

## ZUSAMMENFASSUNG

Die stärksten Veränderungen bei den Plasma-proteinen (Hypoproteinaemie, niedriger Alb./Globulinquotient und Zunahme der Alpha- und Beta-Globuline) findet man bei den kindlichen Nephrosen oder den Nephritis mit nephrotischem Einschlag.

Derselbe Mechanismus verursacht bei diesen Störungen das Proteinspektrum, die Oedeme und die Albuminurie. Die Dysproteinose stammt nicht von der Albuminurie, ebensowenig wie das Oedem. Der Mechanismus der Proteinvariationen scheint auf der Insuffizienz einer spezifischen Nierenfunktion zu beruhen, die sich auf die Bildung und Regulierung der Plasmaproteine bezieht. Die Tatsache, dass sie bei Fällen ohne Nephrose auftritt, sowie die Ergebnisse unserer experimentellen Studien an Ratten sprechen für diese Annahme.

Diese Tatsache scheint uns ein weiterer Beweis dafür, dass die Niere einen entscheidenden Einfluss auf den Proteinstoffwechsel ausübt, und vielleicht genauer gesprochen, gerade auf das Proteinspektrum des Plasmas. Ganz gewiss ist aber die Tatsache, dass es sich nicht einfach um eine Proteinverarmung infolge einer Proteinurie handelt oder um einen Defekt in der Bildung oder Synthese der Proteine, die in Wirklichkeit nicht vorhanden sind.

## RÉSUMÉ

Les plus intenses altérations des protéines du plasma (hypoprotéinémie, descente du co-cient Alb./Glob. et augmentation de l'alpha et beta globulines) se voient dans les néphroses infantiles ou dans les néphrites avec tableau néphrosique.

Un même mécanisme intervient dans ces troubles du spectre protéique, des oedèmes et albuminurie. La dysprotéinose ne provient pas de d'albuminurie ni l'oedème se dérive de celle-là. Le mécanisme des variations des protéines semble se trouver dans l'insuffisance d'une certaine fonction spécifique du rein, sur la formation et régulation des protéines du plasma. Le fait de se trouver dans des cas non néphrosiques, et les résultats de nos expériences dans les rats, appuient cette supposition.

Il nous semble évident, une fois de plus, que le rein intervient de façon décisive dans le métabolisme; il se peut qu'un autre aspect soit précisément son intervention dans le spectre protéique du plasma. Mais ce que nous considérons déjà plus évident c'est que les faits ne s'expliquent pas simplement par un appauvrissement protéique comme suite de la perte par l'urine ou d'un défaut de formation ou synthèse protéique, qui n'existent pas.

## DIFERENTE COMPORTAMIENTO DE LOS SUEROS NORMALES Y ALERGICOS EN LA FROVOCACION DEL CHOQUE PARA-ESPECIFICO

(Estudios sobre el mecanismo de la disreacción alérgica.)

C. JIMÉNEZ DÍAZ, J. M. SEGOVIA y J. M. ALÉS.

Instituto de Investigaciones Médicas, Madrid.

Hace unos años uno de nosotros<sup>1</sup> insistió en la necesidad de estudiar más profundamente el mecanismo de las enfermedades alérgicas, en las cuales, no obstante la realidad de la frecuente sensibilización, suponemos que existe alguna razón más profunda en virtud de la cual estos sujetos se hallan sometidos a la facilidad para sensibilizarse a la respuesta desmedida que caracteriza a la alergia y a la persistencia de la sensibilización a pesar de los choques repetidos. Este "algo" podría ser, como ocurre con otras variaciones de origen constitucional, una anormalidad enzimática. Ya ALBUS<sup>2</sup> pensó en un posible defecto de histaminasa, que nuestros estudios ulteriores no han podido objetivar. Una parte de los estudios realizados por nosotros en estos últimos años han sido destinados a encontrar alguna diferencia en el suero de los alérgicos con respecto a los normales, pero no obstante haber seguido diferentes vías no nos ha sido posible objetivar nada seguro.

No hace mucho tiempo, MARRACK<sup>3</sup> ha expresado la creencia de que la característica principal del sujeto alérgico es la facilidad con la cual produce anticuerpos frente a antígenos poco activos y la persistencia con que sigue originándolos después del contacto. Basándonos en esta afirmación, nosotros hemos últimamente intentado ver si el suero normal y el alérgico tenían similar o distinto efecto sobre el contenido en anticuerpos del animal sensibilizado. Es conocido el fenómeno estudiado por FRIEDBERGER y por KELLAWAY y COWELL<sup>4</sup> llamado de la "extinción"; si a un cobaya sensibilizado se le inyecta, antes de ponerle el antígeno desencadenante, suero de otro animal normal de la misma u otra especie, se impide el choque anafiláctico. Este fenómeno se da desde los quince minutos, tiene su acmé a la hora, descendiendo desde las tres horas, para desaparecer totalmente a las cuarenta y ocho horas. Estos autores señalaron que el suero humano tiene menos poder de extinción que el de otras especies. No obstante, nosotros planteamos este estudio con los sueros humanos con el doble objeto de ver si el comportamiento del suero normal difería del del alérgico en este sentido o si existían en éste sustancias liberadoras de histamina, como parece actuar la antiguamente llamada "anafilotoxina", activada por polisacáridos según los estudios de ROCHA E SILVA<sup>5</sup>.

CUADRO 1

Exp. núm.	Lote Cobaya	Sensibilización a ovalbúmina		Fecha	Suero normal	Dosis	Ovalbúmina Dosis	RESULTADOS. SINTOMAS	Ulterior inyección i. v. de ovalbúmina	Ileon terminal o cuerno uterino
		Fecha	Dosis							
1	6.º 1	11-V-54	10 mg.	1-VI-54	J. M. S., normal. *	1 c. c.	"	Intenso picor nasal y disnea. Muere en 15' ...	"	No descargado.
2	6.º 2	"	"	"	M. S., jaqueca con síntomas.	1 c. c.	"	Ningún síntoma .....	"	No descargado.
3	6.º 3	"	"	2-VI-54	M. O., normal. *	0,75 c. c.	"	Intenso picor y disnea. Muere en 2' .....	"	"
4	6.º 4	"	"	"	M. O., normal. *	0,50 c. c.	"	Intenso picor y disnea. Muere en 2' .....	"	No descargado.
5	6.º 5	"	"	"	"	"	2 mg.	Choque anafiláctico típico. Muere en 1' 30".	"	Descargado.
6	7.º 1	11-V-54	10 mg.	3-VI-54	L. E., normal. *	0,50 c. c.	"	Picor nasal, disnea, estridor laríngeo y colapso. Se recupera a los 10' .....	5' más tarde, 5 mg. i. v. de ovalbúmina. Shock y muere en 2' .....	Descargado.
7	7.º 2	"	"	"	A. O., jaqueca * (fuera de crisis)	0,50 c. c.	"	Picor y disnea. Se recupera a los 8' .....	5' más tarde, 5 mg. i. v. de ovalbúmina. Shock y muere en 2' .....	Descargado.
8	7.º 3	"	"	"	L. E., normal. *	0,50 c. c.	"	Intenso picor y disnea. Muere en 2' .....	"	No descargado.
9	8.º 1	21-V-54	20 mg.	8-VI-54	J. S., normal.	0,25 c. c.	"	Picor, disnea y chock. Muere en 2' .....	"	No descargado.
10	8.º 2	"	"	"	F. C., polinosis (con síntomas coriza y conjuntivitis).	0,25 c. c.	"	Nada. A los 6', ligero picor nasal, que pasa rápidamente. 30' después, inyección de 0,75 c. c. del mismo suero del enfermo. Nada. 15' después, 0,5 c. c. suero humano normal. Nada. 15' después, 4 mg. de ovalbúmina. Muere en shock en 3' .....	Descargado.	
11	8.º 3	"	"	"	D. J., asma alérgico fuera de crisis.	0,25 c. c.	"	Picor y ligera disnea. Se recupera a los 4'; 30' después, inyección i. v. de 0,25 s. h. normal. Hipotensión ligera. Se recupera en 8' .....	15' después, 4 mg. de ovalbúmina. Shock y muere en 2' .....	Descargado.
12	8.º 4	"	"	"	T. S., asma alérgico fuera de crisis.	0,25 c. c.	"	Picor y disnea. Se recupera a los 10'; 40' des-	Descargado.	

13	10.° 1	1-VI-54	10 mg.	18-VI-54	N. G., normal.	* 0,25 c. c.	"	Intenso picor y disnea. Muere en 2' .....	"	No descargado.
14	10.° 2	"	"	"	A. P., polinosis (sin síntomas).	0,25 c. c.	"	Picor y algunos espasmos laríngeos. Se recupera a los 8'; 60' después, 0,5 c. c. i. v. de s. h. normal. Nada .....	"	Descargado.
15	10.° 3	"	"	"	J. A. polinosis.	0,25 c. c.	"	Picor y espasmos laríngeos. Se recupera a los 10'; 60' después, 1 c. c. de s. h. normal. Ningún síntoma. A las 24 horas, 0,5 c. c. s. h. normal. vía intracardiaca. Ningún síntoma. 15' más tarde, 4 mg. de ovalbúmina. Muere en shock en 2' y 15" ....	"	Descargado.
16	10.° 4	"	"	"	N. G., normal. Suero inactivado 30' a 56°.	0,25 c. c.	"	Ningún síntoma; 60' más tarde, 0,25 c. c. s. h. normal. Ningún síntoma .....	45' más tarde, 4 mg. de ovalbúmina, shock y muere en 1' 30" .....	Descargado.
17	10.° 5	"	"	"	A. P., polinosis (sin síntomas). Suero calentado a 56° 30'.	0,25 c. c.	"	Ningún síntoma. A los 10', hipotensión. Se recupera a los 15'; 60' después, inyección de s. h. normal en dosis de 1 c. c. Ningún síntoma .....	15' más tarde, 4 mg. de ovalbúmina. Shock y muere en 2' .....	Descargado.
18	10.° 6	"	"	"	N. G., normal.	0,25 c. c.	"	Picor y disnea intensa. Muere en shock en 2'.	"	No descargado.
19	14.° 1	15-VI-54	10 mg.	6-VI-54	J. S., normal.	0,25 c. c.	"	Ningún síntoma .....	"	No descargado.
20	14.° 2	"	"	"	"	"	4 mg.	Picor, disnea e hipotensión. Choque lento. Muere en 12' .....	"	"
21	14.° 3	"	"	"	M. T., normal.	0,50 c. c.	"	Ningún síntoma .....	"	"
22	14.° 4	Reinyección sensibilizante subcutánea de 20 mg. el 6-VI-54.	28-VI-54	"	"	"	4 mg.	Picor, disnea y choque. Muere en 1' 30" .....	"	"
23	14.° 5	"	"	"	J. S., normal.	0,50 c. c.	"	Picor, intensa disnea y choque lento. Muere en 10' .....	"	"
24	14.° 6	"	"	"	J. S., normal.	0,40 c. c.	"	Intenso picor y disnea. Muere en 3' .....	"	"

\* Este suero, inyectado en la misma dosis a un cobaya normal, no produce ningún síntoma.



Realizando estos estudios planteados en la forma que queda reseñada, nos hemos encontrado profundamente sorprendidos con algunos de los fenómenos observados. Dada su posible importancia hemos querido repetirlos de modo reiterado, y ante la constante repetición de los resultados consideramos conveniente hacer esta comunicación inicial.

#### TÉCNICA.

Se emplearon siempre cobayas "intactos" de nuestra colonia de un peso entre 250-350 gr. Cobayas que hayan sido utilizados para alguna inoculación anterior fueron rechazados por la posibilidad de una sensibilización, que en los primeros intentos se demostró, al material humano. Los animales en los que se obtuvieron estos protocolos que comunicamos no habían sido, pues, inyectados nunca con nada.

La sensibilización se hizo mediante una inyección intraperitoneal de ovalbúmina en dosis de 10-20 mg. El desencadenamiento se hizo a partir de los veintidós días por inyección en la vena posterior de la pata.

Los sueros humanos son tomados poco antes de la experiencia en ayunas. Las pruebas sobre cuerno uterino se hicieron según el método de Schultz-Dale y las de ileon de cobaya según el método de Gaddum.

#### RESULTADOS.

En el cuadro I se condensa en forma sucinta el protocolo de los experimentos. De su lectura se desprende sucesivamente:

1. *La inyección intravenosa de suero humano normal que no tiene ningún efecto en un cobaya intacto, produce en cambio un choque anafiláctico en los cobayas sensibilizados tres semanas antes con ovalbúmina.*

Se observa este hecho constantemente cuando el cobaya tenía un grado suficiente de sensibilización (exps. núms. 1, 3, 4, 6, 8, 9, 13, 18, 23 y 24 de la tabla I). En el lote 14, sensibilizado con 10 mg. de ovalbúmina, la sensibilidad obtenida fué poco marcada, como se ve en la experiencia 20, en que la reinyección de ovalbúmina produjo solamente un choque tórvido: en estas condiciones el suero humano no produjo el choque anafilactoide (exps. núms. 19 y 21). Pero si a los animales restantes del lote se les aumenta la sensibilización al tiempo que dan un choque anafiláctico específico (exp. 22), el suero humano vuelve a provocar el choque paraespecífico (exps. 23 y 24).

La sintomatología del choque provocado en las condiciones dichas por el suero humano es superponible a la del choque anafiláctico, produciendo la muerte en unos dos minutos; en algunos casos, el choque cursó de modo más lento hasta diez minutos, pero solamente una vez (experiencia 6) el animal se repuso del choque. En la autopsia de estos animales se observaron los mismos caracteres del choque anafiláctico, con pulmones insuflados y congestivos.

2. *Este efecto provocador del choque del suero normal no se da con el suero del enfermo alérgico en la misma dosis.*

Se utilizaron los sueros de siete enfermos alérgicos. Los del experimento 2 (enfermo en plena crisis de jaqueca) y experimento 10 (coriza de polen en pleno cuadro) no produjeron el menor fenómeno en cobayas del mismo lote de los que murieron al inyectar suero normal. Los de los experimentos 7, 11, 12, 14 y 15 eran de enfermos asmáticos sin sintomatología aguda. En algún caso produjeron leve disnea y picor del hocico, pero duró poco y desapareció.

3. *La inactivación por calentamiento a 56° durante treinta minutos suprime ese efecto provocador de choque del suero normal.*

El suero de un sujeto normal (N. G.) en dosis de 0,25 c. c. mata en dos minutos a los cobayas sensibilizados (exp. núms. 13 y 18), pero este mismo suero calentado a 56° y treinta minutos pierde esa acción provocadora (exp. 16).

4. *El choque producido en estas condiciones no determina desensibilización local de los órganos.*

En varios de los animales muertos en el choque producido por la inyección de suero humano normal, como puede verse en el cuadro I, se tomó el ileon terminal, o tira uterina, y se hizo la prueba del choque local sobre órgano aislado. En todos los casos, la adición de ovalbúmina produjo la típica contracción. Esto indica que en el choque paraespecífico que producimos no se produce descarga de anticuerpos citosoles o por lo menos no se hace totalmente.

5. *La reinyección de suero humano normal no reproduce el choque.*

En animales inyectados con suero de alérgico que no tuvieron choque (por ejemplo, exp. 2), la inyección ulterior de suero normal no le produjo. Cuando un animal tuvo choque provocado por la inyección de suero, pero se recuperó, el suero normal no produjo nunca efecto (experiencias 11, 12, 14 y 15). Cuando alguno de estos animales eran después inyectados con ovalbúmina para probar su reactividad, se comprobó ésta por morir en típico choque anafiláctico.

Este fenómeno que describimos no ha sido visto en el conejo sensibilizado con varias inyecciones de ovalbúmina; tampoco apareció en cobayas sensibilizados a un suero animal al inyectar suero de animal de otra especie.

## CONSIDERACIONES.

El hecho sorprendente de que el suero humano normal produzca el choque a un cobaya bien sensibilizado a la ovalbúmina se ha repetido *todas las veces* que se experimentó; en virtud de esta regularidad hacemos esta comunicación, cuyo interés se refuerza por la observación de que en *ninguno* de los cobayas en que se inyectó suero de sujeto alérgico se produjo el mismo fenómeno. Creemos que existe aquí una diferencia bien objetivable y, al parecer, por su constancia segura, entre el suero de un individuo normal y otro alérgico. Como el efecto se obtiene solamente sobre el cobaya sensibilizado, es natural pensar que en el suero humano normal existe algo que actúa sobre el anticuerpo anti-ovalbúmina fabricado por el cobaya, y que ese algo, que no tiene relación con el valor complemento del suero, es termolábil. De esto último podemos inducir que se trate de un fermento o fracción lábil de un sistema fermentativo que actúe como activador del ataque al anticuerpo; verosíblemente, este ataque deja en libertad activadores de la histamina y otras sustancias del choque. Es posible que se trate de un sistema triptico y que lo liberado sean polipéptidos, pero no tenemos aún evidencia de ello. El "activador termolábil" del suero humano normal reacciona con los anticuerpos circulantes del cobaya sensibilizado, pero no se combina ni inactiva los anticuerpos sesiles de los órganos como lo hace el antígeno específico.

En todo caso, lo que llama más poderosamente la atención es que este "activador termolábil" no existe en la sangre del sujeto alérgico, constituyendo esto una peculiaridad serológica del sujeto alérgico. Si el alérgico, como dice MARRACK<sup>3</sup>, se caracteriza por la persistencia de los anticuerpos prolongadamente, cabría sugerir que el factor termolábil del suero normal tenga una función de limpieza de la sangre. En el sujeto normal, sustancias que actúen como antígenos débiles provocarían la aparición de pequeña reacción de anticuerpos que merced a ese factor serían destruidos sin síntomas, no quedando por tanto el sujeto sensibilizado. En todo caso, aun para antígenos más fuertes, esta acción del suero contribuiría a la desaparición más fácil del anticuerpo. Faltando ese factor en el suero de los alérgicos, los anticuerpos persistirían en él más fácil y prolongadamente, estando en ello la base de su fácil sensibilización y la persistencia de la misma. En el cobaya muy sensibilizado con abundantes anticuerpos circulantes, la inyección del activador del suero normal iniciaría un ataque intenso con liberación de los provocadores del choque.

Damos esta explicación como sugerencia, muchos de cuyos puntos necesitan ser directamente investigados y demostrados, pero como la única que por el momento nos parece que aclararía el hecho interesante que hemos descrito.

## RESUMEN.

Los autores demuestran que en el suero humano normal existe "algo" capaz de provocar un choque anafilactoide, que mata al cobaya sensibilizado previamente a la ovalbúmina, sin descargar la sensibilidad del íleon o la tira uterina. Tal factor termolábil del suero humano normal no existe en el suero de los enfermos alérgicos.

Se hacen consideraciones sobre la posible interpretación de estos hechos, que continúan en estudio.

## BIBLIOGRAFIA

1. JIMÉNEZ DÍAZ, C.—Algunos problemas de la Patología interna. Ed. Científico-Médica. Madrid-Barcelona, 1944.
2. ALBUS, N.—Zeit. f. d. Gts. Exp. Med., 108, 392, 1941.
3. MARRACK, J. R.—Proc. Roy. Soc. Med., 46, 260, 1953.
4. FRIEDBERGER y HJELT.—Zeit. f. Immun. Forsh., 39, 395, 1924.
5. KELLEWAY y COWELL.—Brit. J. Exp. Path., 3, 268, 1922.
6. ROCHA E SILVA, M.—En "The mechanism of inflammation", pág. 237. Ed. by Jasmin y Robert. Montreal, 1953.

## SUMMARY

The writers prove that normal human serum contains "something" capable of provoking an anaphylactoid shock that kills the guinea pig previously sensitised to ovalbumin without decreasing the sensitivity of the ileum or of the strip of uterus. It is a thermolabile factor of the normal human serum which is not present in the serum of allergic patients.

Some comments are made on the possible interpretation of such facts which are now being investigated.

## ZUSAMMENFASSUNG

Die Autoren haben im normalen menschlichen Serum ein "Etwas" vorgefunden, das einen anaphylaktoiden Shock erzeugt, der das vorher gegen Ovalbumin sensibilisierte Meerschweinchen tötet, ohne eine Sensibilität des Ileums oder der Gebärmuttergegend hervorzurufen. Dieses "Etwas" ist ein thermolabiler Faktor der normalen menschlichen Serums und ist im Serum von allergischen Patienten nicht zu finden.

Man bespricht die etwaigen Erklärungen für diese Tatsachen, deren Studium fortgesetzt wird.

## RÉSUMÉ

Les AA. démontrent qu'il existe "quelque chose" dans le sérum humain capable de provoquer un shock anaphylactique qui tue le cobaye sensibilisé préalablement avec l'ovalbumine, sans décharger la sensibilité de l'iléum ou la tige utérine. Ce "quelque chose" est un facteur thermolabile du sérum humain normal et il n'existe pas dans le sérum des malades allergiques.

On fait des considérations sur la possible interprétation de ces faits, dont on continue l'étude.



## CRETINISMO (\*)

*Esquema de clasificación y algunos aspectos clínico-fisiopatológicos.*A. SÁNCHEZ AGESTA, E. ORTIZ DE LANDÁZURI,  
y J. SILLERO FERNÁNDEZ DE CAÑETE.Clínica Médica Universitaria.  
Sección del Consejo Superior de Investigaciones Científicas.  
Departamento de Profilaxis del Bocio de la Jefatura Pro-  
vincial de Sanidad. Granada.  
Profesor: E. ORTIZ DE LANDÁZURI.

## I

El cretinismo continúa siendo no sólo un problema social y terapéutico, sino también en algunos aspectos en su fisiopatología y clínica.

Cretinismo .....	Endémico .....	Con bocio. Atrofia tiroidea.
	Esporádico .....	Sin bocio (atireosis congénita). Con bocio (a veces, carácter familiar).

Resulta así que la presencia o ausencia de bocio no es un rasgo diferencial definitivo, como corrientemente se ha venido admitiendo, ya que tanto uno como otro pueden exhibirlo. El cretinismo esporádico por aplasia tiroidea, por consiguiente sin bocio, no precisa mayor comentario, ya que el trastorno encuentra su justificación en una anomalía del desarrollo embrionario de esta glándula y el organismo se verá privado desde su nacimiento de toda función tiroidea. Por el contrario, en las circunstancias raras en que tal estado cretino se da de forma esporádica y sin embargo con bocio, su interpretación quedaba bastante problemática, ya que en estos casos aislados era muy difícil aceptar la misma etiopatogenia que se admite de modo dominante para el bocio y cretinismo endémico. En líneas generales, se considera hoy a estos últimos como consecuencia de una carencia yódica y posiblemente también vitamínica—factores principales de RICHARD<sup>1</sup>—, a la que añadiría como circunstancias coadyuvantes otras influencias que aumentan las necesidades de hormona tiroidea en el organismo como el frío, pubertad, embarazo, etc., que interfieren en la síntesis hormonal (noxas vegetales, deficiencias proteicas, estímulo inadecuado de hormona tireotropa, etc.), grupos ambos de condiciones que han sido llamados “factores de manifestación” por WESPI<sup>2</sup>. Pero es claro que, siendo el déficit yódico el factor fundamental y el que explica el carácter endémico, por común deficiencia extendida a una región determinada, no podía aceptarse igual origen para el bocio del cretinismo esporádico, pues

Es sobre estos últimos en los que pretendemos aportar algunos datos recogidos en nuestra experiencia.

Su distinción habitual en endémico y esporádico, traduce un hecho clínico al par que fisiopatológico. El primero, en efecto, se da en zonas de endemia bociosa, y él es también, por lo general, bocioso, aunque el bocio pueda ser más o menos expreso, a veces difícil de dilucidar en la pura observación clínica o hacerse sólo aparente cuando han transcurrido unos años en la vida del enfermo. El segundo, por el contrario, aparece en zonas exentas de endemia y por lo común sin bocio, siendo entonces identificable con la atireosis congénita; pero puede también ofrecerlo y en ocasiones tener un carácter familiar.

sería suponer que dicha carencia podía ocurrir de forma electiva y casi desde su estado embrionario para un individuo aislado en una población bien abastecida de este elemento. En estos últimos años las investigaciones de diferentes autores utilizando I<sup>131</sup> (HAMILTON y colaboradores<sup>3</sup>, LERMAN y cols.<sup>4</sup>, STANBURY y HEDGE<sup>5</sup>, HUBBLE<sup>6</sup>, MCGUIR y HUTCHISON<sup>7</sup>) han esclarecido, al menos en parte, la intimidad de la génesis bociosa y estado cretino de esta forma esporádica. Sus observaciones, en efecto, realizadas en casos de cretinismo familiar esporádico bocioso, han probado que tales tiroides eran capaces de una captación adecuada de I de la sangre, que incluso en algunos era alta, y que este I captado era elaborado por la glándula en la formación de un producto y lanzado a la sangre, como se demostraba por la falta de su almacenamiento en tiroides y elevación de la radioactividad en el I-proteico del suero, pero que el producto sintetizado no podía aislarse, o en muy pequeña cantidad, en la fracción de las proteínas del plasma que vehiculan la hormona funcionalmente activa, tiroxina o triyodo 3-5-3 tironina. Es decir, los tiroides de estos cretinos familiares con bocio, de zona no endémica, por un defecto constitucional probable en la enzimática de la síntesis hormonal, derivan el I extraído de la sangre hacia la formación de otros productos yodado-proteicos, sin eficacia biológica, por donde se justificaría su estado hipotiroideo y degeneración cretínica; sus tiroides mostraban hiperactividad—estimada por la rápida metabolización del I (“turn-over” yódico) y aspecto histológico de la glándula—, pero en dirección bioquímica aberrante. Según HUBBLE, el defecto

(\*) Comunicación presentada a la I Reunión de la Sociedad Española de Endocrinología. Granada, junio 1954.