عوارض ناشی ازدرمان بااستروئیدهای سورنال

درطب اطفال

مجله‌علمی نظام‌پزشکی
سال دوم، شماره ۶، صفحه۴۱۹، ۱۳۵۱

دکتر اسفندیار بداغی *

درمورد شیوع عوارض ناشی از درمان باهورمونهای گلیکوکور-تیکوئید ومینرالوکورتیکوئیدیا A.C.T.H. اختلاف‌نظر موجود است. بطورکلی مؤلفین انگلیسی زبان بدبین‌تر ازمؤلفان دیگر هستند. گود (Good) (۵) اتفاقات خطیرناشی ازدرمان‌را ۱۰٪و Mozziconacci(۱۲) ۳/۶ درصدگزارش کرده‌اند و Jeune تنها ۱ مرگ درمیان ۱۵۰ کودك درمان شده مشاهده نموده‌است.

بهرحال نتیجه‌گیری از این آمارها بعلت تفاوت نوع بیماری ، نوع دارو، مقدار ومدت استعمال آن مشکل بنظرمیرسد .

عوامل مستعدکننده ومؤثر

۱ـ نوع‌بیماری : پیدایش عوارض بیشتر در روماتیسم حادمفصلی یاسندرم نفرتیك گزارش گردیده است.

۲ـ طول مدت درمـان : اهمیت زیـاد دارد . بروز عوارض در درمانهای‌کوتاهتر از۷ روز بسیار نادر است.

۳ـ مقدار دارو : مقادیر زیاد مثلا ۲ میلیگرم پردنیزون برای هرکیلوگرم وزن‌که در طب‌کودکان معمول است احتمـال بروز عوارض‌را افزایش میدهد.

۴ـ توأم ساختن چند دارو : مثلا داروهای ضدالتهابی در تولید عوارض‌گوارشی وایزونیازید دربروز پسیکوز مؤثر بنظرمیرسد.

۵ـ زمینه قبلی : بطور قطع‌کشش عصبی و روحی عـامل مهمی دربروز بیماری روانی بنظرمیرسد.

۶ـ نادیده انگاشتن موارد عدم استعمال استروئیدها.

اینك حوادث مشاهده شده تحت درمان هورمونی با ذکر مشتقی که بیشترسبب آن میباشد توصیف میگردد.

حوادث متابولیك

عوارض مربوط به‌آب و الکترولیتها ـ بخصوص درکورتیزون وهیدروکورتیزون فراوانتراست.

الف ـ احتباس آب و سدیم : بسیاری از اوقـات بـاورم پوستی و مخاطی بندرت بشکل ورم حاد ریه و یـا مغز تظاهر میکند . نکته مهم بهبود وضع باقطع دارو وپرهیز ازنمك است.

درسالهای اخیر حوادث غیرقابل جبران بابکار بردن مقادیر بیش از احتیاج محلولهای نمکی داخل ورید همراه باکورتیکوئیدها دیده شده است.

ب ـ فرار پطاسیم : معمولا معتدل و بدون تظاهرات بالینی است ولی‌گاه دراثر درمان طولانی شدیدتر و باعلائم‌گرفتاری عضلات قلب (اختلال ریتم، T مسطح وسپس وارونه، کشیدگی فاصله QT در E.C.G) عضلات مخطط (هیپوتونی وفلج شل) و عضلات صاف (اختلال حرکات روده‌ای وانسداد فلجی) توأم میگردد . همراه این‌گرفتاری آلکالوز باکمبودکلر ممکنست بروزکند.

راه‌پیشگیری اختلالات‌الکترولیتی‌کاهش‌نمك موادغذائی واستفاده از مواد مستغنی ازپطاسیم در دوره درمان استروئیدیست. تجویز کلرور پطاسیم بمقادیر ۲ تا ۴ گرم در شبانه روز بطور خوراکی دربسیاری ازمواقع مفید میباشد.

عوارض مربوط به‌متابولیسم مواد نشاسته‌ای ـ دراستروئیدهای صناعی شایعتراست :

الف‌ـ اکثراوقات‌تحمل به‌گلوکزکاهش‌یافته ومنحنی‌هیپرگلیسمی آزمایشی برجسته‌تر ازمعمول است.

---

* دانشکده پزشکی دانشگاه تهران ـ مرکزطبی کودکان.

ب ـ گاهی دفع قند بطور موقت درادرار دیده میشود.
پ ـ بندرت بنظر میرسد دیابت قندی حقیقی و همیشگی بوجود بیاید (۱۴).

در دوعارضه نخست قطع درمان موجب برگشت بحال عادی میشود ولی درصورت بروزدیابت تصمیم به قطع یاادامه درمان ودرصورت وجود دیابت قبل از شروع درمان تصمیم به استفاده یـا امتناع از کاربرد استروئیدی منوط به درجه لزوم آن برای ادامه حیات بیمار ودرمان بیماری اصلی وی میباشد.

عوارض مربوط بمتابولیسم چربیها ، چاقی از نوع کوشینگوئید (جمع شدن چربی درنواحی گونه‌ها، گردن، بالای شانه، سرین، شکم) در درمان استروئیدی طولانی دیده میشود ولی پس ازقطع دارو بزودی بحال عادی برگشت میکند.

بروزیك هیپر کلسترولمی زیر درمان کورتیزونی که شایددرسنین بالاتر در ایجـاد بیماری عروقی بتواند نقشی داشته باشد قـابل توجه است.

کاهش مواد نشاسته‌ای در غذای روزانه وجلوگیری از زیاده‌روی در تغذیه وعدم استفاده از دارو بطور روزانه و بمدت طولانی در تعدیل چاقی مؤثرمیباشد.

عوارض مربوط به‌سوخت‌وسازمواد سفیده‌ای ـ تشدیدکاتابولیسم پروتیدها همراه بـالا رفتن مختصر مقدار اوره خون و ادرار و اسیدهای آمینه در درمانهای طولانی کاملا واضحست . ازدیاد اوره خون ازعوارض شناخته شده است (۶).

اختلالات استخوانی بسیار جالب است واز علل آن عمل انهدامی روی پروتیدها سپس کاهش پروتئینی نسج استخوانی ومهار شدگی فعالیت استئوپلاستها نـامبرده میشود (۱۱) . اثر متوقف کننده استروئیدهارا درجذب روده‌ای کلسیم درهمین قسمت میتوان قرار داد (۱۵). سیرعوارض استخوانی را درسه مرحله میتوان خلاصه کرد . مرحله مخفی که در امتحان رادیولوژیك نسج استخوانی روشنتر بنظر میرسد . مرحله بروز درد و مرحله شکستگی‌های خود بخود.

نزد کودکان اختلالات رادیولوژیك استخوانی پیش از همه روی ستون مهره‌ای قابل تشخیص است.

آتروفی تـدریجی عضلات (۱۱) درهمین گروه قـرار میگیرد. استعمال طولانی استروئیدهـا بخصوص تریـامسینولون موجب تغییرات عضلانی وصفر آنهـا بخصوص در اندام تحتـانی ولگن خـاصره همراه ضعف و حتی عدم قدرت حرکت میتواند بشود . معمولا این وضعیت همراه سایر علائم فقر پروتئین دربیمار دیده میشود.

عده‌ای اختلالات عضلانی را بطور حاد متعاقب اولین‌مقادیر دارو یـادداشت کرده‌اند.

تغذیه متعادل و غنی از مواد سفیده‌ای توأم با ویتامین‌ها و حتی کلسیم وبخصوص ۲۰۰۰ـ۵۰۰۰ واحد ویتامین D، کوتاه‌ساختن مدت بیحرکتی بیماران ، تجسس علائم بالینی و آزمایشگاهی و رادیوگرافیهای منظم ستون فقرات در مبـارزه برعلیه علائم ناشی ازعیب متابولیسم مواد سفیده‌ای مؤثر بنظرمیرسد.

عوارض نادرتر

۱ـ Royer امکان بـروز یك گواتر گذران را بسبب افـزایش کلیرانس کلیوی یدخاطر نشان ساخته است (۱۳).

۲ـ تأثیر درنمو وبلوغ ـ همه‌عوارض متابولیك روی‌نمو کودکان مؤثر خواهد بود.

ـ اثر روی تعویق نموبخوبی شناخته شده است . این کمبود نمو دوخصیصه مهم دارد: نخست احتمال وجود یك آستانه که برحسب نوع‌دارو وبیماری متفاوت است و مقادیر کمتر ازآن سبب تعویق رشدنمیشود. دیگراینکه‌جبران‌تعویق رشد پس‌ازقطع دارو ممکن میباشد بشرط اینکه اپی‌فیز کاملا استخوانی نشده باشد.

ـ اثر روی بلوغ بسیار خفیف است . موارد گزارش شده معدودند وعلت‌آن احتمالا عدم حساسیت نسبت به‌تحریك هیپوفیزی است.

۳ـ عوارض عصبی وروانی

الف ـ حملات تشنجی(۶)(۱۰)(۱۶)دراثر A.C.T.H وکورتیزون بیشتر و پس از آنها پردنیزون دیده میشود این اتفـاقات اکثراً نزد کودکانیکه پیشینه شخصی یا خانوادگی مرضی دارند در مواردیکه مقدار دارو خیلی بالاست پیش میآید وممکنست بصورت حملات عمومی یاموضعی باشد.

بسیاری از اوقات بیماران منظره یك انسفالوپـاتی هیپرتانسیو همراه افزایش فشار خون شریانی وورم تەچشم را نشان میدهند.

ب ـ اختلالات الکتروآنسفالوگرام(۶)(۱۰)(۱۶) ازنوع امواج کند خلفی ومنظم است وعلت آن ورم مغزی میباشد.

پ ـ اختلالات روانی اکثراً بشکل اوفوری دائمی وکم‌خوابی بدون تغییر دراحساسات ویافعالیت فکری وگاه بصورت افسردگی یاکم شدن فعالیت جسمی کودك تظاهر میکند . خوشبختانه اختلالات روانی شدید وجنون استثنـائی است . این حوادث روی زمینه مساعد قبلی پیش میآید واکثراً نیك خیم است. درموارد شدید قطع درمان موجب بهبود وضعیت روانی میگردد.

ت ـ افزایش فشار داخل‌جمجمه وعلائم شبه تومورمغزی که بروزآن اکثراً درهنگام کاهش دارو بمنظور قطع کامل آن مشاهده شده است. علائم

آن عبارتست از سردرد ، استفراغهای مکرر ، زیاد شدن فشار مایع نخاع بدون تغییر ترکیب آن، ورم تهچشم، همین طور اختلال مختصر الکتروآنسفالوگرام دیده میشود اما فشار خون شریانی طبیعی است. سیر این عارضه مساعد و با افزایش موقت دارو و کاهش تدریجی و ملایمتر بعدی در چندهفته بهبود بدست خواهد آمد(۸).

ث ـ اتفاقات عصبی دیگر مانند عوارض عروقی مغز و پولی نوریت برخلاف بالغین در اطفال گزارش نشده است.

۴ـ عوارض گوارشی(۱۲) در کودکان چنداختصاص دارد: نادر است. محل گرفتاری بیشتر در ژژونوم یا معقد بندرت در کولون و استثنائاً در معده میباشد. از نظر علائم عدم شدت آنها و تظاهر بصورت نفخ همراه درد قابل ذکر است . حتی پارگی عضو در نیمی از موارد فقط بصورت نفخ و ملنا تظاهر میکند که میبایست با کمترین شك اقدام به عکسبرداری از شکم کرد.

وقوع پانکراتیت نیز در درمان کورتیزون گزارش شده است (۱۲).

۵ـ عوارض قلبی و عروقی این ناراحتی ها نزد کودکان استثنائی است. عوارض قلبی بنظر میرسد همواره بواسطه هیپوکالیمی باشد. افزایش فشار خون شریانی به ۱۰ تا ۲ درجه بیش از فشار ماکزیما اکثراً محدود میشود. فشار خون پس از قطع درمان طبیعی میگردد. آرتریت و ترومبوز عروقی در سالهای اخیر گزارش گردیده اند(۷).

۶ـ عوارض پوستی : اگزما پس از قطع درمان و هیپرتریکوز ـ هیپرسوتیسم به تنهائی یا توأم با ورژتور، خونریزیهای زیر پوستی، نازك شدن پوست زیر درمان هورمونی دیده میشود.

عوارض ناشی از درمانهای موضعی ـ مشتقات فلوئوره چنانچه در سطح وسیعی استعمال شود ممکنست واکنشهای اریتماتوز، یا تورمی بوجود آورد. در تزریق استروئید زیر مخاط کورنه پائین احتمال بروز حالت شوك هست.

۷ـ اختلالات چشمی و بینائی(۲). استروئید از هر راهی که وارد بدن شود میتواند فشار داخلی چشم را بالا ببرد: گلوکوم حاد تغییرات میدان بینائی و صفحه بینائی از عوارض درمانی موضعی یاد شده است. کاتاراکت زیر کپسولی خلفی میتواند یکی از عوارض درمان عمومی این داروها باشد(۱۱ تا ۳۸٪ موارد طولانی درمان شده).

۸ـ نکروز استخوانی : اختلالات مفصلی ران، آمبولی چربی، تومورهای چربی زیر جلدی نیز از عوارض نادری است که گزارش گردیده است (۳).

۹ـ عوارض ناشی از وقفه ارتباط بین هیپوفیز و سورنال ـ آتروفی و کم کاری عملی غده مترشحه داخلی در فردی که هورمون مربوط به آن را دریافت میدارد قاعده عمومی است. در اینجا نیز برخلاف منظره کوشینگوئید بیماران ، درمان هورمونی طولانی باعث نارسائی غده فوق کلیوی میشود که بخصوص بامشتقات فلوئوره ومتیله که اثرات ضد التهابی بیشتر دارد شدیدتر است.

احتمالا آتروفی واضح غده در درمانهای کوتاهتر از ۷ روز پیش نمیآید ولی مرگ پس از ۱۲ـ ۱۸ ماه از قطع دارو بواسطه عدم قدرت غده در ترشح هورمون کافی هنگام استرس گزارش شده است. نزد کودکان این حوادث ممکنست سه منظره را بوجود آورد (۱) (۴) (۵) (۶) (۹) (۱۰) (۱۳):

الف ـ وقوع در موقع قطع درمان ـ عموماً منظره یك نارسائی خفیف است . خستگی کم و بیش شدید، تهوع، بی اشتهائی مقاوم، کم آشامی و محدودیت قدرت غلیظ و رقیق کردن ادرار از آنجمله است. استثنائاً ممکن است یك کولاپسوس کشنده پیش آید.

ب: درحین درمان ـ بامشتقات فلوئوره ومتیله چنانچه یك استرس پیش آید ممکنست علائم نارسائی بروز نماید.

پ: اتفاقات ناشی از نارسائی گذران در نوزاد مادری که در زمان بارداری تحت درمان هورمونی بوده گزارش گردیده است .

علائم نارسائی در کودکانیکه تحت درمان متناوب ۴ روز در هفته یا یکروز در میان قرار گرفته اند کمتر پیش آمده است ولی در همین کودکان نیز گاهی سندرم «قطع هورمون» با تب ، دردهای عضلانی و مفصلی و ناراحتی عمومی دیده میشود که با احتیاط بیشتر و کاهش تدریجی دارو پیش از قطع کامل آن قابل اصلاح میباشد (۶).

روش استفاده از تمام مقدار داروی روزانه یا ۲ روزه در یك نوبت موقع صبح با در نظر گرفتن حداکثر ترشح A.C.T.H. که در نیمه شب انجام میگیرد از طرف غده‌ای مورد توجه قرار گرفته است.

نکته مهم- پیشنهاد میشود برای کودکی که مدتی کمتر از یکسال از قطع درمان استروئیدی وی میگذرد و گرفتار یك استرس شدید یا عفونت ریوی است یا تحت جراحی قرار میگیرد مقداری کورتیزون (حداقل ۱۰ میلیگرم برای کمتر از ۷ سال و ۲۰ میلی گرم برای بعد از ۷ سالگی) داخل ورید یا عضله تزریق شود و از این نظر مورد مراقبت شدید قرار گیرد. مقدار کورتیزون تجویز شده توسط عده‌ای از پزشکان به ۱۰ برابر این مقدار نیز میرسد. نتایج کم کاری غدد فوق کلیوی بواسطه درمان هورمونی در زمان حمل و در ابتلاء به عفونتها نیز جالب بنظر میرسد.

۱۰ـ اثرات درمان در بارداری: مشاهدات بالینی درباره نموجنین به تفاوت کمتر، بیشتر و حدود طبیعی گزارش گردیده است (۱۰)(۱۳) و بدینترتیب معلوم میشود که اتفاق کلمه در اینمورد وجود ندارد. عمل تراتوژن هورمون با وجودیکه نزد موش نشان داده شده است نزد انسان عملاً گزارش داده نشده است.

نارسائی گذران غده در این نوزادان گزارش گردیده است.

اثرات درمان هورمونی در عفونتها (۴) ـ اصطلاح شمشیر دو دم برای نمایاندن آثارمفید دارو روی عفونتهای حاد وفوق حاداز یکسو ووخیم ساختن عاقبت بیمار درمقابل عفونت ناشناخته‌ای که تحت درمان استروئیدی حملات شدید خودرا آشکارمیسازد بسیار مناسب است.

درحین بیماریهای ویروسی ـ اثرات شوم‌تنها درموردیکه شروع دارو به‌روزهای آلودگی به‌ویروس ودوره کمون یامرحله ابتدای بیماری محدود شود گزارش شده است.

علائم بالینی متفاوتست : بسیاری از اوقات بیماری خوش خیم میماند . در موارد دیگر دانه‌ها خیلی متعدد وسیر تکاملی شامل چندین‌حمله است. بندرت یك‌سندرم بدفرجام همراه حالت‌شوك، خونریزی‌وعلائم کلیوی سرمیرسد. بالاخره ممکن‌است یك‌سندرم آنسفالیتی بواسطه خونریزیهای مغزی منتشرپیش‌آید.

عود آبله مرغان ۳ تا ۶ ماه پس از اولین آبله مرغان غیر قابل بحث درصورت ادامه درمان هورمونی امکان دارد وعاقبت آن‌شوم است . تعیین پیش آگهی کلی بواسطه نتایج متضاد مؤلفین مشکل میباشد (۴) (۱۰) (۱۳).

در بیماریهای ویروسی دیگر ـ در بیماری واکسین‌هم‌سیروخیم‌تحت اثر استروئیدوهم‌بهبود نوع خطیر بیماری‌تحت‌درمان هورمونی‌ذکر کرده‌اند (۴) در پوستولوز شبیه آبله‌ای Kaposi-Juliusberg بنظر میرسد استعمال هورمون توأم باآنتی بیوتیك اثر مساعدی داشته باشد . درزونا حوادث نادر است ولی طولانی شدن عارضه وبجاماندن‌جوشگاه عمیق بدون عفونت‌واضح پوستی دیده میشود. در تبخال قرینه استعمال هورمون خطر حتمی توسعه بیماری و بروز عوارض عصبی را در بردارد (۱) (۴). در اشکال خطیر برخی بیماریها مانند مونونوکلئوز عفونی ، اوریون بخصوص ورم بیضه و تظاهرات منتژ و مغزی آن ، در سندرم گیلن‌باره Guillain_Barré ، در گریپ بسیار شدید و هپاتیت ویروسی عده‌ای‌طرفدار اثرات‌مفید هورمون میباشند . درپنومونی آتیپیك بهبود سریعتر منظره رادیولوژیك و در آنسفالیتهای ناشی از بیماریهای عفونی اثرمساعدکورتیزون مورد اتفاق است.

در بیماریهای چرکزا ـ دراین موارد نیز منظره بیماری چنانچه کودك تحت درمان هورمون باشد ممکنست معمولی ولی شدید، وخیم همراه خونریزی یامخفی وگول زننده باشد.

در عفونت استافیلوکوکی انتشار عفونت را در پوست واحشاء، سپتی‌سمی، پنوموتوراکس درحین‌پنومونی بولوز ذکر مینمایند. اهمیت مسأله استافیلوکوك در اینستکه اگر برای بسیاری از باکتریها آنتی‌بیوتیك مؤثری موجود باشی برای برخی از استافیلوکوکها اینطور نیست.

روش توصیه شده ـ برخلاف نظر عده‌ای که قطع هورمون را در برابر هر بیماری ناشی از ویروس یاباکتری پیشنهادکرده‌اند عنوز اکثرمؤلفین نگهداری درمان هورمونی‌را درحدود۲ برابر احتیاج طبیعی بدن برای پیشگیری از نارسائی احتمالی غدد فوق‌کلیوی توصیه وتأکید مینمایند (۳) (۶) (۱۰) (۱۳).

در چنین موارد نکته مهم اینستکه در برابر عامل بیماریزاوسائل درمانی‌کافی در اختیار هست یاخیر ؟ در صورت امکان بکار بستن درمان مؤثر میبایست باتمام قواعلیه آن بیماری مبارزه‌کرده ودرمان قبلی را ادامه داد درغیراینصورت خطرات قطع‌هورمون وادامه آنرا مقابل هم‌قرار داده ومطالعه‌کرد.

در بیماری سل: خوشبختانه‌ظهور این‌بیماری حین درمان‌بیماری دیگر توسط هورمون درکودکان نادرتر از بالغین است . تجسس دقیق علائم‌بیماری‌پیش‌ازشروع‌بدرمان ضروری‌است جلوگیری‌از خطر باتجویزایزونیازیددرکودکی که‌نیازمبرمی‌بدرمان هورمونی و مانتوی مثبت حتی بدون هیچ علامت دیگر سل دارد در طول مدت درمان استروئیدی توصیه میگردد . با اینهمه سیر وخیم در بیمارانیکه تحت درمان اختصاصی همراه‌کورتیکوئید قرار داشته‌اند گزارش شده است . از سوی دیگر عده‌ای اثرات مفید هورمون‌را همراه داروهای‌ضدسلی در درمان گرانولی، منتژیت، حتی پریموانفکسیون‌هائیکه توأم با تورم شدید عقده‌های لنفاوی هستند یاعلائم خطیر بیماری را نشان میدهد مفید میدانند.

عوارض قارچی ـ تحت درمان هورمونی گزارش گردیده است .

نتیجه ـ چنانچه یادآوری گردید خطرات ناشی از بکار بردن استروئیدهای سورنال دروحله اول با طول مدت درمان ، نوع و مقادیر دارو ، بیماری مورد درمان و زمینه قبلی بیمار ارتباط دارد . پیش از آغاز هردرمان طبیب میبایست ضرورت واجبار به‌استفاده از این داروها را بدقت ارزیابی نماید . و درصورت تشخیص‌ضرورت‌قطعی استفاده‌ازآنها، بیماران معده‌دیادشده‌را که به‌نحوی‌زندگیشان‌درمخاطره‌افتاده‌است‌ازاین‌داروهامحروم‌نسازد. ازاین هنگام پیش‌بینی و پیشگیری عوارض مشابه مانندعفونتها ، اختلالات الکترولیتی ، چاقی، تعویق نمو و اختلالات عضلانی و استخوانی جدا از پاسخی‌که بیماری اصلی ممکنست در برابر این درمان بدهد مورد توجه و دقت طبیب قرار خواهدگرفت . بهمین ترتیب‌تجسس عوارض‌نادر یانوظهور نیز فراموش نخواهد شد . شك نیست‌که بسیاری از عوارض هنوز شناخته نشده است که‌اطباء دوراندیش رفته‌رفته دامنه استعمال این‌داروهارا محدود ساخته‌اند.

REFERENCES:

1- BLOCH_MICHEL, H. Complications de la corticotherapie. Cah. Coll. Méd. Hôp. Paris. 1963, 4:846.
2- DAVID, S.D., et Coll. Ocular effects of topical and systemic corticosteroids. Lancet 1969, 2:149.
3- EBERLEIN, W.R. el Coll. Complications of steroid treatement Pediat. 1967, 40:279.
4- GERBEAUX, J. et Coll, Maladies infectieuses sous corticothérapie au long cours (194 observations) Sem. Hôp. Paris. 1963, 39:61.
5- GOOD, R.A., et Coll. Serious intoward reactioas to therapy with cortisune and adrenocorticotrophine in pediatric practice. Pediat. 1957, 19:95.
6- GOODMAN, L. S., et Coll. The pharmacological basis of therapeutics. Macmillan Company. N. Y. 1966: 1617.
7- HABIB, R. et Coll. Thromboses des artères pulmonaires dans les syndromes néphrotiques de l'enfant. J. Uro. Nephro. Paris. 1968, 74:349.
8- HOOFT, C. et, Coll. Hypertension intracranienne lors des traitements de la néphrose lipoidique par des corticoïdes. Acta. Pediat Belg. 1962, 16:4.
9- LABRAM, C. Accidents de la corticothérapie Concours Médi. 1963, 85:41.
10- LEREBOULLET, J. et Coll. Corticothérapie. Rev. Pratix. 1960, 10.3111.
11- MARIE, J. et Coll. Le syndrome ostéomusculaire des néphroses corticoresistantes et corticodépendantes de l'enfant, Sem, Hôp. Paris: Ann. Ped. 1965, 41:239.
12- MOZZICONACCI, P. et Coll. Accidnts digestifs au cours du traitement par les hormones cortico_surrénales. Sem. Hôp. Paris. 1958, 34:103.
13- ROYER, P. et. Coll. Problèmes particuliers relevés par la corticothérapie chez l'enfant. Rev. Prati. 1960, 10:3221.
14- ROYER, P. Diabéte Sucré. Pédiatrie (Debré, R. Lelong. M.) Paris. 1964:1485.