

Por otro lado, las lesiones anatomopatológicas descritas en la rata con I. D. P. N. y en el mono Bonett con *Lathyrus sativus*¹² demuestran que lesiones puramente neuronales pudieran tener relación con las del I. D. P. N. y neuronales más desmielinización con las encontradas por STOCKMAN¹² en el mono.

Parece claro que la producción de estos síndromes experimentales está íntimamente relacionada con un equilibrio alimenticio entre la cantidad de sustancia tóxica, en este caso especial I. D. P. N., y sustancias protectoras tipo metionina, colina y cisteína; además de una predisposición del terreno orgánico, que en nuestro caso se demuestra depende fundamentalmente de la constelación endocrina y de una forma específica de la hormona tiroxina.

Entre los cuadros clínicos con los que encontramos posible relación citaré: el latirismo, la encefalitis de von Economo (señalada por HARTMANN), el Parkinson (mencionado por SELYE), el síndrome cerebeloso (por JIMÉNEZ DÍAZ) y el corea, esclerosis en placas, etc., que pueden presentar algún parecido.

RESUMEN.

Experimentos realizados con ratas Sprague-Dawley indican que el síndrome E. C. C. (caracterizado por excitación, movimientos coreiformes y tendencia a correr en círculo), normalmente producido por I. D. P. N. (β - β' - iminodipropionitrilo, sustancia similar a los nitrilos aislados de las semillas de *Lathyrus odoratus*), es prevenido por metionina, colina y cisteína.

Agradezco a los siguientes laboratorios la donación de productos que he usado en estos experimentos:

El β - β' - iminodipropionitrilo, a los laboratorios Abbott; la metionina, a los laboratorios Desbergers; la cisteína, a la casa Fisher, y la colina, a la casa Merck.

Estos trabajos fueron realizados con la ayuda económica de The Muscular Dystrophy Association of Canada y de la Medical Research Board, Office of the Surgeon General, Department of U. S. Army, Contract No. DA-49-007-MD-186.

BIBLIOGRAFIA

1. TULLIER, J., BURGER, A. y MONILIE, P.—Rend. Soc. de Biol. (Paris), 147, 1.052, 1953.
2. SELYE, H.—Lathyrism. Rev. Cand. de Biol., 16, 1, 1957.
3. JIMÉNEZ DÍAZ, C. y VIVANCO, F.—Bull. Inst. Med. Res. Univ. Madrid, 2, 393, 1949 y Rev. Clin. Esp., 33, 95, 1949.
4. DUPUY, H. P. y LEE, J. G.—J. Am. Pharm. Ass., 43, 61, 1954.
5. SCHILLING, E. D. y STRONG, F. M.—J. Am. Chem. Soc., 76, 2.848, 1954.
6. MCKAY, G. F., LALICH, J. J., SCHILLING, E. D. y STRONG, F. M.—Arch. Biochem. & Biophysics, 52, 313, 1954.
7. JIMÉNEZ DÍAZ, C., VIVANCO, F., RAMOS, F. y SÁNCHEZ MARTÍN, J. A.—Rev. Clin. Esp., 67, 295, 1957.
8. SELYE, H.—Am. J. Ophthalmol., 44, 763, 1957.
9. SELYE, H.—J. Clin. & Exper. Psychopathol. & Quart. Rev. Psych. & Neurol., 19, 97, 1958.
10. HARTMANN, H. A. y LALICH, J. J.—J. Neuropathol. Exper. Neurol., 17, 2, 1958.
11. HARTMANN, H. A. y STICH, F.—Science, 125, 3.245, 1957.
12. STOCKMAN, R.—J. Hyg., 31, 550, 1931.
13. AZIMA, H. y GRAND, B.—Canad. J. Psychiat., 2, 147, 1957.

SUMMARY

Experiments carried out on Sprague Dawley rats indicate that the E. C. C. syndrome (mar-

ked by Excitation, Choreiform movements and tendency to run in Circles) normally induced by I. D. P. N. (β - β' - iminodipropionitrile, substance similar to the nitriles isolated from *Lathyrus odoratus* seeds), is prevented by Methionine, Choline and Cysteine.

ZUSAMMENFASSUNG

Aus den Untersuchungen mit Sprague Dawley Ratten geht hervor, dass das E. C. C. Syndrom (gekennzeichnet durch Erregung, choreaartigen Bewegungen und Neigung im Kreise zu laufen), welches normalerweise durch I. D. P. N. (β - β' - Iminodipropionitril, einer Substanz die den Nitrilen ähneln die im Samen des *Lathyrus Odoratus* gefunden werden) hervorgerufen wird, durch Methionin, Cholin und Cystein verhütet werden kann.

RÉSUMÉ

Des expériences réalisées sur des rats Sprague Dawley, indiquent que le syndrome E. C. C. (caractérisé par excitation, mouvements choréiformes et tendance à courir en rond), normalement produit par I. D. P. N. (β - β' - iminodipropionitrile, substance semblable aux nitriles isolés des semences de *Lathyrus odoratus*) est prévenu par Metionine, Choline et Cysteine.

LA NEFROPATIA EXPERIMENTAL POR UN AMINONUCLEOSIDO DE LA PUROMICINA

A. MERCHANT, R. ORTEGA, H. CASTRO
y C. JIMÉNEZ DÍAZ.

Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas.
Madrid.

FRENK, ANTONOWICZ y otros¹, estudiando la acción tóxica demostrada por SHERMAN y colaboradores² de la puromicina sobre el riñón, hallaron que el derivado 6-dimetil-aminopurina-3 amino-d. ribósido producía en las ratas un cuadro nefrótico. SINGER³, FIEGELSON y cols.⁴ y BOROWSKY y cols.⁵ han confirmado y estudiado ulteriormente este tipo de nefrosis experimental. Nosotros consideramos útil este tipo de nefrosis experimental, de fácil obtención, para estudios de diferente tipo sobre el síndrome nefrótico y lo hemos utilizado principalmente con este fin. El producto nos fué proporcionado por la American Guanamid Co., a la cual expresamos por ello nuestra gratitud.

Hemos hecho nuestras experiencias sobre dos lotes de 24 ratas, siendo la mitad machos y la otra mitad hembras, pertenecientes a nuestra colonia estabilizada. El primer lote era de ratas jóvenes de 92-125 gr. El segundo de animales

CUADRO I
CUADRO BIOQUIMICO DE LAS RATAS

Valores individuales.

	R A T A N U M E R O						
	27	30	32	44	46	47	48
Valor hematocritico por 100	43	34	37,9	46,1	41,8	38,1	30,6
Urea, gr. por 1.000	2,0	2,12	2,16	2,32	2,08	2,60	3,0
Bilirrubina total, mg. por 100	12,3	4,1	0,4	0,2	0,3	2,0	1,2
Lípidos totales, mg. por 100	1.860	1.420	1.170	890	1.400	960	1.180
Colesterina total, mg. por 100	467	339	308	256	400	298	300
Fosfolípidos, mg. por 100	302	220	206	176	298	187	205
Grasa neutra, mg. por 100	1.091	861	656	460	702	475	675
Proteínas totales, gr. por 100	3.545	2.998	3.079	—	3.746	—	3.078
Albúmina por 100	47,2	46,0	4,6	—	14,5	—	3,4
α globulina por 100	18,1	16,9	36,5	—	24,0	—	31,1
β globulina por 100	14,0	24,0	43,4	—	48,3	—	45,9
γ globulina por 100	20,6	13,1	15,5	—	13,2	—	19,6
Cociente albúmina/globulina	0,89	0,85	0,04	—	0,16	—	0,03

mayores, cuyo peso osciló entre 165-193 gr. Para más facilidad en el estudio, los animales, en jaulas metabólicas, se pusieron de dos en dos; un dispositivo especial nos permitió hacer recogidas de orina, bastante exactas, en períodos de cuarenta y ocho horas. La intoxicación se hizo por inyección en el dorso, durante doce días, de la solución del aminonucleósido; 2 mg. a las de menor peso y 4 mg. a las mayores. La albuminuria se estimó con la reacción del Biuret por fotolorimetría.

El comportamiento de ambos lotes fué distinto, por serlo la violencia de la intoxicación. El lote que recibió 4 mg. perdió peso desde el principio y presentó un cuadro de apatía, pelo erizado, anemia, edemas y ascitis; algunos aparecían muertos de la noche a la mañana; siete de estos animales fueron sangrados antes de morir para hacer el estudio bioquímico de la sangre. En el otro lote, de 2 mg., menos un animal, todos sobrevivieron, y en estas ratas se pudo seguir el curso del proceso.

a) Estudio bioquímico del plasma.

Se estudiaron: Valor hematocritico, por la técnica de Wintrobe; la urea, por el método de Barrón; los lípidos totales, por la de Bielschowsky y Castro; la colessterina, por el método de Windaus; los fosfolípidos, por la técnica de Stewart y Hendry; la colemia, por el Evelyn-Malloy, y el espectro electroforético, con el aparato de Antweiler.

Los datos obtenidos se presentan en los cuadros I y II; en el I, se ven los valores individuales de cada rata, y en el II, los medios en comparación a los de las ratas normales.

Las alteraciones principales son:

1. Retención ureica de hasta 3 gr.
2. Hiperlipemia, que llega a ser aproximadamente tres veces la normal.
3. Descenso del valor hematocritico.
4. Aumento de la colessterina y de los fosfolípidos.

CUADRO II
CUADRO BIOQUIMICO DE LAS RATAS

Valores medios comparados con valores de ratas normales.

	A. puromicina	Normales
Valor hematocrito por 100	38,8	59,8
Urea, gr. por 1.000	2,32	0,28
Bilirrubina total, mg. por 100	1,50	0,00
Lípidos totales, mg. por 100	1.270	426
Colesterina total, mg. por 100	339	83
Fosfolípidos, mg. por 100	228	68
Grasa neutra, mg. 100	703	275
Proteínas totales, gr. por 100	3.289	5.558
Albúmina por 100	23,3	54,5
α globulina por 100	25,3	12,0
β globulina por 100	35,1	19,1
γ globulina por 100	16,3	14,4
Cociente albúmina/globulina	0,30	1,19

5. Hipercolemia.

6. Hipoproteinemia con descenso de la fracción albúmina y del cociente albúmina/globulina y elevación de alfa y, sobre todo, beta globulina.

Todo esto corresponde a un cuadro nefrótico (hiperlipemia y alteraciones del espectro proteico) al que se suman la insuficiencia renal con uremia y la hipercolemia.

b) Estudio anatomopatológico.

Para este estudio fueron utilizados solamente los animales que se sacrificaron, rechazándose los que aparecieron muertos que podían presentar lesiones cadavéricas no específicas.

En la autopsia aparecieron algo edematosos y en alguno se demostró ascitis manifiesta. Las lesiones interesantes encontradas son las referentes a riñones e hígado.

1. Lesiones renales.

Las descripciones hechas por otros autores de las lesiones renales son muy pocas; solamente FIEGELSON y cols. ⁴ hacen una descripción, tam-

bién resumida, con algunas figuras. Nuestros hallazgos no apoyan que las lesiones sean tubulares, sino también glomerulares. Efectivamente, los *glomérulos* aparecen en su mayor parte isquémicos. En las tinciones con el Mallory-Heidenhain se ven asas capilares vacías, a veces sólo algunas de ellas (fig. 1); hay un edema intercapilar y tumefacción de los endotelios que angostan las luces capilares borrándolas en parte (fig. 2); el engrosamiento de las basales aparece claro en los animales que llevaban varios días de intoxicación. No hay trombos capilares ni exudación en la luz de las cápsulas, así como tampoco reacción proliferativa. Todo esto expli-



Fig. 1.

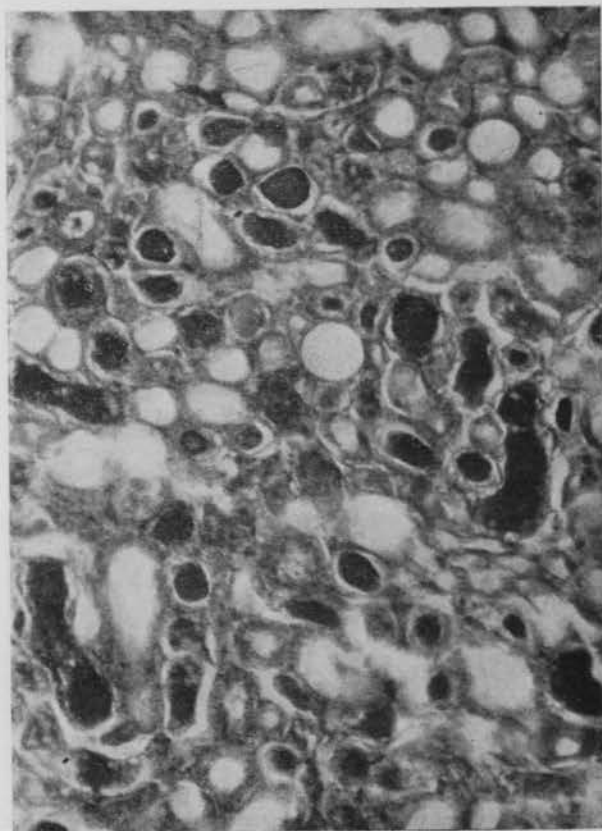


Fig. 3.

ca la reversibilidad de las lesiones, y la posibilidad, pasada la fase aguda, de una remisión espontánea de todo el cuadro, incluso la albuminuria. En los *tubos* colectores se ven obstrucciones por tapones albuminosos, teñidos frecuentemente por pigmento hemático, con dilatación de segmentos superiores (fig. 3), en los que pueden verse también similares obstrucciones. En los epitelios de los tubos principales, tumefactos, turbios, se advierte grasa y material atrocitado.

2 Lesiones hepáticas.

El hígado presenta zonas, incluso extensas, de necrosis con absoluta desorganización de la estructura (fig. 4); las zonas donde la hepatolisis es más acentuada, dentro de cada lobulillo, es la zona central. Hay aumento de grasa, forman-

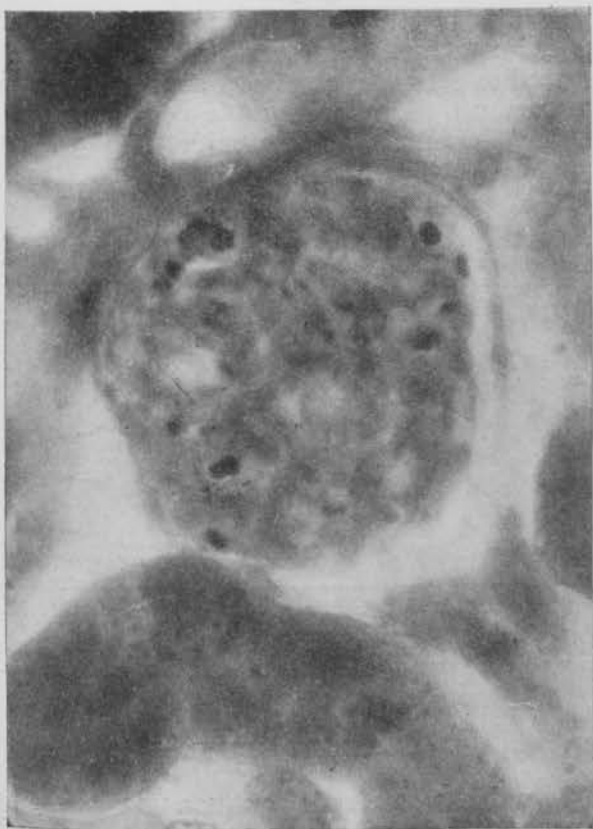


Fig. 2.

do a veces gotas gruesas en los hepatocitos, y también en las células de Kupfer, que tienen aspecto hiperplástico.

c) *Evolución de la enfermedad en el grupo de intoxicación más débil.*

La albuminuria, que puede ser de 1,2 gr. por 100, evolucionó en todos los animales, salvo en uno que murió, descendiendo al suspenderse la intoxicación, y desapareciendo en un espacio de tiempo de alrededor de dieciocho días. La diuresis disminuyó al principio, manteniéndose baja

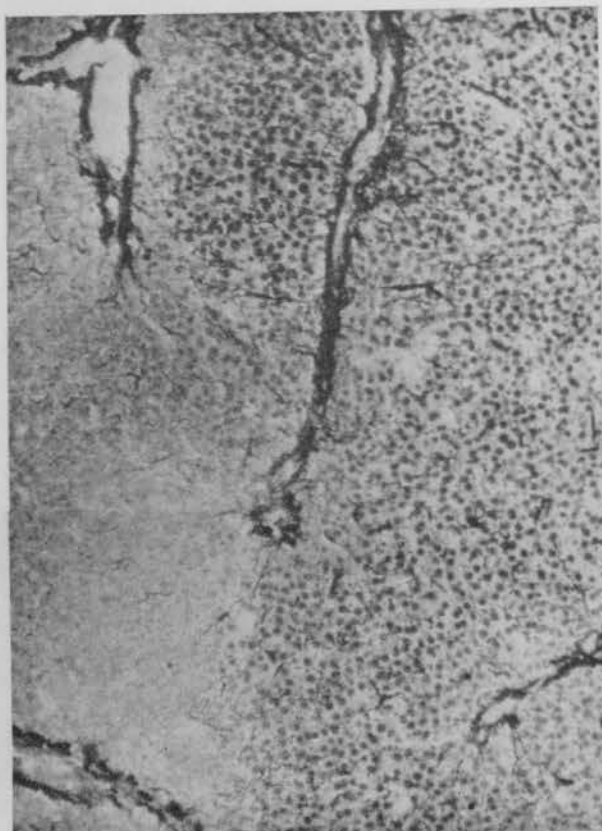


Fig. 4.

unos días para suceder después una verdadera crisis diurética coincidiendo con la atenuación y desaparición de la albuminuria.

d) *Influencia del extracto renal activo SAR.*

Uno de nuestros objetivos ha sido estudiar cómo influye sobre este tipo de nefropatía el SAR, como parte de un estudio más amplio sobre el mismo, que publicamos separadamente. Como esta nefropatía es reversible, el efecto puede ser menos notado. No obstante, si se hace la comparación de las ratas tratadas y las no tratadas, se observaron claras diferencias. Las figuras 5 y 6 están construídas con los valores medios de 11 controles y 11 tratadas. En la figura 5 se ve cómo en las tratadas las albuminurias fueron mucho menos altas y cedieron más rápidamente; todas las tratadas estaban sin

albuminuria a los diez días, en tanto que en las no tratadas la albuminuria persistía con valor medio de 0,74 g. absolutos. Otro efecto evidente

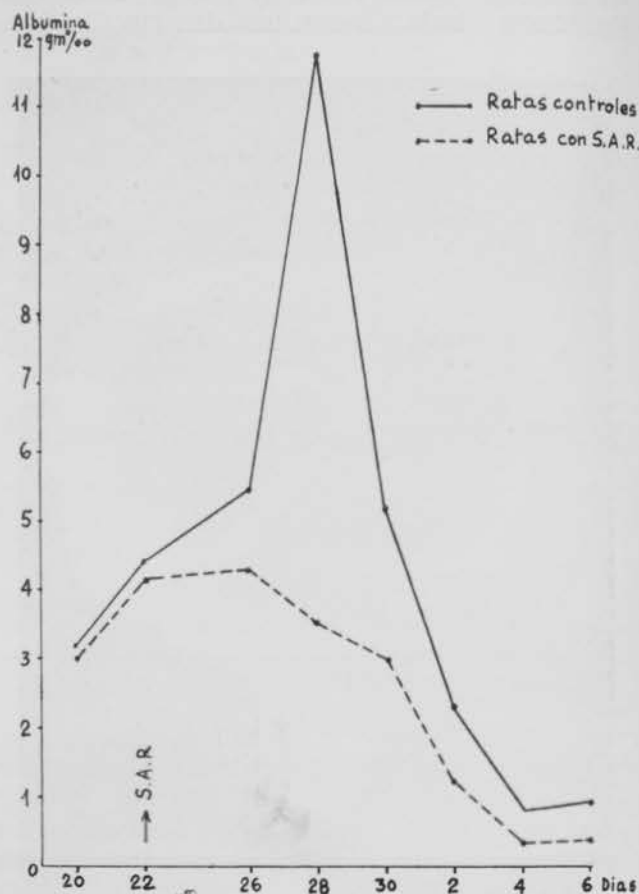


Fig. 5.—Evolución de la albuminuria en ratas tratadas con SAR y ratas controles. (Cifra media de 11 animales en cada grupo.)

que fué constante, y se representa con los valores medios en la figura 6, es sobre la diuresis, que aumentó de modo notable por la inyección del SAR mientras fué sostenida.

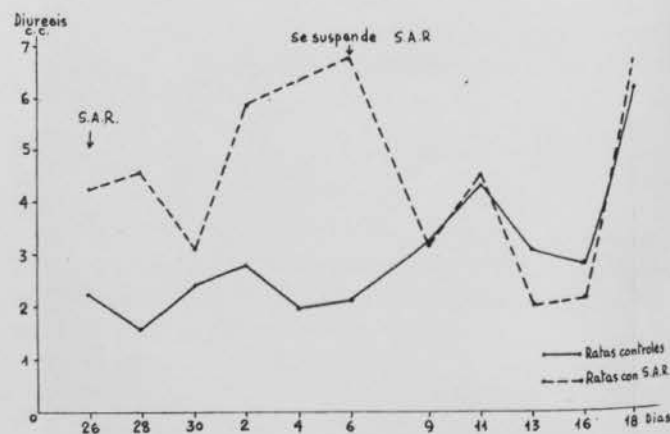


Fig. 6.—Evolución de la diuresis en ratas tratadas con SAR y ratas controles. (Cifra media de 11 animales en cada grupo.)

CONSIDERACIONES.

El producto empleado produce una lesión hepatorenal. Lo que ofrece mayor resalte es la lesión renal. Los autores suelen considerar la le-

sión como tubular. Nosotros disentimos de esa afirmación; es cierto que las alteraciones de los tubos ofrecen mayor resalte en virtud de la permeabilización de los capilares glomerulares que origina la albuminuria y la salida de plasma y sangre que determinan la obstrucción de los tubos y cuadros de atrofitosis; dentro de una dosificación media las alteraciones glomerulares son principalmente de edema intercapilar y tumefacción de los endotelios, todo lo cual produce obstrucción de algunos capilares, pero estas lesiones son de tipo reversible y por eso la enfermedad obtenida es pasajera.

FEIGELSON y cols.⁴ estiman que las lesiones halladas son de poca intensidad y por eso piensan que se trate más bien de un trastorno bioquímico. BOROWSKY y cols.⁵, que han estudiado el efecto de diversos derivados, encuentran que la acción está específicamente ligada a la estructura, no siendo productores de la nefropatía nada más que la puomicina y su aminonucleósido, y piensan en la inhibición por la droga de algún proceso fermentativo. Nosotros hemos arrojado hace tiempo la idea⁶ de que en la producción de la nefrosis interviene una alteración enzimática, disnefria, que podría ser más o menos intensamente inhibida por un extracto activo renal. No obstante, en este tipo de nefrosis experimental se observan lesiones renales indudables, así como hepáticas. Es cierto que estas lesiones las hemos hallado en animales con intoxicación grave, y es posible que en los otros, en los que la enfermedad es reversible, sean menos visibles. En todo caso, aunque se vean lesiones renales, el carácter nefrótico del síndrome (hiperlipemia y disproteinemia) induce una vez más a pensar en la afectación de algún sistema enzimático, que puede ser neutralizado por algo existente en los extractos activos del riñón.

RESUMEN.

Se estudia la nefropatía, con cuadro bioquímico nefrótico que puede producirse con el aminonucleósido de la puomicina, desde los puntos de vista de evolución, reversibilidad, alteraciones bioquímicas y lesiones anatomopatológicas. Un extracto renal activo es capaz de atenuar y acelerar la remisión del cuadro. Se hacen algunas consideraciones sobre posible naturaleza de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. FRENK, S., J. M. ANTONOWICZ, J. M. CRAIG y J. METTCOFF. *Proce. Soc. Exp. Biol. y Med.*, 89, 424, 1955.
2. SHERMAN, J. F., D. J. TAYLOR y H. W. BOND.—*Antibiotics Annual*, 757, 1954-55.
3. SINGER, E.—*Endocrinology*, 60, 420, 1957.
4. FEIGELSON, E. B., J. W. DRAKE y L. RECANT.—*J. Lab. y Clin. Med.*, 50, 437, 1957.
5. BOROWSKY, E. A., D. M. KESSNER y L. RECANT.—*Proc. Soc. Exp. Biol. y Med.*, 97, 867, 1958.
6. JIMÉNEZ DÍAZ, C.—*Algunos problemas de la patología interna*, vol. II.

SUMMARY

The kidney disease with a biochemical picture of nephrosis which can be induced with puromycin aminonucleoside is studied from the

standpoints of course, reversibility, biochemical changes and pathological lesions. An active renal extract is capable of abating the condition or promoting its regression. Some considerations are made on the possible nature of the disease.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Nephropathien, die man durch Puromycinaminonukleosid hervorrufen kann und die das biochemische Bild einer Nephrose bieten, werden von Gesichtspunkt ihres Entwicklungsganges, Rückbildungsfähigkeit, biochemischen Veränderungen und pathologisch-anatomischen Läsionen überprüft. Ein aktiver Nierenextrakt ist imstande das Bild abzuschwächen und die Remission zu beschleunigen. Es werden Betrachtungen über die vermutliche Natur dieser Erkrankung angestellt.

RÉSUMÉ

On étudie la néphropathie avec tableau biochimique néphrosique qui peut se produire avec l'aminonucleoside de la puomicine, sous les points de vue d'évolution, réversibilité, altérations biochimiques et lésions anatomopathologiques. Un extrait rénal actif est capable d'atténuer et accélérer la remission du tableau. On fait quelques considérations sur la possible nature de la maladie.

LAS EXPLORACIONES FUNCIONALES DEL ESQUELETO EN LAS NEFRITIS (*) SIN LESIONES OSEAS APARENTES

A. LICHTWITZ, S. DE SEZE, R. PARLIER, D. HIOCO, PH. BORDIER, M. STRAUSS y L. FÉRGOLA-MIRAVET.

La práctica cotidiana de la medicina no prepara a la idea de que las enfermedades de riñón se complican, casi siempre, con alteraciones del metabolismo fosfocálcico y con desórdenes en esqueleto. Sin embargo, conocemos la hiperfosfatemia y la hipocalcemia de las nefritis azotémicas; sabemos que las aplasias renales, y más raramente otras nefropatías, pueden complicarse con una descalcificación. Por lo contrario, parece ignorarse que *no existe nefritis con retención azoada sin hipocalcemia*. Hace ya tiempo que la hipocalcemia ha sido observada en las nefritis glomerulares y en las nefrosis, pero nadie ha pensado que pueda constituir la alteración electrolítica más constante, quizá la más

(*) No trataremos aquí sino de las modificaciones fosfocálcicas de las nefropatías subagudas o crónicas con retención azoada, o al menos con la persistencia de una "clearance" reducida a la urea. Ulteriormente estudiaremos el metabolismo fosfocálcico en las tubulopatías sin síndrome retencional. En lo que respecta a nuestros estudios de las exploraciones funcionales del esqueleto en las hipercalcemias sin etiología, con litiasis o sin ella, son demasiado incompletos como para poder incluirlos aquí.