

HIPERPARATIROIDISMO DE ORIGEN RENAL ASOCIADO AL SINDROME CUSHING

Por JUAN A. PONS y ALWIN M. PAPPENHEIMER

De la Escuela de Medicina Tropical de la Universidad de Puerto Rico y del
Departamento de Anatomopatología de la Universidad de Columbia
de la Ciudad de New York

El caso clínico que aquí presentamos constituye, según indica el título que hemos puesto a nuestra comunicación, una enmarañada combinación de síntomas que pone de relieve, para ser discutidas, las complejas y todavía oscuras relaciones que guardan entre sí el riñón, las glándulas paratiroides y la pituitaria. A pesar del minucioso escrutinio que hemos verificado en la literatura médica, no hemos podido dar con una descripción semejante a la de este caso clínico.

COMUNICACIÓN

C. J. M., de 33 años de edad, es un comerciante puertorriqueño, inteligente y animoso, que vimos (J.A.P.) en el Hospital de la Universidad el día 25 de mayo de 1936. Contaba él que en el mes de marzo de 1927, estando en Halifax, N. E., había tenido un ataque de gota y una pequeña cantidad de albúmina en la orina, con algún que otro cilindro granuloso o hialino. El análisis químico de la sangre, por aquel entonces, demostró la existencia de 29.0 mg. de nitrógeno uréico, 4.2 mg. de ácido úrico y 2.0 mg. de creatinina. Después que se repuso de su enfermedad regresó a Puerto Rico y, pocas semanas después, se vió acometido por un ataque repentino febril con escalofríos; apareció otra vez algo de albúmina en la orina y, al cabo de 15 días de fiebre, encontrándose muy débil, se descubrió que tenía el plasmodio palúdico en la sangre, le administraron quinina y se curó rápidamente. Mientras estuvo enfermo no le habían tomado la presión arterial, pero unas semanas más tarde le dice su médico que ésta es "alta". El enfermo tenía entonces 24 años, y desde esa edad siempre ha sido albuminúrico.

Antes de contraer matrimonio (en 1931) nunca se había preocupado de su salud. En el año 1932 los análisis de orina y exámenes de sangre practicados en distintas épocas, dan los resultados siguientes:

Enero 5, 1932: *Orina*: albúmina ++; glucosa, negativa; algunas células de pus; muchos cilindros hialinos pequeños.

Marzo 20, 1932: *Recuento de hematies*: 4.68 millones por mm. c.

Hemoglobina: 80% (Dare).

Julio 13, 1932: *Orina*: gr. específica, 1,008; albúmina ++; glucosa, negativa; algunos piocitos y restos de epitelio vesical.

Reacción Wassermann: negativa.

Análisis químico de la sangre:

Glucosa: 140.0 mg. por 100 cc. de sangre.

Nitrógeno uréico: 20.44 mg. por 100 cc. de sangre.

Acido úrico: 5.0 mg. por 100 cc. de sangre.

Diciembre 4, 1932: *Orina*: albúmina, ++; glucosa, negativa; muchos cilindros granulados.

Análisis químico de la sangre:

Nitrógeno uréico: 22.5 mg. por 100 cc. de sangre.

Creatinina: 2.142 mg. por 100 cc. de sangre.

Cuenta el enfermo que ya desde el año 1934 venía padeciendo de náuseas por las mañanas al despertarse, lo que le obligaba a lavarse el estómago tomando agua en ayunas para vomitarla después, antes de que pudiera desayunarse. Pero en ocasiones también vomitaba el desayuno. Durante los meses de octubre y noviembre de 1935 la presión sistólica llegó a 230 mm. de mercurio. Poco antes había notado que se encontraba mucho más débil y que la incapacidad para el trabajo iba disminuyendo rápidamente, tenía la respiración entrecortada y le daban palpitaciones. En el mes de febrero de 1936 se alarmó mucho porque las náuseas y los vómitos matutinos le acometían diariamente y la piel se le estaba tornando pálida, con una palidez azulenta.

El día 2 de marzo de 1936 los exámenes de laboratorio dieron los resultados siguientes:

Hematología—*Hematies*: 2.69 millones por mm. c.

Hemoglobina: 62 por ciento (Wintrobe)

Leucocitos: 3,600 por mm. c.

Polis neutrófilos----- 55.0 por ciento

Linfocitos----- 40.5 por ciento

Mononucleados----- 3.5 por ciento

Eosinófilos----- 1.0 por ciento

Análisis químico de la sangre:

Nitrógeno no protéico----- 134.0 mg. por 100 cc. de sangre

Nitrógeno uréico----- 62.8 mg. por 100 cc. de sangre

Creatinina----- 3.0 mg. por 100 cc. de sangre

Glucosa----- 142.1 mg. por 100 cc. de sangre

Acido úrico----- 5.7 mg. por 100 cc. de sangre

Reacción de Kahn: negativa.

En abril 7, 1936 las investigaciones de laboratorio dieron el resultado siguiente:

Hematología—Hematíes: 2.52 millones por mm. c.
Hemoglobina: 62 por ciento (Wintrobe)
Leucocitos: 3,160 por mm. c.

Análisis químico de la sangre:

Nitrógeno no protéico-----	200.0 mg. por 100 cc. de sangre
Nitrógeno uréico -----	91.5 mg. por 100 cc. de sangre
Creatinina -----	5.0 mg. por 100 cc. de sangre
Glucosa-----	105.0 mg. por 100 cc. de sangre
Acido úrico -----	4.7 mg. por 100 cc. de sangre

Análisis de orina: albúmina: 0.5 por ciento; gravedad específica: 1,010.

A mediados de abril de ese mismo año ingresó el enfermo en una clínica particular donde le hicieron nuevamente todas las investigaciones de laboratorio, que dieron los mismos resultados. La lisis de los glóbulos rojos se notó que comenzaba a verificarse a una concentración de 0.42 por ciento de cloruro de sodio y terminaba a una concentración de 0.34 por ciento. El metabolismo basal era -22 por ciento.

Sometido a una dieta rigurosa durante los meses de abril y mayo, descendió (el día 22 de mayo) en la sangre el nitrógeno no protéico hasta 100.0 mg. por 100 cc. y el nitrógeno uréico hasta 38.69 mg.; la creatinina ascendió hasta 9.5 y el ácido úrico hasta 8.696 mg. La debilidad del enfermo se acentuó enormemente, tuvo vértigos, diplopia, muchos vómitos y diarrea. En este estado asténico acudió a nuestra consulta y hubo que hospitalizarlo inmediatamente.

Los signos físicos cardiocirculatorios y renales de más relieve consistían entonces solamente de una palidez cenicienta y oscura de la piel, palidez de las mucosas e hipertrofia moderada del corazón izquierdo, pero sin soplo alguno ni alteración rítmica, funcionando normalmente la víscera. La presión sistólica era de 132 y la diastólica de 92. No había signos pronunciados de esclerosis de los grandes vasos periféricos; en cambio, notábanse perfectamente ciertas alteraciones de los finos vasos retinianos.

Las investigaciones de laboratorio dieron resultados más o menos semejantes a las practicadas el día 22 de mayo, así que no aportaron datos de gran valor.

Evidentemente, los signos físicos que presentaba el enfermo, así como su historia clínica y datos de laboratorio, indicaban que estaba sufriendo de graves lesiones renales,

las cuales podían depender de una nefritis crónica glomerular o de una nefroesclerosis arteriolar secundaria a una esclerosis arteriolar generalizada. El curso clínico de su dolencia durante nueve años nos inclinó a pensar que quizás se tratase de una nefroesclerosis arteriolar, fundamentando nuestro diagnóstico en el solo aspecto del cuadro clínico renal y cardiovascular. El momento en que vimos al enfermo era, por supuesto, desesperado, en el último período de la enfermedad, y la muerte por uremia, o por cualquier accidente vascular, parecía inminente.

Pero había algo en el aspecto físico del enfermo que nos hizo concebir la posibilidad de que pudiese existir algún trastorno endocrínico que enmascarase o imprimiese su sello a todo el proceso, y desde ese instante dirigimos nuestra atención en este sentido. El enfermo era obeso, de musculatura blanda; pesaba 184 libras y tenía 68 pulgadas de estatura; la adiposidad se concentraba en la cara, cuello y tronco; en cambio, tenía las extremidades descarnadas, los hombros caídos, y era algo cargado de espaldas (cifótico). En la pared abdominal y en el tercio superior de ambos muslos podían observarse distintamente líneas albicantes de atrofia. Los globos oculares eran algo prominentes, como si existiese un exoftalmos, quizás de tipo hereditario familiar. La implantación del cabello y el vello era normal.

Al interrogar al enfermo sobre su obesidad nos relató que en el año 1921, cuando tenía 18 años de edad, fué a estudiar a los Estados Unidos, pesando entonces 110 libras; cuando regresó, al cabo de diez meses, pesaba 135 libras. En el año 1923 comenzó a viajar entre Puerto Rico y Halifax, N. E., acostumbrando a pasar el verano (de mayo a septiembre) en Puerto Rico y el invierno (de septiembre a mayo) en Halifax.* En 1925 comenzó a engruesar rápidamente, al año siguiente aumentó a 180 libras, y poco tiempo después llegó a las 230. Desde que empezó a aumentar de peso notó que la acumulación de grasa se verificaba sobre la cara, cuello y tronco, permaneciendo las extremidades tan delgadas como

* Pensábamos nosotros que quizás estas circunstancias en la vida de nuestro enfermo, sometido a las altas temperaturas estivales del trópico, alternando con un invierno en un clima casi polar, pudieran haber sido factor contribuyente de las graves alteraciones arteriolas, alteraciones patológicas de mucha más intensidad que las que hemos encontrado descritas en la mayoría de los casos conocidos de síndrome de Cushing. Pero, desde luego, nosotros suponíamos que el sistema vasomotor de nuestro enfermo reaccionaba anormalmente a los estímulos térmicos.

cuando el enfermo sólo pesaba 135 libras. Estando en Halifax y cuando ya el peso había subido a 230 libras, sufrió el primer ataque de gota, repitiéndole después tres o cuatro veces más durante los nueve años siguientes. A partir del año 1925, en la época en que comenzó a aumentar en peso, le acometió una enorme polifagia y polidipsia, con la correspondiente poliuria, pero nunca ha sentido disminuir su potencia sexual.

Curso de la enfermedad.

En vista de los antecedentes en la aparición de la enfermedad y del estado actual del enfermo (adiposidad repentina de la cara, cuello y tronco; cargazón de hombros y aspecto cifótico; líneas atróficas en las caderas y abdomen; palidez azulenca; hipertensión vascular; retención nitrogenada; dolores vagos en la espalda; polifagia, polidipsia, poliuria, albuminuria, etc.) pensamos que el cuadro encajaba muy bien dentro del "síndrome de Cushing" provocado por un adenoma basófilo de la adenohipófisis (basofilismo pituitario). Una vez formulado nuestro diagnóstico, y no obstante lo avanzado de las lesiones renales que indudablemente debían existir, creímos que el tratamiento de la hipófisis con los rayos X podría ser muy beneficioso para el enfermo.

Al tomar la radiografía del cráneo (Lám. 1) no se observó nada anormal en la silla turca; la bóveda aparecía granular y con signos evidentes de una intensa osteoporosis; las vértebras torácicas no presentaban nada de particular.

Nos propusimos antes que nada mejorar el estado de salud general del enfermo y le sometimos a un régimen alimenticio aclorurado de una potencia de 2,000 calorías, el 65 por ciento de las cuales debería ser suministrado por hidratos de carbono, y conteniendo 40 gramos de substancias protéicas. Se le administró sulfato ferroso *per os*, se le hizo reposar en el lecho y se le permitió beber agua *ad libitum*. A los pocos días el enfermo estaba nuevamente débil, con un enorme apetito, y hubo que aumentar el número de calorías hasta 2,800, pero sin que la dieta contuviese más de 40 gramos de substancias protéicas. Mejoró entonces, sintiéndose más fuerte, aumentando la presión arterial sistólica hasta 145 mm. de mercurio, permaneciendo estacionaria (90 mm.) la distólica. Aconsejamos empezar el tratamiento de la hipófisis con rayos

X el mes de junio de 1936, pero el enfermo se embarcó para los Estados Unidos en busca de curación.

Permaneció una breve temporada en la Clínica Mayo, de Rochester, Minnesota, donde se le diagnosticó "una lesión renal crónica", se le hizo una transfusión de sangre citratada, se le prescribió luminal y una dieta de 1,500 calorías, con 40 gramos de proteídos y agua en abundancia. Allá por el 8 de octubre del mismo año había rebajado hasta pesar 160 libras, debilitándose y acentuándose la astenia, con una presión arterial alta: 185 mm. de sístole y 110 mm. diástole. El número de hematíes era entonces de 2.0 millones p. mm. c. y la hemoglobina 38 por ciento. Se le hicieron varias transfusiones de sangre citratada en el mes de octubre, los días 8, 11 y 15, de 400, 480 y 500 cc., sin que experimentase ninguna reacción molesta; tuvo alguna mejoría pasajera, puramente subjetiva, que apenas se notó en la sangre. El 15 de octubre el análisis químico de la sangre dió: nitrógeno uréico, 99.0 mg.; ácido úrico, 6.6 mg.; creatinina, 6.0 mg. por ciento.

El 17 de octubre ingresó otra vez en el Hospital de la Universidad. Esta vez el enfermo parecía encontrarse en muy mal estado, inquieto, sofocado, insomne, tosiendo sin cesar, sin poder espectorar ni tragar. El pulso, fuerte, latía a razón de 80 pulsaciones al minuto; ambas bases pulmonares estaban congestionadas; el aliento olía a urea; la presión arterial sistólica marcaba 180 y la diastólica 118. Con unas pequeñas dosis de digital, algunos sedantes y reposo se logró hacer desaparecer la congestión pulmonar y calmar la inquietud, pero no la sofocación y la dificultad de la deglución que persistieron durante dos semanas, al cabo de las cuales desaparecieron lentamente. A pesar de la alimentación abundante, el enfermo estaba agotado físicamente y aparecieron en distintas partes del cuerpo algunas manchas equimóticas, sobre todo en el abdomen. Los dolores del cuerpo eran tan intensos que no le permitían descansar cómodamente en el lecho. Al cabo de unos días se le presentó una hidrartrosis dolorosa en un tobillo y en la rodilla del lado opuesto. El temblor de las manos le impedía llevarse el alimento a la boca. El subsalto de tendones y los espasmos musculares de los miembros y de la cabeza le impedían descansar durante la vigilia y le despertaban cuando dormía. La acrocianosis era bien visible. A pesar de este cuadro nunca creímos que se tratase de una "uremia".

Durante los días 27, 28, 29 y 30 de octubre, y 2, 6, 7, 11, 12 y 13 de noviembre se le hicieron aplicaciones profundas de rayos X sobre la pituitaria, utilizando dos campos de 10 cm. en cuadro y alternando las aplicaciones sobre una y otra región temporal. Factores de irradiación: 200 kilovoltios, 4 miliamperios, 50 cm. distancia foco-piel, filtro de cobre (de 0.5 mm. de espesor) y aluminio (de 1 mm.), 10 minutos. A razón de 20 unidades roentgen por minuto (15.16 unidades en el aire) y administrando al enfermo 200 unidades por sesión y 1,000 por cada puerta de entrada, se le aplicaron en total 2,000 unidades roentgen.

Las observaciones llevadas a cabo por Freyberg, Barker, Newburgh y Collier * sobre aplicaciones roentgenoterápicas en ciertos casos de basofilismo pituitario parecen indicar que las dosis usadas en este enfermo quizá no fueron suficientes, pero el caso es que el enfermo mejoró después de la aplicación y, aunque esta mejoría pudo haber sido simplemente subjetiva, por lo menos sirvió para que se sintiera más animoso. El día 13 de noviembre empezó a quejarse nuevamente, con una sensación de angustia que no podía describir, y poco después, durante ese mismo día, confesó que había perdido su potencia sexual desde hacía dos semanas. Al día siguiente, poco antes de las seis de la mañana, se le encontró muerto en el lecho. Había fallecido, al parecer, unos minutos antes.

Conforme a los deseos expresados por el enfermo, procedimos a practicar la autopsia.

Diagnóstico clínico.

Basofilismo pituitario; hipertensión arterial idiopática; nefrosclerosis avanzada; insuficiencia miocárdica aguda.

NECROPSIA

(Autopsia No. 911. 14 de nov., 1936. Practicada a las 4½ horas de la defunción, por el DR. ENRIQUE KOPPISCH.)

DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA:

Cadáver de un hombre joven, bien desarrollado, que mide 173 cm. Cara, tronco y abdomen adiposos, contrastando con la delgadez de las extremidades. Piel pálida en todo el

* *Archives of Internal Medicine.* 58: 187-212, agosto, 1936.

cuerpo, algo obscurecida, especialmente en la cara. Sobre toda la espalda se extiende una erupción de pápulas diminutas y ulceritas superficiales, de 2 a 3 mm. de diámetro. La configuración externa del esqueleto parece normal. El cuero cabelludo está cubierto de pelo negro, recto y abundante. La distribución del vello en el cuerpo es normal. Leve protrusión de los globos oculares. Palidez de la conjuntiva y mucosas externas. Cuello corto y robusto. Tórax amplio, de gran diámetro anteroposterior y ángulo costal obtuso. En el lado izquierdo anterior del pecho hay un espacio ligeramente azulado que parece un cardenal. El abdomen no es muy abultado, pero parece repleto. En ambas caderas y en el tercio superior de los muslos obsérvanse estrías sobre la piel, de color blanquecino, dispuestas longitudinalmente. Pene sin cicatrices, de tamaño pequeño, no guarda proporción con la corpulencia del cadáver. Las extremidades no ofrecen nada notable, a no ser su delgadez comparada con el tamaño de la cara y el tronco.

La grasa subcutánea de la pared abdominal tiene un espesor de 3.5 cm. por encima del ombligo; en el tórax, sobre el centro del esternón, mide 1.5 cm. de espesor. Músculos de color rosa pálido, blandos, no bien desarrollados. Las capas de tejido conjuntivo están algo edematosas.

Cavidad peritoneal: Contiene unos 200 centímetros cúbicos, aproximadamente, de un líquido claro y ambarino. Serosa peritoneal de aspecto normal. El borde inferior del hígado sobrepasa 8 cm. la punta del xifoides y 4 cm. por debajo del borde costal en la línea media clavicular derecha. Bazo aumentado de volumen, pero sin proyectarse por la parte anterior. Los demás órganos guardan su posición anatómica normal. La grasa de la región anterior del peritoneo, mesentérica, perirrenal y retroperitoneal es muy abundante.

Cavidad torácica: No hay adherencias en las cavidades pleuríticas. En la izquierda hay unos 150 centímetros cúbicos, aproximadamente, de un líquido claro, de color amarillo pajizo; en la derecha, 200 cc. del mismo líquido. El saco pericárdico contiene la cantidad corriente de líquido, de aspecto normal, pero existen algunas finas fibras que parten hacia la superficie anterolateral del corazón cerca del vértice. No hemos podido comprobar el menor vestigio del timo; en su lugar hay abundante grasa.

cuerpo, algo obscurecida, especialmente en la cara. Sobre toda la espalda se extiende una erupción de pápulas diminutas y ulceritas superficiales, de 2 a 3 mm. de diámetro. La configuración externa del esqueleto parece normal. El cuero cabelludo está cubierto de pelo negro, recto y abundante. La distribución del vello en el cuerpo es normal. Leve protrusión de los globos oculares. Palidez de la conjuntiva y mucosas externas. Cuello corto y robusto. Tórax amplio, de gran diámetro anteroposterior y ángulo costal obtuso. En el lado izquierdo anterior del pecho hay un espacio ligeramente azulado que parece un cardenal. El abdomen no es muy abultado, pero parece repleto. En ambas caderas y en el tercio superior de los muslos obsérvanse estrías sobre la piel, de color blanquecino, dispuestas longitudinalmente. Pene sin cicatrices, de tamaño pequeño, no guarda proporción con la corpulencia del cadáver. Las extremidades no ofrecen nada notable, a no ser su delgadez comparada con el tamaño de la cara y el tronco.

La grasa subcutánea de la pared abdominal tiene un espesor de 3.5 cm. por encima del ombligo; en el tórax, sobre el centro del esternón, mide 1.5 cm. de espesor. Músculos de color rosa pálido, blandos, no bien desarrollados. Las capas de tejido conjuntivo están algo edematosas.

Cavidad peritoneal: Contiene unos 200 centímetros cúbicos, aproximadamente, de un líquido claro y ambarino. Serosa peritoneal de aspecto normal. El borde inferior del hígado sobrepasa 8 cm. la punta del xifoideo y 4 cm. por debajo del borde costal en la línea media clavicular derecha. Bazo aumentado de volumen, pero sin proyectarse por la parte anterior. Los demás órganos guardan su posición anatómica normal. La grasa de la región anterior del peritoneo, mesentérica, perirrenal y retroperitoneal es muy abundante.

Cavidad torácica: No hay adherencias en las cavidades pleuríticas. En la izquierda hay unos 150 centímetros cúbicos, aproximadamente, de un líquido claro, de color amarillo pajizo; en la derecha, 200 cc. del mismo líquido. El saco pericárdico contiene la cantidad corriente de líquido, de aspecto normal, pero existen algunas finas fibras que parten hacia la superficie anterolateral del corazón cerca del vértice. No hemos podido comprobar el menor vestigio del timo; en su lugar hay abundante grasa.

Cavidad craneana: Los huesos del cráneo son algo gruesos, pero pueden serrarse con mucha facilidad. Con todo, no se nota nada anormal después de examinar la línea de corte, ni en la superficie del hueso. La dura madre y los senos aparecen normales. El conducto auditivo medio y las cavidades mastoideas están intactos.

Corazón: Pesa 625 gm. Está muy aumentado de volumen. La cara anterior de la pared del ventrículo izquierdo, incluso el vértice, está muy engrosada y con prominencias lobulares. En esta región el pericardio está fijo y adherido por bandas organizadas y resistentes. El resto de la superficie epicárdica es suave y brillante. La grasa subepicárdica, abundante y pálida. Las arterias coronarias son algo tortuosas. La porción cónica del ventrículo derecho está algo dilatada, pero la cavidad, en conjunto, no está aumentada. La aurícula izquierda es mucho más grande que la derecha. El endocardio tiene un color blanquecino y está engrosado difusamente. La válvula mitral tiene una configuración normal, sin engrosamiento de las cuerdas tendinosas. La cavidad ventricular izquierda es algo mayor que lo ordinario y las columnas carnosas y músculos papilares aparecen hipertrofiados. La punta es redondeada y en el ápículo hay una gruesa concreción cálcica, de 0.5 cm. de espesor en algunos sitios y de unos 3 cm. de diámetro transverso, que ha sustituido el endocardio y la mayor parte del miocardio. El tejido miocárdico que queda en el vértice está endurecido y fibroso; las columnas carnosas adyacentes están cubiertas por una capa gruesa y blanca de endocardio. Existen engrosamientos ateromatosos en la cara ventricular de la porción aórtica de la válvula mitral. Los segmentos anterior y posterior derecho de la válvula aórtica están adheridos en los bordes, sobre los cuales hay una gruesa acumulación calcárea, de 0.7 cm. de diámetro mayor, que se prolonga hacia ambos lados de las válvulas. Los senos de Valsalva son más profundos que de ordinario. Las arterias coronarias siguen su trayecto normal, pero presentan numerosos engrosamientos ateromatosos y precipitaciones calcáreas que las hacen muy duras en algunos puntos. La luz de una de las ramas de la descendente anterior es del tamaño de una punta de alfiler, a causa del engrosamiento de las paredes, pero el trayecto no está obstruido en ningún punto. El miocardio es de color rosa

pálido, duro e hipertrófico, especialmente en la pared del ventrículo izquierdo donde se pueden observar pequeños espacios fibrosos al cortarlo tangencialmente. Dimensiones del órgano: circunferencia tricúspide, 12.5 cm.; circunferencia pulmonar, 6.3 cm.; circunferencia aórtica, 6 cm.; circunferencia mitral, 9.8 cm.; espesor de la pared del ventrículo izquierdo, 2 cm.; espesor de la pared del ventrículo derecho, 0.6 cm.

Aorta: Desde el comienzo de la aorta ascendente se notan ya placas amarillas de degeneración ateromatosa. En el arranque del arco hay numerosas placas grisientas, moderadamente elevadas, de ateroma y de precipitación calcárea, con alguna que otra ulceración. Estas alteraciones son notables en la porción abdominal. La elasticidad de las paredes de la arteria es muy limitada.

Pulmones: El derecho pesa 545 gm. y 520 el izquierdo. Parenquima crepitante, con aire en su interior, de color rosado al corte, exudando al apretarlo un líquido espumoso. En los vasos más voluminosos obsérvase alguna que otra plaquita ateromatosa.

Bazo: Peso: 360 gm. Dimensiones: $14.5 \times 9.5 \times 5.6$ cm. La cápsula está tensa, suave y brillante, y la pulpa es de color rojo en toda su extensión. Al cortarla se nota dura de consistencia, de color rojo intenso, los corpúsculos no están abultados de volumen y se perciben con claridad; las trabéculas no están engrosadas.

Hígado: Peso: 2,670 gm. Dimensiones: $30 \times 22 \times 8.5$ cm. Borde inferior levemente redondeado. Superficie, suave. Al cortarlo se notan muy bien los lóbulos del órgano, el centro de los cuales aparece muy congestionado. Las superficies de sección son, en general, de color rosa parduzco, y algo turbias.

Vesícula biliar: Paredes gruesas que en algunos puntos alcanzan 0.6 cm. de espesor, y la túnica fibrosa está edematosa. La mucosa tiene un aspecto aterciopelado. No hay cálculos. Los conductos biliares extrahepáticos no están obstruídos.

Glándulas suprarrenales: Juntas pesan 20 gm. y son de tamaño normal. La corteza es de color amarillo pálido. La médula es normal.

Riñones: El derecho pesa 115 gm. y tiene $10 \times 3.5 \times 3.7$ cm. de dimensión, y el izquierdo pesa 105 y tiene las dimensiones de $9.5 \times 4 \times 4$ cm. Son de aspecto semejante. La cápsula se desprende con facilidad. Ambos órganos están contraídos, de color evidentemente pálido y de superficie granular, con ligera congestión de los vasillos existentes en medio de las granulaciones. Al cortar nótase profundamente alterada la estructura normal de la víscera. La separación entre la cápsula y el tejido propio del órgano es confusa. La superficie del corte es muy pálida; no se distinguen bien las estriaciones, y los glomérulos son invisibles. Hay muchos vasos sanguíneos que resaltan de la superficie del corte a causa del engrosamiento de las tunicas que disminuyen la luz hasta el tamaño de una punta de alfiler. Encuéntanse diseminadas por toda la cápsula y el tejido propio numerosas cavidades quísticas de diámetro variable, desde 1 y 2 mm. hasta 1.7 cm. Las pelvis y los ureteres están intactos.

Organos pélvicos: Normales.

Testículos: Normales.

Tubo digestivo: *Esófago, estómago, intestino delgado y colon,* normales. El *apéndice* no está obstruido, pero nótase una estrechez a una distancia de 2 cm. de la punta.

Organos del cuello: *Laringe y tráquea,* normales. *Glándula tiroides:* Pesa 15.35 gm. No está aumentada de volumen; aspecto normal al corte.

Glándulas paratiroides: Extraemos las cuatro glándulas, todas ellas de tamaño superior al ordinario. Véanse los pesos y dimensiones respectivas:

Superior derecha: peso, 0.67 gm.; dimensiones: $1.7 \times 1 \times 0.8$ cm.

Inferior derecha: peso, 1.02 gm.; dimensiones: $1.85 \times 1.5 \times 0.9$ cm.

Superior izquierda: peso, 0.82 gm.; dimensiones: $2.5 \times 1 \times 0.6$ cm.

Inferior izquierda: peso, 0.97 gm.; dimensiones: $1.7 \times 1.4 \times 0.75$ cm.

Al exterior presentan un color amarillo bronceado. Al cortarlas aparecen levemente lobuladas.

Páncreas: Normal.

Vasos sanguíneos: La arteria esplénica sigue un curso muy tortuoso a lo largo del páncreas y al palparla se nota muy dura. Sus tunicas están infiltradas de sales de cal con bastantes placas ateromatosas en la íntima. Las arterias mesentéricas, superior e inferior, las renales, ilíacas y hepá-

ticas presentan signos de alteraciones arterioesclerósicas, pero su tortuosidad no es muy grande.

Hipófisis: Dimensiones: $1.6 \times 1 \times 0.7$ cm. Parece de tamaño normal, pero de consistencia algo blanda, y en la zona del infundíbulo tiene una pequeña depresión. Púsose en líquido fijador de Müller.

Cerebro: Peso (antes de endurecerlo): 1,480 gm. Las leptomeninges son finas y de aspecto normal. Las circunvoluciones parecen algo anchas y aplastadas, sobre todo en los lóbulos parietales. Los vasos de la base están algo engrosados y rígidos. Los numerosos cortes transversales de este órgano no revelan nada anormal en la configuración.

Examen coprológico: sin parasitismo.

DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA:

Corazón: Preparación A. Fibras musculares hipertróficas en toda su extensión, con los núcleos proporcionalmente agrandados, irregulares e hiper cromáticos. Pigmentación muy débil. El estroma está levemente aumentado, pero no existen grandes espacios fibrosos. Las arteriolas coronarias son de aspecto normal. No hay precipitaciones cálcicas.

Preparación B. Este corte comprende una zona del epicardio y un segmento incompleto de una de las arterias coronarias, en la que se ve una gran placa de sales de cal situada por debajo de un engrosamiento fibroso de la íntima. (Lám. 2).

Preparación C. Vértice del ventrículo izquierdo: aquí el endocardio ha sido sustituido por una gran banda calcificada, intensamente teñida de azul, sobre parte de la cual hay una capa delgada de tejido fibroso. La placa muestra indicios de estructura fibrilar, incrustada por sales de cal. El tejido subyacente es muy edematoso y contiene mucha fibrina, fibroblastos algo deteriorados y células migratorias (Lám. 3).

Aorta: La íntima es muy gruesa, con intensa degeneración fibrosa y escasos depósitos de grasa. Véanse pocas hendiduras vasculares. En uno de los extremos de la preparación hay una gruesa placa de mineralización. La media es normal; la adventicia presenta signos de hemorragia reciente, quizá producida con la manipulación.

Arteria mesentérica superior: Aquí la media aparece

intensamente calcificada en toda su extensión (tipo de calcificación descrito por Mönckeberg). Entre los espacios calcificados se intercalan porciones de tejido normal (Lám. 4).

Pulmón: Lo que destaca más en este tejido es la incrustación de numerosos gránulos irregulares calcificados. Aparecen circundados por acúmulos poco compactos de histiocitos o fibroblastos de neoformación y, al parecer, están situados en los mismos espacios que antes ocupaban los alveolos o los bronquiolos terminales. La configuración y la situación de estos gránulos de calcificación parecen indicar que su formación se debe a la precipitación de sales de cal sobre algunos acúmulos irregulares de fibrina o sobre coágulos de proteína (Lám. 5). Además de estos cuerpos sólidos, pueden observarse, en algún punto que otro, degeneraciones calcáreas de la membrana basal de los conductos alveolares. En uno de éstos hay un coágulo sanguíneo organizado y algunos alveolos contienen hematíes extravasados.

Bazo: Los folículos son grandes, irregulares y no se destacan con precisión los centros germinativos. Las márgenes flexuosas son poco perceptibles y la pulpa está repleta de hematíes a expensas de los elementos nucleados. Tanto en la pulpa como cerca de las arteriolas véanse numerosos fagocitos repletos de hemosiderina.

Páncreas: En la porción más profunda del tejido existen espacios autolisados. Hacia la superficie, los islotes y los acini tienen aspecto normal. Las arteriolas no están esclerosadas. Obsérvanse tres islotes hialinizados (Lám. 6).

Hígado: Es sorprendente la cantidad de células hepáticas que ha desaparecido en la porción central de cada lobulillo, dando lugar a un engrosamiento y condensación del estroma que tiene el aspecto característico de una cirrosis bastante avanzada por descompensación cardíaca. En estos parajes encuéntrase unas células aisladas, de tamaño casi igual al de las hepáticas, cuyo citoplasma está relleno de acúmulos de gránulos (probablemente sales de cal) teñidos de azul (Lám. 7). Algunos monocitos circundan a veces las células calcificadas. Los vestigios del núcleo están frecuentemente fragmentados y picnóticos. En las células que conservan todavía su estructura nótese frecuentemente cierto oscurecimiento azulenco del citoplasma que quizás sea el comienzo de la calcificación. Existen, además, muchas vacuolas que con-

tienen en su interior esferillas de sustancia eosinófila, pero sin filamentos, y alguna que otra células de Kupffer repleta de gránulos de pigmento negrozco, posiblemente de origen malárico.

Vesícula biliar: El epitelio está exfoliado y se tiñe con dificultad. La subserosa, muy edematosa.

Suprarrenales: La grasa periférica está edematosa; algunas arteriolas hialinizadas, pero la mayoría intactas (Lám. 8). La substancia cortical es de gran espesor, conteniendo lipoides en abundancia. La substancia medular tiene aspecto normal, pero ha perdido la cromafinidad. Todos los capilares están muy ingurgitados.

Riñón: El aspecto histológico de la preparación es el de una nefritis crónica intensa, en la que participa toda la estructura de la víscera (Lám. 9). Muchos glomérulos están total o parcialmente hialinizados, pero quedan algunos de gran tamaño, bastante enteros, en los que únicamente se puede apreciar mayor número de células que de ordinario y cierto engrosamiento de la membrana capilar y de la cápsula. Todos contienen muy poca sangre. Véanse algunas adherencias, pero no en forma de media luna y nada indica la existencia de una glomerulitis. Los túbulos son muy atípicos y aparecen revestidos de epitelio indiferenciado que descansa sobre una membrana basal muy engrosada. Son tortuosos y a menudo presentan dilataciones quísticas. El estroma renal aparece muy aumentado en todo el corte y contiene aquí y allá acúmulos de linfocitos y alguna célula plasmática. Las arterias mayores aparecen normales; pero las arteriolas, en su mayor parte, están hialinizadas y estrechadas en su luz, de tal modo que esto basta para explicar la atrofia glomerular. Una pequeña porción de la pelvis renal que aparece en la preparación está revestida de epitelio normal. Véanse pequeños depósitos de sales de cal en (1) los glomérulos, (2) por debajo del endotelio de las arterias pequeñas, y (3) en los tubulillos. Sin embargo, la cantidad de sales de cal que ha tomado el tinte es muy escasa.

Próstata: Normal.

Testículo: La función espermatogénica ha desaparecido, pues los túbulos no contienen espermatozoos. La membrana basal es más gruesa que de ordinario; no escasean las células de Leydig.

Estómago: La preparación presenta un bello aspecto de "calcificación metastásica" de la mucosa. Las sales de cal se concentran en el tercio medio de la mucosa, incrustando la membrana basal de los túbulos, o se conglomeran en forma de gránulos esféricos de tamaño uniforme, que pueblan los intersticios de las células degeneradas del epitelio gástrico. Parece como si estos gránulos no se hubiesen formado dentro del citoplasma, sino que deben su formación a una precipitación calcárea sobre la superficie de las células de la mucosa. Las células acidógenas están frecuentemente libres de depósitos calcáreos (Lám. 10).

Intestino delgado y grueso: Absolutamente normal, aparte la pérdida de epitelio consiguiente a las alteraciones cada-véricas.

Tiroides: No hay nada que merezca la pena de anotarse. Las vesículas están cubiertas de epitelio plano y llenas de substancia coloide espesa. No hay el menor indicio de hiperfunción. El estroma es algo grueso.

Paratiroides: Preparamos cortes de las cuatro glándulas. Todas son de gran tamaño y de estructura sólida, uniforme y compacta (Lám. 11), de tabicación fina y delicada, sin tejido adiposo intersticial. Predominaban en todas las preparaciones de las glándulas las células fundamentales con sólo una leve tendencia a diferenciarse y convertirse en células de tipo claro, fenómeno que se da en la mayoría de las nefritis crónicas. Los núcleos son uniformes, no están agrandados, ni presentan divisiones mitóticas. Las células acidófilas se agrupan en islotes más o menos grandes. Una de las glándulas presenta un nódulo de cierto tamaño que podría pasar por una formación adenomatosa. En muchos parajes de las glándulas se observa que el epitelio va adquiriendo cierto aspecto columnar, dando lugar a la formación de verdaderos trayectos vacíos o a espacios irregulares de aspecto quístico que contienen material amorfo y algunos hematíes en buen estado.

Ganglios linfáticos: Los senos están llenos de exudado fibrinopurulento procedente evidentemente de algún foco de infección. Abunda la hemosiderina en los cordones de la pulpa ganglionar.

Hipófisis: Practicáronse varios cortes y se tiñeron con el tinte de anhilina y fuscina de Mallory modificado por

Crookes (*J. of Path. and Bact.* 1936, XII, 339). Solamente cortamos la mitad de la glándula, pues se extravió la otra mitad. No hay masas adenomatosas en el lóbulo anterior. A simple vista, sin proceder al recuento, puede asegurarse que abundan más las células eosinófilas que las basófilas; éstas no solamente son mucho menos, sino que no guardan proporción con el aumento en número de las otras, y se concentran principalmente cerca de la superficie de la porción ventral de la glándula. Las preparaciones que hemos hecho no se prestan bien a la observación de los detalles citológicos. Eso no obstante, no hemos podido observar la hialinización del citoplasma de las basófilas y la agranulación, carácter específico, según Crookes y Rasmussen, que aparece en el tejido hipofisario en el síndrome de Cushing. Nosotros, por el contrario, hemos observado que las células basófilas de nuestras preparaciones contenían gránulos perfectamente dibujados. En la porción intermedia de la glándula hay varios quistes coloidales pequeños, y el lóbulo posterior está moderadamente invadido de células basófilas, que fijan algo más el color púrpura que las del lóbulo anterior, y carecen de granulecillas. Los citoplasmas aparecen vacuolados.

Huesos: Bóveda del cráneo: En un corte de 8 mm. de espesor nótanse las siguientes alteraciones: La distinción entre el diploe y las láminas externa e interna no existe. El tejido medular es completamente fibroso y no contiene elementos hematopoyéticos. Las trabéculas son muy irregulares y presentan excavaciones irregulares en la superficie, en las que con frecuencia se observan pequeños osteoclastos. Por encima de algunas trabéculas se ven osteoblastos dispuestos verticalmente en hileras, como si se tratase de una neoformación ósea. En otras, las líneas de cementación se destacan con nitidez y dan al hueso un aspecto de mosaico. La apariencia general del tejido óseo es la de una osteitis fibrosa bien característica (Lám. 12).

Vértebra: Las transformaciones tienen el mismo aspecto que las observadas anteriormente, pero menos densas. Las trabéculas aparecen corroídas aquí y allí, con formaciones de tejido conjuntivo en el que se observan algunos osteoclastos (Lám. 13). Esta absorción lagunar se limita a ciertas trabéculas solamente, pues la mayoría tiene un aspecto normal.

No existe fibrosis difusa de la médula ósea, y los elementos figuran según la proporción normal.

Costillas: Pequeñas áreas de absorción lagunar, pero menos destacadas que en las vértebras.

Masa encefálica: Ni las circunvoluciones de la corteza y los ganglios de la base, ni el cerebelo y la médula presentan anormalidad alguna.

Diagnóstico anatomopatológico: SINDROME PITUITARIO DE CUSHING (según los datos clínicos); adiposidad facial y del tronco; pigmentación cutánea; hipertensión esencial (dato clínico); nefrosclerosis arteriolar avanzada; congestión crónica pasiva del hígado; hipertrofia de las paratiroides; osteítis fibrosa del cráneo, vértebras y costillas; infiltración calcárea de los pulmones, riñones, hígado y estómago; arteriosclerosis general avanzada; esclerosis de las coronarias; antiguo infarto con calcificación de la punta del corazón; trombosis del ventrículo izquierdo; adherencias fibrosas del pericardio; hipertrofia cardíaca; ascitis leve; hidrotórax bilateral; hialinización de los islotes de Langerhans; inclusiones citoplásmicas en las células hepáticas; pigmentación malárica del hígado; invasión basófila del lóbulo pituitario posterior.

COMENTARIO

Si prescindimos de los síntomas y signos de origen pituitario—hiperglicemia, estrías de la piel, etc.—el caso que aquí presentamos podríamos perentoriamente clasificarlo como de “hiperparatiroidismo de origen renal”. Según los datos de observación más recientes, las enfermedades renales crónicas suelen ir acompañadas de hipertrofia e hiperfunción de las glándulas paratiroides. Bergstrand¹, Wilens y Pappenheimer², Gilmour y Martin³ han podido demostrar que el peso de dichas glándulas es superior al normal en distintos estados patológicos renales.* La insuficiencia renal provocada experimentalmente en las ratas va seguida de una hipertrofia bien notable de las paratiroides, según las observaciones de Parrett, Peters y Pappenheimer^{4, 5}. Ultimamente, Highman y Hamilton⁶ han podido comprobar un

* Después de publicadas sus primeras comunicaciones, Wilens y Pappenheimer han recibido numerosos datos (sin publicar aún) que corroboran sus primeras observaciones. El promedio de peso combinado de las paratiroides, según cálculo en 35 casos no nefríticos, utilizados como control, fué de 139 mgs.; en 44 casos de distintas enfermedades renales, el peso combinado de las paratiroides fué de 359 mgs. por término medio.

CASOS CONOCIDOS DE HIPERPARATIROIDISMO DE ORIGEN RENAL EN ADULTOS

Núm.	Autores y citas	Edad	Sexo	Duración de la sintomatología renal	Lesiones renales	Paratiroides	Huesos	Calcificaciones metastásicas	Observaciones
1.....	McCallum, W. G., Bull. J. H. Hosp., 1905, XVI, 87	26	M	Varios años	Nefritis crónica (sin descripción histológica)	Adenoma en la glándula derecha inferior de 2 cm. de diámetro. Dos glándulas normales (no se dan pesos ni dimensiones)	Exámenes posteriores demuestran existencia de osteitis fibrosa	No se mencionan	
2.....	Hubbard, R. S., Wentworth, J. A., <i>Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.</i> , 1920-21, XVIII, 307	20	M	20 años	Nefritis intersticial e hidronefrosis derecha	2 glándulas voluminosas de 2 cm. de diámetro. Al microscopio, hiperplasia y pequeño adenoma en una glándula	Osteitis fibrosa craneal, vertebral y costal	En las arterias periféricas. Precipitaciones grandes e irregulares en el tejido periarticular y en la pared de una aurícula	En la sangre 13.4 de Ca; insuficiencia renal; acidosis
3.....	Barr, D., Bulger, H., <i>Am. J. Med. Sc.</i> , 1930, 179, 449, Caso III	46	F	?	Cápsula delgada, con muchos puntos cicatriciales e infiltración linfocitaria. Muchos túbulos aparecen repletos con cilindros hialinos. Depósitos calcáreos	Sólo hay tres glándulas; la mayor mide 1.1 x 0.5 cm. Al microscopio, células voluminosas y vacuoladas	Aspecto moteado del hueso	En los pulmones, riñones y mucosa gástrica	En la sangre: Ca, 16.0; PO ₄ , 37.0; insuficiencia renal
4.....	Gutman, A. B., Swenson, P. C., Parsons, W. B., Caso IV, <i>J. A. M. A.</i> , 1934, 103, 87	60	F	Pasaba de 23 años	Riñones poliquisticos		Osteitis fibrosa, con quistes y fracturas espon-táneas	Precipitaciones calcáreas en la tiroidea y riñones	En la sangre: Ca, 9.7
5.....	Schelling, D. H., Remsen, D., <i>Bull. J. H. Hosp.</i> , 1935, LVII, 157	17	M	Desde temprana infancia	Atrofia hidronefrósica muy profundi	Nótase hiperplasia difusa (se dan las dimensiones) con inflamaciones accidentales secundarias	Osteitis de la bóveda craneal, vertebral y costal	Calcificación arterial	En la sangre: Ca, 9.6; PO ₄ , 8.9
6.....	Castleman, B., Mallory, T. B. (Caso 23A 7119), <i>Am. J. Path.</i> , 1935, XI, 1	25	F	Poliuria y poli-dipsia durante toda la vida	Pielonefritis crónica	Abultamiento de 3 glándulas sin adenomas (se dan las dimensiones)	Osteitis fibrosa con quistes	Calcificación de las arterias y tejido subcutáneo	"No se pudo descartar el diagnóstico de raquitismo de origen renal". En la sangre: Ca, 8 mg. PO ₄ , 9 mg.

7....	Pollack, A. Siegel, S., <i>J. Mt., Sinai Hosp.</i> , 1936, II, 270	41		?	Nefritis crónica	Tamaño $2\frac{1}{2}$ veces mayor que el corriente. Predominan las células de tipo claro. No se mencionan peso ni dimensiones. Glándulas extraídas en intervención quirúrgica	La radiografía no logra demostrar existencia de osteitis fibrosa. No se practicó el examen microscópico de los huesos	Precipitaciones calcáreas en las nalgas, una mano, un hombro, un pie, pulmón, ganglios linfáticos, corazón y riñones	Nefritis crónica. Notable insuficiencia renal. Feocromoblastoma suprarenal
8....	Magnus, H. A., Scott, R. B., <i>J. Path. & Bact.</i> , 1936, XLII, 665	23	F	?	Atrofia arteriolar o hidronefrosica	3 glándulas pesaban 5.62 gms.	Osteoporosis simple sin fibrosis de la médula ósea, osteoclastos ni quistes	Arterias calcificadas extensamente. Precipitaciones calcicas en el músculo cardíaco y la grasa subcutánea. No hay cálculos renales	En la sangre: Ca, 11.0
9....	Albright, F., <i>Trans. Am. Assoc. of Phys.</i> , 1936, LI, 199	47	M	Nefritis diagnosticada hace 23 años	Glomérulonefritis crónica atrofica Peso: 85 gms.	4 glándulas voluminosas. Peso 11 gms.	Osteitis fibrosa	Calcificación extensa de la túnica media de los vasos. Calcificación cerca de las articulaciones	Se consideró este caso como equivalente en el adulto al "raquitismo infantil de origen renal".
10....	Caso sin publicar-autopsia 11733 del Hospital Presbiteriano de Nueva York	26	F	Comenzó hace 7 años tras un ataque gripal	Glomérulonefritis crónica. Peso: D. 20 gms., I., 55 gms.	Peso de todas las glándulas: 1.89 gms.	Rarefacción alveolar	Ninguna	Hipertensión. Insuficiencia renal. En la sangre, Ca-9.7 PO ₄ , 13.4 Fosfatos, 4.4
11....	Caso sin publicar-autopsia 12076 del Hospital Presbiteriano de Nueva York	23	M	7 años	Glomérulonefritis subaguda	Peso de todas las glándulas: 2.67 gms.	Osteitis fibrosa	Calcificación pulmonar y renal	La cantidad de sales de cal llegó a 1,300 mg. en 100 gms. de tejido renal húmedo (Normal: 11 mgms.)
12....	Pons y Pappenheimer (comunicación presente)	33	M	10 años	Esclerosis arteriolar avanzada	Peso de todas las glándulas 3.48 gms.	Osteofibrosis intensa	Calcificación vascular, pulmonar, gástrica y hepática	Síndrome de Cushing

aumento en la cantidad de hormona paratiroidea circulante en ciertos casos nefríticos crónicos en estado de uremia.

Hánse observado casos clínicos en que la excesiva hiperplasia paratiroidea puede dar lugar a la producción de una intensa osteofibrosis y precipitación calcárea en distintos parajes del organismo. En la tabla I hemos agrupado sintéticamente los casos de esta naturaleza que hemos logrado extraer de la bibliografía sobre esta materia y de los archivos del Hospital Presbiteriano de Nueva York. Aunque la lista es, indudablemente, algo incompleta, podría completarse agregándole otros que figuran con el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario, en los que existía hipertrofia difusa o adenomatosa de varias glándulas paratiroides (Albright, Bloomberg, Castleman y Churchill⁷). Según la opinión de Albright⁸, estos estados patológicos son en todo semejantes a los que se dan en la infancia y se acostumbra a designar como raquitismo de origen renal, sólo que las lesiones óseas aparecen algo distintas por la edad de los sujetos. En verdad, estos casos, como el comunicado por Schelling y Remsen, en un joven de 17 años, son estados patológicos de transición entre el raquitismo de origen renal y la osteítis fibrosa del adulto.

El problema sobre lo que deberá entenderse por hiperparatiroidismo "primario" o "secundario" aparece algo confuso por el hecho de que siempre que se produce un hiperfuncionalismo paratiroideo de larga duración sobreviene indefectiblemente una agresión a la integridad de los riñones (Albright, Baird, Cope y Bloomberg¹⁰). Esto ha podido ser demostrado experimentalmente por Chown¹¹, logrando producir graves lesiones de nefritis crónicas en las ratas con inyecciones repetidas de hormona paratiroidea. Lo que no sabemos aún es si estas lesiones del riñón se deben a la precipitación de las sales de cal en los tejidos renales, o a algún efecto tóxico desconocido de la hormona paratiroidea que ejerce su acción específica sobre el riñón. Se trata, como puede verse, de un círculo vicioso: las nefritis crónicas estimulan el hiperparatiroidismo, y éste, a su vez, exajera las lesiones del riñón.

Tampoco se sabe con exactitud cuál es la naturaleza química del estímulo que provoca la hiperplasia paratiroidea. Schelling y otros investigadores⁹ suponen que las glándulas

se ven obligadas a redoblar su función excretora para estimular la excreción de los fosfatos a través del riñón lesionado. Drake, Albright y Castleman¹², partiendo de la hipótesis de que la retención fosfatada sirve de estímulo a las paratiroides, han logrado producir artificialmente en los conejos una hiperplasia paratiroidea inyectándoles durante algún tiempo una solución *buffer* fosfatada. En los animales inyectados, las glándulas paratiroides tenían un peso medio de 20 mg.; en cambio, en los animales testigos el peso fué de 13 mgs. y, además, en aquéllos las glándulas tenían una estructura microscópica más compacta.

Dando por sentado que el exceso de secreción paratiroidea resulta perjudicial para el riñón, tampoco es menos cierto que, en muchas ocasiones, el ciclo patológico tiene su punto de partida en el mismo riñón, cuando en él existe una lesión de larga fecha. Si no es así ¿cómo podría explicarse la gran variedad de lesiones renales que aparecen consignadas en los casos estudiados por diferentes autores? La glomerulonefritis crónica, la esclerosis arteriolar, la hidronefrosis atrófica, la pielonefritis crónica y aún el riñón quístico congénito, todos estos trastornos son capaces de dar ocasión a que se produzca una hipertrofia de las paratiroides, independientemente de que se acompañe o no de una osteítis fibrosa secundaria.*

En realidad, existen todavía muchos puntos no suficientemente esclarecidos en el complejo interfuncionalismo renoparatiroideo. En el caso clínico que venimos estudiando, esta complejidad es mucho más honda, pues nuestro enfermo presentaba todas las características clínicas del síndrome de Cushing. ¿Pudo existir, además, en este enfermo un trastorno de la glándula pituitaria? Desde la comunicación de Cushing¹³ en 1932, que ha pasado a ser clásica, han aparecido muchos casos amparados bajo esa misma denominación sindrómica. La obesidad característica de la faz y del tronco, las estrías albicantes de la piel, la hipertensión, hiperglicemia, polifagia, polidipsia, la tolerancia disminuida del azúcar, la amenorrea en la mujer y la impotencia en el hombre, más otros síntomas secundarios de mayor o menor

* En el Vol. III de la obra de Erennemann—*Practice of Pediatrics*—Park y Eliot exponen con extensión todo lo referente al hiperparatiroidismo de origen renal (1937, Capítulo 29).

relieve, componen todos un cuadro clínico bastante definido, conocido muy bien por los médicos.

Pero, a pesar de la claridad y definición, perfectamente establecidas, del cuadro clínico, las transformaciones anatómicas que constituyen el substrátum patológico no se han podido conocer con entera certeza. En las necropsias de casos de esta enfermedad no siempre se puede comprobar la existencia de adenomas basófilos en el lóbulo pituitario anterior. Creyóse primeramente que, si estas lesiones de la glándula no se podían observar, era porque no se practicaban los cortes en serie o porque no se habían empleado métodos especiales de tinción que pudiesen revelar las granulaciones basófilas. Pero, aún cumpliendo con estas condiciones, se han dado varios casos en que no aparece la formación adenomatosa basófila (Crooke¹⁴, De Jongh¹⁵), o en que aún cuando existía un adenoma pudo demostrarse que estaba formado de células cromóforas (Fuller y Russel¹⁶) o atípicas sin gránulos basófilos (Schmorl¹⁷ y Molineus^{17a}, Zondek¹⁸, Wieth-Pedersen¹⁹, Bishop y Close²⁰, Raab²¹, Lawrence y Zimmermann²², Minciotti²³, Teachenor²⁴, Freyberg *et al.*²⁵), o hasta por eosinófilos (Horneck²⁶, Konschegg²⁷). Actualmente está ya perfectamente demostrado que la sintomatología de la enfermedad de Cushing puede aparecer cuando existen grandes lesiones adenomatosas o hiperplásicas de la corteza de la glándula suprarrenal.

Son varios los investigadores que aseguran haber observado lesiones adenomatosas basofílicas sin sintomatología del llamado "basofilismo pituitario". Véase si no la comunicación de Sussman²⁸, que pudo examinar 260 glándulas hipofisarias en la *Royal Infirmary* de Manchester, y encontró ocho con adenomas basófilos hasta de 5 mm. de diámetro. Costello²⁹ halló también 225 adenomas en 1,000 glándulas examinadas, de las cuales, 72, o sea el 27.2 por ciento, contenía adenomas basófilos, sin que, por otra parte, los sujetos a quienes pertenecían hubieran padecido síntomas de disfunción pituitaria. Aunque no todos los adenomas son necesariamente capaces de actividad funcional, la frecuencia con que aparecen en sujetos que no presentan sintomatología alguna que a ella pueda atribuirse, debe hacernos considerar con cierta cautela el diagnóstico etiológico y no atribuir al adenoma la causa única de la enfermedad.

La comunicación de Crooke del año 1935 parecía haber sentado de manera definitiva los fundamentos diagnósticos del síndrome de Cushing. Al estudiar minuciosamente—coloración con el tinte Mallory, modificado—12 glándulas pituitarias de doce enfermos, observáronse ciertas transformaciones histológicas en las células basófilas, que parecían constituir el signo patognomónico del síndrome de Cushing. Hay que advertir que al estudiar con el mismo método 350 glándulas (300 en cortes en serie) solamente aparecieron 9 glándulas con transformaciones semejantes a las anteriores, pero menos profundas. La transformación histológica esencial descrita por Crooke consiste en una degranulación progresiva del citoplasma, acompañada de hialinización, que aparece en todos los casos de enfermedad de Cushing, aún cuando exista al mismo tiempo adenoma de las suprarrenales. En los casos en que se encuentra adenoma basófilo, no hay hialinización de las células tumorales.

Las observaciones de Crooke fueron comprobadas por Rasmussen³⁰ en tres casos más. Severinghaus pudo observar lesiones idénticas en 4 casos de síndrome de Cushing, en dos de los cuales (comunicación personal, no publicada) existía además neoplasia de la corteza suprarrenal.

Teniendo presente todos estos antecedentes de investigación, nos sorprendió en extremo no poder observar en el caso autopsiado por nosotros, ni el menor vestigio de adenoma basófilo, ni hialinización de los elementos basófilos normales, sino que, por el contrario, las células basófilas contenían numerosos gránulos que tomaron muy bien el tinte. Eso no obstante, a pesar de que seccionamos gran parte de la glándula, no podemos afirmar rotundamente que no existiese algún adenoma pequeñísimo que pasase desapercibido.

La invasión celular bastante voluminosa del lóbulo posterior, constituyendo un bloque de tejido compacto, es de cierto interés, pues, según advirtió Cushing, esta alteración histológica tiene relación con los síntomas hipertensivos. Algunos autores—Shubrizewski³¹, Kraus y Traube³², Berblinger³³ y otros—han tratado de hallar cierta correspondencia entre el aumento de células basófilas en el lóbulo anterior o la supuesta migración de estas células, y la hipertensión que se da en las nefritis crónicas. Las investigaciones de Hawking³⁴, que ha verificado recuentos diferenciales según el

método de Rasmussen en 12 casos de hipertensión esencial, sin haber notado aumento apreciable en el número de basófilos, nos hacen dudar de las observaciones menos rigurosas que practicaron Kraus, Berblinger y Cushing. Scribe³⁵, en una comunicación reciente sobre invasión basófila del lóbulo posterior en 346 hipófisis, no ve relación alguna entre esta invasión y la hipertensión esencial o la nefritis crónica. Spark³⁶ ha logrado estudiar con todo detalle 70 casos de hipertensión arterial, utilizando como testigos 108 casos con presión normal, y no ha podido hallar diferencia entre uno y otro grupo en lo que se refiere a la basofilia del lóbulo posterior. Esto confirma las conclusiones formuladas hace tiempo por Marcano y otros investigadores. Según los datos recopilados hasta el presente, todo parece demostrar que no existe correlación evidente entre el aumento de células basófilas del lóbulo anterior, o la invasión por ellas del lóbulo posterior de la pituitaria, y las enfermedades renales con hipertensión. Nosotros no le concedemos demasiado valor al hallazgo, en el caso clínico que hemos estudiado, de aglomeración de células basófilas en la *pars nervosa* para achacarle la producción de los fenómenos hipertensivos y otros síntomas.

Nos llevaría muy lejos entrar ahora a discutir el problema aún no resuelto de la identidad de las células basófilas de uno y otro lóbulo pituitario. En el caso que estamos estudiando, quizás sea de interés hacer notar que, según observamos, en el lóbulo posterior las células podían diferenciarse perfectamente de las del lóbulo anterior por sus afinidades tintóreas y, además, porque no contenían gránulos que fijasen el azul. McCallum, Dutcher, Duff y Ellsworth³⁸ han comunicado hace poco un caso de síndrome de Cushing en el que comprobaron la presencia de un adenoma formado en la parte intermedia de la glándula, y cuyas células podían diferenciarse perfectamente por procedimientos de coloración de las basófilas del lóbulo anterior. Creen dichos autores que quizás algunos adenomas clasificados como basófilos, en muchos casos conocidos de síndrome de Cushing, pueden, en realidad, haber tenido su origen en la parte intermedia de la glándula. Rasmussen³⁹ opina asimismo que las células del lóbulo posterior son distintas de las basófilas del anterior, pero no está conforme con la técnica de investigación seguida por McCallum ni con sus conclusiones.

Nos queda todavía por discutir el problema del papel que puede desempeñar la función pituitaria estimulando la actividad y crecimiento desmesurado de las paratiroides. Creía Cushing que las transformaciones osteoporóticas, características, en la mayoría de los casos, del síndrome que lleva su nombre, podrían depender del exacerbado hiperfuncionalismo paratiroideo. En la secreción del lóbulo pituitario anterior quizás exista una hormona paratirotrópica, según se desprende de los experimentos llevados a cabo por Hertz y Krane⁴⁰, Anselmino y Hoffman^{41, 42}, que, si se confirman, habrá que suponer que la hiperplasia paratiroidea puede haberla iniciado la producción excesiva de esta hormona pituitaria.

Examinando con detenimiento los casos de síndrome de Cushing que se conocen, no se encuentran datos suficientes para corroborar esta hipótesis.* En las autopsias de casos diagnosticados de "basofilismo pituitario", las glándulas paratiroides aparecen en estado normal (Andersen⁴³, Zondek¹⁸, Craig y Cran⁴⁴, Russell, Evans y Crooke—2 casos—⁴⁵, Swan, Stevenson⁴⁶, y Wright⁴⁷), o como infiltradas de grasa (Raab-Kraus²¹, Rutishauser—2 casos—⁴⁸, Horneck²⁶, Korschegg²⁷, Kalbfleisch⁴⁹, Lawrence, Zimmermann²², Freyburg *et al.*²⁵), o bien con alteraciones fibróticas (Mooser⁵⁰). En la comunicación de Lawrence y Zimmermann únicamente se menciona la existencia de una pequeña glándula que contenía un adenoma de tamaño microscópico.

Sin embargo, en una comunicación de un caso, por Schmorl¹⁷, expuesto después con mucho más detalle por Molineus^{17a}, las paratiroides aparecieron de tamaño más grande. Aunque es incompleta la historia clínica de este enfermo, pues estuvo bajo observación médica muy poco tiempo, los datos recogidos bastan para confirmar el diagnóstico (comprobado por Cushing) de "basofilismo pituitario". Se trataba de una mujer de 47 años, con la obesidad característica de faz y tronco, sufriendo de hipertriosis y amenorrea desde que tenía 20 años. No se hace mención de insuficiencia renal, ni se dice si la enferma padecía de hipertensión arterial, pero al autopsiar su cadáver los riñones aparecieron contraídos de volumen. Existía un voluminoso

* Remitimos al lector a la exposición que hace Albright de los casos archivados en el *Mass. General Hospital*, Núm. 23011, comunicación publicada en el *New England J. of Med.*, 1937, 218, 23.

adenoma "basófilo" en el lóbulo anterior, pero es de advertirse que no se emplearon métodos de coloración especial para demostrar la presencia de gránulos. Las cuatro glándulas paratiroides eran muy voluminosas, y los huesos sufrían un proceso avanzado osteofibrósico, con tumores múltiples de color pardo. Minciotti²³ ha descrito también un caso en que las lesiones que caracterizan al síndrome de Cushing aparecen combinadas con las del hiperparatiroidismo de origen renal. Se trata aquí de una enferma de 38 años de edad, con la sintomatología siguiente: obesidad del tronco, líneas estriadas, amenorrea, hirsutismo, hipertensión, policitemia e hiperglicemia. Al radiografiar el esqueleto se descubre una osteoporosis intensa. El calcio sanguíneo alcanza la cifra de 13.5 mg. por ciento. En el examen *post-mortem* se encuentra un adenoma en el lóbulo anterior, hiperplasia de la cápsula suprarrenal, hiperplasia intensa de las paratiroides (no se anotan peso ni medidas) y una nefritis crónica con lesiones glomerulares graves. Existía además reabsorción lagunar y "proliferación ósea típica de la osteítis fibrosa", especialmente en la zona subperióstica.

Es también digno de mencionarse el caso clínico comunicado por Pero⁵¹, en el que se entrelazan los signos del síndrome de Cushing con los de la hipercalcemia, mas ciertas alteraciones óseas (observación roentgenológica) muy sospechosas de osteítis fibrosa; pero es una lástima que estos datos no hayan podido comprobarse en la autopsia, que no se practicó.

Aparte de los dos casos que acabamos de citar, en los demás no existían alteraciones óseas microscópicas (Russell, Evans y Crooke) o presentaban una sencilla osteoporosis, sin osteoclastos, sin reabsorción lagunar ni fibrosis de la médula (Rutishauser⁴⁸, Horneck²⁶, Konsenseg²⁷, Kalbfleisch⁴⁹, Teachenor²⁴ Lawrence y Zimmermann²²).

De todo lo expuesto se deduce que, si la hiperplasia paratiroidea y las lesiones óseas del hiperparatiroidismo no son características del síndrome de Cushing ni le acompañan siempre, nosotros nos vemos obligados a admitir que la hipertrofia paratiroidea y la osteofibrosis, en el caso por nosotros estudiado, reconocen como causa principal y directa la enfermedad renal crónica y no un estímulo pituitario de naturaleza algo problemática. Sería necesario, sin embargo, emprender

estudios experimentales para poder determinar con alguna claridad, en casos clínicos semejantes, la interrelación fisiopatológica existente entre la glándula pituitaria, las paratiroides y los riñones.

SUMARIO

Se expone en este artículo un caso clínico en que aparecen combinados y entrelazados los caracteres clásicos del síndrome de Cushing con los del hiperparatiroidismo de origen renal. Hemos revisado y discutido sintéticamente la bibliografía referente a casos de esta naturaleza.

* * *

Deseamos expresar nuestro agradecimiento al Dr. Enrique Koppish por habernos permitido incluir en este artículo su informe de autopsia y al Profesor Severinghaus por haber corroborado nuestros exámenes histológicos de los cortes de la pituitaria.

(R. L. trad.)

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. BERGSTRAND, H., *Acta Med. Scandinav.* **54**, 539. 1920-1921.
2. PAPPENHEIMER, A. M. and WILENS, S. L., *Am. J. Path.* **11**, 73. 1935.
3. GILMOUR, J. R. and MARTIN, W. J., *J. Path. and Bact.* **44**, 431. 1937.
4. JARRETT, W. A., PETERS, H. L. and PAPPENHEIMER, A. M., *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* **32**, 1211. 1935.
5. PAPPENHEIMER, A. M., *J. Exp. Med.* **64**, 965. 1936.
6. HIGHMAN, W. J. JR. and HAMILTON, B., *J. Clin. Investigation.* **16**, 103. 1937.
7. ALBRIGHT, F., BLOOMBERG, E., CASTLEMAN, B. and CHURCHILL, E. D., *Arch. Int. Med.* **54**, 315. 1934.
8. ALBRIGHT, F., *Tr. A. Am. Physicians.* **51**, 199. 1936.
9. SCHELLING, D. H. and REMSEN, D., *Bull. J. Hop. Hosp.* **57**, 157. 1935.
10. ALBRIGHT, F., BAIRD, P. C., COPE, O. and BLOOMBERG, E., *Am. J. Med. Sc.* **187**, 49. 1934.
11. CHOWN, B., *Canad. M. A. J.* **35**, 134. 1936.
CHOWN, B., LEE, M. and TEAL, J. J., *Canad. M. A. J.* **35**, 513. 1936.
CHOWN, B. and LEE, M. and TEAL, J., *Canad. M. A. J.* **36**, 7. 1937.
12. DRAKE, T. G., ALBRIGHT, F. and CASTLEMAN, B., *J. Clin. Investigation.* **16**, 203. 1937.
13. CUSHING, H., *Bull. J. Hop. Hosp.* **50**, 137. 1932.
14. CROOKE, A. C., *J. Path. and Bact.* **41**, 339. 1935.
15. DE JONGH, C. L., *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.* **79**, 1805. 1935.
16. FULLER, C. J. and RUSSELL, D. S., *Lancet.* **2**, 181. 1936.
17. SCHMORL, C., *München. Med. Wehnschr.* **59**, 2891. 1912.
- 17 a. MOLINEUS, *Arch. f. Klin. Chir.* **101**, 333. 1913.
18. ZONDEK, B., *Die Krankheiten der Endokrinen Drüsen.* Berlin. Julius Springer. 1923.
19. WIETH-PEDERSEN, G., *Hospitalstid.* **74**, 1231. 1931.
20. BISHOP, P. M. F. and CLOSE, H. G., *Guy's Hosp. Rep.* **82**, 143. 1932.
21. RAAB, W., *Wien. Klin. Wehnschr.* **47**, 1034. 1934.
22. LAWRENCE, J. H. and ZIMMERMAN, H. M., *Arch. Int. Med.* **55**, 745. 1935.
23. MINCIOTTI, G., *Fisiol. e Med.* **6**, 685. 1935.
24. TEACHENOR, F. R., *West, J. Surg.* **43**, 127. 1935.
25. FREYBERG, R. H., BARKER, P. S., NEWBURG, L. H. and COLLIER, F. A., *Arch. Int. Med.* **58**, 187. 1936.
26. HORNECK, K., *Ztschr. f. Klin. Med.* **129**, 191. 1935.
27. KONSCHIEGG, T., *Frankfurt. Ztschr. f. Path.* **48**, 486. 1935.
28. SUSMAN, W., *Brit. J. Surg.* **22**, 539. 1935.
29. COSTELLO, R. F., *Am. J. Path.* **12**, 205. 1936.
30. RASMUSSEN, A. T., *Endocrinology.* **20**, 673. 1936.
31. SKUBIZIEWSKI, L., *Virchows Arch. f. Path. Anat.* **256**, 402. 1925.
32. KRAUS, E. J. and TRAUBE, O., *Virchows Arch. f. Path. Anat.* **268**, 315. 1928.
33. BERBLINGER, W., *Virchows Arch. f. Path. Anat.* **258**, 232. 1925.
34. HAWKING, F., *J. Path. and Bact.* **42**, 689. 1936.
35. SCRIBE, K., *Virchows Arch. f. Path. Anat.* **297**, 221. 1936.
36. SPARK, C., *Arch. Path.* **19**, 473. 1935.
37. GÓMEZ MARCANO, A., *Klin. Wehnschr.* **14**, 1525. 1935.

38. MCCALLUM, W. G., FUTCHER, T. B., DUFF, G. L. and ELLSWORTH, R., Bull. J. Hop. Hosp. **56**, 350. 1935.
39. RASMUSSEN, A. T., Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. **34**, 760. 1936.
40. HERTZ, S. and KRANES, S. A., Endocrinology. **18**, 350. 1934.
41. ANSELMINO, K. J., HOFFMANN, F. R. and HEROLD, L., Klin. Wehnschr. **12**, 1944. 1933.
42. ANSELMINO, K. J., HOFFMANN, F. R. and HEROLD, L., Klin. Wehnschr. **13**, 45. 1934.
43. ANDERSON, J., Glasgow Med. J. **83**, 178. 1915.
44. CRAIG, J. and CRAN, B., Quart. J. Med. **3**, 57. 1934.
45. RUSSELL, D. S., EVANS, H. and CROOKE, A. C., Lancet. **2**, 240. 1934.
46. SWAN, W. G. A. and STEVENSON, G. E., Lancet. **1**, 372. 1935.
47. WRIGHT, C. A., Med. Rec. **141**, 191. 1935.
48. RUTISHAUSER, E. D., Arch. f. Klin. Chir. **175**, 640. 1933.
49. KALBFLEISCH, H. H., Frankfurt. Ztschr. f. Path. **49**, 337. 1936.
50. MOOSER, H., Virchows Arch. f. Path. Anat. **229**, 247. 1921.
51. PERO, C., Riv. di pat. nerv. e ment. **47**, 183. 1936.