cari se întrebuintează în tratamentul vulvo-vaginitelor blenoragice, sunt departe de a provoca neajunsuri organice durabile, cari să împietzeze serios sănătatea micilor bolnave.

Principiul tratamentului. Prin administrarea de foliculină se tinde a se conferi în mod artificial mucoasei vulvo-vaginale a fetițelor, caracterele adulte.

Într'adevăr, mucoasa vulvo-vaginală a fetițelor, subțire, delicată și cu un PH egal cu 6 oferă un teren de dezvoltare foarte prielnic gonococului, în raport cu mucoasa femeii adulte al

cărei epiteliu, mult mai gros, cheratinizat și cu PH-ul secreției egal cu 4,8—4,6, caractere improprii dezvoltării acestui microb.

Argumentele ce pledează în favoarea acestei concepții sunt, pe deoparte, raritatea relativă a vulvo-vaginitelor blenoragice la femeia adultă și pe de altă, vindecarea spontană în momentul pubertății, a acestei afecțiuni, în cazurile fără complicații.



DIVERSE ÎNCERCĂRI ȘI METODE

La scurt timp după publicarea metodei de tratament a vulvo-vaginitei gonococice prin foliculină, de către Lewis, o serie de autori au început cercetări în aceeași direcție. Incepând din 1934, își comunică pe rând rezultatele cercetărilor lor: Brown, Hubermann și Israeloff, Nabarro și Signy, J. Miller, Body, Reading și Novak, Goldemberg, Minner și Sunths, Winterspoon, Browner, R. P. Philips, Hohorst și Gasmann etc.

Concluziunile și metodele de tratament, urmate de acești autori au fost diferite. Lewis în 1933 a tratat 8 cazuri de vulvo-vaginită gonococică prin injecții subcutanate cotidiene de 50 u. r. Iheelin. Doza totală mijlocie administrată, a fost de 2100 u. r. pentru o durată mijlocie de tratament de 21 zile. Rezultatele s'au arătat a fi satisfăcătoare, gonococii au dispărut din secreție și mucoasa vaginală a prezentat caractere schimbate. Brown, prin aceeași metodă obține un rezultat pozitiv în 7 cazuri. N'a observat nici un incident. Hubermann și Israeloff în 6 cazuri obțin 6 vindecări. Una dintre bolnave a primit medicație per os. Nabarro și Signy tratează 10 cazuri prin injecții dela 100 până la 1000 u. r. pe zi și 10 cazuri pe cale bucală unde administrează 4000 u. r. pe zi de benzoat de dihidro-foliculină. Succesul a fost complet. Nabarro însă menționează câteva accidente hemoragice. Miller în 42 cazuri tratate prin doze forte intramusculare — 100 u. r. pe zi — până la dispariția gonococului din secreție, continuând tratamentul încă 2—3 luni, cu doze scăzute, obține 82% vindecări. Nu observă nici un accident, dar își pune întrebarea unei posibile repercursiuni asupra ovarului, care scapă în acel moment atențiunii ochiului cercetătorului.

Winterspoon și Philips, au observat eșecuri și recidive după succese momentane. Hohorst și Gasmann — 1936 — preconizează un tratament cu doze ridicate de foliculină (10.000 — u. r. din prima zi pe cale intramusculară, apoi 4000 u. r. per

os, 4×1000 u. r. pe zi), până la vindecare și asociat cu un tratament local obișnuit. Din rezultatele obținute în 10 cazuri, ei ajung la concluzia că acest tratament diminuează net durata afecțiunii. Nu observă nici un incident de ordin organic sau psihic. În Iunie, 1936 Lewis și Adler, în colaborare cu Cohn și Weinstein, comunică rezultatul tratamentului în 165 cazuri de vulvo-vaginită blenoragică, cu diferite substanțe oestrigene. Acești autori, au fost foarte stricți în concluziile lor, în ceea ce privește pronunțarea vindecării: „Noi am considerat ca negative cazurile unde nu se mai găseau gonococi nici celule de puroi în frotiuri repetate. Toate cazurile noastre, au fost urmărite și examinate timp de mai multe luni după vindecarea aparentă.“ Un număr de 66 bolnavi au primit 800 u. r. de amniotină, pe zi, în injecții subcutanate. Rezultatul: 27 vindecări, 6 eșecuri, 8 recidive și 25 cazuri dubioase, cari înglobează fie cazuri unde gonococul a dispărut la doze foarte slabe, fie cazuri unde gonococii erau probabil încă prezenți la finea tratamentului, dar au dispărut într'un timp oarecare fără o nouă intervenție. Cu doze mai ridicate de foliculină au obținut rezultate mai bune. La 8 bolnave care au primit o doză zilnică de 2400 u. r. vindecarea a survenit în 24 zile, 3 recidive cari apoi sau vindecat în urma reluării tratamentului. Romminger și Mellyjess au tratat 19 cazuri de vulvo-vaginită gonococică cu Progynon B oleosum (Benzoat de dihidro-foliculină) pe cale intramusculară. Dozele totale întrebuințate variau între 10.000—50.000 u. r. într'un interval dela 2 săptămâni la 3 luni. Rezultatele obținute au fost foarte bune. Ca incidente notează la câteva fetițe ușoare tumefieri a sânelui, iar într'un caz a constatat o ușoară sângerare vaginală, pe care ei o interpretează ca o menstruație precoce. Aproape în toate cazurile, au apărut câțiva peri pe pubis. Insistă asupra necesității de a întrebuința inițial doze puternice de foliculină și de a asocia hormonoterapia cu un tratament local.

Kerl, dela clinica dermato-venerică din Viena, constată că gonococii dispar din frotiu, în 10—40 zile, fără efecte secundare.

Pongratz, publică 4 cazuri de vulvo-vaginită gonococică, la cari administrează din prima zi 10.00 u. r. foliculină (Menformon) intramuscular, apoi 3000 u. r. per os sub formă de dra-

geuri, — 3×1000 u. r. zilnic, — până la dispariția gonococului din frotiuri — fapt întâmplat cam la 2 săptămâni de la instituirea tratamentului.

C. Tătaru, Axente Iancu și V. Tătaru, publică un număr de 6 observațiuni tratate cu foliculină, Ovariadhormon, cari permit să se afirme, că gonococii dispar din frotiuri, în general, după a 3-a injecție de foliculină, adecă la un total de 30.000 u. r. Ințr'unul din cazuri nu s'a făcut tratament local. In 3 cazuri gonococii au dispărut numai după administrarea unui număr mai mare de foliculină.

Axente Iancu, publică o observație minuțios controlată din care rezultă în mod neîndoios dispariția progresivă și treptată a gonococului sub acțiunea foliculinei. A administrat zilnic, timp de 12 zile, injecții de 2500 u. r. de foliculină (Menformon) și 11 zile, 3500 u. r. până la un total de 68.500 u. r. de foliculină, când secreția s'a negativat. Din considerațiuni de prevedere s'a mai administrat fetei încă 10.000 u. r. menformon în decurs de 21 zile.

Fonseca e Castro, în Archives des maladies des enfants, publică rezultatele obținute cu tratamentul hormonal aplicat în 51 de cazuri de vulvo-vaginită blenoragică la fetețe, a căror etate varia între 3 luni și 7 ani. A început cu doze mici de ovar pe care le-a mărit încetul cu încetul. A încercat diferite preparate, pe diverse căi de administrare, încât a ajuns la o perfecționare a metodei. Fonseca, și-a împărțit observațiile în patru serii, fiecare serie corespunzând unei etape în dezvoltarea încercărilor sale.

In seria I-a a tratat 7 cazuri cu extract total de ovar, obținând 4 vindecări 57% și 3 ameliorări.

In seria II-a: 25 de cazuri tratate prin administrare orală de foliculină. Rezultatele obținute au fost mai puțin remarcabile: 8 vindecări 32%, 16 ameliorări 64%, un caz staționar.

In seria III-a, a tratat 12 cazuri prin injecții de foliculină, în doze mijlocii până la 5000 u. r. tot la două zile. Obține 11 cazuri de vindecare și 1 caz de ameliorare. Nici un accident, ci numai o hipertrofie moderată a glandelor mamare: care a dispărut la 4 până la 6 săptămâni după încetarea tratamentului.

Seria IV-a, este constituită din 7 cazuri, cari au fost tratate

prin injecții de doze mari de foliculină 25—50.000 u. r. Toate bolnavele s'au vindecat în decurs de 16 zile. Nici un accident n'a fost semnalat. În baza acestor rezultate, Fonseca afirmă, că rezultate bune se observă cu toate modalitățile metodei, dar sunt mai apreciable în cazurile de tratament cu injecții de foliculină în doze forte. Scurgerea vaginală suferă o descreștere progresivă, devine mai seroasă și mai albă și se poate opri, fapt ce nu-l determină să suspende tratamentul, ci îl continuă până la dispariția completă a oricărui exudat. Ur-mărite cazurile mai mult timp, i-au furnizat lui Fonseca convingerea că vindecarea obținută era definitivă.

Gilberto Manganoți experimentând 21 cazuri, obține 8 vindecări numai cu foliculină, în 3 cazuri vindecarea prin foliculină asociată cu un tratament local și 4 eșecuri. În alte 6 cazuri tratamentul cu foliculină a fost suspendat din cauza durerilor inconveniente și continuat cu tratamentul local. Autorul a început cu doze mici de 200—500 u. r. pe zi, pe care le mărea progresiv din 2 în 2 zile, până la 2000—2500 u. r. Durata maximă a tratamentului a fost 3 săptămâni. Notează tulburări ca hipertrofia mamelei, dureri abdominale și hemoragii.

Gaté, Michel și Delbos au supus terapiei hormonale 20 de fetițe dintre cari 8 aveau vulvo-vaginită blenoragică și 12 o vulvo-vaginită banală. Au întrebuițat în cele 8 cazuri numai tratamentul hormonal, pe cale intramusculară hebdomaderă cu injecții de 10.000 u. r. de benzoat de hidro-foliculină. Această doză era uneori redusă la jumătate în ultimele injecții, după ce s'a constatat dispariția gonococului. Substanța utilizată de acești autori este mai activă decât foliculina sau oestronul. Dozele la cari s'au oprit n'au un caracter decisiv și absolut și ei cred că dat fiind timpul scurt al tratamentului, nu trebuie să avem nici o frică în a întrebuița doze puțin mai forte. Practic n'au observat accidente, decât, un anumit grad de congestie mamară, survenind a 2-a zi după injecție și fiind întoldeana foarte pasageră. La una dintre bolnave, în vârstă de 13 ani, nemenstruală, menstruația s'a instalat în cursul tratamentului; în rest nimic deosebit. În ceea ce privește viitorul îndepărtat al acestor bolnave tratate cu foli-

culină, autorii se arată liniștiți, sunt departe de a se agita la gândul unor eventuale perturbațiuni fiziologice periculoase.

* * *

Pe lângă autorii mai sus amintiți, sunt unii cari se arată mai puțin satisfăcuți de rezultate obținute prin această metodă. Astfel, Fischer, nu se declară satisfăcut de tratamentul prin foliculină și se teme de o maturație sexuală precoce. H. J. Wilde și B. Wolf au adus la cunoștință în Ianuarie 1937, rezultatele pe cari le-au obținut prin tratamentul hormonal la 7 fetițe îngrijite la clinica dermatologică din Essen. Rezultatele n'au fost remarcabile, pe de altă parte autorii se tem într'un mod cu totul special de efectele acestui tratament asupra aparatului glandular endocrin a micilor bolnave.

Beltrami (1936), a întreprins o serie de cercetări pentru a verifica modificările istologice și chimice ale mucoasei vaginale. El a îngrijit vre-o 30 de fetițe atinse de blenoragie a organelor genitale, prin administrarea de hormon folicular. Un prim grup de 8, au fost tratate numai cu injecții de foliculină fără nici un alt tratament. Un al 2-lea grup de 12 fetițe, au fost tratate asociind curei hormonale pe cale ipodermică, un tratament local oportun. Un al 3-lea grup de 5 copii, a fost tratat asociind injecțiilor intramusculare, introducerea în vagin a unor supozitorii de foliculină, iar un al 4-lea grup de 5 copii au fost îngrijii numai prin introducerea foliculinei pe cale vaginală. Rezultatul terapeutic a fost complet nul. În nici un caz, vîndscarea n'a fost obținută prin întrebuițarea exclusivă a terapiei hormonale, cu toate că s'a reușit a se pune micile bolnave în condițiunile fiziologice și anatomice suficiente pentru a obține dispariția completă și definitivă a gonococului. Acest insucces terapeutic ar fi de atribuit localizărilor gonococului în glandele colului uterin, adică într'un loc unde cu toată verosimilitatea nu suferă influența tratamentului hormonal.

OBSERVAȚII PERSONALE

Obs. 1. — Fetița C. B., de 6 ani, este primită în serviciul Clinicii Dermato-Venerice, cu data de 1. X. 1937, cu diagnosticul de vulvo-vaginită blenoragică.

Antecedentele nu se pot determina.

Obiectiv prezintă vulva roșie, tumefiată, din vagin se scurge o secreție galbenă verzuie, în care la examenul microscopic se constată gonococi intra și extracelulari.

Țimp de 8 zile se administrează zilnic câte 10.000 unități Ovarial hormon Egger și apoi se continuă cu doze zilnice de 1000 unități Menformon încă alte 8 zile.

Se observă în ziua a 7-a, că secreția diminuează și devine muco-purulentă, ea se negativează în ziua a 11-a diminuând tot mai mult și devenind seroasă.

Bolnava părăsește serviciul după 18 zile complet vindecată. Greutatea corporală crește de la 19 la 19½ kg.

În decursul tratamentului nu s'a observat nici un accident.

Obs. 2. — Fetița B. S. de 9 ani, este internată în serviciul Clinicii Dermato-Venerice cu data de 9. XI. 1936, pentru favus.

În ziua de 20. XI. se constată că prezintă o ușoară tumefacție și roșeață a vulvei, cu secreție vaginală purulentă, ce se concretizează la nivelul rufăriei sub formă de pete galbene-verzui și însoțite de un ușor prurit vulvar. La examenul microscopic al secreției se constată gonococi intra și extracelulari.

Se aplică un tratament mixt, ce constă din spălături zilnice locale și instilații uretrale cu desinfectantele obișnuite și injecții cu foliculină.

Primele 3 săptămâni se administrează 10.000 unități Ovarialhormon săptămânal, apoi începând din săptămâna a 4-a, timp de 9 zile câte 5000 unități zilnic. Secreția este mult diminuată și negativată. Administrarea de foliculină se continuă încă 10 zile cu doza de 2500 unități, din 2 în 2 zile, apoi se

sistează. După 1 săptămână dela întreruperea tratamentului apare o bartolinită, care se incizează, apoi afecțiunea recidivează și se continuă tratamentul local obișnuit timp de 2 luni, până la vindecare, cu dispariția gonococului din secreția vaginală.

Cauza eșecului în acest caz poate fi atribuită localizării extra vulvo-vaginale a gonococului.

Obs. 3. — 2. IX. Fetița C. M. în vârstă de 8 luni, aparținătoare Centrului pentru Ocrotirea Copiilor, prezintă vulva roșie-tumefiată și o secreție vaginală cu puroiu galben-verzui în care, la examenul microscopic se constată gonococi intra și extra celulari.

Se încearcă un tratament cu Perlatan per os (3 cc. zilnic) și cu supozitorii timp de 11 zile, apoi se abandonează, și numai după un interval de 3 săptămâni este reluat prin injecții de 500 unități foliculină (Perlatan) săptămânal timp de 2 luni, interval în care se constată negativarea secreției și dispariția puroiului.

Cazul fiind urmărit timp de 7 săptămâni dela vindecare, s'a putut constata că ea este definitivă.

Obs. 4. — Fetița M. P. în vârstă de 1 an și 4 luni, aparținătoare Centrului pt. Ocrotirea Copiilor, prezintă o ușoară tumefacție a mucoasei vulvare cu o secreție purulentă galbenă-verzuie, abundentă, în care la examenul microscopic s'au găsit gonococi intra și extra celulari.

Se administrează zilnic 3500 unități foliculină timp de 10 zile și cu pauză de 1 zi, după injecția a 5-a, din cauza unui puseu febril de natură gripală. Secreția vaginală s'a diminuat considerabil deja după a 2-a injecție negativându-se în ziua a 10-a. Tratamentul a fost continuat încă o săptămână cu doze reduse la 2000 unități administrate tot a 2-a zi. Secreția a dispărut complet, bolnava fiind declarată vindecată. Greutatea corporală crește în acest interval de aproape 3 săptămâni cu 300 grame. Examinări repetate făcute la intervale de 1 lună timp de 5 luni au arătat că vindecarea a fost definitivă.

INTERPRETĂRI

Din cele expuse, precum și din modestele observații personale, se constată că majoritatea autorilor se declară satisfăcuți de această metodă. Rezultate bune se observă prin administrarea de foliculină atât pe cale parenterală, cât și pe os, dar rezultatele obținute prin injecții sunt mai precoce și mai constante. Aplicarea de supozitorii de foliculină în vagin a rămas fără efect. În ceea ce privește cantitatea totală de hormon folicular întrebuințat, precum și doza de administrare, vedem că diferă de la un autor la altul și depinde în bună parte de felul preparatului, putând să fie unele mai active decât celelalte. Cel mai activ s'a arătat a fi benzoatul de dihidro-foliculină. Întrebuințat în doze forte și mijlocii. Succesele obținute sunt remarcabile și nu trebuie să avem nici-o frică în a întrebuința doze mai forte. Doza de 10.000 u. r. administrată odată pe săptămână pare a fi cea mai optimă. Interesant este faptul că au fost cazuri fericite unde s'a obținut o vindecare rapidă cu doze relativ mici și altele cari nu s'au vindecat nici cu întrebuințarea de doze puternice, zădărică, rezultatul terapeutic nu este în raport direct cu cantitatea de foliculină administrată. În aproape majoritatea cazurilor, este de remarcă faptul că seurgerea vaginală suferă o descreștere progresivă, care devine din ce în ce mai seroasă și mai albă. Dar trebuie să adăugăm că ea se poate opri pentru câțva timp chiar spontan, așa că trebuie continuat tratamentul încă 2—3 săptămâni de la negativarea frotiului, până la dispariția completă a oricărui exudat, pentru a evita eventuale recidive. În cazurile tratate cu foliculină, există o descuarmație foarte activă a mucoasei vaginale, ușor constatabilă la examonul microscopic și care durează atât timp cât ține tratamentul. Ne punem întrebarea: Se poate vorbi de o vindecare absolută în terapia prin foliculină? și dacă da, în ce cazuri?

Unii autori, au observat reapariția scurgerii vaginale cu gonococi pozitivi, în cazurile tratate numai cu foliculină. Pentru unii, în cazurile acestea este vorba de o reinfecție, căci la fetițele izolate și puse la adăpost de noi infecții, nu s'a observat repriza bolii. Repuse în mediul familiar, ele au fost expuse la reinfecții. Aceste fapte au fost constatate destul de frecvent, însă nu mai puțin adevărat este, că sunt suficiente cazuri, când circumstanța unei reinfecții lipsește. Nu ne rămâne altceva decât să ne gândim la posibilitatea unei recidive. Am văzut la capitolul anatomiei patologice, că infecția blenoragică nu se cantonează exclusiv pe mucoasa vulvo-vaginală, ci ea poate prinde uneori uretra, rectul, glanda lui Bartholin, glandele colului uterin, uterul și chiar anexele, așa încât înzadar vom încerca să punem mucoasa vaginală în condiții defavorabile dezvoltării gonococului, căci nu vom reuși să vindecăm afecțiunea blenoragică. În aceste cazuri de localizări extra-vulvo-vaginale, hormonoterapia dă greș și nu ne rămâne decât să ne adresăm tratamentului clasic prin spălături, instilații etc. Prin urmare terapia hormonală exclusivă, reușește deobicei numai în cazurile de vulvo-vaginită-tipică. Când procesul de vulvo-vaginită, să propagă la col și canalul cervical sau are alte localizări, se va recurge la un tratament asociat, tratamentul hormonal asociat cu tratamentul local clasic. Bolnava se va declara vindecată numai după ce, timp mai îndelungat dela încetarea tratamentului prezintă succesiv froiuri negative. Tratamentul hormonal prezintă în raport cu cel clasic, numeroase avantaje și anume: este elegant, mai puțin plictisitor, execuția simplă, acțiunea rapidă și cu efect psihologic, incontestabil mai redus asupra bolnavei. Dar faptul cel mai important este scurtarea netă a duratei tratamentului și deci a afecțiunii.

Surgerea, în general, dispăre în decurs de 10—14—30 zile și durata mijlocie a tratamentului este de 60—70 zile. La fetele slăbuțe, limfatice, etc., rezultatele sunt slabe. Dată fiind existența recidivelor în urma localizărilor extra-vulvo-vaginale și pentru a le evita, este bine a asocia tratamentul hormonal un tratament local adecvat, cu toate că tratamentul local prezintă atâtea inconveniente. Prin acest tratament asociat, pro-

centul de vindecare este mărit pe lângă durata scurtă a afecțiunii.

Am amintit deja, că administrarea foliculinei la animale, timp îndelungat, provoacă grave repercursiuni asupra organismului. În special produce procese degenerative în glandele endocrine, iar unii autori au semnalat procese tumorale, care s'ar datori nucleului fenantrenic din constituția foliculinei. În toate aceste cazuri s'au administrat doze puternice de foliculină și timp îndelungat. Dozele întrebuintate în tratamentul vulvo-vaginitei hlenoragice, sunt departe de a provoca neajunsuri organice durabile. Am menționat în altă parte, câteva din accidentele întâlnite în cursul hormono-terapiei, revenim asupra lor. Cei mai mulți autori n'au notat accidente, nici imediate, nici tardive, în urma foliculo-terapiei, dar unii autori ca Wlid și Wolf au publicat 2 cazuri de excitația a instinctului sexual, cu crize de masturbăție. Gaté, la o bolnavă de 13 ani, nemenstruală, a observat instalarea menstruației în cursul tratamentului cu foliculină.

Rommingcr și Mellyess, au observat o ușoară sângerare vaginală, pe care ei o interpretează ca o menstruație precoce. Fischer, în urma observațiilor proprii se teme de o maturație sexuală precoce. În general, s'a observat că foliculinoterapia este mai periculoasă la fetițele care sunt aproape de pubertate și trebuie aplicată cu prudență. Alte tulburări provocate de foliculină ar fi: o congestie transitorie a mamelei, uneori chiar o hipertrofie mai marcată, dureri abdominale, apariția de peri pe pubis. Din aceasta cauză, unii autori, susțin, pentru cazul când nu se obține dispariția gonococului din secreție în decurs de 1—2 luni de tratament, să se suspende administrarea de foliculină. Deasemcni se va suspenda ori de câte ori tulburările mai sus amintite iau o intensitate prea remarcabile.

În ceea ce privește viitorul îndepărtat al bolnavelor, se pune chestiunea de a se ști, dacă introducerea de substanțe oestrogene nu este capabilă de a produce perturbațiuni fiziologice periculoase? Unii autori, impresionai de repercursiunile ce prezintă foliculina pe plan experimental, manifestă un scrupul destul de legitim în ceea ce privește aplicarea acestui tratament. Până în prezent, Lewis, care primul, a început acest tratament și nici alți autori, n'au semnalat vre'un accident

serios, care ar fi survenit la bolnavele lor. Aceste tulburări sînt în bună parte și de calitate hormonului. Încă o obiecțiune, care nu trebuie neglijată, este faptul că hormonoterapia cu foliculină e destul de costisitoare și ținînd seama că majoritatea bolnavelor aparțin claselor sărace, dela început ajungem în situații paradoxale.

Cu toate obiecțiunile, mai mult sau mai puțin fondate, aduse acestei metode, un fapt rămîne cert, că terapia cu foliculină a vulvo-vaginitei blenoragice a fetițelor, prezintă avantajii reale și dacă succesul nu este total, totuși s'a făcut un pas considerabil înainte.



CONCLUZII

1. Vulvo-vaginita blenoragică a fetițelor, este una dintre afecțiunile cele mai rebele la tratament, la aceasta vârstă.

2. Terapia cu foliculină constituie un real progres în tratamentul acestei afecțiuni.

3. Principiul tratamentului. Prin administrarea de foliculină se tinde a se conferi în mod artificial, mucoasei vulvo-vaginale a fetițelor, caractere improprii dezvoltării gonococului.

4. Aceste modificări sunt:

a) o hiperplazie a epitelului,

b) modificarea PH-ului în mediul vaginal.

5. Aceste modificări sunt transitorii.

6. Administrarea foliculinei se poate face pe cale orală și parenterală. Ambele căi s'au arătat a fi active, dar rezultatele obținute pe cale intramusculară sunt superioare.

7. În ce privește dozele întrebuintate, rezultatele cele mai bune se observă cu doze mari de 10.000 u. r. săptămânal sau doze mijlocii administrate la interval de 2—3 zile, până la dispariția gonococului din secreție. Apoi tratamentul se continuă încă 2—3 săptămâni, cu doze reduse la $\frac{1}{2}$ sau $\frac{1}{4}$ din doza inițială.

8. Rezultatele terapeutice nu sunt în raport direct cu cantitatea de foliculină administrată. Sunt cazuri vindecate cu un număr mai redus de unități și insuccese, pe lângă cantități mari.

9. Sub influența foliculinei secreția purulentă suferă o descădere progresivă, dispare, durata tratamentului este apreciabil scurtă și vindecarea odată obținută este stabilă.

10. Terapeutică hormonală exclusivă, reușește de obicei numai în cazurile de vulvo-vaginită tipică. Când infecția se propagă spre cervix sau se complică cu uretrită, etc., trebuie să

recurgem la un tratament asociat cu spălături locale, pe care pentru orice siguranță îl preconizăm întotdeauna.

11. Dacă nu se obține dispariția gonococului din frotiuri în decurs de 1—2 luni de tratament, se va suspenda tratamentul cu foliculină.

12. În cursul terapiei hormonale, în afară de o ușoară congestie mamară, apariția unor peri mici și subțiri pe pubis și câteodată hemoragii uterine, — mai ales la fetițele aproape de pubertate — alte accidente mai serioase nu s'au observat.

13. Asupra repercusiunilor îndepărtate, datorite acestui tratament, nu avem nici un indiciu și sunt puțin probabile.

Cluj, la 27 Iunie 1938.

Văzută și bună de imprimat:

Decanul Facultății:

Președintele tezei:

(ss.) Prof. Dr. D. MICHAEL

(ss.) Prof. Dr. C. TĂTARU



BIBLIOGRAFIE

1. Beltrami A.: Sulla cura della vulvo-vaginite delle bambine a mezzo di l'ormone follicolare. *Giornale italiano di Dermat e Sif.* Dec. 1936.
2. Benson a Renel and Arthur Stear: Vaginitis of Children a review of the literature. *American Journal of diseases of Children.* March. 1937, Vol. 53, Nr. 3.
3. Cappelari A.: La cura della vulvo-vaginite blenoragica delle bambino con la follicolina.
4. Gotte G.: Action de la folliculine sur la muqueuse vaginale. *Presse Medicale*, 1936.
5. Clauberg C.: Der unvollständige und der vollständige genital-cyclus der Weissen mans. (*Klin. Wochenschrift*, 1932, II).
6. Courrier R.: Le cyclo genital de la femelle chez certains mamifères hibernants. *Compte, rendue. Biolog.* 1922.
7. Fonseca e Castro: Sur l'hormonothérapie des vulvo-vaginites infantiles. *Archives de Medicine des enfants.* Nr. 2. 1938.
8. Gaté J. P. Y. Michel, J. Delbos: Le traitement des vulvo-vulvaginites des petites filles par les substances oestrogenes. *Journal de Medicine de Lyon*, 5. IV. 1938.
9. Hohorst W.: Vulvo-vaginitis gonorrhoeica. *Mediz. Klinik.* 23 Febr. 1936.
10. Iancu Axente: Folliculina in tratamentul vulvo-vaginitelor infantile gonococice. *Revista de Endocrinologie*, Nr. 3. 1937.
11. Lojars: *Traité d'anatomie pathologique*. 1933.
12. Mangano Gilberto: Osservazioni personali a considerazioni critiche sulla cura della blenoragia infantile con l'ormone follicolare. *Il Dermosifiligrato III*. 1937.
13. Menna F.: L'ormone follicolare nelle cura della vulvo-vaginale gonococica infantile. *Pediatric IV*, 1936.
14. Montpellier J. L. Chiopponi: Folliculine et glandes à secretions interne thyroïde, sur renales rate, foie. *Compt reduce de Soc. de Biol.* V. 1930.
15. Simonnet H.: Action de la folliculine sur les voie genitales. *Masson*, 1936.
16. Simonnet H.: *L'Hormone folliculaire*, *Masson*, 1938.