

acid-base balance, the clinical and physiopathological interest of the assessment of urinary Na/K and  $C_K/C_{Cr}$  ratios and, finally, disturbances in calcium and phosphorus metabolism in kidney disease as revealed by vitamin D administration.

### ZUSAMMENFASSUNG

Die Autoren berichten über ihren Erfahrung hinsichtlich des Wasser und Elektrolytenstoffwechsels bei verschiedenen Arten von Nierenleiden.

Wie aus ihren Beobachtungen hervorgeht, handelt es sich bei einer Niereninsuffizienz hauptsächlich um eine Anpassungsunfähigkeit der Niere gegenüber von Veränderungen in den hämodynamischen Konstanten und in der Zusammensetzung der Körpersäfte, sowie von Reizen, die durch das Milieu oder der Tätigkeit des Kranken bedingt sind. An Hand von einigen Beispielen wird dieses Nichtvorhandensein von Anpassung bei Änderung der Lage, Hochdruckkrisen, Oedembildung und übermässiger Ausscheidung von gelösten Substanzen ("osmotische Diurese") veranschaulicht, wobei den hämodynamischen Veränderungen als Ursache der beobachteten Störungen, grösste Bedeutung beigemessen wird.

Die Autoren berichten ebenfalls einiges über ihre Erfahrungen bei renalen Versagen der Regulierung des Säure-Basengleichgewichtes, sowie über die klinische und patho-physiologische Bedeutung des Na/K Harnquotienten und  $C_K/C_{Cr}$ , und schliesslich über die Kalk- und Phosphorstoffwechselstörungen bei jenen Nephropathien, die durch Vitamin D Gabe zum Vorschein kommen.

### RÉSUMÉ

Les auteurs signalent leur expérience sur les altérations dans le métabolisme de l'eau et des électrolytes de différents types de maladies rénales.

Ils considèrent que l'insuffisance rénale se manifeste essentiellement par le manque de capacité d'adaptation du rein vis à vis de variations dans les constantes hémodynamiques et dans la composition des liquides du corps, ainsi que des stimulus dérivés du milieu et de la propre activité du sujet.

Ils présentent quelques exemples de ce manque d'adaptation signalé vis à vis de changements de position, crise d'hypertension artérielle, formation d'oedème et excès dans l'excrétion obligée de solutes (diurèse osmotique) en attribuant la plus grande importance au déterminisme des troubles observés dans les désordres hémodynamiques.

Ils communiquent également quelques résultats de leur expérience au sujet du "ratage" de

la régulation rénale de l'équilibre acide-base, de l'intérêt clinique et physiopathologique de l'étude des cocients Na/K urinaire et  $C_K/C_{Cr}$ , et finalement sur les altérations du métabolisme du calcium et phosphore dans les néphropathies, mises en évidence au moyen de l'administration de vitamine D.

### LA ELECTROFORESIS EN PAPEL DE LAS PROTEINAS Y LIPIDOS DEL SUERO EN LA ENFERMEDAD DE WEIL

M. DÍAZ RUBIO y C. JANER DEL VALLE.

Clinica Médica Universitaria de Sevilla.

Catedrático: Doctor M. DÍAZ RUBIO.

La similitud clínica y en ocasiones evolutiva entre la hepatitis aguda viral (H. A. V.) y la enfermedad de Weil da interés al estudio del proteinograma y lipidograma en esta enfermedad, no sólo por fines diagnósticos entre ambas, sino por la existencia en la última de una lesión conjunta de órganos que, como el hígado y el riñón, influyen netamente en la conducta de aquéllos. Ello se acrecienta si se considera su naturaleza infecciosa y el diferente comportamiento en ambas de la velocidad de sedimentación.

En este trabajo presentamos nuestra experiencia en tal aspecto, dimanada de su estudio en ocho casos de esta leptospirosis, procedentes todos ellos de la zona endémica existente en los arrozales de la Isla Menor del Guadalquivir. Su diagnóstico quedó en todos los casos asegurado no sólo por los datos epidemiológicos y clínicos, sino por la investigación directa de los leptospiaras y por aglutinación. En no pocos de ellos se hizo simultáneamente estudio biopsico del hígado.

### MÉTODOS.

En todos los casos se estudió la proteinemia total (método de GREENBERG), los lípidos totales (método de KUNKEL) y la colesterinemia (método de BLOOR), haciéndose el proteinograma y el lipidograma merced a la electroforesis en papel según la técnica que hemos descrito en otro lugar. En todos los casos se trabajó simultáneamente en tres bandas: una se empleó para tñir las proteínas con el azul de bromofenol; otra para los lípidos, empleando el Sudán III, y la tercera se cortó longitudinalmente, por su línea media, con muescas de encaje en sus extremos, después de realizarse la electroforesis y antes de la tñción, tiñéndose en una mitad las proteínas y en la otra los lípidos, para así poder situar entre sí cada una de las fracciones de ambos. Todas las investigaciones se hicieron en ayunas y en período de estado de la enfermedad con expresión clínica llamativa.

## RESULTADOS.

Como se ve en el cuadro I, la proteinemia, en nuestros casos de enfermedad de Weil, se movía, salvo excepción, en los límites inferiores de la normalidad, siendo incluso baja en los más de ellos. De tal modo, mientras la cifra más alta encontrada fué de 6,14 gr. por 100, la más baja descendió a 5,28 gr. por 100. La colesterinemia era en todos normal, habiendo en cambio una tendencia a las cifras altas de lipemia, la cual estaba francamente elevada en los más.

En seis de los ocho casos, el contenido del suero en globulinas era superior al de la albúmina, lo que determinaba en ellos una inversión del cociente alb./glob. Salvo en un caso, en todos los restantes estaban aumentadas en su quantum por 100 c. c. de suero las globulinas totales, mientras la albuminemia estaba en todos por debajo de la cifra normal. La gamma

globulina en todos, excepto en dos, se encontraba aumentada, aunque su elevación no era en el grado que es norma encontrarla en la H. A. V. La beta globulina, francamente elevada en un caso, precisamente en el que se exploró en más grave estado, con grandes fenómenos de fracaso hepático, era normal en el resto. En cambio llama la atención por su constancia la elevación de la alfa<sub>2</sub>, cosa que sucedía en todos menos en uno, siendo muy acusada en cinco y moderada en dos. En los cuadros II y III exponemos los datos de la cuantía de cada fracción proteica en nuestros casos de enfermedad de Weil, y de los de varios de hepatitis aguda viral, para su cotejo.

Es muy llamativo por su constancia el hallazgo al observar la mancha de cada fracción en el proteinograma en la enfermedad de Weil el que, mientras la delimitación entre ellas es suma-

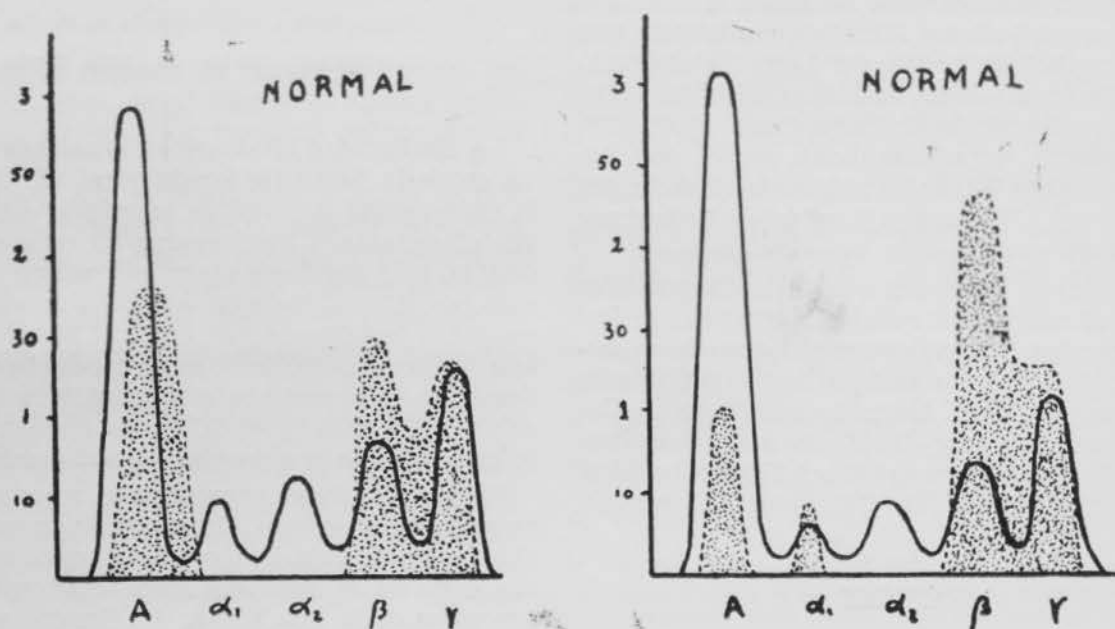


Fig. 1.—Distribución de las ondas del lipidograma en dos casos normales extremos. Línea continua: Proteinograma. Áreas en puntos: Ondas de las lipoproteínas.

## ENFERMEDAD DE WEIL

## CUADRO I

## HEPATITIS AGUDA VIRAL

Enfermo	Protein.	Lipem.	Colest.	Enfermo	Protein.	Lipem.	Colest.
J. S.	5,34	422	104	C. B.	6,14	931	207
A. V. J.	6,14	682	159	E. D.	7,23	721	190
J. R.	5,15	409	142	V. H.	6,88	599	125
M. D. R.	6,14	641	—	I. C.	6,89	382	270
G. S.	5,92	665	75	B. P.	5,60	538	175
J. B.	5,28	1.550	115	J. R.	5,82	480	196
J. C. P.	5,60	599	122				
F. C.	5,82	731	120				

CUADRO II  
PROTEINOGRAMA EN LA ENFERMEDAD DE WEIL  
(Cantidad en gramos por 100 c. c. de suero, de cada fracción)

ENFERMO	Album.	Alfa <sub>1</sub>	Alfa <sub>2</sub>	Beta	Gamma	Globulinas totales
J. S.	2,12	0,23	0,64	1,26	1,03	3,16
A. V. J.	1,98	0,37	1,11	0,49	2,17	4,14
J. R. S.	3,03	0,07	0,36	0,48	1,33	2,24
M. D. R.	3,32	0,29	0,64	0,66	1,47	3,06
G. S.	2,29	0,35	1,07	0,87	1,28	3,57
J. B.	1,89	0,46	0,85	0,89	1,07	3,27
J. C. P.	2,02	0,46	1,01	0,99	1,09	3,56
F. C.	2,37	0,42	0,78	0,87	1,35	3,42

CUADRO III  
PROTEINOGRAMA EN LA HEPATITIS AGUDA POR VIRUS  
(Cantidad en gramos por 100 c. c. de suero, de cada fracción)

ENFERMO	Album.	Alfa <sub>1</sub>	Alfa <sub>2</sub>	Beta	Gamma	Globulinas totales
C. B.	1,94	0,25	0,59	0,90	2,39	4,13
E. D.	2,38	0,42	0,57	0,91	2,94	4,84
V. H.	3,02	0,21	0,50	1,09	2,04	3,84
I. C.	3,87	0,30	0,34	0,89	1,38	2,91
B. P.	2,69	0,21	0,42	0,89	1,38	2,90
J. R. H.	3,30	0,38	0,52	0,68	0,94	2,52

CUADRO IV  
LIPIDOGRAMA EN LA ENFERMEDAD DE WEIL  
(Cuantía por 100 respecto a las lipoproteínas totales)

ENFERMO	Album.	Alfa <sub>1</sub>	Alfa <sub>2</sub>	Beta	Gamma	Cociente lipídico
J. S.	10,34	11,37	0	44,82	34,48	0,27
A. V. J.	4,05	0	0	63,96	31,98	0,04
J. R. S.	27,04	0	0	35,22	37,73	0,37
M. D. R.	17,65	0	58,70		23,65	0,21
G. S.	5,99	5,87	58,75		29,37	0,13
J. B.	6,57	7,23	65,76		20,39	0,16
J. C. P.	15,23	0		57,78	27,78	0,17
F. C.	16,10		40,50		43,40	0,19

Observación.—Las cifras descarriadas fuera de las columnas encabezadas por cada fracción deben interpretarse como debidas a que la onda que cuantitativamente las determina está situada entre las que se conceptúan típicas.

CUADRO V  
LIPIDOGRAMA EN LA HEPATITIS AGUDA POR VIRUS  
(Cuantía por 100 respecto a las lipoproteínas totales)

ENFERMO	Album.	Alfa <sub>1</sub>	Alfa <sub>2</sub>	Beta	Gamma	Cociente lipídico
C. B.	8,50	0		64,00	27,00	0,09
E. D.	21,11	0		35,90	42,99	0,26
V. H.	8,40	9,80	0	50,60	30,60	0,23
I. C.	13,00	0	37,15		29,85	0,15
B. P.	16,66		0	51,38	32,22	0,19
J. R. H.	21,50	0	47,30		31,15	0,27



mente precisa, siendo muy claro el espacio existente entre cada una, no lo es el localizado entre la alfa<sub>2</sub> y la beta globulina, ya que éste siempre presenta un marcado color, como si tendiesen a unirse ambos, aunque en todos los casos sea posible y fácil la separación. Tal aspecto no se ve nunca en los enfermos de hepatitis aguda por virus.

El lipídograma (cuadro IV) se caracteriza en la enfermedad de Weil por el predominio neto,

la inyección de heparina. La fracción C era frecuente verla en cantidad superior a la normal, pero no siempre. En la figura se representa el diagrama lipoproteico, y el proteinograma, de los ocho casos de enfermedad de Weil que se estudian, junto a seis correspondientes a hepatitis aguda por virus para su comparación.

En resumen, es característica de la enfermedad de Weil la existencia de cifras bajas de proteinemia, la inversión del cociente alb./glob. y

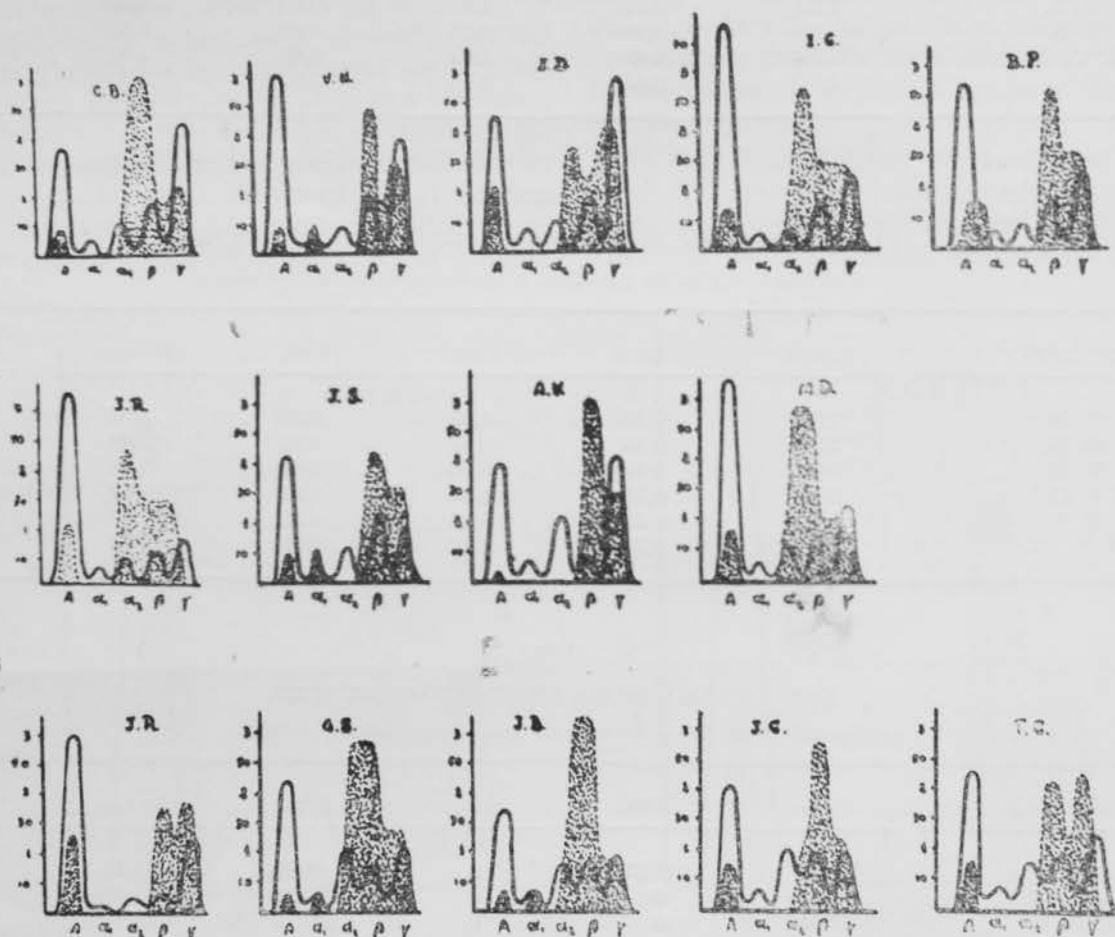


Fig. 2.—Los seis primeros diagramas corresponden a seis casos de H. I. A. V. Los ocho restantes, a hepatitis aguda por enfermedad de Weil. Las lipoproteínas se expresan en por 100 de las totales. Las fracciones proteicas en cantidad en gramos por 100 c. c. de suero.

en todos los casos, de las fracciones de movilidad eléctrica discreta con disminución en cambio de las que poseen una emigración rápida. Por ello, el cociente—cociente lipídico—resultante de dividir el quantum de éstas por el de aquéllas era en todos los casos sumamente bajo, muy inferior al normal. Tal aumento de la cuantía de lipoproteínas de movilidad discreta estaba producido por la existencia de una fracción beta lipoproteína sumamente alta, la cual, además de poseer un área más extensa, se caracterizaba por su base amplia; no obstante, su situación en cuatro de los casos era la normal. En los cuatro restantes, tal gran onda se encontraba desplazada algo a la izquierda, aproximándose a la alfa<sub>2</sub>-lipoproteína, de modo que su mayor cuantía se situaba entre ambas, en forma análoga a lo que sucede en el normal tras

la colesterinemia normal, junto a hiperlipemia moderada. Las fracciones proteicas, estudiadas electroforéticamente, muestran una elevación constante, pero moderada, de la gamma globulina, junto a un aumento acusado, y también constante, de la alfa<sub>2</sub>; en cambio, la beta globulina sólo se eleva ocasionalmente. En todos los casos, un rasgo saliente es también el descenso de la albuminemia, incluso a cifras intensamente bajas, sin por ello presentarse edema. Finalmente, mientras el espacio existente entre las diversas manchas del proteinograma es claro y nítido, se encuentra teñido ligeramente el que hay entre la alfa<sub>2</sub> y la beta globulina, tendiendo a unir las, aunque el grado de intensidad de la sombra de ambas permite su delimitación. Todo ello es distinto de lo que sucede en la hepatitis aguda por virus.

El lipidograma se caracteriza por el marcado predominio de las fracciones de movilidad discreta, sobre las que la tienen acelerada, lo que hace que el cociente lipídico sea muy inferior al normal. Dentro de aquéllas es llamativo el gran tamaño de la gran onda constituida por la beta lipoproteína, pero con la particularidad de ser su base muy ancha y encontrarse desplazada su parte más alta, hacia la izquierda en dirección a la alfa<sub>2</sub> globulina, cuyo campo invade.

#### CONSIDERACIONES.

Si se considera la naturaleza y localización de las lesiones patomorfológicas en la enfermedad de Weil y se cotejan los resultados señalados con lo que es habitual encontrar en la hepatitis aguda viral, es obtienen algunas conclusiones de interés. Tales son las diferencias existentes en la conducta de la proteinemia y proteinograma, por un lado, y de la lipemia y del lipidograma, por otro.

*La proteinemia total es por lo general más alta en la H. A. V. que en la enfermedad de Weil.* En efecto, los más de nuestros casos de ésta tenían una proteinemia inferior a la cifra más baja encontrada por nosotros en aquélla. Mientras la cifra media de proteínas totales de todos nuestros casos de H. A. fué de 6,42 gr. por 100, la media de nuestros ocho casos de Weil era de 5,67 gr. por 100, diferencia como vemos francamente ostensible. *La gamma globulina, aunque elevada en ambos procesos, lo está mucho más en la H. A. V., salvo excepción.* En cambio, mientras la alfa<sub>2</sub>-globulina era normal en todos nuestros enfermos de H. A. V., se encuentra francamente elevada en los de Weil. Tal elevación de la alfa<sub>2</sub>-globulina junto a la conducta opuesta de la gamma globulina en el Weil, y el suceder lo inverso en la H. A. V., hace que el cociente de dividir el contenido de gamma por el de alfa<sub>2</sub> sea totalmente diferente en ambos procesos; superior a tres en todos los casos de H. A. V. era en todos los de enfermedad de Weil, excepto en uno, inferior a esta cifra, siendo incluso entre uno y dos en la gran mayoría de ellos.

*Es común para ambos el descenso que experimenta la albuminemia, aunque más acusado por lo general en la enfermedad de Weil; tiene interés el que, no obstante las cifras encontradas, algunas situadas por bajo de las consideradas como nivel crítico del edema, éste no se ofrecía.* Finalmente, otro rasgo diferencial entre ambos procesos lo constituye la ausencia en la H. A. V. de la tenue mancha azulada que se sitúa entre la alfa<sub>2</sub> y la beta globulina, en los enfermos de Weil, y que aparenta tratar de unir estas dos fracciones, a diferencia de la claridad que existe en los espacios situados entre las res-

tantes fracciones. Tal aspecto no se ofrece en cambio en la H. A. V.

*Discretamente más elevada la lipemia en esta leptospirosis, la conducta de las lipoproteínas en ambos procesos es igual;* elevación de la beta-lipoproteína y neto predominio de las fracciones de movilidad eléctrica discreta sobre las de desplazamiento rápido en grado muy superior al normal. Igualmente es frecuente en ambas que la gran onda de movilidad eléctrica discreta, normalmente situada frente a la beta globulina, tenga una movilidad mayor, lo que la hace desplazarse entre ésta y la alfa<sub>2</sub> globulina, en cuya unión se encuentra el punto más alto de aquélla, cosas raras de ver en otras hepatopatías y frecuente en cambio en los enfermos renales.

Resumiendo, existen como rasgos diferenciales entre ambas enfermedades la tendencia a cifras de proteínas totales más bajas en el Weil, la nula o discreta elevación de la gamma globulina con, en cambio, aumento acusado de la alfa<sub>2</sub> globulina, el cociente mucho más bajo en el Weil que en la H. A. V. resultante de dividir la cuantía de aquélla por la de ésta y la mala delimitación de la mancha existente entre la alfa<sub>2</sub> y la beta en el proteinograma. En cambio, es común la inversión del cociente albúmina-globulina, la elevación de la gamma globulina aunque difiera en su grado, el descenso del cociente resultante de dividir la cuantía de lipoproteínas de gran movilidad eléctrica por el de las de velocidad de desplazamiento menor, el predominio de éstas y el aumento de la beta lipoproteína, así como el hallazgo de una gran onda, de amplia anchura, que en lugar de localizarse donde ésta se sitúa entre la alfa<sub>2</sub> y la beta globulina.

Si tales rasgos comunes tienen su explicación en la naturaleza infecciosa de ambos procesos y en la afectación intensa del hígado en ellos, los restantes no parecen depender de esto. Tal, por ejemplo, la más acusada hipoproteinemia y la elevación de la alfa<sub>2</sub> globulina en el Weil, lo que recuerda a lo similar encontrado en los enfermos renales, como en otro lugar hemos señalado, por lo que debe de hacerse depender en este caso de la lesión concomitante del riñón; incluso es probable que ésta misma origine la normalidad de la gamma globulina en algunos casos y el que cuando se eleva lo haga más discretamente que la H. A. V. Asimismo, y aunque la lesión hepática explica el neto predominio, muy superior al normal, de las lipoproteínas de desplazamiento lento, ya que es precisa una buena función del hígado para la estructuración de las lipoproteínas de gran movilidad eléctrica, la mayor lipemia en el Weil y el desplazamiento hacia la izquierda de la gran fracción lipoproteica, que normalmente se sitúa frente a la beta globulina, recuerda mucho a lo que sucede en ciertas nefropatías.



## RESUMEN.

Se estudian ocho casos de enfermedad de Weil, encontrándose en ellos con constancia cifras bajas de proteinemia, inversión del cociente albúmina/globulina y alteraciones en el proteinograma, estudiado electroforéticamente, traducidas por elevación constante, pero moderada, de la gamma globulina, aumento acusado y siempre presente de la alfa<sub>2</sub> globulina y aparición de sombra tingible, por el azul de bromofenol, de la unión de la alfa<sub>2</sub> con la beta globulina, lo que contrasta con la neta claridad de los espacios situados entre las restantes fracciones. Todo ello diverge, por sus cualidades y su cuantía, de lo visto en la hepatitis aguda por virus.

El lipidograma se caracteriza por la disminución que sufren las fracciones lipoproteicas de movilidad eléctrica acelerada junto a notable aumento de la gran onda que normalmente se enfrenta a la beta globulina. En los más de los casos, en vez de enmarcarse correctamente la beta lipoproteína, aparece en su lugar una gran onda de base amplia, cuyo área mayor está desplazada a la izquierda, entre la alfa<sub>2</sub> globulina y la beta. En todos la colesterinemia era normal, pero existía una hiperlipemia moderada.

## BIBLIOGRAFIA

- DÍAZ RUBIO y JANER DEL VALLE.—Rev. Esp. Ap. Dig. y Nutr. 17, 592, 1958.  
DÍAZ RUBIO y JANER DEL VALLE.—Rev. Clín. Esp. (en prensa).  
LEWIS, PAGE y THOMAS.—Amer. J. Physiol., 173, 83, 1953.  
RAYNAUD, D'ESHOUGUES y PASQUET.—Sem. Hop. Paris, 73, 4.035, 1954.

## SUMMARY

Eight cases are studied of Weil's disease in which the following changes were detected: consistently low blood-protein levels, reversal of alb./glob. ratio and alterations in the proteinogram, electrophoretically studied, marked by consistent but moderate rise of gamma-globulin, high, constant increase in alpha-2-globulin and occurrence of a shadow, stainable in bromophenol blue, in the junction of alpha-2 and beta-globulin, which contrasts with the clear-cut free spaces between the remaining fractions. Such findings differ quantitatively and qualitatively from the picture of acute virus hepatitis.

The lipidogram is characterised by the decrease undergone by electrophoretic fractions of fast electric mobility together with a remarkable increase in the large wave normally appearing opposite beta-globulin. In most cases beta-lipoprotein shows no clear-cut limits; it is replaced by a wide-based large wave whose greater area shows displacement to the right, between alpha-2 and beta-globulin. In all the

cases the cholesterol levels were normal, but moderate hyperlipaemia was present.

## ZUSAMMENFASSUNG

Es werden acht Fälle von Weil'scher Erkrankung besprochen, bei welchen folgendes beobachtet wurde: konstant niedrige Proteinwerte im Blute, Inversion des Eiweis/Globulinquotienten und elektrophoretische Veränderungen im Proteinogramm mit mässiger aber steter Erhöhung des Gammaglobulins, bedeutendem und immer vorhandenem Anstieg im Alpha-2-globulin und mit Bromphenolblau färbbarem Schatten in der Verbindung zwischen Alpha 2 und Betaglobulin, im Gegensatz zu den reinen Zwischenräumen der übrigen Fraktionen. All dies weicht in Qualität und Ausmass von den Beobachtungen bei akuter Virushepatitis ab.

Das Lipidogramm war gekennzeichnet durch Abnahme der Lipoproteinfaktoren mit beschleunigter elektrischer Beweglichkeit und einer wesentlichen Erhöhung der grossen Zacke, welche normalerweise dem Betaglobulin gegenüber stehen. In der Mehrzahl der Fälle wurde statt der regelrechten Einmarkierung des Beta-Lipoproteins eine grosse, auf breiter Basis ruhende Zacke beobachtet, deren Fläche zum Grossteil nach links, zwischen Alpha-2-Globulin und Betaglobulin, verschoben war. Die Cholesterinämie war bei allen normal, es bestand jedoch eine mässige Hyperlipämie.

## RÉSUMÉ

On étudie huit cas de maladie de Weil en y trouvant assez constamment des chiffres bas de protéinémie, inversion du cocient alb./glob. et des altérations dans le protéinogramme étudié électrophorétiquement, traduites par augmentation accusée et toujours présente de l'alpha-2-globuline et apparition d'ombre susceptible de se teindre par le bleu de bromophénol, de l'union de l'alpha-2 avec la beta-globuline, ce qui contraste avec la clareté nette des espaces placés entre les restantes fractions.

Tout cela diverge par ses qualités et quantité de ce que l'on a vu en hépatites aiguës par virus.

Le lipidogramme se caractérise par la diminution que souffrent les fractions lipoprotéiques de mobilité électrique accélérée uni à une augmentation notable de la grande onde que normalement s'oppose à la beta-globuline. Dans la plupart des cas, au lieu de s'encadrer correctement la beta-lipoprotéine, il se présente une grande onde de base ample, dont la plus grande surface est déplacée vers la gauche, entre l'alpha-2-globuline et la beta. Dans tous, la cholestérinémie était normale mais il existait une hyperlipémie modérée.