

15. MARTORELL, F.—Rev. Clin. Esp., 20, 47, 1946.
16. O'NEILL, J. F.—Ann. Surg., 126, 270, 1947.
17. PAGE, I. H.—Circulation, 10, 1, 1954.
18. PELLEGRINI, G.—Comunicación personal.
19. PRATT, G. H.—Jour. Am. Geriat. Soc., 3, 580, 1955.
20. REVELLI, E., et FANZAGO, G.—Etude morphologique et histochemique de la paroi vasculaire, siege de thrombose experimentale. I International Tagung über Thrombose und Embolie. Basel, 1954.

21. ROB, CH.—Lancet, 1, 1311, 1954.
22. ROB, CH.—Report of the V Congress of the Société Européenne de Chirurgie Cardiovasculaire. Zurich, 1956.
23. ROSKAM, J.—L'hémotase spontanée. Masson. Paris, 1951.
24. ROSKAM, J.—Arrest of bleeding. C. C. Thomas, Springfield, 1954.
25. SAWYER, P. N., et PATE, J. W.—Amer. J. Physiol., 175, 103, 1953.

ORIGINALES

REPERCUSION EN LA PATOLOGIA DE LOS ESTUDIOS SOBRE EL ODORATISMO

C. JIMÉNEZ DÍAZ, F. VIVANCO y M. MORALES PLEGUEZUELO.

Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas.
Madrid.

Nosotros estudiamos y publicamos¹ nuestras observaciones sobre el cuadro que se desarrolla en las ratas cuando se las ha sometido a una dieta conteniendo una cierta proporción de semillas del *lathyrus odoratus* (guisante de olor), y denominamos a ese conjunto "odoratismo", nombre que ha sido aceptado y empleado por otros (DASLER²). Esos estudios formaron parte ulterior de una serie de investigaciones comenzadas en 1941³ con motivo del brote de latirismo humano que apareció en España. Se realizaron estudios sobre el efecto de las semillas de almortas (*lathyrus sativus* y *lathyrus cicer*) en diversos animales (caballo, mono, cerdo, conejo, perro y ratas). En ninguno de ellos logramos reproducir nada parecido al latirismo humano, sino solamente, en la rata, defectos de nutrición que podían corregirse con extracto hepático, levadura de cerveza o la adición de una proteína animal a la dieta. Supusimos que en el extracto hepático y en la levadura existía un principio que llamamos vitamina Ch⁴ y⁵, que aumentaba el valor biológico de las proteínas vegetales. Creemos que pueda tratarse del mismo principio que posteriormente fué descrito por HAMMOND y TITUS⁶ con el nombre de "factor proteína animal". Ampliamos nuestros estudios a la acción de otras legumbres, utilizando siempre como animal de experiencia la rata, e hicimos hincapié preferente en el valor y efectos del garbanzo (*cicer arietinum*) por su importancia en la dieta de una gran parte de la población española. En las ratas la dieta con garbanzos produce un cuadro tóxico "sui generis" con síntomas neurológicos, de ataxia e incoordinación de tipo cerebeloso, irritabilidad y, por último, convulsiones y coma. En la autopsia de estos animales no encontramos nada llama-

tivo. El cuadro fué llamado cicerismo⁷ y considerado como un caso más, al lado del latirismo humano y del ganado, de acción tóxica de las legumbres o "leguminismos". En un análisis ulterior del cicerismo pudimos demostrar que la acción tóxica estaba ligada a la propia proteína del garbanzo, "la cicerina", puesto que dando cicerina purificada se obtenía el mismo efecto. Como esta proteína es carente en metionina y la dieta era pobre en colina, se hicieron estudios con dietas similares a las anteriores, pero adicionadas de estos principios, viéndose que ambas, pero sobre todo la metionina, es capaz de evitar el cuadro tóxico totalmente. Supusimos, en consecuencia con estos resultados, que o se trataba de un efecto sobre el sistema nervioso de la ausencia de metilos lábiles en la dieta, o bien de una acción tóxica de algo ligado a la proteína que podía ser contrarrestado solamente cuando en la dieta existen dichos donadores de metilos^{8, 9 y 10}.

Por entonces publicaron LEWIS y cols.¹¹ su trabajo sobre el efecto en la rata de diversas semillas de *lathyrus*, confirmando un hallazgo anterior de GEIGER y cols.¹² del efecto tóxico del guisante de olor (*lathyrus odoratus*). Estos autores vieron en los animales así alimentados aparecer un complejo cuadro del que resaltan la parálisis del tren posterior y deformidades óseas que en la columna vertebral producen cifoescoliosis de doble inflexión. En trabajos posteriores^{13 y 14}, los mismos autores analizaron la potencia tóxica de otros tipos de *lathyrus*, siendo el más nocivo el *lathyrus sylvestris* Wagnerii, que no origina cuadro similar porque mata antes a los animales con un cuadro de irritabilidad y convulsiones que recuerda mucho a nuestro "cicerismo".

Inmediatamente nosotros comenzamos a trabajar con el *lathyrus odoratus* e hicimos un amplio estudio de este cuadro¹, al que llamamos "odoratismo". Como hemos dicho, el latirismo humano no es igual que el cicerismo experimental, y el odoratismo de las ratas no es tampoco similar al latirismo ni al cicerismo. Hay de común una acción tóxica sobre el sistema nervioso, pero luego los cuadros difieren,

siendo el latirismo puramente una paraplejia espástica, el cicerismo un síndrome cerebeloso y el odoratismo una paraplejia con lesiones óseas. Los tres síndromes se deben a la acción tóxica de una legumbre cuando entra en una cierta proporción en la dieta, y pueden calificarse más genéricamente de "leguminismos" para indicar que, aparte de la limitación de su valor biológico por ser sus proteínas deficientes, las legumbres tienen factores tóxicos que pueden originar alteraciones orgánicas más o menos extensas y profundas.

En nuestro estudio sobre el odoratismo describimos las lesiones óseas, el cuadro clínico y neurológico y las alteraciones bioquímicas en el plasma y en los huesos. Posteriormente, PONSSETI y BAIRD¹⁵, haciendo un estudio de la cifoescoliosis, descubrieron que algunas ratas presentaban un aneurisma disecante de la aorta, hecho que nosotros no habíamos visto, pero que confirmamos ulteriormente, aunque con exigua frecuencia, haciendo su estudio histológico¹⁶ y¹⁷. Más tarde, otros autores han seguido estudiando el proceso (DASLER², y otros que se citan en el texto), culminando con el descubrimiento por DUPUY y LEE¹⁸ que lo aislaron, y por SCHILLING y STRONG¹⁹ que lo caracterizaron, del principio activo productor del efecto tóxico, con el cual han podido continuarse los estudios. VIVANCO¹⁶ hizo anteriormente intentos de aislamiento, llegando a obtener un extracto por extracción hidro-alcohólica y adsorción en columna de cambio de iones de una potencia cuarenta veces superior a la inicial, y encontrándose en este estado su trabajo aparecieron las citadas comunicaciones sobre el aislamiento del factor tóxico.

Actualmente queremos hacer una revisión de nuestros puntos de vista y de las observaciones de otros autores, considerando la importancia biológica y en la patología humana que puede tener el conocimiento del odoratismo de las ratas.

1. MÉTODO DE PRODUCCIÓN.

La dieta por nosotros originalmente empleada¹ contiene un 50 por 100 de la harina del *lathyrus odoratus* y un 10 por 100 de caseína, adicionando todas las vitaminas y sales necesarias en la nutrición de la rata y completando el valor calórico con aceite y almidón. A un grupo se le añadió levadura de cerveza seca, a otro metionina y a otros dos extracto de hígado crudo o calentado. Los efectos de la dieta fueron los mismos en todos los grupos. La dieta empleada por otros autores es la misma. DASLER²⁰ ha visto una cierta protección por la gelatina o la caseína en mayor proporción, pero solamente en el sentido de retrasar la aparición del cuadro, pero sin impedirle. Posteriormente²¹, él mismo ha hecho adiciones de β -alanina y β -etanolamina igualmente sin resultado. Nosotros probamos adiciones de 200 mg. de levadura seca de

cerveza diarios, 100 y 200 mg. de metionina, 100 mg. de colina, 50 mg. de tocoferol, 1 c. c. de extracto hepático crudo o autoclavado, 800 unidades internacionales de vitamina D por inyección, 10 μ g. de vitamina B₁₂, carbonato de calcio al 3 por 100 y 25 mg. de terramicina diarios, siempre con efecto negativo. Hasta ahora puede decirse que ni nosotros ni otros autores han encontrado ningún factor que, adicionado a la dieta, pueda impedir la presentación del cuadro. La edad de los animales parece tener alguna importancia. En nuestros primeros trabajos empleamos ratas de 50-60 días de edad; posteriormente se ha sugerido que solamente en ratas de menos de 50 días, y en mayor proporción en las más jóvenes, se producen los aneurismas, lo cual quizá explicaría que en nuestras primeras series no los obtuviéramos²².

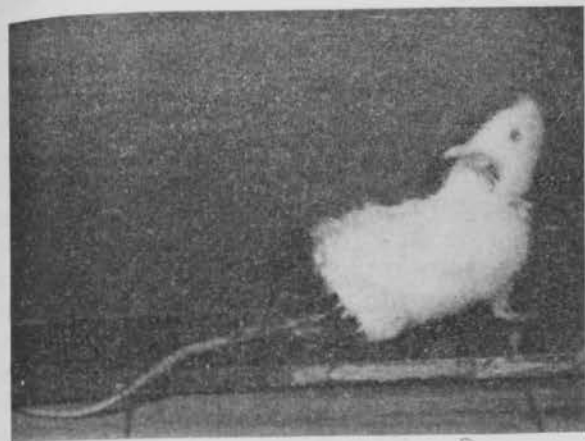
Ultimamente se ha producido el cuadro adicionando a la dieta β -aminopropionitrilo, β -mercaptoetilamina y aminoacetitrilo (DASLER²³ y WAWZONEK y cols.²⁴).

2. CUADRO CLÍNICO.

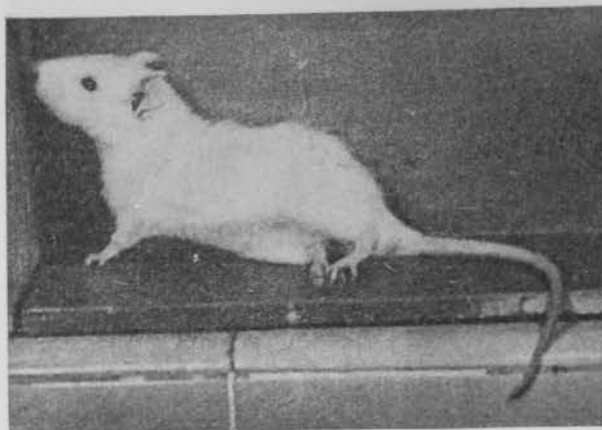
En los primeros días de la dieta los animales ingieren menos comida y detienen su crecimiento; una parte de los animales (31 por 100) se deprimían en los primeros días, perdían actividad y morían entre la primera y segunda semana, apareciendo a veces muertos por la mañana. El estudio de autopsia no demostró nada explicativo, por lo que aceptamos que fuera una acción tóxica general, quizá circulatoria. El restante 69 por 100 desarrolló el cuadro del "odoratismo", por igual en frecuencia en machos y hembras, por lo general desde la quinta semana. Posteriormente obtenemos el cuadro en el 100 por 100, y creemos que aquellas muertes precoces podían deberse a una peculiaridad de las semillas. En algunos animales lo primero que se percibe es la marcha anormal, oscilando excesivamente el tren posterior, y con una torpeza que podría corresponder a la iniciación de la lesión neurológica o a dolores de las patas, que ya aparecen deformadas por la lesión ósea. De todos modos, con variable rapidez, el cuadro neurológico se instala a través de una torpeza creciente, que aboca a la parálisis de las patas, acabando por mover sólo las anteriores, con las que lleva arrastrando la mitad posterior del cuerpo; en ocasiones, el cuadro de parálisis aparece de la noche a la mañana. Frecuentemente el animal está encogido, resaltando una doble cifosis en la columna dorsal, que es dolorosa a la palpación. La exploración confirma la parálisis de las patas, más espástica al principio; la sensibilidad está conservada a juzgar por la reacción a los estímulos. Al pinzar una pata, flexiona el rabo, reflejo que no hemos visto en la rata normal nunca, y que puede ser por automatismo medular, similar al Babinski humano. La figura 1 (a y b) muestra distintos aspectos

tos típicos de estos animales. En cuanto a la cifosis, va desarrollándose progresivamente, como se ve en la figura 2; un ejemplo de las series estudiadas por radiografía; en las placas se ven también alteraciones en los huesos de las patas posteriores, principalmente en el fémur y

torios. DASLER²⁰ ha subrayado la existencia de alteraciones también en las mandíbulas. Lo que en suma es notable en el cuadro clínico es la enfermedad neurológica (paraplejia con automatismo medular y sensibilidad conservada), bastante similar al cuadro del latirismo humano, y



A.



B.

Fig. 1.

tibias, correspondiendo a lo que describimos en la parte anatómica. El centro de la depresión entre las dos jibas es siempre la vértebra dorsal V; se ve que esa vértebra, por razones de dinámica funcional de los músculos paravertebrales, es la que está expuesta a mayor trauma. Con el tiempo aparecen también incurvaciones y exostosis en los huesos largos de otros terri-

la afección ósea deformante, hiperostósante y malácica, que es privativa del odoratismo. Hemos realizado posteriormente radiografías del esqueleto en enfermos latíricos y no hemos sorprendido nada patológico, salvo cierta decalcificación de las extremidades inferiores, paralizadas en algunos casos.

3. EVOLUCIÓN.

Algunos animales mueren pronto, aparecen manchados por detrás de una orina sanguinolenta y en la autopsia se encuentran vejigas paralíticas muy dilatadas y de delgada pared (figura 3). Otros aparecen muertos, y en la autopsia de éstos hemos encontrado los aneurismas en alguna ocasión rotos y con sangre en el mediastino y en las cavidades pleurales. Otros pierden el apetito, se desnutren, los machos presentan parafimosis y mueren en una caquexia progresiva. Debemos decir ahora, no obstante, que animales que tienen ya desarrollado el cuadro clínico, si se les suspende la dieta, al



Fig. 2.

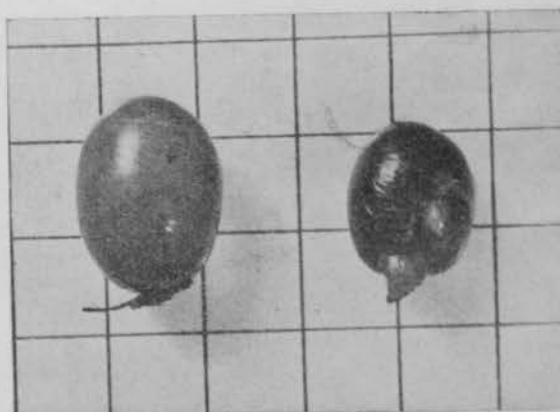


Fig. 3.

cabo de unos días van mejorando y el cuadro neurológico puede desaparecer totalmente aunque las lesiones óseas persistan. Este hecho nos parece sumamente importante.

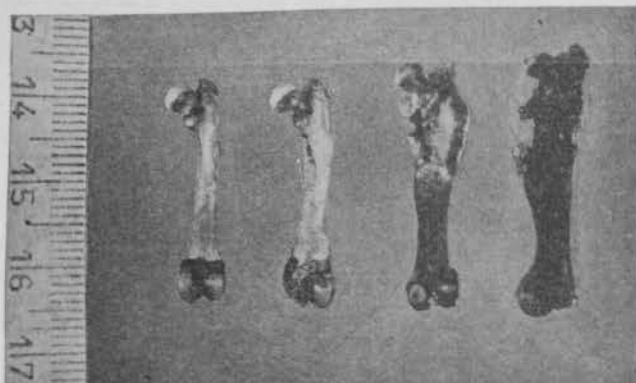


Fig. 4.

4. ANATOMÍA PATOLÓGICA.

Las alteraciones que se encuentran y merecen más comentario son las de los huesos, del sistema nervioso, los aneurismas y los cambios de peso en órganos. En pulmón, corazón, hígado y riñón no hemos hallado nada patológico en un estudio muy sistemático.

a) La lesión ósea.

En la figura 4 se ven dos fémures normales al lado de dos de ratas latíricas. Están muy deformados e irregulares, con predominio de lesiones

en la zona metafisaria, que aparece ancha e irregular con frecuentes exostosis; a veces se ven hemorragias subperiósticas y desde luego los huesos parecen poróticos y menos densos. Se ve en el estudio histológico a poco aumento el aspecto muy esponjoso, con finas trabéculas, que limitan amplias cavidades; además, en la zona metafisaria hay hueso neoformado sin pauta laminar, sino de disposición anárquica, con tejido conjuntivo muy vascularizado y crecimiento subperiosteal de tejido que parece osteoide (figuras 5 y 6). En cuanto a la columna vertebral su deformidad, que corresponde a lo visto en las radiografías, es muy intensa; en el vértice de la lordosis hay uno o dos cuerpos vertebrales prácticamente destruidos, y a ese nivel la médula, doblegada, aparece más delgada de lo normal (fig. 7), aunque no siempre (figs. 8 y 9). Cuando la lesión está constituida, la vértebra parece haberse agrietado y secundariamente aplastado y desviado, llegando a desmoronarse en algunos puntos completamente, en tanto que hay una neoformación proliferativa de cartilago y aparecen zonas de osificación periosteal. Aunque el anulus y el núcleo pulposos pueden seguir normales, el cartilago intervertebral aparece muy deformado e irregularmente proliferado. Las figuras 10 a 12 ofrecen algunos de los aspectos hallados por nosotros. No obstante, en animales de más tiempo la degeneración destructiva de los discos intervertebrales fué también observada.

PONSETI y SHEPARD²² interpretan las lesiones óseas como una consecuencia de la lesión inicial

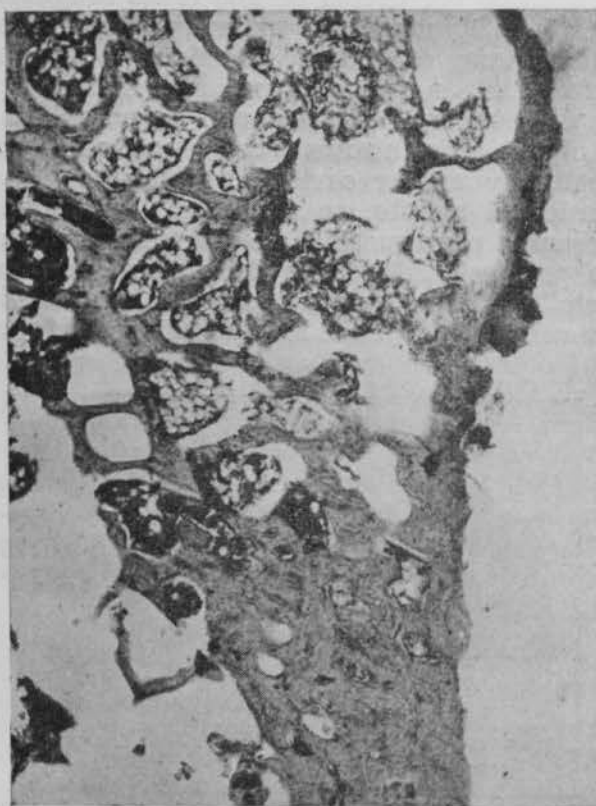


Fig. 5.

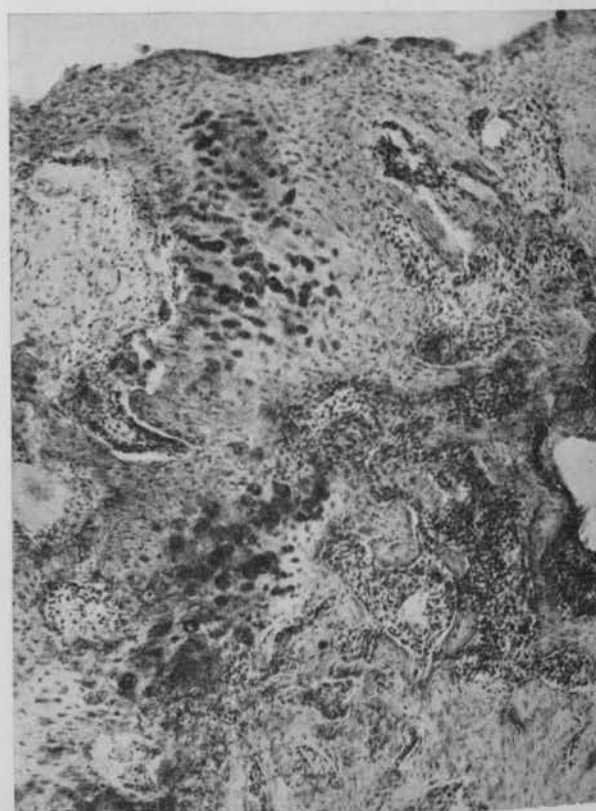


Fig. 6.

de la matriz cartilaginosa cuya sustancia fundamental puede haber padecido perdiéndose la cohesión estructural en el cartilago; consecuencia de ello serían las deformidades óseas enume-

radas. Ellos han estudiado precozmente las alteraciones vertebrales, considerando como inicial la fisuración en la zona de tránsito de la placa epifisaria. Nosotros no podemos interpretar tan

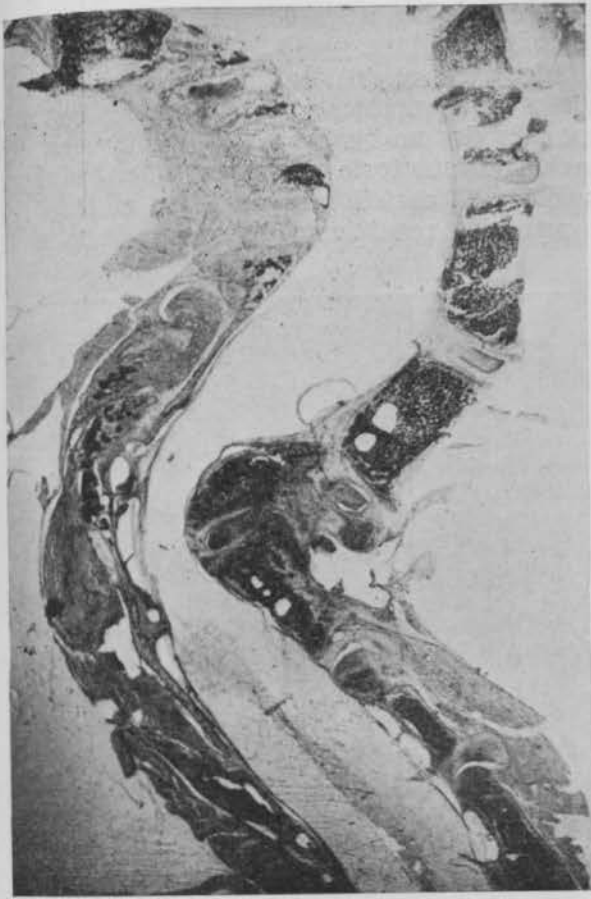


Fig. 7.



Fig. 9.



Fig. 8.

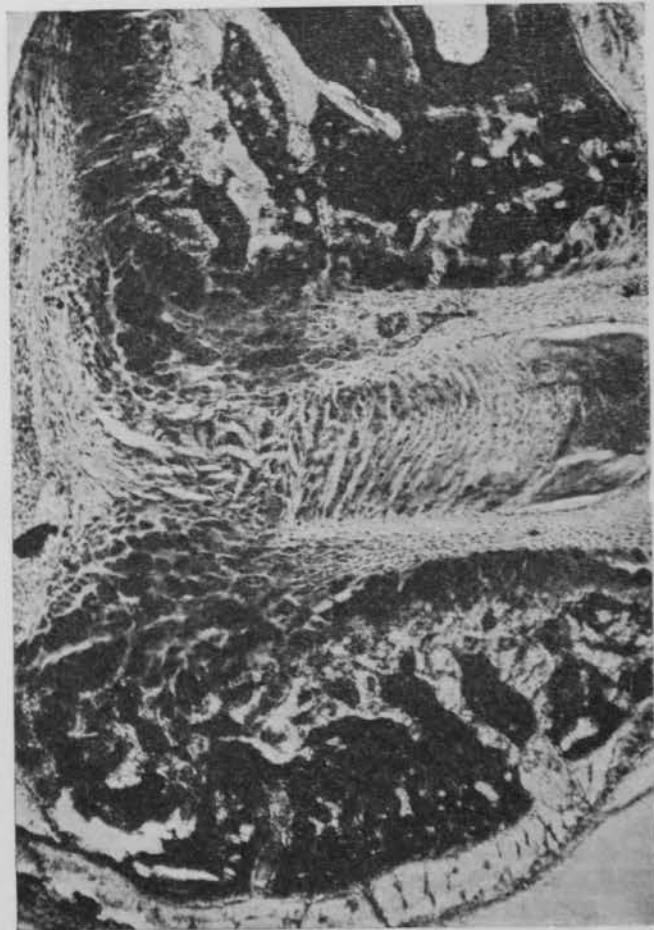


Fig. 10.

sencillamente la génesis formal de estas alteraciones; creemos que existen esas alteraciones del cartílago, pero que hay lesiones primarias e iniciales del hueso. Es cierto que las lesiones son muy complejas, lo cual puede explicar que en una publicación PONSETI y BAIRD¹⁵ digan "la grave osteoporosis conduce al colapso de los cuerpos vertebrales", y en otra PONSETI y SHEPARD²² afirmen "las vértebras en los animales jóvenes eran débilmente osteoporóticas", considerando esa porosis como secundaria. La porosis es para nosotros especialmente marcada en la metáfisis femoral superior, y estos auto-

de que estaba comprimida, otras veces hemos tenido la seguridad de que no lo estaba. Es interesante decir esto porque se ha solido explicar el cuadro neurológico por la compresión. También en la deficiencia de vitamina D se han visto asociadas, a las deformidades vertebrales, paraplejas (BOER y cols., GOYENA y CASTILLO²³, citados). En el estudio histológico realizado en cortes transversales y longitudinales con diversos métodos no hemos podido hallar una explicación satisfactoria a la paraplejia. En algunas médulas el corte transversal en el sitio de la compresión revela una distorsión de la sustan-

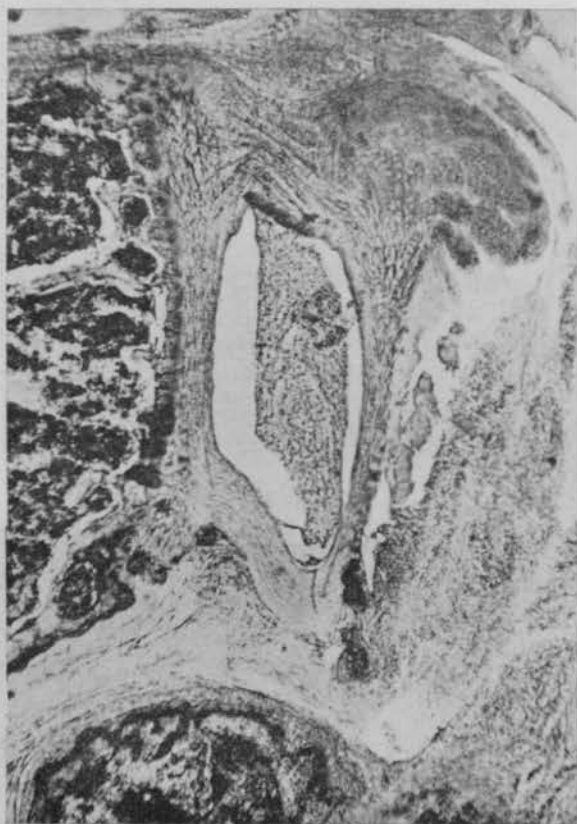


Fig. 11.

res dicen que estudiaron esa zona pocas veces. La existencia de un tejido osteoide en esa zona es para nosotros indudable; no le vemos en cambio en forma de manguito sobre las trabéculas, como aparece en el raquitismo experimental de la rata (véase, por ejemplo, HENDRIX y MAHER²⁵). Esta afección ósea es para nosotros muy "sui generis"; recuerda algo a la avitaminosis C por la porosis y las hemorragias subperiósticas y a la hipervitaminosis A por la neoformación ósea subperióstica.

b) El estudio de la médula.

Como hemos dicho antes, la médula aparece frecuentemente adelgazada en la zona de inflexión, pero lo más habitual es que siga sin alteración las curvaturas de la columna. Algunas veces en la autopsia hemos tenido la impresión

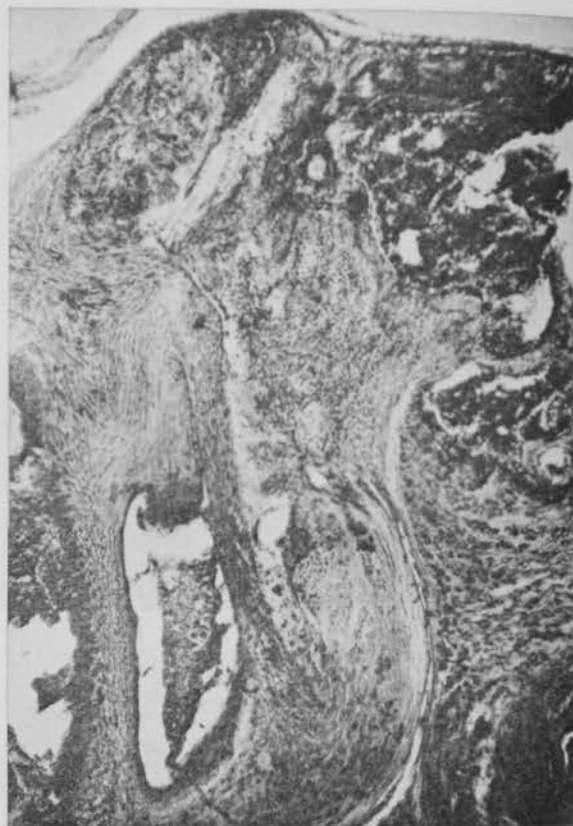


Fig. 12.

cia gris, como era de esperar; pero no se sorprende ninguna degeneración sistemática en la sustancia blanca, a pesar de un estudio muy sistemático.

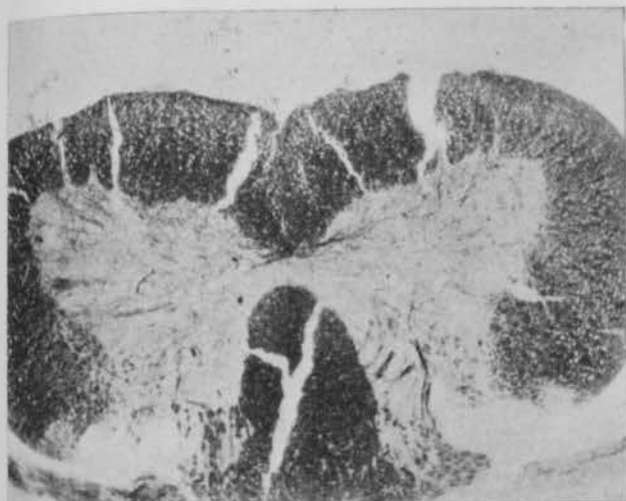
En la figura 13 se ve el aspecto de la médula de una rata normal a distintas alturas. En la figura 14, la de una rata normal a la semana de practicada una sección total de la médula a nivel de la dorsal V. En las figuras 15 y 16, por último, tenemos ejemplos de dos ratas latíricas con parálisis del tren posterior, a los mismos niveles. No existen diferencias marcadas y en ningún caso se ve una degeneración cordonal sistematizada.

El profesor DE CASTRO vió también las preparaciones y no encontró nada explicativo. Nosotros hemos concluido que el trastorno neurológico tiene un período bioquímico previo a la degeneración definitiva. No obstante, en la rata el fascículo piramidal no está en el cordón an-

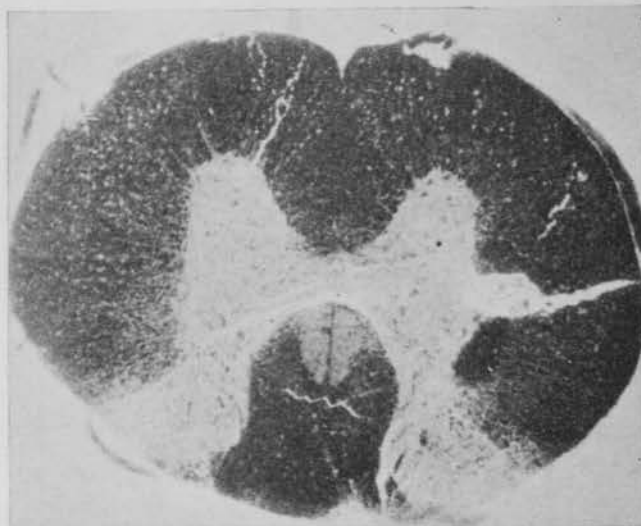
terolateral como en el hombre, ni en el cordón posterior como en el ratón (CAJAL), sino que posiblemente tiene una importancia exigua y sus fibras están mezcladas en la sustancia blanca del cordón posterior sin constituir tal fascículo. Seguramente en estos animales el mando motor se hace sobre el cuello y las extremidades anteriores, como en los automóviles, coordinándose el movimiento posterior a través de fibras de asociación.

ciales de la dieta se ven alteraciones de la zona media con edema que disocia las fibras elásticas hasta la zona subíntima, donde pueden verse placas con fibras elásticas (fig. 18) rotas. También se observa una metacromasia aumentada. Ulteriormente la destrucción elástica puede ser más intensa y originarse roturas vasculares con hemorragia mural, que son sin duda el mecanismo de los aneurismas.

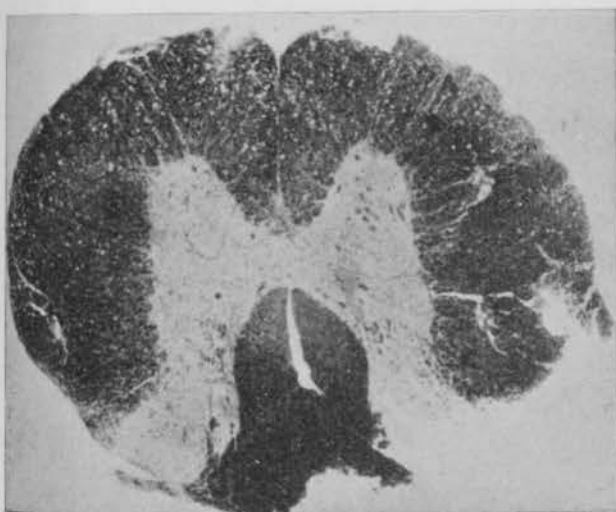
BACHUBER y LALICH²⁶ y CHURCHILL y cola-



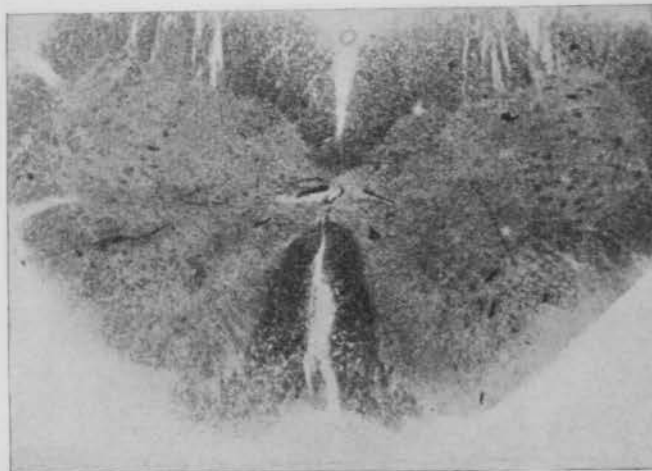
A. - Cervical alta.



B. - Cervical baja.



C. - Dorsal media.



D. - Lumbar alta.

Fig. 13.—Rata normal.

c) Los aneurismas.

Nosotros no los hemos obtenido en las ratas de más edad de 50 días, confirmando lo visto por PONSSETI y cols. En las ratas más jóvenes los hemos visto sólo en unas condiciones experimentales y creemos que su aparición no tiene nada que ver con la edad, sino con condiciones dietéticas. Alguna vez el aneurisma aparece roto. Otras veces se sorprenden zonas de afectación en la aorta sin constituir aneurismas. En ocasiones se ve el aneurisma constituido, como por ejemplo, en la figura 17. En el estudio de las aortas de animales en momentos más ini-

boradores²⁷, que han estudiado después de PONSSETI y SHEPARD²² las lesiones aórticas, creen asimismo que la lesión inicial es una debilitación de la media a través del edema y la destrucción ulterior de fibras elásticas. Un fenómeno muy interesante es el de la metacromasia, que no procede de material derivado de la elastolisis, como ha supuesto TAYLOR²⁸, porque aparece en zonas donde no existe ésta. CHURCHILL y colaboradores²⁷ han visto aumentar el material PAS positivo y un material metacromático con la toluidina, semejante al estudiado por nosotros; por el análisis histoquímico creen que se trata de una sustancia que contiene β -condroi-

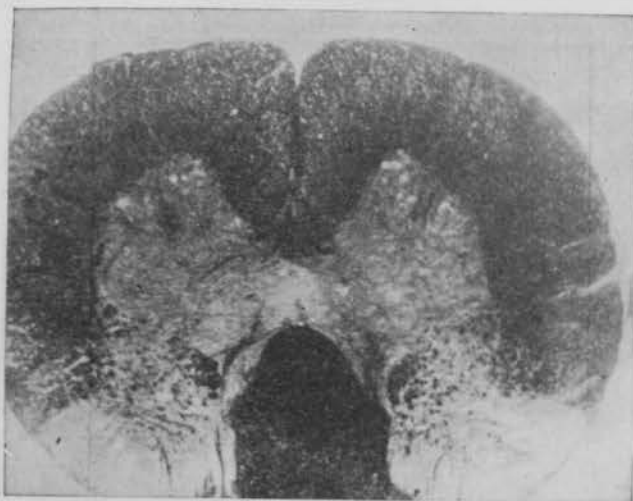
tinsulfúrico. A nuestro juicio, esta metacromasia indica que en la pared aórtica ocurre algo más que el edema.

d) *Alteraciones del peso de órganos.*

Se hizo un estudio del peso de riñones, corazón más aorta, hipófisis, suprarrenales, tiroides

del tiroides podría derivar del contenido en radical ciánico de la dieta. En cuanto a los testículos, no solamente eran ponderalmente menores, sino que en el estudio histológico hemos podido ver la hipoplasia del epitelio germinal con ausencia de espermios maduros.

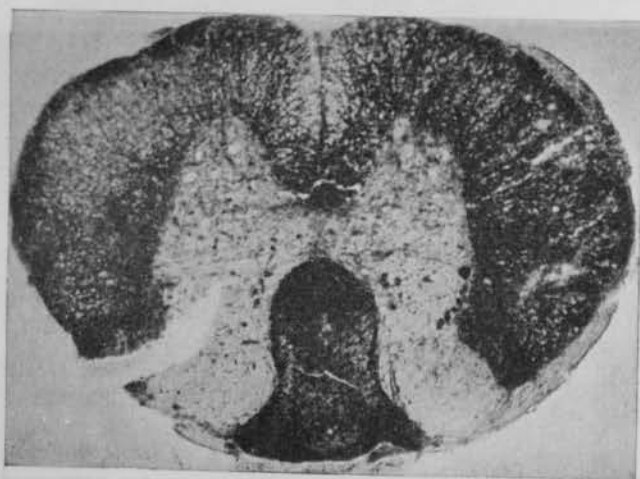
En suma, el estudio anatomopatológico revela lesiones de los huesos y de la aorta, atrofia testicular e hipertrofia de tiroides y suprarrenales,



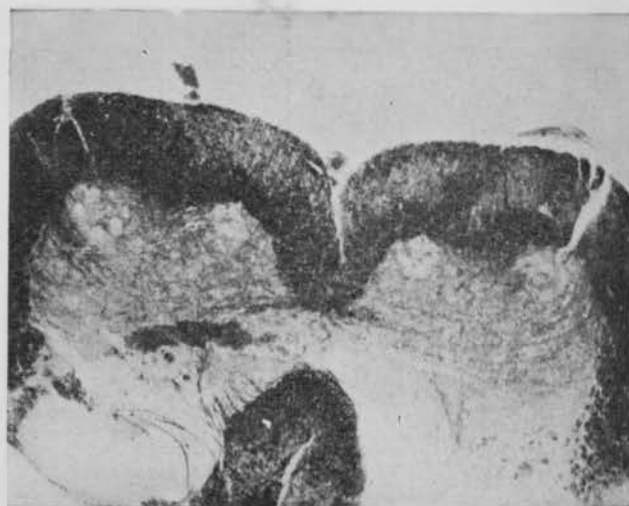
A. - Cervical alta.



B. - Cervical baja.



C. - Dorsal media.



D. - Lumbar alta.

Fig. 14.—Rata seccionada la médula a nivel de D-V.

y testículos. Todos los órganos menos tiroides, suprarrenales y testículos, tenían un peso normal (cuadro I).

El tiroides de 8,7 mg. sube a 12,7 mg. y las suprarrenales de 18,9 mg. a 26,6 mg. y los testículos descienden de 1,268 mg. a 845 mg.; estas variaciones tienen validez estadística según el cálculo. El aumento de las suprarrenales ha sido visto también por DASLER², y creemos como él que este aumento puede tener relación con la afectación del mesénquima, como en el escorbuto, o ser una resultante del "stress". El aumento

sorprendiendo lo poco expresivo de las lesiones de la médula.

5. ESTUDIOS BIOQUÍMICOS.

a) *Calcio-fósforo en el suero.*

La alteración bioquímica más neta e importante hallada por nosotros ha sido el aumento de la fosfatasa alcalina, cuyos datos se recopilan en el cuadro II.

Nos sorprende que DASLER, que también la

CUADRO I
PESOS DE ORGANOS EN RATAS NORMALES Y CON LATHYRUS ODORATUS

Sexo	D I E T A	Número ratas	Peso g.	PESO DE ORGANOS EN MILIGRAMOS					
				Suprarrenales	Tiroides	Hipófisis	Riñones	Corazón + aorta	Testiculos
♂	Normal.....	10	87,7	18,9 ± 1,63	8,7 ± 1,55	3,3 ± 0,08	813 ± 67	388 ± 36,0	1.268 ± 39,5
	Lathyrus odoratus.....	10	87,7	26,6 ± 2,93	12,7 ± 2,20	3,65 ± 0,53	933 ± 252	444 ± 78,5	845 ± 324
				t = 7,2	t = 5,1	t = 2,16	t = 4,1	t = 2,0	t = 4,1
♀	Normal.....	6	84,7	17,3 ± 0,98	8,3 ± 0,41	3,2 ± 0,26	767 ± 21,7	345 ± 15,2	—
	Lathyrus odoratus.....	6	84,7	26,9 ± 3,17	14,0 ± 1,45	3,4 ± 0,67	926 ± 115	392 ± 67,9	—
				t = 7,0	t = 9,2	t = 0,9	t = 3,3	t = 1,3	

± = Desviación "standard".

CUADRO II
VALORES MEDIOS DE Ca, P y FOSFATASA EN LA SANGRE Y EN LOS HUESOS DE RATAS NORMALES Y LATIRICAS

D I E T A	Número de ratas	S A N G R E			H U E S O S		CALCULO ESTADISTICO		
		Ca mg. %	P mg. %	Fosfatasa alcalina U. A.	Ca g. %	P g. %	Diferencia entre las medias de	Valor t	Significación
Normal.....	20	10,5	6,9	20,5	16,0	5,7	Ca (sangre).	1,2	No significativo.
		S = ± 1,04	S = ± 1,64	S = ± 4,9	S = ± 1,93	S = ± 0,48	P (sangre).	7,5	Muy significativo.
		E = ± 0,23	E = ± 0,37	E = ± 1,15	E = ± 0,85	E = ± 0,24	Fosfatasa.	4,9	Muy significativo.
Lathyrus odoratus...	14	11,1	11,2	68	11,5	1,8	Ca (huesos).	3,5	Significativo.
		S = ± 2,25	S = ± 1,5	S = ± 41	S = ± 2,35	S = ± 0,84	P (huesos).	3,25	Significativo.
		E = ± 1,12	E = ± 0,61	E = ± 10,9	E = ± 0,51	E = ± 0,20			

S = Desviación "standard".

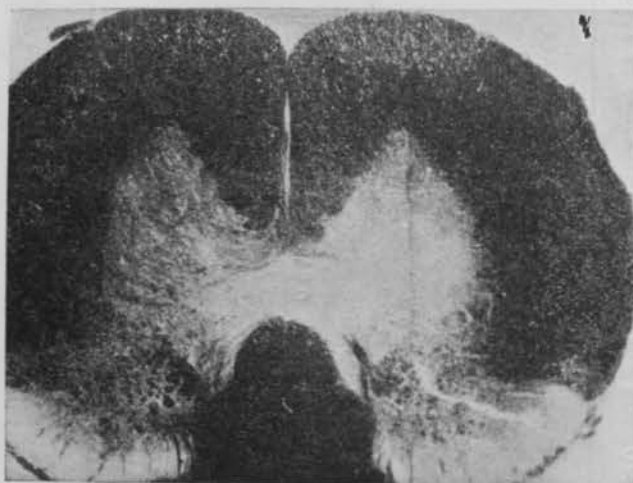
E = Error de la media.

ha dosificado, no encuentre ese aumento de la fosfatasa alcalina, que es tan patente y de indudable significación. Además del aumento de fosfatasa es interesante señalar el descenso de calcio y fósforo en el hueso, más todavía de fósforo, puesto que el cociente Ca/P sube de 2,8 a 6,3. Aunque el aumento de la fosfatasa sugería algún parecido al raquitismo, los valores en la sangre no lo apoyan. La escasa mineralización del hueso que confirma el aspecto histológico

100, respectivamente). La adición de calcio a la dieta disminuyó aún más esta absorción y no influyó sobre el cuadro.

6. NATURALEZA DEL FACTOR TÓXICO.

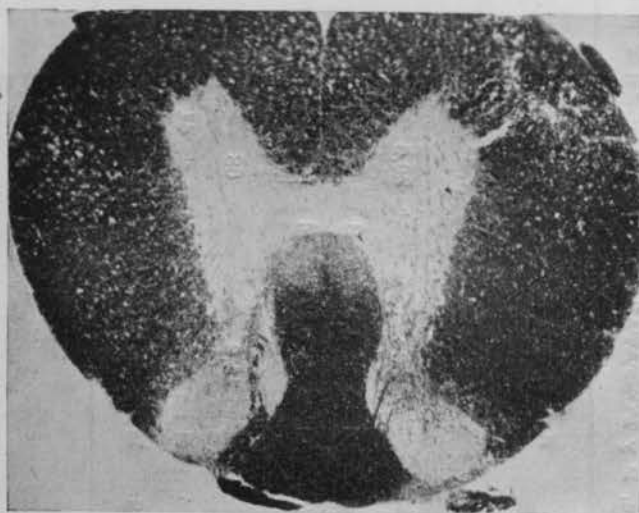
Llegamos en nuestro Instituto ¹⁶ a la obtención de un extracto por precipitaciones sucesivas con alcohol de diversas graduaciones y cro-



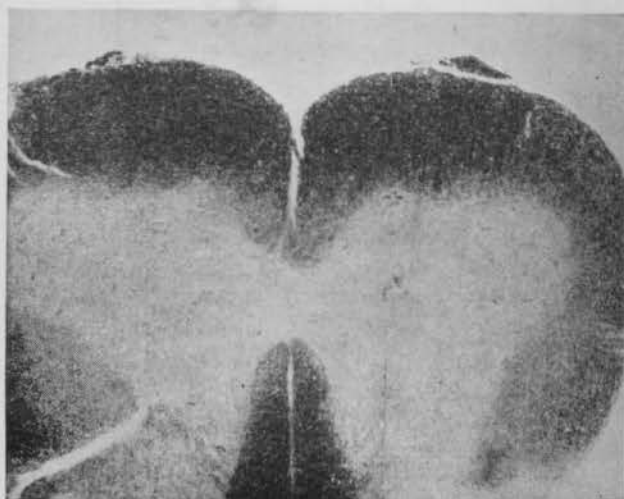
A. - Cervical alta.



B. - Cervical baja.



C. - Dorsal media.



D. - Lumbar alta.

Fig. 15.—Rata latírica número 3.777.

de porosidad, hace pensar que el aumento de la fosfatasa sea secundario, como el que en la clínica se presenta en la enfermedad de Recklinghausen o en el Paget, enfermedades donde hay metapoyesis además de la falta de calcio.

b) Estudios de balance.

Se estudió la absorción del calcio por su dosificación en heces y orina, así como el de la dieta, cuyos detalles se han publicado en otro sitio¹⁷; en resumen, se encontró una absorción mala de Ca y P (alrededor de 42,5 y 41 y 57 por

matografía en columna con resina de cambio de iones. El factor tóxico que no llegamos a purificar era termoestable (resiste dos horas a 100 grados C), muy soluble en el agua, soluble en alcohol de 95 grados y más bajos e insoluble en acetona, butanol y acetato de etilo.

Entonces se publicaron los trabajos de DUPUY y LEE¹⁸ y de SCHILLING y STRONG¹⁹, MCKAY, LALICH, SCHILLING y STRONG²⁰, concluyendo que se trata del γ -glutamyl- β -aminopropionitrilo, que estaría en la semilla a una concentración de 0,6-0,8 por 100. DASLER²⁰ obtuvo unos cristales que no son de glutamil, sino de sulfato de aminopropionitrilo, con el cual ha obtenido odo-

ratismo en las ratas. Posteriormente han sido probados otros compuestos afines. Ni el cianuro potásico ni el acrilonitrilo produjeron efecto, así como tampoco el α -aminopropionitrilo, el propionitrilo, el acetonitrilo ni el γ -aminobutironitrilo. En cambio, con el β -aminopropionitrilo y el aminoacetónitrilo se obtuvieron los cuadros óseos típicos del odoratismo (WAWZONEK y cols.²⁴); también con β -mercapto-etilamina (DASLER²⁵); no parece, por tanto, que la

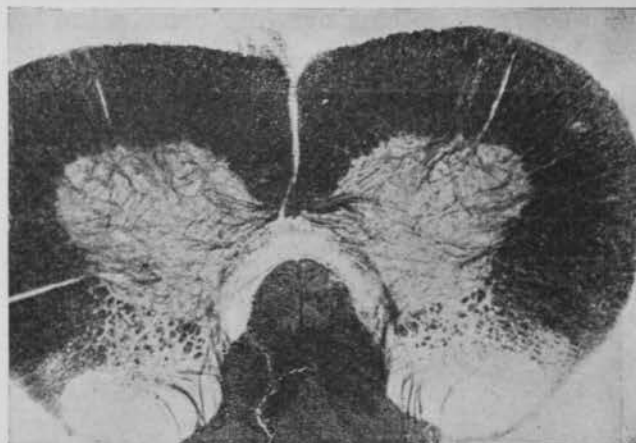
do la síntesis de la sustancia colágena, podría explicar, como se acepta por el grupo de PONSSETI, todo el cuadro.

No obstante, no creemos que la paraplejia derive de la compresión medular por las siguientes razones:

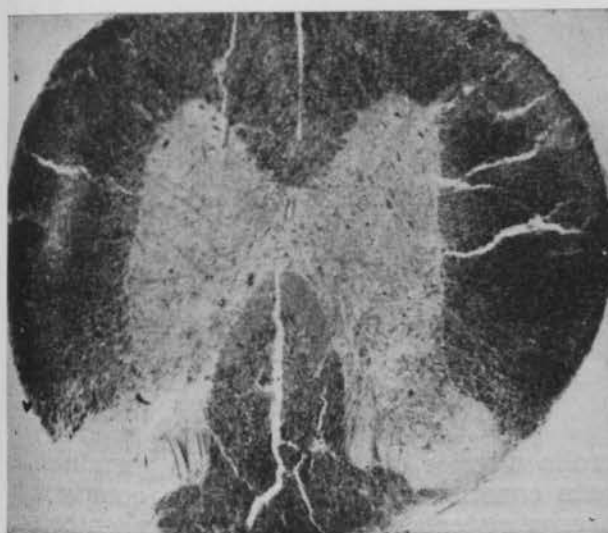
a) El trastorno es puramente motor; si se tratara de una compresión, debería haber también una afectación de las vías de la sensibilidad.



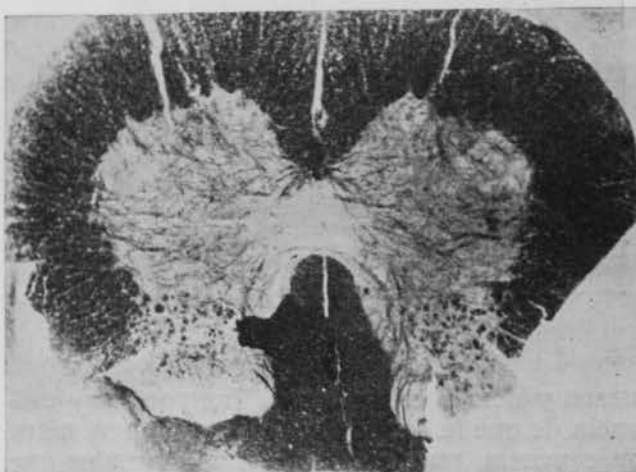
A. - Cervical alta.



B. - Cervical baja.



C. - Dorsal media.



D. - Lumbar alta.

Fig. 16.—Rata latirica número 3.786.

acción tóxica esté ligada exclusivamente al grupo cianico ni tampoco al β -aminoetil.

7. INTERPRETACIONES PATOGÉNICAS.

De todo el cuadro que hemos descrito, una parte podría ser lo primario y el resto ser meramente consecuencias. Así, la atrofia testicular puede ser la que se sabe que acompaña a las paraplejas, incluso en el hombre, y la paraplejia a su vez ser consecuencia de la cifosis por compresión medular. En ese caso todo sería una acción tóxica sobre huesos y cartilagos y el tejido elástico de la aorta. Una lesión difusa de tejidos de estirpe mesenquimatosa, alteran-

b) En el estudio anatomopatológico no se ven interrupciones de las vías ni tampoco degeneraciones cordones por encima ni por debajo de la zona de compresión.

c) Hicimos experiencias de laminectomía en ratas que luego fueron sometidas a la dieta de odoratus; con esa dieta desarrollaron los animales una paraplejia y en la autopsia no encontramos ninguna compresión de la médula¹.

d) Sometidos los animales a la dieta patógena se produjo la parálisis plenamente; entonces se pasó a las ratas a una dieta normal y la parálisis fué desapareciendo. No obstante, las desviaciones de la columna vertebral persistieron como antes.

e) Algunas ratas presentaron parálisis precozmente (a los 8-10 días de dieta), cuando las lesiones óseas aún no se habían desarrollado.

Nos parece que todos estos hechos tienen un valor demostrativo de que no se produjo la paraplejia por la compresión. Por otra parte, es extraño que esa parálisis sea tan similar a la que presentan los humanos por el lathyrus sativus sin compresión ninguna. Es de suponer que en el odoratismo como en el latirismo se trate de una acción tóxica directa de la semilla, tanto sobre el sistema nervioso como sobre los

para evitar el cuadro. Cabía también, por la relativa semejanza química del factor, pensar en un efecto antipantoténico, pero también esa vía ha sido estéril y, por otra parte, los trastornos hallados no se parecen.

En el problema del odoratismo nos falta principalmente conocer ese proceso metabólico sobre el cual el tóxico, ya conocido, puede actuar.

En el momento actual nosotros seguimos en nuestras investigaciones en ese sentido. En las legumbres cuyas semillas comemos tienen que existir sistemas especiales que estimulen el des-



Fig. 17.

huesos y demás estructuras. Tampoco hay evidencia de que la atrofia testicular sea una mera consecuencia, puesto que algunos animales que la presentaron llevaban muy pocos días de parálisis.

Nosotros creemos que se trata de la interrupción de algún proceso fermentativo de importancia muy general en el metabolismo, tanto en el tejido conjuntivo como el óseo-cartilaginoso y en el sistema nervioso. Investigamos si había modificación en la actividad enzimática en el riñón de la glutaminasa, y de la colinesterasa en el tejido medular, pero no encontramos ninguna modificación. El parecido que en algunos aspectos tiene el cuadro del odoratismo con las carencias de C, D, E y el exceso de A, nos pareció que pudiera deberse a una oposición sobre sistemas en los que también intervengan estos principios. No obstante, ya hemos dicho que las modificaciones de la dieta, atendiendo a estas posibilidades, han sido totalmente ineficaces

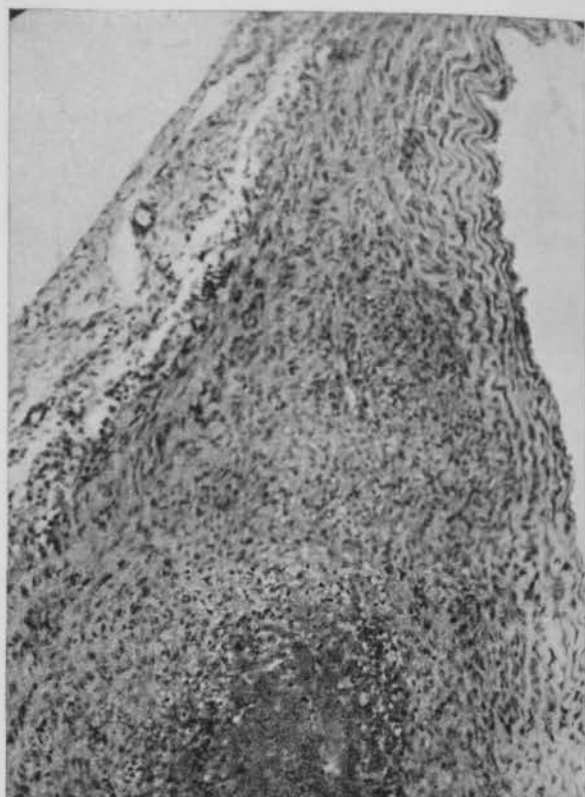


Fig. 18.

arrollo ulterior de la semilla, su germinación, hasta constituir la planta. En la composición de esos sistemas deben existir elementos que sean comunes con otros del desarrollo orgánico y "turnover" de los tejidos en los animales; su similitud acarrearía su incorporación, pero no siendo adecuados interrumpirían, intoxicándolos, esos sistemas del animal.

Otro aspecto interesante es el papel etiológico que la ingestión de semillas pueda tener en la patología humana. Conocemos el cuadro del latirismo como expresión máxima de esa acción tóxica, podríamos decir brutal. Pero nada se opone a la posibilidad de una acción más lenta, cuyo alcance no conocemos, por la ingestión de esos alimentos. Por otra parte, la intensidad del efecto tóxico es distinta para cada especie y no se puede reproducir sino en casos extremos con cualquier muestra de la misma semilla. En nuestra investigación sobre el latirismo humano encontramos familias que comían lo mismo que

los enfermos de otros pueblos no afectos y ninguno presentó latirismo. Tenemos la observación curiosa de un enfermo latírico de un pueblo donde no se dió ningún caso, pero le traían las almortas del pueblo vecino donde se dieron muchos casos. El brote en forma epidémica es también sorprendente, como ya hemos comentado en otra publicación³¹. Se sabe que el latirismo se puede producir en los caballos en forma epizootica; este caso se observó en la aparición brusca de la enfermedad en el ganado mular en Andosilla (Navarra). Nosotros, en cambio, no fuimos capaces de obtener latirismo en dos caballos sometidos prolongadamente a una dieta de almortas exclusiva. Lo mismo nos pasó con los cerdos, que, sin embargo, espontáneamente, pueden presentar la enfermedad. Esto nos hizo sugerir sin ninguna seguridad que pudiera tratarse de la sumación de un virus sobre un estado nutritivo adverso creado por la dieta. Pero los estudios de cicerismo, y actualmente el descubrimiento del factor tóxico del odoratus, hace inverosímil aquella suposición. No podemos creer que estos tres tipos de leguminismo sean radicalmente cosas diferentes aunque el tóxico activo no sea el mismo. Más lógico es suponer que las semillas pueden ofrecer variantes de composición por condiciones desconocidas. El nombre del garbanzo en latín, "cicer", viene del griego "kykeros", irritable. ¿Por qué se dió este nombre a la semilla que produce esa particular irritabilidad en las ratas? Solemos medir el valor alimenticio de los alimentos por su efecto sobre el crecimiento de los animales, y solamente conocemos sus efectos tóxicos cuando adquieren un resalte que los hace abiertamente objetivos. Pero es evidente que sus efectos pueden ser nocivos sobre la función de los órganos y reparación funcional y anatómica aunque no repercuta sobre el estado nutritivo global. Impresiona especialmente ver los enfermos latíricos, hechos tales, por una alimentación que en cambio les ponía fuertes y bien nutridos. Los que ni siquiera podían comer almortas estaban delgados y débiles, pero no enfermos. En este sentido, el mejor conocimiento del odoratismo nos llevará a estudiar posibles acciones de los alimentos sobre facetas especiales del metabolismo.

En la clínica humana, WHITACKER y SHEEHAN³² han llamado recientemente la atención sobre la frecuencia con la cual aparecen aneurismas disecantes en los enfermos del síndrome de Marfan, en el que se conjuntan aracnodactilia, laxitud de los ligamentos y, a veces, luxación de los cristalinós. También recientemente se ha señalado la frecuencia en estos enfermos de los aneurismas disecantes, a veces sólo demostrables con una exploración especial del sinus aorticus. Hay aquí una afectación sistémica del mesénquima asociada a una patología del hueso y estructuras ligamentosas. Podría tratarse de un error enzimático congénito de alguna relación con el que experimentalmen-

te se obtiene con el odoratus por acción sobre el mismo proceso fermentativo. De igual modo que hay una miostrofia de Erb espontánea humana, de base constitucional, que nosotros podemos obtener en el conejo privándole de la vitamina E.

El estudio ulterior del odoratismo podrá en el futuro abrir cauces en el mejor conocimiento de ciertos procesos fermentativos, de la naturaleza de algunas enfermedades humanas y de posibles efectos perjudiciales de alimentos tenidos como buenos, pero de posible acción patógena.

RESUMEN.

Se estudia primero el cuadro clínico de las ratas con odoratismo y después la anatomía patológica. En el estudio de los huesos (fémures y columna vertebral) se concluye que, aparte de las lesiones del cartílago, hay lesiones primarias del hueso. En la médula espinal no se han observado lesiones de degeneración cordonal. En los aneurismas de aorta se comprueba el edema y la disociación de las fibras elásticas de la capa media.

Se estudian los trastornos en el peso de las glándulas endocrinas. El tiroides y las suprarrenales aumentan de tamaño. Los testículos se hacen más pequeños y microscópicamente se aprecia una hipoplasia del epitelio germinal. La calcemia no se modifica, el fósforo en sangre sube y la fosfatasa alcalina también aumenta. El contenido en Ca y P del hueso disminuye con aumento del cociente Ca/P.

Se cree que el factor o los factores tóxicos actúan sobre algún proceso enzimático del metabolismo intermediario, probablemente de los aminoácidos. Se analizan las relaciones que pueda tener el odoratismo de las ratas con el latirismo humano y con otros leguminismos producidos por la ingestión de semillas de leguminosas.

BIBLIOGRAFIA

1. VIVANCO, F. y JIMÉNEZ DÍAZ, C.—Rev. Clín. Esp., 40, 157, 1951 y Bull. Inst. Med. Res., Madrid, 4, 1, 1951.
2. DASLER, W.—J. Nutrit., 53, 105, 1954.
3. JIMÉNEZ DÍAZ, C. y VIVANCO, F.—Rev. Clín. Esp., 5, 234, 1942.
4. JIMÉNEZ DÍAZ, C. y VIVANCO, F.—Rev. Clín. Esp., 5, 263, 1942.
5. VIVANCO, F., JIMÉNEZ DÍAZ, C. y PALACIOS, J.—Rev. Clín. Esp., 39, 168, 1950 y Bull. Inst. Med. Res. Madrid, 3, 219, 1950.
6. HAMMOND, J. C. y TITUS, H. W.—Poultry Science, 23, 49, 1944.
7. JIMÉNEZ DÍAZ, C., VIVANCO, F. y CASTRO MENDOZA, H.—Rev. Clín. Esp., 8, 89, 1943.
8. JIMÉNEZ DÍAZ, C. y VIVANCO, F.—Rev. Clín. Esp., 23, 274, 1946.
9. VIVANCO, F., JIMÉNEZ DÍAZ, C., BUYLLA, A., PALACIOS, J. y ORTÍ, E.—Rev. Clín. Esp., 31, 236, 1948 y Bull. Inst. Med. Res. Madrid, 1, 201, 1948.
10. JIMÉNEZ DÍAZ, C. y VIVANCO, F.—Rev. Clín. Esp., 33, 393, 1949 y Bull. Inst. Med. Res. Madrid, 2, 95, 1949.
11. LEWIS, H. B., FALANS, R. S., ESTERER, M. B., SHEN, C. W. y OLIPHANT, M.—J. Nutrit., 36, 537, 1948.
12. GEIGER, B. J., STEENBOCK, H. y PARSONS, H. T.—J. Nutrit., 6, 427, 1933.

13. LEWIS, H. B. y SCHULERT, A. R.—Proc. Soc. Exp. Biol. a Med., 71, 440, 1949.
14. SCHULERT, A. R. y LEWIS, H. B.—Proc. Soc. Exp. Biol. a Med., 81, 86, 1952.
15. PONSETI, I. V. y BAIRD, W. A.—Am. J. Pathol., 28, 1.059, 1952.
16. VIVANCO, F.—Estudio experimental sobre el problema del latirismo y enfermedades afines. Premio Alfonso X el Sabio del Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Madrid, 1953.
17. VIVANCO, F.—Osteopatías metabólicas. Patología experimental. Ponencia al II Congreso Nacional de Medicina Interna. Madrid, junio 1955.
18. DUPUY, H. P. y LEE, J. G.—J. Am. Pharm. Ass., 43, 61, 1954.
19. SCHILLING, E. D. y STRONG, F. M.—J. Am. Chem. Soc., 76, 2.848, 1954.
20. DASLER, W.—Proc. Soc. Exp. Biol. a Med., 85, 485, 1954.
21. DASLER, W.—Cit. 20.
22. PONSETI, I. V. y SHEPARD, R. S.—J. Bone and Joint Surg., 36, 1.031, 1954.
23. DASLER, W.—Proc. Soc. Exp. Biol. a Med., 88, 196, 1955.
24. WAWZONEK, S., PONSETI, I. V., SHEPARD, R. S. y WIEDENMANN, L. G.—Science, 121, 63, 1955.
25. HENDRIX, R. C. y MAHER, J. A.—Arch. Pathol., 54, 68, 1952.
26. BACHUBER, T. E. y LALICH, J. J.—Arch. Pathol., 59, 247, 1955.
27. CHURCHILL, D. W., GELFANT, S., LALICH, J. J. y ANGEVINE, D. M.—Labor. Invest., 4, 1, 1955.
28. TAYLOR, H. E.—Am. J. Pathol., 29, 871, 1953.
29. MCKAY, G. F., LALICH, J. J., SCHILLING, E. D. y STRONG, F. M.—Arch. Biochem. a Biophys., 52, 313, 1954.
30. DASLER, W.—Science, 120, 307, 1954.
31. JIMÉNEZ DÍAZ, C., PALACIOS, J. y VIVANCO, F.—Rev. Clin. Esp., 36, 23, 1950.
32. WHITACKER, S. R. F. y SHEEHAN, J. D.—Lancet, 2, 791, 1954.

SUMMARY

The clinical picture and morbid anatomy of rats with odoratism were studied. From the study of bones (femora and spinal column) it is concluded that apart from cartilage lesions, there are primary lesions of bone. No lesions of subacute combined degeneration of the spinal cord were detected. Oedema and dissociation of the middle-coat elastic fibres were verified in the aortic aneurysms.

Weight changes in endocrine glands were studied. The thyroid and adrenal glands were increased in size. The testicles had become smaller and histological examination revealed hypoplasia of germinal epithelium. Blood-calcium levels had not changed; blood phosphorus was increased and alkaline phosphatase had also risen. The P and Ca contents of bone were decreased, while the Ca/P ratio was increased.

It is thought that the toxic factor or factors act on some enzymic process of metabolism, probably of amino acids. The possible relationships between rat odoratism and human lathyrism and other leguminisms induced by the ingestion of leguminous seeds are analysed.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei Ratten mit Odoratismus wird in erster Linie das klinische Bild studiert und nachträ-

glich die pathologische Anatomie. Aus dem Studium der Knochen (Schenkelbein und Wirbelsäule) wird gefolgert, dass ausserhalb der Schädigung des Knorpels noch Primärschädigungen des Knochens bestehen. Es wurden keine degenerativen Läsionen des Rückenmarkstranges beobachtet. Bei den Aortenaneurysmen wird das Bestehen von einem Oedem und einer Spaltung der elastischen Fibern der Mittelschicht nachgewiesen.

Die Untersuchungen der innersekretorischen Drüsen ergeben Veränderungen im Gewicht; Schilddrüse und Nebennieren nehmen an Grösse zu, während die Hoden sich verkleinern und mikroskopisch eine Hypoplasie des Keimepithels aufweisen. Die Kalkämie bleibt unverändert, das Blutphosphor steigt an und auch die alkalische Phosphatase erfährt eine Erhöhung. Der Knocheninhalt an Ca und P nimmt ab, mit Anstieg des Ca/P Quotienten.

Es wird angenommen, dass der toxische Faktor oder die toxischen Faktoren einen gewissen enzymatischen Prozess des Zwischenstoffwechsels beeinflussen, voraussichtlich den der Aminosäuren. Es werden die Beziehungen untersucht, die zwischen dem Odoratismus der Ratte und dem menschlichen Lathyrismus sowie anderen durch Genuss von Hülsenfrüchtensamen hervorgerufenen Leguminismen bestehen dürften.

RÉSUMÉ

On étudie tout d'abord le tableau clinique des rats avec odoratisme et ensuite l'anatomie pathologique. De l'étude des os (fémur, colonne vertébrale) on conclut que, sauf les lésions du cartilage il y a des lésions primaires de l'os. Dans la moëlle épinière on n'a pas observé de dégénération cordonale. Dans les anévrysmes d'aorte on observe l'œdème et la dissociation des fibres élastiques de la couche moyenne.

On étudie également les troubles dans le poids des glandes endocrines. La thyroïde et les surrénales augmentent de grandeur. Les testicules se font plus petits et microscopiquement on apprécie une hypoplasie de l'épithélium germinal. La calcémie ne se modifie pas; le phosphore en sang s'élève et la phosphatase alcaline augmente également.

Le contenu en Ca et P de l'os diminue avec augmentation du cocient Ca/P.

On croit que le facteur, ou facteurs toxiques, agissent sur des processus enzymatiques du métabolisme intermédiaire, probablement des aminoacides. On analyse les rapports qui existent entre l'odoratisme des rats et le latirisme humain et d'autres léguminismes produits par l'ingestion de semences de légumineuses.