

menor resistencia en dichos órganos, que les predispone a la infección, en especial en lugares tan comprometidos o abundantes en tejido linfóide como son las entradas de los aparatos digestivo y respiratorio". Y añade después: "los distintos elementos del sistema linfático sufren en la lucha para restablecer el equilibrio metabólico y dan lugar a una mayor actividad en sus componentes, hipertrofiándose e hiperplasiándose, y constituyendo ora un trastorno mecánico, ora un foco de infección, ora graves trastornos en la evolución del crecimiento, como el tipo tan frecuente observado llamado adenoide".

No creo que este status tímicolinfático sea de nuestra incumbencia, y basta lo relatado para que cumpla de recuerdo.

Las adenopatías de las enfermedades endocrinas indicadas las relacionamos (y este concepto puede

usarse también para el estado tímicolinfático que acabamos de comentar) con un problema básico de secreción interna. La insuficiencia de los glucocorticoides da lugar a una disminución de la linfolisis y, por tanto, a un aumento del tamaño de los ganglios plétóricos de células que no se vierten en el cauce circulatorio. El síndrome de Simmonds y el de Addison las explicaría claramente por esto. El Basedow, igualmente, sólo que aquí la insuficiencia se debería al exceso de tiroxina o de la hormona tiroidea, que inhibe el ACTH.

Los síndromes aludidos son caquectilizantes y la progresiva delgadez hace más visibles y palpables los ganglios normales.

Con estas notas creemos haber logrado nuestro cometido, evitando farragosas descripciones que se hallan en cualquier libro que trate de la materia.

ORIGINALES

FISIOPATOLOGÍA DE LAS MODIFICACIONES FOSFOCALCICAS Y DE LAS LESIONES OSEAS EN LAS NEFROPATÍAS GLOMERULARES

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

Los autores que se han interesado en la fisiopatología de las alteraciones fosfocálcicas en el transcurso de las nefropatías glomerulares tuvieron sólo por objeto explicar las lesiones óseas sin darle mucha importancia al estudio del comportamiento de los electrolitos del hueso. El hecho es sorprendente, tanto más cuanto las alteraciones del esqueleto son excepcionales, mientras que las anomalías del metabolismo fosforado, y sobre todo cálcico, son de rigor, como nos hemos esforzado de demostrarlo en otros artículos ^{30 bis}, ^{30 ter}.

Así, es indispensable tratar de comprender la fisiopatología del síndrome fosfocálcico en las nefritis glomerulares antes de tratar las lesiones óseas en sí.

FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME FOSFOCÁLCICO EN LAS NEFROPATÍAS GLOMERULARES.

Hemos visto que con excepción de la hiperosfatemia todo nefrítico con retención azoada se comporta como un osteomalácico, tanto desde el punto de vista del síndrome estático como desde el de los tests dinámicos.

Trataremos de explicar esta analogía estudiando la fisiopatología de los elementos que constituyen:

1. El síndrome fosfocálcico estático de las nefritis: hipocalciuria, hipocalcemia, hiperfosfatemia e hipercalcemia fecal.

2. El síndrome cálcico dinámico: retención del Ca inyectado y ausencia de hipercalcemia después de vitamina D.

FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME FOSFOCÁLCICO ESTÁTICO.

1. Hipocalciuria.

Para explicar este signo capital, puesto que parece constante en todas nefritis glomerulares, se pueden invocar mecanismos múltiples: la hipocalcemia, la reducción de la filtración glomerular, el aumento de la reabsorción tubular, por fin, la avidez acrecentada de hueso con respecto al calcio.

a) Es difícil atribuir la hipocalciuria únicamente a la hipocalcemia; para ello basta comparar nuestras cantidades de calcio sanguíneo y urinario para ver que lo más frecuentemente no existe ninguna proporción entre ellas; con una calcemia de 82 mg., la señora Bar... tiene una calciuria de 35 mg., mientras que el señor And..., con una calcemia más alta, de 90 miligramos, tiene una calciuria disminuidísima: de 9 mg.

Como la calciuria es relativamente más baja que la calcemia y sin ninguna relación aparente con ella, se está obligado a pensar en un factor renal, glomerular o tubular.

b) La reducción de la filtración glomerular desempeña un papel importante, pero no parece la única culpable como se podría creer, pues no hay ninguna relación entre la baja de la calciuria y la importancia de la deficiencia glome-

regular en la medida en que se puede dar valor real a las clerances empleadas por nosotros (creatinina y manitol).

La señora Roit... tiene una calciuria de 11 miligramos con una filtración glomerular (creatinina) de 39 c. c. y una clerance a la urea de 16 por 100.

En el señor Char..., cuya filtración glomerular (40 c. c.) y clerance a la urea de 20 por 100 son idénticas a las de la enferma anterior, encontramos una calciuria mucho más elevada: 34 mg.

La señora Bar... tiene igualmente una calciuria de 35 mg., pero aquí la filtración glomerular (creatinina) es de 65 c. c. y la clerance a la urea de 52 por 100.

c) Así, pues, admitiendo que la lesión glomerular interviene considerablemente en el origen de la hipocalcemia, otros factores tienen que ser invocados para explicar la desproporción habitual entre el valor de la hipocalcemia y la importancia de la lesión renal, mensurada mediante la clerance glomerular y la de la urea. Desde este punto de vista, el papel principal parece ser desempeñado por la *célula tubular*; en efecto, todo pasa como si la reabsorción del calcio en los nefríticos estuviese aumentada ya secundariamente a la lesión glomerular o, desde el comienzo, por alteración primitiva de los túbulos. Se puede ver aquí un fenómeno análogo al que se produce en la reabsorción del sodio, considerado a veces como el resultado de una lesión tubular primitiva, otras veces como una alteración secundaria de origen glomerular.

d) En realidad, las modificaciones de la calciuria no están solamente bajo la dependencia de la tasa de calcio sanguíneo, ni del estado del glomérulo o de las células tubulares. La misma hipocalcemia se observa en todas las osteomalacias de aporte, donde la filtración glomerular es, sin embargo, normal. Aquí también la hipocalcemia, generalmente discreta, no explica la frecuente e importante baja del calcio urinario. En estos casos se está obligado a incriminar un comportamiento particular de la célula tubular del osteomalácico que reabsorbe en exceso el calcio, aunque ninguna de las actividades renales esté alterada. Lo que prueba esta integridad es que el aumento de la reabsorción tubular del calcio cesa no bien el hueso se ha remineralizado bajo la influencia de la vitamina D. A partir de este momento, la calciuria se eleva a valores fisiológicos y el calcio inyectado en vena aparece en proporciones normales en orina. En las osteomalacias de aporte el *estado del esqueleto* parece ser el regulador de la reabsorción cálcica. Nos debemos preguntar si un mecanismo semejante, al menos en cierta medida, no interviene tanto en el renal como en el osteomalácico. En favor de esta concepción milita un hecho muy significativo: la administración de vitamina D₂, que aumenta considerablemente la absorción del calcio intestinal, ni en el renal ni en el osteomalácico acrece el calcio sanguíneo

o urinario. El exceso de calcio absorbido bajo la influencia de la vitamina D₂ no aparece ni en orina ni en sangre. Se está obligado a admitir que se fija en hueso y, por consiguiente, que éste ejerce sobre el calcio una atracción particular.

2. Hipocalcemia.

El origen de una hipocalcemia puede ser atribuido a:

— Una deficiencia de aporte en calcio exógeno (insuficiencia de ingestión o de absorción) o en calcio endógeno (ausencia de liberación del calcio óseo).

— Un aumento de la fijación tisular.

— Un exceso de eliminación urinaria o fecal.

— Modificaciones de las proteínas sanguíneas.

En las nefropatías no se puede pensar:

— Ni en una insuficiencia de osteólisis por hipoparatiroidismo, puesto que el esqueleto, por lo contrario, está descalcificado.

— Ni en un aumento de las fijaciones tisulares, puesto que no hay calcinosis o aumento de la densidad ósea.

— Ni en un aumento de las eliminaciones urinarias, puesto que la hipocalcemia es de rigor.

— Ni en una reducción de la fijación de calcio en las proteínas, puesto que la proteinemia es generalmente normal, salvo en las nefrosis.

— Queda la posibilidad de pensar en una *pérdida intestinal* de calcio. Para verificar esto, practicamos balances en los nefríticos con lesión ósea o sin ella. Comprobamos en tres enfermos que padecían, respectivamente, de glomérulonefritis (señora Bev...), de riñón poliquístico (señora Bur...) y de nefrosis (señor Gue...), un *neto aumento del calcio fecal con un balance negativo de 200 mg.*

Estas pérdidas de calcio por heces pueden ser atribuidas a una *insuficiencia de absorción del calcio exógeno por intestino* o a un *exceso de excreción intestinal del calcio endógeno*.

Más tarde trataremos este problema, pero desde ahora queremos insistir en la paradoja que constituye la existencia de una hipocalcemia en un enfermo cuya permeabilidad renal al calcio está disminuida y cuyo hueso, en vez de aumentar los reservas cálcicas, tiende a desmineralizarse.

Se podría ver aquí una analogía con lo que sucede con el sodio en los edematosos: el mismo aumento de reabsorción tubular, la misma ausencia de hipernatremia y, a veces, hiponatremia. Pero del sodio no se pierde el rastro porque se acumula en su receptor natural, el tejido intersticial, mientras que el calcio abandona su receptor, el tejido osteoide. Todo el problema será tratar de comprender este particularísimo comportamiento del esqueleto de los nefríticos.

3. Hiperfosfatemia.

El tercer signo del síndrome estático de las nefropatías glomerulares, la hiperfosfatemia, no se observa con la misma regularidad que los dos precedentes. Ya hemos insistido suficientemente sobre la variabilidad de la fosfatemia y su frecuente independencia respecto a la azotemia.

— El aumento de la fosfatemia en las nefritis se atribuye a una *alteración glomerular* que actuaría directamente por la reducción de la filtración del fósforo o indirectamente por aumento de las reabsorciones tubulares del mismo.

— Pero, por otra parte, la hiperfosfatemia parece constituir, tanto como la hipocalcemia, un excitante de la actividad paratiroidea ^{10 bis}, ⁵¹, ⁵², que reduciría las reabsorciones tubulares del fósforo y, por consiguiente, desembarazaría el organismo del exceso de fósforo que lo incomoda.

— La reabsorción tubular de fósforo se encontraría así sometida a dos influencias: una, glomerular, que tendería a acrecentarla, y otra, paratiroidea, que se opondría a esta reabsorción, al menos mientras las alteraciones glomérulo-tubulares no estén demasiado acentuadas. Todo pasa, en efecto, como si en las formas severas la *receptividad de las células renales* a la hormona paratiroidea estuviese considerablemente disminuída. La tasa de la fosfatemia en las nefritis azotémicas parece, pues, estar en función, a la vez, de la lesión glomerular de la reactividad paratiroidea y de la receptividad tubular.

Al respecto, señalamos la ausencia de fosfatemia elevada en nuestras cinco nefropatías glomerulares complicadas con osteomalacia ^{30 ter}, como si en estos sujetos la lesión glomerular fuese menos importante que la reacción paratiroidea y, por ende, predominan las manifestaciones óseas.

La tasa de fósforo en sangre, en las nefritis glomerulares, constituye un término medio *entre el efecto renal y el efecto paratiroideo*.

Sea como fuere, es importante subrayar que la fosfatemia puede ser normal en sujetos que eliminan por heces grandes cantidades de calcio. Esta comprobación milita contra la hipótesis según la cual la hipercalcemia fecal de los nefríticos sería debida a la presencia de un exceso de fósforo en intestino.

4. Hipercalcia fecal.

Encontrada por todos los autores que, como nosotros, practicaron balances cálcicos en los nefríticos, la hipercalcia fecal no ha sido explicada de manera satisfactoria.

— Puede deberse a que el *calcio exógeno* es mal reabsorbido. Este defecto de absorción estaría ligado a alteraciones anatómicas o funcionales de la célula intestinal o a que el fósforo no excretado por el glomérulo se acumula en intestino y retiene el calcio exógeno ³³.

— La hipercalcia fecal puede tener igualmente un origen *óseo-endógeno* en relación con la osteoclastosis paratiroidea. El calcio endógeno desprendido de hueso, al no poder ser excretado por riñón, se ve obligado a tomar la vía intestinal.

Uno de los mejores argumentos en favor del papel del hiperparatiroidismo como origen de la hipercalcia fecal está dado por SCRIVER ⁴³. Inyectando 50 unidades de extracto paratiroideo a dos niños que tenían nefrosis lipóidica, comprueba que la calciuria no se modifica y que la calcemia sólo asciende a la normal. El calcio desprendido de hueso por influencia del extracto paratiroideo es eliminado por heces. Este aumento de calcio intestinal llega en uno de los niños al 37 por 100.

En *resumen*, el estudio del síndrome fosfocálcico en las nefropatías demuestra:

1. Una *fosfatemia variable*, pues está en función tanto de las alteraciones glomerulares que la elevan como del hiperfuncionamiento paratiroideo que la reduce.

2. Una *hipocalcemia* de patogenia mal determinada: falta de absorción del calcio exógeno o aumento de las excreciones intestinales de calcio endógeno.

3. Una *hipocalcaliuria* precoz, constante, debida a la impermeabilidad glomerular y probablemente también al aumento de las reabsorciones tubulares. Pero, en su origen, dos otros factores tienen quizá importancia: la hipocalcemia y sobre todo el estado funcional de un esqueleto ávido de calcio.

La interpretación fisiopatogénica del síndrome dinámico y los resultados de los balances pueden aclarar, en cierta medida, algunos de los problemas presentados por las anomalías fosfocálcicas de las nefritis.

FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME CÁLCICO-DINÁMICO.

(Resultados de la perfusión cálcica y del test de la vitamina D₂.)

En casi todas las nefropatías glomerulares con retención azoada del *calcio inyectado o perfundido*, sólo se encuentra una mínima cantidad en orina, como lo hemos indicado anteriormente ^{30 bis}. Ello nos induce a pensar, naturalmente, en una impermeabilidad renal, pero también es posible que si el calcio inyectado no aparece en orina sea porque es eliminado por heces o fijado en esqueleto.

Los *balances bajo perfusión*, como el del señor And..., indican que parte del calcio es excretado por intestino, pero que es mayor la cantidad fijada en hueso, ya que el balance se hace positivo. Sin embargo, es necesario saber que un esqueleto es capaz de retener una fracción, aun importante, de calcio inyectado, sea cual fuere su estado funcional. Además, nuestros balances son demasiado escasos para servir de base a una discusión.

Prueba de la vitamina D₂.—Esta proporciona informes mucho más precisos, puesto que suprime en gran parte el factor intestinal. El calcio que desaparece de intestino por influencia del calciferol debería eliminarse por orina; ahora bien, la calciuria no se modifica. Si esta ausencia de elevación de calcio urinario estuviese ligada únicamente a la impermeabilidad del glomérulo, la tasa de calcio debería aumentar en sangre. Como la calcemia no varía y el esqueleto es el único testigo capaz de fijar cantidades apreciables de calcio, se puede admitir que la vitamina D₂ permite al hueso nefrítico remineralizarse. Si en las nefropatías el esqueleto conserva el exceso de calcio aportado por la vitamina D₂, se debe, posiblemente, a su riqueza en tejido osteoide, por consiguiente de tipo osteomalácico, a pesar de la ausencia de alteraciones radiológicas en esqueleto. Pero el hecho de que el hueso fije el calcio exógeno no excluye el posible papel desempeñado por riñón en el origen de la hipocalcemia.

Para saberlo, hemos sometido a tres de nuestros nefríticos sin lesiones óseas aparentes a la prueba prolongada de la vitamina D₂, a razón de 15 mg. de calciferol cada siete días durante dos meses (*).

En dos de nuestros enfermos, Arr... y Rol..., ambos con nefritis severas con azotemias de 1,30 gr. (Arr...) y 1,10 gr. (Rol...), la hipocalcemia persiste sin cambios, mientras que después de seis semanas en Rol... y de tres meses en Arr... la calcemia aumenta y llega a 110 miligramos en Rol... y a 113 en Arr...

Por lo contrario, en el tercer enfermo, And..., cuya nefropatía está en mejoría, el calcio urinario, antes entre 9 y 30 mg., después de 105 miligramos de calciferol se eleva a 60 mg. y después de una dosis total de 200 mg. de vitamina alcanza 140 mg. La calcemia, al principio baja (88 mg.), se eleva igualmente, pero sin exceder las cantidades normales, ya que alcanza 99 miligramos y se mantiene en este nivel hasta el fin de la prueba.

En los primeros enfermos, Arr... y Rol..., la calcemia no se modifica hasta que el hueso no está completamente remineralizado. Después de este primer período de fijación cálcica, como el calcio absorbido en gran cantidad por influencia de la vitamina D no encuentra ya asilo en esqueleto y no puede ser excretado por el riñón, gravemente lesionado, eleva la calcemia.

El tercer sujeto, And..., cuya glomérulonefritis está en mejoría, no se distingue de los enfermos precedentes durante el período de remineralización ósea: igual hipocalcemia e igual hipocalcemia. La oposición aparece cuando el hueso se ha recalcificado. Aquí el calcio ya no se acumula en sangre, la calcemia asciende a la normal, sin excederla, y por orina se elimina el calcio en demasía, lo cual significa que el riñón

ha recuperado su aptitud de excretar el calcio.

Así, pues, en las nefritis con lesiones óseas aparentes, o sin ellas, *el esqueleto posee la misma avidéz de calcio*, ya que a pesar de la administración de importantes dosis de vitamina D₂ el calcio no se eleva ni en orina ni en sangre.

a) Si existen lesiones óseas éstas se curan, como lo comprobamos en cinco nefríticos osteomalácicos ³⁰ ter.

b) En los casos sin lesiones óseas aparentes, la fijación fosfocálcica se produce igualmente, pues los balances se hacen positivos y el calcio retenido no aparece ni en sangre ni en orina.

Cuando el hueso completamente mineralizado pierde su avidéz de calcio, existen dos eventualidades:

a) Si el riñón está muy alterado, el calcio sigue sin ser eliminado por orina; la hipocalcemia persiste, mas la calcemia se eleva. Por consiguiente, *el aumento de la calcemia sin aumento paralelo de la calciuria sería índice de una profunda alteración renal.*

b) Por lo contrario, cuando las alteraciones renales son discretas o están en mejoría, el nefrítico se comporta como un osteomalácico puro, es decir, que el calcio aumenta primero en orina antes de normalizarse en sangre.

* * *

Hemos pensado que esta interpretación fisiopatológica de los síndromes fosfocálcicos, estático y dinámico, debería ayudarnos a comprender cómo y por qué la misma alteración renal podía provocar reacciones óseas aparentemente tan diferentes como la osteomalacia y el hiperparatiroidismo.

FISIOPATOLOGÍA DE LAS LESIONES ÓSEAS.

Breve reseña histórica.

Al referirse a la literatura relativa al estudio clínico, biológico, anatómico y experimental de las lesiones óseas asociadas a nefropatías glomerulares, uno se desorienta frecuentemente, pues no se comprende por qué predominan, ora los bordes osteoides de la osteomalacia, ora la osteítis fibrosa del hiperparatiroidismo, y aún menos la asociación de dos afecciones consideradas como diferentes.

— *Clinicamente*, en el niño se trata de raquitismo y de alteraciones de crecimiento; en el adulto de descalcificaciones de tipo osteomalácico, y suele existir en ambos casos un aumento de la transparencia ósea sin caracteres particulares; los aspectos de tipo osteítis fibrogeodica son excepcionales.

— *Biologicamente*, los datos proporcionados por la mayoría de los autores se limitan al estudio de la calcemia y fosfatemia. Sobre el particular, predominan los síndromes de tipo osteo-

(*) A esta dosis, la vitamina D₂ no parece ejercer ninguna acción nociva en riñón y las clerancias a la urea practicadas cada diez días no son modificadas durante la prueba.

malácico. Si se consulta el cuadro en el que resumimos las observaciones que pudimos recoger, nótese sesenta y dos veces una calcemia baja de menos de 96 mg., diez veces una calcemia normal y ocho veces una calcemia elevada (cuadro I). Por otra parte, en todos estos casos se trata de formas severas con fosfatemia importante: 70 mg. en término medio.

En consecuencia, clínica y radiológicamente, la mayor parte de los sujetos que padecen de nefropatías glomerulares se presentan como osteomalácicos, y las descalcificaciones difusas con imágenes geódicas, como las calcemias elevadas, son rarísimas.

Mientras los datos radiológicos y biológicos son fragmentarios, los documentos anatómicos son abundantes. Toda la historia de las lesiones óseas en el transcurso de nefropatías aparece un poco como una querella de anatomopatólogos armados de imponentes estadísticas. Según numerosísimos trabajos que no podemos recordar aquí ^{4, 36, 39, 7, 15, 16, 11, 53, 20, 38, 50, 12, 13, 17}, está admitido que:

1. Existen en casi todas las nefropatías glomerulares una hiperplasia paratiroidea.

2. Que ésta va acompañada de lesiones óseas, ora de tipo osteoide (osteomalacia), ora de tipo reabsorción osteoclástica (hiperparatiroidismo); casi siempre existe asociación de edificación osteoide y de reabsorción osteoclástica.

IMPORTANCIA DE LA OSTEOMALACIA Y DEL HIPERPARATIROIDISMO EN LAS NEFRITIS.

La oscuridad que reina en materia de fisiopatología de las lesiones óseas nefríticas se debe a que no siempre se ha comprendido la relación existente entre osteomalacia o hiperparatiroidismo. La osteomalacia está considerada como un estigma de carencia fosfocálcica y el hiperfuncionamiento paratiroideo como su consecuencia.

Después de haber expuesto el punto de vista clásico, que, por otra parte, parece corresponder a un cierto número de hechos, insistiremos sobre la concepción que defendemos desde hace varios años acerca de un hiperfuncionamiento paratiroideo que provoca a la vez la osteoclastosis, de dónde descalcificación y la hiperosteoblastosis, y, por ende, osteomalacia.

1. La osteomalacia por carencia fosfocálcica.

Para la mayoría de los autores, la osteomalacia es el resultado de una carencia mineral, tanto cuando el fósforo o el calcio son aportados en cantidades insuficientes, como cuando son eliminados excesivamente por orina o intestino.

- a) La carencia de aporte está admitida, generalmente, después de MITCHELL ³³; se piensa que en los nefríticos el exceso de fósforo en intestino, consecuencia de la hiperfosfatemia, re-

tiene el calcio en tubo digestivo. Los precipitados de fosfato de calcio insolubles, resultado de esta unión, provocan a la vez el aumento de las eliminaciones cálcicas y el de las fosforadas. Así, el fósforo en exceso impediría al calcio volver al organismo.

Desgraciadamente, esta teoría seductora no explica las hipercalcias fecales que comprobamos en numerosos enfermos que carecen de hiperfosfatemia. Salvo que se admita que el fósforo no aumenta en sangre porque justamente es excretado por intestino.

Se puede suponer igualmente que el desarreglo de la absorción se debe a una alteración, probablemente funcional, de las células intestinales. La facilidad con la cual la vitamina D₂ disminuye el calcio fecal (especialmente en Gued... ^{30 bis}) hace esta hipótesis poco probable.

- b) Así, uno se debe preguntar si la carencia cálcica no se debe a un exceso de eliminación por intestino de calcio endógeno; pero, ¿cómo explicar la descalcificación del esqueleto?

La mayoría de los autores después de BLUM, DELAVILLE y VAN CAULAERT ⁶, y actualmente también SNAPPER ⁵⁰ y DENT ⁹, incriminan la acidosis como origen de la descalcificación.

La acidosis desempeña un papel de primer plano, y fácil de explicar, en las nefropatías tubulares distales tipo acidosis hiperclorémica. En efecto, toda la enfermedad se resume a una alteración del equilibrio ácido básico ligado a la insuficiencia de producción de iones H y de amoníaco. La acidosis actúa aquí sobre todo transformando las proteínas óseas en alcalinas y, en consecuencia, incapaces de retener el calcio, que es así eliminado en cantidades más o menos importantes por orina.

Pero la acidosis es muy inconstante en nuestros enfermos, a excepción de algunas formas graves y en último estado. Las fosfatemia y la sulfatemia, que serían responsables de la acidosis, no se encuentran siempre aumentadas; además, como lo indican SCHWARTZ y RELMAN ⁴⁴, los sulfatos y fosfatos dibásicos, forma bajo la cual son retenidos azufre y fósforo, se comportan más como bases débiles que como ácidos. Además, los autores que hacen intervenir la acidosis no dan ninguna precisión sobre las vías de excreción del calcio. En todas las acidosis, el organismo se desembaraça de las valencias ácidas y de los cationes que las acompañan por riñón. Si el calcio perdido fuese utilizado para la depuración ácida, se lo encontraría en orina. Ahora bien, la hipocalcemia es constante. Por fin, las terapéuticas alcalinas, utilísimas en las acidosis tubulares, no tienen ningún efecto en el metabolismo fosfocálcico.

En resumen, se admite la existencia en los nefríticos de una carencia cálcica que provoca a la vez osteomalacia e hiperfuncionamiento paratiroideo, pero las razones de estas pérdidas de calcio son difíciles de explicar. Además, se

comprende difícilmente la ausencia de toda manifestación clínica y biológica de hiperactividad paratiroidea, mientras que los exámenes anatómicos demuestran en la mayoría de los casos una hiperplasia de las paratiroides y una reabsorción osteoclástica del esqueleto.

2. La osteomalacia por hiperosteoblastosis.

Hemos propuesto otra explicación de estos fenómenos basada en una interpretación de la osteomalacia bastante diferente de la concepción clásica.

La osteomalacia está caracterizada por una hiperplasia osteoide, pero para que haya descalcificación es necesario que a la hiperplasia osteoide se añada un cierto grado de osteolisis.

Esta osteolisis está considerada como fisiológica y correspondería a una destrucción permanente del hueso pristino; hemos demostrado varias veces^{27, 47} que está ligada, al menos parcialmente, a un hiperfuncionamiento paratiroideo. Efectivamente, existen signos histológicos y biológicos de hiperosteoblastosis paratiroidea en osteomalacias aparentemente ligadas al único déficit cálcico.

Hemos ido más lejos; nos hemos preguntado si el hiperfuncionamiento paratiroideo no podía constituir el *hecho primitivo*^{29, 29 bis}. En nuestros estudios sobre los hiperparatiroidismos primitivos y secundarios hemos tratado de demostrar que la hormona paratiroidea ejerce siempre, directa o indirectamente, junto a su acción osteolítica por intermedio de los osteoclastos, un efecto de edificación osteoide, es decir, de tipo osteomalácico por intermedio de los osteoblastos³⁰.

Experimentalmente, los efectos de la hormona paratiroidea no se limitan a la osteoclastosis; SELYE desde 1932^{45 ter}, JAFFÉ y BODANSKY en 1942^{22 bis} y más recientemente MCLEA y URIST^{31 bis} mostraron que la importancia de la proliferación osteoclástica u osteoblástica de la hormona paratiroidea depende de las dosis administradas y del ritmo de las inyecciones. Fuertes dosis de parathormona inyectadas diariamente provocan una importante osteoclastosis con descalcificación, mientras que dosis mínimas administradas en forma intermitente y durante largo tiempo tienen por resultado la proliferación de osteoblastos y la edificación osteoidea, que es su consecuencia (*).

Las *biopsias* al trocar practicadas en tres hiperparatiroidismos y los tejidos óseos extraídos en esta intervención nos demostraron que aun en los hiperparatiroidismos primitivos la osteoblastosis suele ser más importante que la osteoclastosis.

(*) Si la inyección de extracto paratiroideo provoca tanto la multiplicación de osteoblastos como la de osteoclastos, se ignora si existe primero osteoclastosis y luego osteoblastosis, o transformación directa de los reticulocitos de la médula, ya en osteoblastos, ya en osteoclastos, o si, por fin, la osteoblastosis no es, como piensa ALBRIGHT, el testigo habitual de toda osteolisis, sea cual fuera su origen.

Biológicamente hemos visto que el calcio exógeno inyectado (prueba de hipercalcaliuria provocada) a dos enfermos con hiperparatiroidismo primitivo, con hipercalcemia e hipercalcaliuria elevadas, no se encuentra más que en pequeña cantidad en orina, a pesar de la intensa osteolisis que reflejan las notables concentraciones de calcio observadas en sangre y orina^{29 bis, 30}. Si el calcio inyectado en vena se fija en el esqueleto de los hiperparatiroides, es porque en estos enfermos existen amplios bordes osteoides ávidos de calcio.

Los *balances cálcicos*, por fin, nos han demostrado en los hiperparatiroidismos que eran frecuentemente positivos a pesar de una intensa hipercalcaliuria^{29 bis}, lo que señala claramente que, al menos en ciertos periodos, el esqueleto de estos enfermos está particularmente ávido de calcio.

Aun en los casos en que los balances son negativos, se comprueba que las pérdidas cálcicas son únicamente de origen óseo, que la absorción intestinal se mantiene normal y aun a veces acrecentada y que el calcio exógeno se fija perfectamente en las trabéculas osteoides del esqueleto desorganizado por la osteoclastosis de los hiperparatiroides.

Los recientes trabajos con *calcio marcado* han confirmado esta noción de atracción, respecto al calcio, del esqueleto de los hiperparatiroides. Un enfermo de BAKER^{2 bis}, cuyo balance cálcico era negativo, — 180, fijaba el calcio 45, a tal punto que sólo se encontraba en proporciones ínfimas en orina y en heces.

En otros términos, de las comprobaciones experimentales anatómicas, y sobre todo biológicas, resulta que la proliferación osteoide que caracteriza a la osteomalacia no es siempre causa de la sola insuficiencia de aporte fosfocálcico, sino también que bajo el efecto de la estimulación paratiroidea las playas osteoideas, en ciertos casos, alcanzan una extensión tal que los aportes fosfocálcicos normales no son suficientes para mineralizarlas.

Esta concepción de coexistencia de osteoblastosis y osteoclastosis, por efecto de una misma causa, el hiperfuncionamiento de las paratiroides, es aún muy discutida; esta concepción se encuentra singularmente apoyada por los datos experimentales anatómicos y bioquímicos encontrados en los *brithicos*, en los cuales la asociación de osteomalacia e hiperparatiroidismo parece ser constante.

Experimentalmente, sean cuales fueren los procedimientos utilizados para alterar el funcionamiento renal: termocauterío^{23, 37}, inyección de platino o de urinario⁴¹, de nitrato de uranilo^{41 bis}, es curioso observar que, mientras la hiperplasia paratiroidea es, por así decir, constante, así como las lesiones óseas de tipo osteítis fibrosa, la fórmula biológica observada es de tipo osteomalácico.

Anatómicamente, todos los trabajos de estos últimos treinta años muestran la coexistencia

de hiperplasia paratiroidea y de trabéculas osteoides con reabsorción osteoclástica o sin ella.

Biológicamente, a pesar del hiperfuncionamiento paratiroideo, el síndrome bioquímico es el de la osteomalacia con hipocalcemia e hipercalcemia: las formas con hipercalcemia e hipercalcemia son excepcionales.

* * *

Ahora sabemos que las hiperplasias paratiroides, igual que los adenomas, proceden por ataques de osteoclastosis seguidos de largos periodos de osteoblastosis.

1. Cuando el hiperfuncionamiento paratiroideo no es muy importante, la osteoclastosis discreta se limita a desprender el calcio del esqueleto y la osteoblastosis aparece entonces en primer plano:

— Si la absorción cálcica es suficiente para mineralizar al tejido óseo, *no hay lesiones óseas visibles radiológicamente*; el aporte de calcio exógeno compensa el déficit de calcio endógeno.

— Cuando, por lo contrario, como en los enfermos cuyas observaciones dimos en el artículo precedente ^{30 ter}, el aprovisionamiento de calcio es insuficiente (carencia de aporte o gastrectomía), el tejido óseo está mal mineralizado y los signos radiológicos de la osteomalacia se presentan.

— Cuando los aportes cálcicos son muy abundantes en los sujetos que presentan amplias borduras osteoides, la mineralización puede exagerarse, como sucedió con nuestros osteomalácicos tratados largo tiempo con dosis demasiado elevadas de vitamina D₂; quizá así se pueda comprender las formas osteoescleróticas de los brighticos, cuyas numerosas observaciones ya hemos transcrito ^{9, 50 bis, 8, 17, 8 bis, 20}.

2. En los casos mucho más escasos con lesiones glomerulares importantes y persistentes a la vez, la *excitación paratiroidea se acusa*; la osteoclastosis predomina sobre la osteoblastosis, el *hueso se desorganiza* y las grandes cantidades de calcio que se liberan así aumentan la calcemia. Desde este momento todo pasa como si la tasa máxima de reabsorción fuera sobrepasada y entonces a la hipercalcemia se asocia la hipercalcemia.

Estas formas osteoclásticas del hiperparatiroidismo son raras en las nefropatías glomerulares, y lo que más frecuentemente se observa son las formas osteoblásticas, complicadas más o menos con osteoclastosis.

Esta combinación de edificación osteoide y de destrucción osteoclástica, asociada a las alteraciones renales, explica a la vez el síndrome bioquímico (hipocalcemia intensa, hipocalcemia moderada, aumento de calcio en heces) y la diversidad de las reacciones óseas.

En realidad, si la hiperplasia de las paratiroides es habitual y si su hiperfuncionamiento explica la asociación de osteoclastosis y osteoblastosis, *los procesos que condicionan en los brighticos*

el aumento de la actividad paratiroidea son aún imprecisos. La hiperfosfatemia, comúnmente citada como responsable, no es probablemente la única causa.

Sea como fuere, el misterio de la asociación de osteoblastosis y osteoclastosis en los nefríticos constituye quizá la confirmación de la dualidad de acción de la hormona paratiroidea sobre hueso, acción que se ejerce a la vez sobre la edificación osteoide y la destrucción osteoclástica.

CONCLUSIONES.

Para explicar los diferentes elementos del síndrome fosfocálcico y de las lesiones óseas en los nefríticos, nos hemos esforzado en proponer hipótesis lo más conforme posible con los hechos que hemos comprobado. No ignoramos todos los enigmas que nuestros ensayos de explicación dejan subsistir.

En lo referente al síndrome biológico:

La hipercalcemia, el síntoma más importante de las nefritis retentivas, encuentra una justificación en la impermeabilidad glomerular asociada al aumento de la reabsorción tubular. Hemos atribuido la *hipocalcemia* a la pérdida de calcio por intestino. Pero para explicar la *hipercalcemia fecal* hemos emitido sólo hipótesis:

a) Insuficiencia de absorción del calcio exógeno por aumento del fósforo intestinal o por pérdida de sensibilidad a la vitamina D.

b) Exceso de eliminación del calcio endógeno por hiperfuncionamiento paratiroideo.

En lo referente a las lesiones óseas:

1. Se puede admitir que primeramente se producen *pérdidas cálcicas* y que éstas provocan al mismo tiempo la osteomalacia y un hiperparatiroidismo reaccional. Pero ningún hecho permite afirmar que verdaderamente las pérdidas cálcicas son las primeras en aparecer. No se excluye la posibilidad de que sean consecutivas al hiperfuncionamiento paratiroideo.

2. Efectivamente, es muy posible que la nefritis provoque primero un *hiperfuncionamiento paratiroideo*, el que condiciona a la vez la osteoblastosis o la osteoclastosis. La osteoblastosis provocaría las proliferaciones osteoides que caracterizan la osteomalacia. La osteoclastosis sería el origen de la movilización de calcio que, no pudiendo ser eliminado por riñón, sería excretado por vía intestinal.

Pero queda aún por precisar *cuál es el mecanismo mediante el que una lesión renal puede constituir un factor de estimulación paratiroidea*. Desde este punto de vista la hiperfosfatemia, o al menos la reducción del cociente fosfatemia/calcemia, puede desempeñar un papel importante.

Nuestros estudios metabólicos son escasos, como para que las interpretaciones fisiopatológicas que sugerimos puedan considerarse más que como hipótesis de trabajo.

CUADRO I
NEFROPATIAS CON RETENCION AZOADA Y CALCEMIA DISMINUIDA

AUTORES (Referenc. bibliográfica.)	Casos		Riñón		Hueso		Metabolismo fosfocálcico			Estado de las paratiroides
	Edad	Sexo	Lesiones	Biología y clínica	Osteoblast.	Osteoclast.	Ca sangre	P sangre	Fosfat. alcalinas	
1. ALBRIGHT ¹	45		Glomerulonefritis crónica.		+++	++	86	80		Hiperplasia.
2. HOWARD ²¹	16		Nefritis intersticial.		+++	0	92	86		Hiperplasia.
3. KLUGE ²¹	19		Nefritis intersticial.		+++	0	84	167		Hiperplasia.
4. CASTLEMAN y MALLORY ⁷	25		Pielonefritis crónica.		++	+++	86	80		Hiperplasia.
5. SCHELLACK ³²	2		Nefritis intersticial.		++	0	91	54		Hiperplasia.
6. SNAPPER ³⁰	4		Glomerulonefritis crónica.		++	++	86	80		Hiperplasia e hipertrofia.
7. "	9		Glomerulonefritis crónica.		++	++	75	47		Hiperplasia.
8. "	21		Glomerulonefritis crónica.		++	+++	93	102		Hiperplasia.
9. GINZLER y JAFFÉ ³³	12 casos de 39 a 76 a.		Glomérulo y pielonefritis.	Azotemia más acidosis.	+++	0	→	→		Hiperplasia.
21. UEHLINGER ³¹	76	♂	Glomerulonefritis crónica.		++	+	82	30	40	Hiperplasia (cél. claras).
22. BAIRD y LEES ²	49	♂	Glomerulonefritis crónica.	Edemas-acidosis.	++	Fibrosis medular.	89	67	35	?
23. "	64	♂	Glomerulonefritis crónica.	Alb.-azotemia acidosis.	++ osteo- escler.	++		56		?
24. "	38	♂	Glomerulonefritis crónica.	Alb.-azotemia acidosis.	+	+	58		32	?
25. NELSON ³²	47	♂	Atrofia tubular.	Vómitos H. T. A.	+++	+++				Hiperplasia.
26. FOLLIS y JACKSON ³²	22	♂	Glomerulonefritis crónica.		+++	+++				Hiperplasia.
27. "	38	♂	Glomerulonefritis crónica.	Acidosis, 40 vol.	+++	+++	60	73		Hiperplasia.
28. "	37	♂	Glomerulonefritis crónica.	Urea, 0,70.	++	+	88	73		Hiperplasia.
29. "	10	♂	Glomerulonefritis crónica.	Urea, 0,80.	++	+++	71	34		Hiperplasia.

30.	FOLLIS y JACKSON ¹² .	26	♂	Glomerulonefritis crónica.	Urea, 0,67.	++	0	80	80	Hiperplasia.
31.	GILLIGAN, VOLK y GANGL ¹⁴	35	♂	Glomerulonefritis crónica.	Urea, 1,26.			67	86	Hiperplasia.
32.	"	22	♂	Glomerulonefritis crónica.	Urea, 0,96.			84	40	Hiperplasia.
33.	"	52	♂	Glomerulonefritis crónica.	Urea, 1,22.			84	53	Hiperplasia.
34.	"	44	♂	Glomerulonefritis crónica.	Urea, 2,63.			50	131	Hiperplasia.
35.	"	34	♂	Glomerulonefritis crónica.	Urea, 2,11.			50	86	Hiperplasia.
36.	"	35	♂	Glomerulonefritis crónica.	Urea, 2,71.			56	109	Hiperplasia.
37.	"	45	♂	Glomerulonefritis crónica.	Urea, 2,13			63	111	Hiperplasia.
38.	"	40	♂	Glomerulonefritis crónica.	Urea, 1,07.			63	99	Hiperplasia.
39.	"	58	♂	Glomerulonefritis crónica.	Urea, 1,52.			64	104	Hiperplasia.
40.	"	50	♂	Glomerulonefritis crónica.	Urea, 1,24.			64	97	Hiperplasia.
41.	"	18	♂	Glomerulonefritis crónica.	Urea, 1,39.			39	95	Hiperplasia.
42.	"	18	♂	Raquitismo renal.	Urea, 1,95.			85	80	Hiperplasia.
43.	"	53	♂	Nefritis crónica.	Urea, 1,31.			85	70	Hiperplasia.
44.	"	66	♂	Nefritis crónica.	Urea, 0,97.			88	58	Hiperplasia.
45.	"	10	♂	Nanismo renal.	Urea, 0,79			92	43	Hiperplasia.
46.	BERNER, A. ⁵	43	♂	Pielonefritis más hidronefrosis.	Urea, 4,04.	+++	+			?
47.	"	47	♂	Glomerulonefritis crónica.	Urea, 4,66 más acidosis.	+++	+++	55		Esclerosis localizada.
48.	"	53	♂	Pielonefritis ascendente.	Urea, 3,50.		+++			?
49.	FOLLIS, R. H. ¹³	2 años y ½	♂	Glomerulonefritis aguda.	Urea, 0,50 a 1 gr.	Raquitismo		70 80	90 80	6 a 10 U. B. Hiperplasia.
50.	"	3 años y ½	♂	Glomerulonefritis crónica.	Urea, 0,26 a 1,30.	0	+++	99 43	33 130	12 U. B. Hiperplasia.
51.	"	3 años y ½	♂	Aplasia renal.	P. S. P. = 7 %.	++	++			?

AUTORES (Referenc. bibliográfica.)	Casos		Riñón		Hueso		Metabolismo fosfocálcico			Estado de las paratiroides
	Edad	Sexo	Lesiones	Biología y clínica	Osteoblast.	Osteoclast.	Ca sangre	P sangre	Fosfat. alcalinas	
52. FOLLIS, R. H. ¹⁰	4	♂	Glomerulonefritis crónica.	Urea, 1 gr.	+++	+++	73 40	61 160	9.4. 20 U. B.	No se encontraron las pa- ratiroides.
53. "	4	♂	Glomerulonefritis crónica.	P. S. P. = 30 %. Urea, 0.40 y 250.	+++	+++	105 52	43 244	18 U. B.	Hiperplasia.
54. "	5	♂	Enfermedad de Bright más nanismo.	P. S. P. = 5 %. Urea, 0.90.	++	+++	71	59	19 U. B.	Hiperplasia.
55. "	6	♂	Glomerulonefr. subaguda.	Urea, 1.25.	++		97	76	25 U. B.	Hiperplasia celular.
56. "	7	♂	Glomerulonefritis crónica.	Urea, 0.65, 1.64 y 2.09. Acidosis.	++	++	66	120		?
57. "	7	♂	Glomerulonefritis crónica.	Urea, 0.45 y 1.45. Aci- dosis.	++	+	101 61	39 82	18 21 U. B.	?
58. "	13	♂	Enfermedad de Bright.	Urea, 1.43. Acidosis.	+++	0	82	37		No se encontraron las pa- ratiroides.
59. "	15	♂	Riñón derecho atrófico.	Urea, 0.59 y 2.04.	++	++	100 47	35 140		?
60. "	16	♂	Glomerulonefritis crónica.	Anemia y ecemas. Urea, 2 gr.	++	+++	34	57		?
61. "	16	♂	Glomerulonefritis crónica.	2.06. P. S. P = 0.	+++	+++	103 88	104 134		Hipertrofia.
62. "	17	♂	Aplasia renal congenital.	Urea, 1.3.	++	++	93	80	22 U. B.	Enorme hiperplasia.

1. Nefropatías con retención azoada y calcemia.

1. SNAPPER ⁵⁰	18		Glomerulonefritis crónica.		+++	++	101	97		Hiperplasia.
2. SHELLING y REM- SEN	17		Hidronefrosis bilateral.		+++		96	58		
3. PAPPENHEIMER ²¹ ...	26		Glomerulonefritis crónica.		++	+++	97	134		Hiperplasia.
4. CLAIREAUX ⁸	8		Pielonefritis crónica.	Urea, 0.89. R. ₂₄ , 50 vol.	++		103	59		
5. "	2 años y 1/2		Nanismo renal.	Urea, 0.9.	+++	++	102	40		

6. CASTLEMAN y MALLORY ¹	45	♂	Enfermedad de Bright.	P. S. P. = 1,5 %. Urea, 1,20.	+	+++	101	79	9,3 U. B.	Hiperplasia.
7. SCHELLING ¹²	17	♂	Pielonefrosis.		+++		100	80		Hiperplasia.
8. GILLIGAN, VOLK y GANDEL ¹¹	15	♂	Nanismo renal.	Urea, 1,30.	0	+++	100	76		Hiperplasia.
9. FOLLIS ¹²	17	♂	Pielonefritis crónica.	Urea, 1,53.	+++	+++	96	80	22 U. B.	Hiperplasia gigantesca.
10. FOLLIS y JACKSON ¹²	16 1/2	♂	Glomerulonefritis crónica.	Urea, 0,76.	++	0	107	76		Hiperplasia.

2. Nefropatías con retención azoada y calcemia aumentada.

1. SMITH y GOLDMAN ¹⁰ ..	14	♂	Hidronefrosis bilateral.	P. S. P. = 7 %. Van Slyke = 18 %. Urea, 1,42 y 2,40	+++	+++	112	118		Hiperplasias de las paratiroides.
2. PRICE y DAVIE ¹⁰	14	?	Nefrosis intersticial.		++	+	130	55		
3. HERBERT, MILLER y RICHARDSON ²⁰ bis.	40	♂	Esclerosis renal más coma azotémico.	Urea, 3 gr. Alb. ++.	++	++	117	78		Hiperplasia.
4. HUBBART y WENTWORTH ¹²	20	♂	Nefritis intersticial.		+++	+	134			Hiperpl. más adenoma.
5. PRICE y DAVIE ¹⁰	14	♂	Riñón atrófico.	Urea, 3,80. D., 1.000.	0	+++	136	65	59 U. B.	Cuatro paratiroides diez veces más grandes que lo normal.
6. BAAR y BULGER ³	47	♂	Nefritis crónica.	Urea, 0,70.	+++	+	160	37		Hiperplasia.
7. LANGMUIR y ORR ²⁰ ..	20	♂	Nanismo renal.		+++	+				
8. MAGNUS y SCOTT ²¹ ..	23	♂	Glomerulonefritis crónica.		+	+++				

3. Nefrosis lipoidicas. Hipercolesterolemia. Anasarca

1. SCRIVER, A. ¹⁶	4	♂	Nefrosis.	Alb., 15 gr.			57	20		El autor habla de insuficiencia paratiroidea.
2. "	20	♂	Nefrosis.	Alb., 11 gr. Urea, 1,17.			87	10		
3. BERNER, A. ⁵	15	♂	Nefrosis más agenesia del riñón izquierdo.	Alb., 10 gr. Urea.	++	+++				Esclerosis localizadas de las paratiroides.

RESUMEN.

Los autores tratan de comprender primero la significación del síndrome biológico, estático y dinámico, de las nefritis glomerulares y luego la fisiopatología de las lesiones óseas.

1. La hipocalcemia, el síntoma más importante de la insuficiencia renal, parece depender en gran parte de la reducción de filtración glomerular, pero como aquella depende de otros tres factores (reabsorción, tasa de calcio en sangre, estado del esqueleto) no existe proporción entre ellas.

La prueba prolongada de la vitamina D permite disociar en cierta medida la participación del esqueleto y del riñón.

2. Las lesiones óseas pueden ser atribuidas:

a) A una pérdida de calcio por intestino, la que provoca una osteomalacia por carencia fosfocálica y un hiperparatiroidismo secundario.

b) O bien a un hiperfuncionamiento paratiroideo primitivo, que provocaría a su vez:

— Una hiperosteoclastosis y, por consiguiente, osteolisis; y

— Una hiperosteoblastosis y, por consiguiente, osteomalacia, ligada más a la proliferación osteoide que a la insuficiencia de aporte fosfocálico.

Trabajo de la Consulta Endocrinológica del Centro Viggo Petersen, del Hospital Lariboisière (profesor, S. DE SEZE), y del Centro de Investigaciones del Hospital Santa Ana (director, M. DELAVILLE), subvencionado por el Instituto de Higiene de Francia (profesor, BRUGNARD). París, 1958.

BIBLIOGRAFIA

1. ALBRIGHT, F.—Osteomalacia with late rickets. The various etiologies met in U. S. with emphasis on that resulting from renal acidosis. *Med.*, 25, 399, 1946.
2. BAIRD, M. L. y LEES, F.—Renal osteodystrophy in adults. *Arch. of Int. Med.*, 98, 16, 1956.
- 2 bis BAKER.—Comunicación personal.
- 2 ter BARBER, H. W.—*Brit. Med.*, 2, 1,204, 1913.
3. BARR, D. P. y BULGER, H. A.—*A. J. M. S.*, 179, 449, 1930.
4. BERGSTRAND, H.—*Acta Med. Scandinav.*, 53, 644, 1921 y 54, 539, 1921.
5. BERNER, A.—Les ostéodystrophies d'origine rénale. *Helvética Médica Acta*, 11, 741, 1944.
6. BLUM, L., DELAVILLE, M. y VAN CAULAERT.—Sur la pathogénie du rachitisme, rapports entre les phénomènes d'ossification et l'état physico-chimique du sang. *Presse Méd.*, 48, 801, 1925.
7. CASTLEMAN, B. y MALLORY, T. B.—Parathyroid hyperplasia in chronic renal insufficiency. *Am. J. Path.*, 13, 553, 1937.
8. CLAIREAUX, A. E.—*J. Pathol. Bact.*, 65, 291, 1953.
- 8 bis CRAWFORD, T., DENT, C. E., LUCAS, P. y MARTIN, N. H. *Lancet*, 2, 981, 1954.
9. DENT, C. E.—*Brit. J. Radiol.*, 27, 605, 1954.
10. DRAKE, T. G., ALBRIGHT, F. y CASTLEMAN, B.—*J. Clin. Invest.*, 16, 203, 1937.
- 10 bis ENGELD, B. y ZETTERSTROM, R.—Biophysical of the bone tissue of dogs with experimental rickets. *Arch. of Pathol.*, 39, 321, 1955.
11. ERDHEIM, J.—*Zitzungsber. d. Akad. d. Wiss. Wien.*, tomo III, 311, 370, 1907.
- 11 bis FLETCHER, H. M.—*Proc. R. Soc. Med.*, 4, 95, 1911.
12. FOLLIS, R. H. Jr. y JACKSON, D. B.—Renal Osteomalacia and osteitis fibrosa in adults. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 72, 232, 1943.
13. FOLLIS, R. H. Jr.—Renal rickets and osteitis fibrosa in children and adolescents. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 87, 593, 1950.
14. GILIGAN, R., VOLK, M. C. y GANDEL, S. L.—Experience with the Hamilton and Highman test for parathyroid dysfunction in chronic nephritis. *J. Clin. Invest.*, 17, 641, 1938.
15. GILHOIR, J. R. y MARTIN, W. J.—The weight of the parathyroid glands. *J. Path. and Bact.*, 44, 431, 1937.
16. GILMOIR, J. R.—The parathyroid glands and skeleton in renal disease. New York Oxford University Press, 1947.
17. GINZLER, A. M. y JAFFÉ, H. L.—*Amer. J. Path.*, 293, 17, 1946.
18. GREENWALD y GROSS.
19. HALVERSON, J. O., MOHLER, M. A. y BERGEIM, O.—The Ca content of the blood serum in certain pathological conditions. *J. of Biol. Chem.*, 32, 171, 1917.
20. HAMPERL, H. y WALLIS, K.—*Ergebn. d. Inn. Med. u. Kinderh.*, 45, 598, 1933 y *Virchowsnarch. f. Path. Anat.*, 288, 119, 1933.
- 20 bis HERBERT, F. K., MILLER, H. G. y RICHARDSON, C. O.—Chronic renal disease secondary parathyroid hyperplasia, decalcification of bone and metastatic calcification. *J. of Path. and Bact.*, 53, 161, 1941.
21. HOWARD.—*Am. J. Surg.*, 40, 323, 1938.
22. HUBBARD, R. S. y WENTWORTH, J. A.—*Biol. and Med.*, 18, 301, 1920.
- 22 bis JAFFÉ, A. y BODANSKY, A.—Serum Ca: Clinical and Biochemistry cal. consideration. *The Journal of the Mount Sinai Hospital*, 9, 901, 1942 y *Biol. Med.*, 18, 307, 1920.
23. JARRET, W. A., PETERS, H. L. y PAPPENHEIMER, A. M.—Parathyroid enlargement in rats following experimental reduction of kidney substance. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 32, 1,211, 1935.
24. KLUGE, E.—*Virchows Arch. f. Path. Anat.*, 298, 406, 1938.
25. LANGMUIR y ORR.—*Arch. Diseases of Child.*, 8, 265, 1933.
26. LICHTWITZ, A., DE SEZE, S., HICCO, D. y BORDIER, PH.—Le syndrome biologique statique dans les ostéomalacies d'apport et les ostéoporoses. *La Sem. des Hop. Paris*, 71, 3,783, 1955.
27. LICHTWITZ, A., DE SEZE, S., HICCO, D., BORDIER, PH. y MAZABRAUD, A.—Le syndrome parathyroïdien des ostéomalacies dites d'apport. *Sem. des Hop. Paris*, 75, 4,040, 1956.
28. LICHTWITZ, A., DE SEZE, S., HICCO, D., BORDIER, PH. y MAZABRAUD, A.—Ostéomalacie et hyperparathyroïdie. *Sem. Hop. Paris*, 75, 4,052, 1956.
29. LICHTWITZ, A., DE SEZE, S., HICCO, D., BORDIER, PH. y MAZABRAUD, A.—Ostéomalacie avec syndrome biochimique d'hyperparathyroïdie ou hyperparathyroïdie primitive avec syndrome clinique d'ostéomalacie. *Presse Méd.*, 8, 2,031, 1956.
- 29 bis LICHTWITZ, A., DE SEZE, S., HICCO, D., BORDIER, PH. y MAZABRAUD, A.—Ostéomalacies par hyperostéoblastose et formes ostéomalaciques de l'hyperparathyroïdie. *Presse Méd.*, 3, 45, 1957.
30. LICHTWITZ, A., DE SEZE, S., HICCO, D., BORDIER, PH. y PARLIER, R.—Les explorations fonctionnelles du squelette. *Sem. Hop. Paris*, 59, 3,455, 1957.
- 30 bis LICHTWITZ, A., DE SEZE, S., PARLIER, R., HICCO, D., BORDIER, PH. y STRAUSS, M.—Les explorations fonctionnelles du squelette dans les néphrites rétentionnelles sans lésions osseuses apparentes. *Sem. Hop. Paris*, 6, 346, 1958.
- 30 ter LICHTWITZ, A., DE SEZE, S., PARLIER, R., HICCO, D., BORDIER, PH. y STRAUSS, M.—Le métabolisme phosphocalcique dans les néphrites avec lésions du squelette. *Sem. Hop. Paris*, 15, 915, 1958.
31. MCLEAN, F. C. y URIST, M. R.—Bone. Introduction to the physiology of skeletal tissue, Ivol. The University of Chicago Press, 1955.
32. MAGNUS, H. A. y SCOTT, B. R.—Chronic renal destruction and parathyroid dysplasia. *J. Path. and Bact.*, 42, 665, 1936.
- 32 bis MILHAUD, G. y AUBERT, J. P.—Exploration du métabolisme calcique chez l'homme à l'aide du calcium 45. *Pathol. Biol.*, 5-6, 405, 1958.
33. MITCHELL, A. G.—*Am. J. Dis. Child.*, 40, 101, 345, 1930.
34. MOREAU, R., LEGRAND, M., CONTAMIN, F., COUINAUD, C. y MASSIAS, P.—A propos d'un cas d'ostéomalacie vraisemblablement secondaire à une néphropathie tubulaire chronique avec acidose. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hop. Paris*, 7-8, 183, 1957.
35. NELSON, A. A.—Hyperplasia of the parathyroid glands secondary to renal insufficiency. *Arch. of Path.*, 24, 30, 1937.
36. PAPPENHEIMER, A. M. y WILENS, S. L.—*Am. J. Path.*, 11, 73, 1935.
37. PAPPENHEIMER, A. M.—The effect of experimental reduction of kidney substance upon the parathyroid glands and skeletal tissue. *J. Exp. Med.*, 64, 965, 1936.
38. PARSONS, L. G.—The bone changes occurring in renal and coeliac infantilism and their relationship to rickets. *Arch. of Dis. in Child.*, 2, 1, 1927.
- 38 bis PARSONS, L. G.—*Arch. Dis. Child.*, 2, 1, 1927; 13, 115, 1937; extract *J. of Clin. Inv.*, 6, 115, 1928.
39. PONS, J. A. y PAPPENHEIMER, A. M.—Renal hyperparathyroidism and Cushing's syndrome. Cité par GINZLER y JAFFÉ. *J. Pub. Health and Trop. Med.*, Puerto Rico, 13, 115, 1957.
40. PRICE, W. L. y DAVIE, T. B.—Renal rickets. *Brit. J. Surg.*, 24, 548, 1937.
41. RUTISHAUSER, E.—Ostéodystrophie néphrogène. *Ann. d'Anat. Path.*, 13, 999, 1,010, 1936.
- 41 bis RUTISHAUSER, V. E., FAVARGER, P. y QUELOZ, M.—Gesetzmassige Unterschiede in der Angriffsort und in der Wirkungsstärke von Hormonen Stoffen organischen und anorganischen Substanzen an der verschiedenen Stellen des Skeletts. *Schweiz. Med. Wochenschr.*, 16, 209, 1955.
42. SCHELLACK.
43. SCHELLING.—The parathyroid in health and disease, 220. London, 1935.
44. SCHARTZ, W. y REILMAN, A.—Acidosis in renal disease. *The New England J. of Med.*, 256, 1,184, 1957.

45. SCRIVER, W. DE M. — Observations on the excretion of calcium in 2 cases of nephrosis treated with parathyroid extract, J. of Clin. Inv., 6, 115, 1928.
- 45 bis SEIDEL, H. — Münch. Med. Wchnschr., 57, 2.034, 1910.
- 45 ter SELYE, H. — Endocrinology, 16, 547, 1932.
46. DE SEZE, S., LICHTWITZ, A., HIOCO, D. y BORDIER, PH. — Le syndrome biologique statique des ostéomalacies d'apport et de ostéoporoses. Bull. et Mém. Soc. Hop. Paris, 26, 946, 1953.
47. DE SEZE, S., LICHTWITZ, A., HIOCO, D., BORDIER, PH. y MAZABRAUD, A. — Les signes de participation parathyroïdienne dans 17 cas d'ostéomalacie. Bull. et Mém. Soc. Méd. Hop. Paris, 31, 32 y 33, 1.007.
48. SHELLENG y REMSEN. — Bull. Johns Hopkins Hosp., 57, 157, 1935.
49. SMITH, F. S. y GOLDMAN, L. — Renal rickets with metastatic calcification and parathyroid dysfunction. Am. J. Dis. of Child., 34, 596, 1934.
50. SNAPPER, I. — Medical Clinics on Bone Diseases, 2.ª ed., 1949.
- 50 bis STANBURY, S. W. — Azotemic renal osteodystrophy, 1, 57-60, 1957.
51. STRAX, H. C. y CARNES, W. H. — The relation of the dietary Ca/P rat to serum calcium and to parathyroid volumae. J. Nutrition, 29, 43, 1945.
52. TORNBLOM, N. — Acta Endocr. Suppl., 4, 76, 1949.
53. TURNBULL. — Cité par HUNTER, D. Lancet, 1, 1.002, 1930.
54. UEBLINGER, E. — D-avitaminose und renale osteomalacie. Schweiz. Med. Wochenschr., 22, 521, 1955.

SUMMARY

The writers analyse the significance of the biological, static and dynamic syndrome of glomerular nephritis, on the one hand, and the physiopathology of bone lesions, on the other.

1. Low calcium excretion, the most important symptom of renal failure, seems to be largely dependent upon the decrease in glomerular filtration rate. Since, however, excretion in turn depends on three other factors (reabsorption, blood calcium level and state of bones), there is no proportion between both values.

The prolonged vitamin D test enables the participation of bones to be dissociated, to some extent, from that of the kidney.

2. Bone lesions may be ascribed to:

- a) Intestinal loss of calcium resulting in osteomalacia due to phosphorus and calcium deficiency, and secondary hyperparathyroidism, or
- b) Primary parathyroid hyperactivity which in turn would cause:

— Hyperosteoplastosis and, as a result, osteolysis.

— Hyperosteoblastosis and, as a result, osteomalacia connected with osteoid proliferation rather than with deficiency in phosphorus and calcium supply.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Autoren versuchen in erster Linie die Bedeutung des biologischen, statischen und dynamischen Syndroms der Glomerulonephritiden zu begreifen und an zweiter Stelle die Pathophysiologie der Knochenläsionen.

1. Wenngleich das bedeutendste Symptom der Niereninsuffizienz, die Hypokalkaliurie,

zum grössten Teil von der reduzierten Gefäßsknäufelfiltrierung abzuhängen scheint, so besteht doch kein Verhältnis zwischen beiden, zumal noch drei andere Faktoren (Reabsorption, Kalziumwerte im Blut, Zustand des Knochengerüsts) ihren Einfluss ausüben.

Die verlängerte Vitamin D-Probe gestattet gewissermassen den Anteil des Knochengerüsts von dem der Niere zu trennen.

2. Die Knochenläsionen können auf folgendes zurückgeführt werden:

a) Kalziumverlust im Darm, wodurch eine Osteomalazie durch Phosphor-Kalzium-Mangel und ein sekundärer Hyperparathyreodismus hervorgerufen wird, oder

b) Ursprüngliche Hyperfunktion der Parathyreoides, wodurch gleichzeitig folgendes ausgelöst wird:

Eine Hyperosteoplastose und folglich eine Osteolyse, und

Eine Hyperosteoblastose und folgemäss eine mehr an die osteoide Wucherung als an die Insuffizienz der Phosphor-Kalzium-Zufuhr gebundene Osteomalazie.

RÉSUMÉ

Les auteurs tâchent de comprendre tout d'abord le sens du syndrome biologique, statique et dynamique des néphrites glomérulaires et ensuite le physiopathologie des lésions osseuses.

1. L'hypocalcémie, symptôme le plus important de l'insuffisance rénale, semble dépendre en grande partie de la réduction de filtration glomérulaire, mais comme elle dépend de trois autres facteurs (réabsorption, taux de calcium en sang, état du squelette) il n'existe pas de rapport entre elles.

La preuve prolongée de la vitamine D permet de dissocier, en une certaine mesure, la participation du squelette et du rein.

2. Les lésions osseuses peuvent être attribuées à:

a) Une perte de calcium par l'intestin, ce qui produit une ostéomalacie par manque phosphocalcique et un hyperparathyroïdisme secondaire.

b) Ou bien à un hyperfonctionnement parathyroïdien primitif, qui provoquerait à son tour:

— Une hyperostéoplastose, et par conséquent ostéolyse.

— Et une hyperostéoblastose, et par conséquent ostéomalacie, plus en rapport avec la prolifération ostéoïde qu'avec l'insuffisance d'apport phosphocalcique.