

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

VOL. 16, SUPL. II - 2020

Indizada en SCImago, EBSCO, Latindex, LILACS, SciELO, Scopus & Embase y SIIC Data Bases



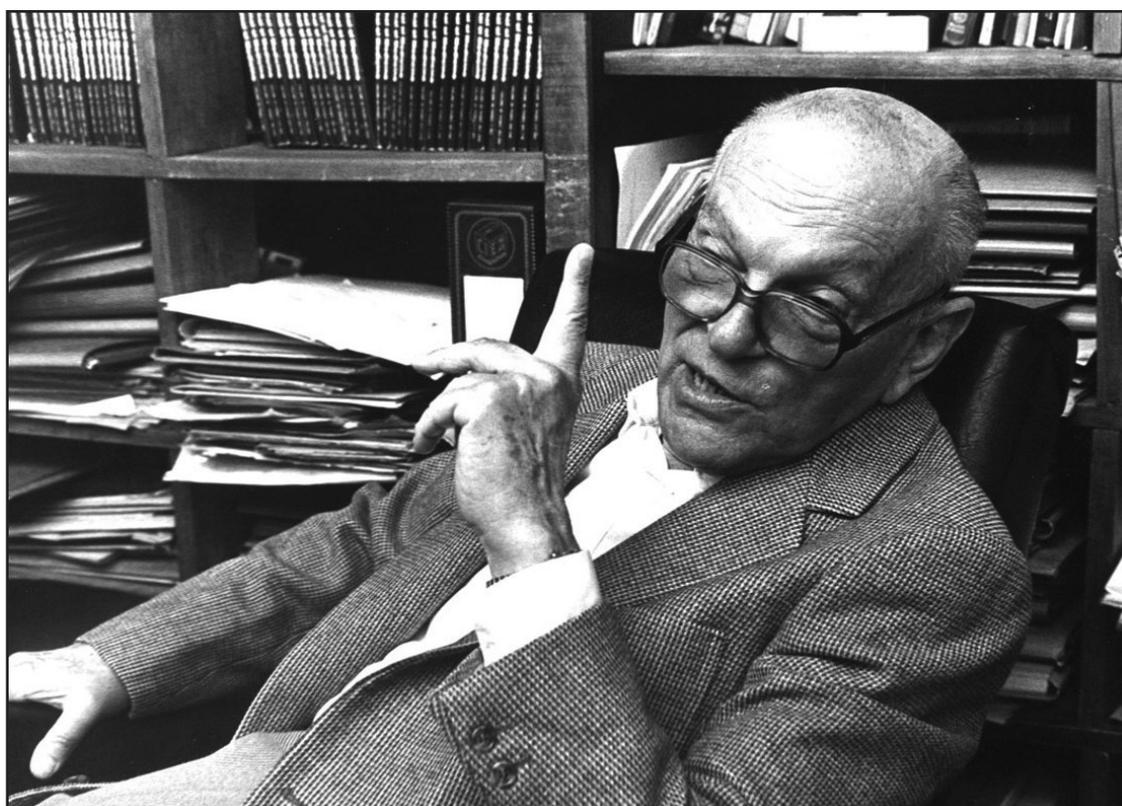
A.A.O.M.M.

(Asociación Argentina de Osteología
y Metabolismo Mineral)

ISSN 1669-8975 (*Print*);
ISSN 1669-8983 (*Online*)
Revista Cuatrimestral
Rosario (Santa Fe), Argentina
www.osteologia.org.ar

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral



Günther A. Fromm
Pionero de la Osteología
24/12/1913-02/08/2000

VOL. 16, SUPL. II

septiembre /diciembre 2020

ISSN 1669-8975 (Print); ISSN 1669-8983 (Online)

www.osteologia.org.ar

Rosario, Santa Fe, Argentina

Indizada en SCImago, EBSCO, Latindex, LILACS, SciELO, Scopus & Embase y SIIC Data Bases



ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Publicación de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral.

VOL. 16, SUPL. II

septiembre / diciembre 2020

ISSN 1669-8975 (Print); ISSN 1669-8983 (Online)

www.osteologia.org.ar

Rosario, Santa Fe, Argentina

Aparición: cuatrimestral

Editores responsables:

Virginia Massheimer: Cátedra Bioquímica Clínica II, Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional del Sur. San Juan 670, Bahía Blanca (B8000ICN), Argentina. Investigadora del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Argentina.

Fernando Saravi: Instituto de Fisiología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo. Servicio de Densitometría, Fundación Escuela de Medicina Nuclear, Mendoza. Instituto Balseiro, Comisión Nacional de Energía Atómica, Universidad Nacional de Cuyo, San Carlos de Bariloche, Río Negro. Argentina.

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

PROPIETARIO: Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

DOMICILIO LEGAL: 9 de julio 1324, (2000) Rosario, Santa Fe, Argentina

www.aaomm.org.ar / info@aaomm.org.ar

Perfil de la revista

Actualizaciones en Osteología es el órgano científico de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM). Actualizaciones en Osteología acepta para su publicación trabajos redactados en español o en inglés, que aborden aspectos clínicos o experimentales dentro de la osteología y el metabolismo mineral que puedan considerarse de utilidad e interés para nuestra comunidad científica. Dichos trabajos habrán de ser inéditos, cumplir los requisitos de uniformidad para el envío demanuscritos y estar comprendidos en algunas de las secciones de la revista (Actualizaciones, Artículos Originales, Comunicaciones Breves, Casuísticas, Editoriales, Cartas al Editor). Los artículos son revisados por pares, expertos nacionales e internacionales.

Los artículos publicados en Actualizaciones en Osteología son indizados en EBSCO (EBSCO Host Research Databases), Latindex (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal), LILACS (Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud), base de datos corporativa del Sistema BIREME (Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud), SciELO (Scientific Electronic Library Online), Scopus & Embase (Elsevier Bibliographic Databases) y SIIC Data Bases (Sociedad Iberoamericana de Información Científica).

Actualizaciones en Osteología es una revista de Acceso Abierto (Open Access). Todo el contenido es de acceso libre y gratuito. Los usuarios pueden leer, descargar, copiar, distribuir, imprimir, buscar o enlazar los textos completos de los artículos de esta revista sin permiso previo del editor o del autor, siempre que no se pretenda su utilización para uso comercial. Para el correcto ejercicio de este derecho por parte de los usuarios, es condición necesaria que los derechos de propiedad intelectual sean reconocidos. Para ello, cualquier reproducción de los contenidos de cualquier artículo de la revista debe ser debidamente referenciada, indicando la autoría y la fuente bibliográfica. Por otra parte, para la reproducción escrita del material de la revista se deberá solicitar la autorización pertinente. El contenido y las opiniones expresadas en los trabajos publicados en la revista son de entera responsabilidad del(los) autor(es).

Scope

Actualizaciones en Osteología is the official scientific journal of the Argentinean Association of Osteology and Mineral Metabolism (AAOMM). Actualizaciones en Osteología publishes manuscripts written in Spanish or English describing clinical and experimental aspects within osteology and mineral metabolism. The articles should be original, meet the uniform requirements for manuscript submission and be comprised in one of the sections of the journal (Original Articles, Review Articles, Short Communications, Case Reports, Editorials, Letters to the Editor). Articles are peer-reviewed by national and international experts in the field.

The articles published in Actualizaciones en Osteología are indexed in EBSCO (EBSCO Host Research Databases), Latindex (Regional Information System for Scientific Journals Online of Latin America, the Caribbean, Spain and Portugal), LILACS (Latin American Literature in Health Sciences), BIREME (Latin American and Caribbean Center on Health Sciences), SciELO (Scientific Electronic Library Online), Scopus & Embase (Elsevier Bibliographic Databases) and SIIC data Bases (Iberoamerican Society Scientific Information).

Actualizaciones en Osteología is an Open Access journal. All its content is available free of charge. Users can read, download, copy, distribute, print, search or link the complete article texts from this journal without requiring permission from the editor or author, as long as it is not for commercial use. Users should recognize the intellectual property rights. For this, any reproduction of the contents of any article published in the journal should be properly referenced, indicating the authors and bibliographic source.

On the other hand, authorization should be requested for written reproduction of the journal material. The content and opinions expressed in the manuscripts published by the journal are the sole responsibility of the author(s).

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Publicación de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral.

EDITORES RESPONSABLES

Virginia Massheimer

Instituto de Ciencias Biológicas y Biomédicas del Sur (INBIOSUR, CONICET-UNS). Universidad Nacional del Sur. Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Bahía Blanca. Argentina.

Fernando Saravi

Instituto de Fisiología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo. Servicio de Densitometría, Fundación Escuela de Medicina Nuclear, Mendoza. Instituto Balseiro, Comisión Nacional de Energía Atómica, Universidad Nacional de Cuyo, San Carlos de Bariloche, Río Negro. Argentina.

EDITORAS ASOCIADAS

Silvina Mastaglia

Laboratorio de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas. Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEN). CONICET-UBA, Buenos Aires. Argentina.

Gabriela Picotto

Bioquímica y Biología Molecular, INICSA (CONICET-UNC), Córdoba. Argentina.

Lilian I. Plotkin

Department of Anatomy & Cell Biology. Indiana University School of Medicine. Indianapolis. USA.

María Josefina Pozzo

Servicio de Endocrinología, Hospital Alemán. Buenos Aires. Argentina.

EDITOR ASOCIADO SENIOR

Julio Ariel Sánchez

Director Centro de Endocrinología. Rosario, Argentina. Ex-director Actualizaciones en Osteología 2005-2012.

SECRETARIA DE REDACCIÓN

Patricia Mandalunis

Cátedra de Histología y Embriología. Facultad de Odontología, UBA. Buenos Aires. Argentina.

COORDINACIÓN EDITORIAL

Mariana Rapoport

asistente-editorial@osteologia.org.ar

CORRECCIÓN DE TEXTOS

Prof. María Isabel Siracusa

CUERPO EDITORIAL

Alicia Bagur

MAUTALEN, Salud e Investigación. Buenos Aires. Argentina.

Ricardo A. Battaglini

Harvard School of Dental Medicine. Mineralized Tissue Biology Department. The Forsyth Institute. USA.

Teresita Bellido

Dept. of Anatomy & Cell Biology. Division of Endocrinology, Dept. of Internal Medicine Indiana University School of Medicine. Indianapolis. USA.

Lucas R. M. Brun

Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario. Rosario, Argentina. Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Rosario. Argentina.

David Burr

Professor of Anatomy and Cell Biology. Indiana University School of Medicine. USA.

Marilia Buzalaf

Bauru School of Dentistry, University of São Paulo, Bauru-SP. Brazil.

Jorge B. Cannata Andía

Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral. Hospital Universitario Central de Asturias. España.

Haraldo Claus Hermberg

Servicio de Endocrinología, Hospital Alemán. Buenos Aires, Argentina.

Gustavo Duque

Division of Geriatric Medicine, Department of Medicine & Director, Musculoskeletal Ageing Research Program. Sydney Medical School Nepean, University of Sydney. Australia.

Adriana Dusso

Laboratorio de Nefrología Experimental. IRB Lleida (Instituto de Investigaciones Biomédicas de Lleida). Facultad de Medicina. Universidad de Lleida. Lleida. España.

Pedro Esbrit

Laboratorio de Metabolismo Mineral y Óseo. Instituto de Investigación Sanitaria (IIS) - Fundación Jiménez Díaz. Madrid. España.

José Luis Ferretti

Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEM-FoC). Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Buenos Aires, Argentina.



Ana María Galich

Sección Osteopatías Metabólicas del Servicio de Endocrinología. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

Diana González

MAUTALEN, Salud e Investigación. Buenos Aires, Argentina.

María Luisa Gonzalez Casaus

Laboratorio de Nefrología y Metabolismo Mineral. Hospital Central de Defensa de Madrid. España.

Arancha R. Gortázar

Instituto de Medicina Molecular Aplicada. Facultad de Medicina. Universidad CEU San Pablo, Madrid, España.

Nuria Guañabens

Servicio de Reumatología del Hospital Clinic de Barcelona. España.

Suzanne Jan de Beur

Johns Hopkins University School of Medicine. Division of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism. Johns Hopkins Bayview Medical Center. USA.

Patricia Jaurez Camacho

Unidad Biomédica. Centro de Investigación Científica y de Educación Superior de Ensenada, Baja California. México.

Carlos Mautalen

MAUTALEN, Salud e Investigación. Buenos Aires, Argentina.

Michael McClung

Oregon Osteoporosis Center, Portland, OR, USA.

José Luis Millán

Sanford-Burnham Medical Research Institute. La Jolla, CA, USA.

Armando Negri

Instituto de Investigaciones Metabólicas. Buenos Aires, Argentina.

Beatriz Oliveri

MAUTALEN, Salud e Investigación. Laboratorio Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas, INIGEM. Investigadora del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Buenos Aires, Argentina.

Luisa Carmen Plantalech

Sección Osteopatías Metabólicas. Servicio de Endocrinología y Metabolismo. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

Hans L Porias Cuéllar

Nuevo Sanatorio Durango. México.

Rodolfo Puche

Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario. Rosario, Argentina.

Alfredo Rigalli

Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario. Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Rosario, Argentina.

Emilio Roldán

Departamento de Investigaciones Musculo esqueléticas, Instituto de Neurobiología (IDNEU). Dirección Científica, Gador SA. Buenos Aires, Argentina.

Ana Russo de Boland

Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca, Argentina.

Helena Salerni

División Endocrinología del Hospital Durand. Buenos Aires, Argentina.

Eduardo Slatopolsky

Renal Division. Department of Internal Medicine. Washington University School of Medicine. St. Louis, Missouri, USA.

Nori Tolosa de Talamoni

Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico y Vitamina D "Dr. Fernando Cañas". Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. Investigadora del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Argentina.

José R. Zanchetta

Instituto de Investigaciones Metabólicas (IDIM), Buenos Aires, Argentina.

Susana Zeni

Investigadora principal del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Argentina.

**AUTORIDADES DE AAOMM
COMISIÓN DIRECTIVA 2019-2020**

Presidente

Dr. Lucas Brun

Vicepresidente

Dra. Gabriela Picotto

Secretaria

Dra. Lorena Brance

Tesorera

Dra. Paula Rey

Vocales

Dra. María Belen Zanchetta

Dra. Graciela Mabel Brito

Dra. Diana González

Dra. María Diehl

Dra. Elisa Cambiazio

Dr. Adrián Campelo

Dra. María Cielo Maher

Dr. Jorge Jacobo

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

VOL. 16, SUPL II. Septiembre / Diciembre 2020

ÍNDICE

EDITORIAL / *Editorial*

Homenaje al Dr. Günther A. Fromm

Dra. María Josefina Pozzo

7

IN MEMORIAM / *In Memoriam*

Por qué honramos la memoria del doctor Günther Fromm

Dra. Luisa Plantalech

10

Dr. Günther Fromm

Dr. León A. Schurman

14

Una reseña del paso del Dr. Günther Fromm por el Hospital Italiano entre los años 1974 y 1978

Dr. Harald Claus Hermberg

15

Dr. Günther Fromm

Dr. Carlos Mautalen

17

Günther y el desarrollo de los bisfosfonatos en la Argentina

Dr. Emilio J. A. Roldán

20

PUBLICACIONES CIENTÍFICAS / *Scientific Publications*

Reseña de su obra

Comité Editorial

23



REPRODUCCIÓN DE ARTÍCULOS ORIGINALES / *Reproduction of originals*

Osteitis deformante de Paget

Manifestaciones clínicas y humorales en 148 pacientes

Dr. Günter A. Fromm y col.

28

Treatment of Paget's bone disease with a bisphosphonate

Dr. Günter A. Fromm y col.

36

EDITORIAL / Editorial

HOMENAJE AL DR. GÜNTHER A. FROMM (1913-2000)

Recientemente se cumplieron veinte años del fallecimiento del doctor Günther Fromm. La Comisión Directiva de la AAOMM y el Comité Editorial de *Actualizaciones en Osteología* desean honrar mediante este Suplemento a quien puede considerarse el fundador de la especialidad Osteopatías Médicas y un verdadero maestro de la medicina.

Me honra la labor de escribir estas palabras, ya que tuve la suerte de conocer al doctor Fromm en mis años de formación inicial, siendo residente del Servicio de Clínica Médica del Hospital Italiano de Buenos Aires. De aquella época conservo en mi memoria la imagen de una persona muy seria, comprometida con los pacientes, estudiosa, terriblemente responsable y muy generosa en compartir sus conocimientos. Siempre acompañado de su libreta, que llevaba apretada bajo el brazo en la que anotaba prolijamente los datos de los pacientes, y su lápiz rojo y azul en el bolsillo de su guardapolvo con el que destacaba en azul los positivos y en rojo los datos negativos (Figura 1).

En años posteriores y ya habiéndome incorporado al servicio de Endocrinología del Hospital Alemán para trabajar con el doctor Haraldo Claus Hermborg, quien siempre tuvo una especial inclinación por el hueso, el doctor Fromm con mucha frecuencia era recordado en las discusiones de pacientes con patologías óseas. Surgían así sus palabras como la mancha tinta con la que se refería a la imagen de la enfermedad de Paget en el centellograma óseo y los dolores osteócopos como llamaba a los dolores que padecían los pacientes que tenían esa enfermedad. Siempre fue muy cuidadoso con el uso del idioma. Cuando alguien relataba que un paciente sufría una enfermedad severa no podía evitar recordar sus palabras: el paciente tiene una enfermedad grave, severo es un padre con un hijo, decía. Eran épocas en las que no podían enviarse las imágenes como ahora cuando con tanta naturalidad lo hacemos. Entonces íbamos con las placas al Hospital Italiano a pedir su opinión.

Recuerdo con mucho cariño el primer Congreso de Endocrinología al que asistí. Transcurría el mes de octubre de 1983 y el congreso se desarrollaba en Alta Gracia. Como me





OSTEOMALACIA ONCOGENICA HIPOFOSFATEMICA - EFECTO DE LAS
PROTEINAS 56 Y 58 KDa TUMORALES.
Rowe P.S.W., Ong A.C.M., Cockerill F.C., Goulding J.M., HEWITSON M.
CANDIDATE 56 AND 58 KDa PROTEIN(S) RESPONSIBLE FOR
MEDIATING THE RENAL DEFECTS IN ONCOGENIC HYPOPHOSPHATEMIC
OSTEOMALACIA
Bone 1996; 18: 159-169 (FEBRUARY).

Investigación de factores tumorales derivados de células provenientes de un tumor provocador de osteomalacia hipofosfatemica sobre las células del riñón humano. Las células renales cultivadas en suero libre expuestas o suplementadas con "tumor conditioned media". Los células renales tenían una reducción del transporte de fosforo dependiente de Na (36%, p < 0,04) y un aumento de la hidroxilación (48% p < 0,05).

Además adelante, se investigó el efecto del suero de paciente afectado de un tumor de próstata con osteomalacia hipofosfatemica, antes y después de la resección del tumor. En el suero del paciente tumoral se halló las proteínas (56-58 kDa). Se verificó la inhibición directa del cotransporte del fosforo dependiente en dicho suero así como la ^{NO} alteración de la síntesis del 1,25(OH)₂D₃.

Figura 1. Anotaciones con el lápiz que llevaba en su bolsillo para resaltar los datos según considerara positivos (azul) o negativos (rojo).

estaba alojando a varios kilómetros de allí, con mi esposo llegamos tarde a la cena de cierre, cuando casi todos estaban ubicados en las mesas. Había dos lugares libres en la mesa que ocupaban el Dr. Fromm y el Dr. Montuori, ambos con sus respectivas esposas. Nos sentamos con ellos y disfrutamos mucho, a pesar de la diferencia de edad que teníamos. Las conversaciones giraron alrededor de diferentes temas; el Dr. Fromm era una persona muy culta. Años después valoré realmente quiénes eran esas personas con las que habíamos compartido la cena (Figura 2).



Figura 2. Cena de cierre del VI Congreso Argentino de Endocrinología y Metabolismo. Alta Gracia, octubre de 1983. De izquierda a derecha Josefina Pozzo y esposo, Günther Fromm y esposa, Esteban Montuori y esposa.

Agradecemos a todos los que a través de sus semblanzas e imágenes cedidas permitieron la realización de este homenaje: Luisa Plantalech, León Schurman, Haraldo Claus Hermberg, Carlos Mautalen y Emilio Roldán. Cada uno de ellos desde su propia perspectiva y del momento de la vida que les tocó compartir, harán posible que las generaciones más jóvenes que disfrutan su legado conozcan quién fue el Dr. Günther Fromm.

DRA. MARÍA JOSEFINA POZZO
Editora Asociada
En nombre del Comité Editorial de
Actualizaciones en Osteología



IN MEMORIAM / *In Memoriam*

Por qué honramos la memoria del doctor Günther Fromm

Günther A. Fromm nació el 24 de diciembre de 1913 en el seno de una familia de clase media de origen alemán. Su infancia y adolescencia se desarrollaron en Adrogué, suburbio residencial de Buenos Aires donde cursó los estudios primarios y el bachillerato.

Egresó de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires (UBA) en 1938. Inició sus primeras tareas médicas en el Hospital Ramos Mejía, en el Servicio de Clínica Médica, y luego se instaló en el Hospital de Agudos Luis Güemes de la localidad de Haedo, Provincia de Buenos Aires, donde desplegó toda su carrera como médico asistente y desde 1946 hasta 1974 como jefe del Servicio de Endocrinología. En 1974, luego de su retiro, se incorporó como consultor en el Servicio de Endocrinología del Hospital Italiano de Buenos Aires, invitado por la Dra. Victoria Goldberg.

El entorno médico-científico de la época en que el Dr. Fromm ejerció la medicina fue de excelencia. La influencia de Bernardo Houssay, premio Nobel de Medicina en 1947 fue rectora, impregnando la práctica médica de un sentido científico. Fiel a ese espíritu, Günther Fromm comenzó a realizar observaciones clínicas que dieron lugar a interesantes descubrimientos en endocrinología y enfermedades óseas. Fueron sus contemporáneos notables de la endocrinología los Dres. Del Castillo, De la Balze, Pasqualini, Oñativia y Reforzo Membrives. A nivel internacional, Albright describía las principales enfermedades de la Osteología, entre ellas el pseudohipoparatiroidismo y la displasia fibrosa. Mientras tanto, algunos investigadores de la talla de Dent, van Buchen y Frame estudiaban las enfermedades óseas metabólicas. En este medio efervescente y creativo, Fromm inicia su tarea como médico investigador clínico: describe condiciones poco conocidas y realiza estudios de fisiología acerca del calcio y del fósforo. En sus primeros años, el foco de sus intereses se centró en la tiroides, las suprarrenales, la hipófisis y el síndrome de Klinefelter, destacándose su observación original acerca de la vinculación de la enfermedad de Hashimoto con la autoinmunidad.

En un segundo período se aboca a la osteodistrofia vinculada a la enfermedad renal y describe problemas de crecimiento en niños, que relaciona con la acidosis metabólica. Observa la relación de los niveles del calcio y del fosfato y el hiperparatiroidismo asociado a la uremia.

Fue precursor del tratamiento del raquitismo denominado glomerular con alcalinos y altas dosis de vitamina D; incursionó en las tubulopatías renales perdedoras de fosfatos (raquitismos por insuficiencia tubular) que originan los raquitismos resistentes a la vitamina D.

En 1960 realiza una formación especial con Charles Dent, destacado investigador cuyo interés se centraba en los raquitismos asociados a la pérdida tubular renal de fosfatos. De manera simultánea reporta casuísticas de enfermedades óseas metabólicas como osteítis fibrosa, estudio de familias con pseudohipoparatiroidismo, descripciones de osteoporosis en enfermedad de Cushing, osteoesclerosis en pacientes con cáncer de próstata, muchas de ellas contemporáneas y otras pioneras.

En la década de 1970, Fromm culmina su carrera hospitalaria y concurre al Servicio de Endocrinología del Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA) como consultor; esta etapa fue muy activa y productiva. Se destaca el tratamiento con bifosfonatos en condiciones como osteítis de Paget, osteoporosis e hipercalcemias malignas. En el Hospital Italiano desarrolla un activo intercambio con los Servicios de Ortopedia, Imágenes (fue amigo personal de los Dres. Carlos Ottolenghi y Jaime Roca), Cirugía (Dres. Marchitelli, Figari), Nefrología (Dres. Petrolito, Farías, Algranati), Clínica Médica (Nucifora, Precerutti, Mayorga, Cámara) y Pediatría (Dres. Ramírez, Ferraris, Pasqualini).

Se inician en el Hospital las cirugías de paratiroides. Fromm impulsa con el Servicio de Imágenes la búsqueda prequirúrgica de los adenomas de paratiroides, trabaja en la osteopatía aluminica de los pacientes en diálisis y el hiperparatiroidismo urémico. Se indica por primera vez pamidronato intravenoso en pacientes con hipercalcemias tumorales. El uso original del pamidronato en osteoporosis también se desarrolla en este período. Intercambia ideas y datos con el Dr. Fritz Schajowicz, de Anatomía Patológica (reconocida figura internacional en patología ósea). Se comienza a gestar en forma incipiente el sector de Osteopatías Metabólicas del Servicio de Endocrinología, con la incorporación de la Dra. Ana María Galich, la Dra. Elisa Cambiazzo y el Dr. Rodolfo Guelman.

Paralelamente en este período desarrolla una fructífera relación con el Dr. Carlos Mautalen; junto con él y el Dr. Gualterio Guiringhelli y la bioquímica Cristina Casco funda el Centro de Osteopatías y Litiasis Renal, entidad privada donde se inician los primeros estudios sobre densitometría ósea impulsados por el Dr. Mautalen (1979), con quien colabora.

La asociación con el Dr. Esteban Montuori, investigador del Laboratorio Gador, en las décadas de 1970 y 1980 fue de suma importancia. La idea visionaria del uso de bifosfonatos de Fleish y Russell en enfermedades óseas metabólicas cobró impulso con el Dr. Montuori y los investigadores argentinos. Se inician en la Argentina simultáneamente con Bijvoet en Holanda, Meunier en Francia y Bonjour en Suiza las investigaciones sobre el etidronato. Mención aparte merece la tarea desarrollada con los amino-bifosfonatos como el pamidronato y olpadronato. Son pioneras las publicaciones del Dr. Fromm sobre el uso de etidronato en la enfermedad de Paget y el pamidronato en la osteoporosis, así como la observación sobre la presencia de osteomalacia vinculada a altas dosis de etidronato debida a su semejanza química con el pirofosfato.

Publicaciones

Realizó 106 publicaciones, 50 de ellas registradas en Pubmed. Se destacan los escritos publicados en revistas prestigiosas como *The Lancet*, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *Osteoporosis International*, *Acta Endocrinologica* (Copenhague); *Journal of Pediatrics*, *Clinical and Orthopaedical Related Disease* y, en nuestro medio, la *Revista de la Asociación Médica Argentina*, *Medicina (Buenos Aires)* y la *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*, entre otras.

Actividades académicas

No ha sido menor la tarea en sociedades científicas, de algunas de las cuales impulsó su creación. Fue miembro fundador y Secretario general del Centro Argentino para el Estudio de las Osteopatías en el período 1955-1957, Presidente de la Sociedad Argentina de Endocrinología y de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (socio fundador en 1983 y Miembro Honorario), Miembro Correspondiente de las Sociedades Chilena y Uruguaya de Endocrinología, y miembro titular de sociedades internacionales como American Society for Bone and Mineral Research e International Conferences on Calcium Regulating Hormones.



Participó como disertante en Congresos Internacionales de Endocrinología, entre otros en el Panamericano, los de Copenhague, Uruguay y Chile. Dirigió la *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*.

Fue distinguido desde 1957 con importantes premios de las sociedades científicas, entre los cuales se destaca el Premio Brachetto Brian otorgado por la Academia Nacional de Medicina en 1977, por su trabajo “Variaciones anatomopatológicas, clínicas, humorales y radio-isotópicas en pacientes afectados de osteítis de Paget”.

El maestro

El Dr. Fromm era un entusiasta en la transmisión de sus conocimientos. Recibió a los residentes de Endocrinología procedentes de los principales centros de formación de todo el país. También a reumatólogos y nefrólogos interesados en las enfermedades óseas. Las rotaciones consistían en acompañar su trabajo asistencial en los consultorios y las salas de internación, siempre con orientación bibliográfica. Era muy grato para quien escribe, recordar la pausa para el café de la media jornada, donde se hablaba de los pacientes problemáticos, se organizaban búsquedas bibliográficas y se comentaban las novedades políticas del día. Fue un maestro recto y generoso en la comunicación de su experiencia. Los ateneos implementados en el Centro de Osteopatías Metabólicas en la década de 1980 favorecieron la formación e intercambio de la segunda generación de médicos interesados en las osteopatías de nuestro país.

La persona

El Dr. Fromm fue un hombre honesto y correcto. De carácter firme, disciplinado y comprometido con los pacientes, los colegas y con la ciudadanía. Se caracterizó por sus ideas progresistas. Manifestó su coraje cívico con hechos y conductas destacables: firmó solicitudes, impulsó el recurso de hábeas corpus en busca de personas desaparecidas en la última dictadura militar, propició la incorporación en el Hospital Italiano de Buenos Aires de destacados colegas declarados prescindibles en instituciones públicas y favoreció el trabajo gremial. Compartió democráticamente empresas y ganancias, no escatimó su ayuda económica a personas con dificultades o sociedades de progreso.

Supo ser directo y explícito ante las dificultades y las divergencias personales. Siempre estuvo interesado por el arte visual en todas sus expresiones, la literatura, el cine y el teatro. Los acontecimientos políticos de la época lo llevaron a tomar posturas por la democracia; nunca permaneció indiferente. Según sus colegas y quienes lo frecuentaron se destacan sus cualidades de hombre solidario, ético, responsable, culto e informado. Por sus méritos y su gran personalidad, figura en el *Diccionario Biográfico de los Argentinos Notables* desde 1997.

De una familia pequeña, compartió su vida con Enriqueta Farías de Fromm, una persona amable que merece un capítulo aparte. Mujer fiel, de principios, combativa y muy generosa, acompañó de cerca sus tareas médicas y fue su asistente en sus investigaciones. Trabajó como enfermera y técnica de laboratorio en el Servicio de Endocrinología de Haedo, asistió con entusiasmo a las actividades académicas de Fromm. Como esposa se caracterizó por facilitar su vida cotidiana, organizar su consultorio, acompañar a sus pacientes. Firme de carácter, noble como persona, siempre trabajó para la gente humilde, en tareas asistenciales con un fuerte compromiso social y gremial.

Ambos, con distintos orígenes en el pensamiento político partidario, defendieron a las personas con menores recursos o avasalladas en sus derechos humanos.

La trascendencia del trabajo del Dr. Fromm

El mérito principal de la tarea de Günther Fromm ha sido investigar y poner el foco en enfermedades de la Medicina Interna relacionadas con el metabolismo óseo y fosfocálcico y desconocidas en la época. Fue un pionero, pues estas cobraron relevancia en décadas posteriores, como el rol del fósforo en el hiperparatiroidismo urémico, la enfermedad de Paget, el uso de bifosfonatos en la osteoporosis (de relevancia en salud pública). No menor ha sido su colaboración en la comprensión de enfermedades endocrinológicas como la tiroiditis de Hashimoto y la alteración del crecimiento en los niños con trastornos renales. Fue infatigable en la difusión del conocimiento sobre las osteopatías metabólicas entre jóvenes y pares a través de sus publicaciones, de conferencias y de la actividad societaria. Se puede decir con justicia que es el Maestro de la Osteología.

La proyección de su actividad queda plasmada en la formación de secciones de Enfermedades Óseas Metabólicas de casi todos los grandes servicios de Endocrinología del país, los cursos de posgrado, la maestría y la carrera de especialista de Osteología, la continuidad de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral, sociedad científica cuya primera expresión fue el Centro Argentino para Estudios de las Osteopatías por él creado y la relevancia que va tomando esta especialidad de la Medicina Interna, la Osteología, en la vida médica.

El Dr. Fromm fue un hombre correcto, comprometido con la medicina a la que brindó su vida, y con su época a la que dedicó sus esfuerzos; un luchador incansable, un hombre imprescindible.

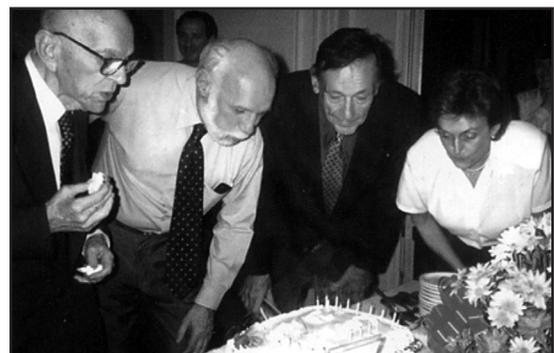
DRA. LUISA PLANTALECH



Günther Fromm y su esposa Enriqueta Farías.



Acto homenaje en el Hospital Italiano de Buenos Aires con motivo de cumplirse sus 80 años, acompañado por su esposa, colegas y discípulos.



Günther Fromm, Carlos Mautalen, Gualterio Guiringhelli y Cristina Casco. Fundadores del Centro de Osteopatías Médicas y Litiasis Renal (COMLIT).



IN MEMORIAM / *In Memoriam*

Dr. Günther Fromm

En el año 1966 ingresé en el Servicio de Endocrinología del Hospital Luis Güemes de Haedo, servicio creado hacía poco tiempo y cuyo jefe era el Dr. Günther Fromm. Me encontré con una persona muy seria y que tenía fama de ser muy rígida. Llegaba al Servicio antes que todos y tenía una capacidad de trabajo envidiable, pese a sus frecuentes ataques de asma que dificultaban su respiración.

Estaba siempre al día con la bibliografía y mostraba predilección por el metabolismo fosfo-cálcico. Fue el precursor de esa subespecialidad en la Argentina. La derivación de pacientes en consulta desde otros centros hospitalarios era habitual; la mayoría de ellos eran niños con raquitismo y severas deformidades.

También concurrían periódicamente a rotar por el Servicio, en la especialidad de metabolismo fosfo-cálcico, residentes de Endocrinología de la Municipalidad de Buenos Aires. Recuerdo entre ellos a las doctoras Zulema Man y Silvia Gutiérrez y al doctor Jorge Rezzónico.

El Servicio contaba con un laboratorio propio donde se efectuaban las determinaciones comunes en esa época, mientras que los estudios cinéticos del metabolismo del calcio se derivaban al Hospital de Clínicas. De esa relación se derivó la publicación de un trabajo sobre picnodisostosis cuya autoría tuve el placer de compartir con el Dr. Fromm.

La osteoporosis era una enfermedad muy poco difundida en esa época; solo existía la radiología convencional y se comenzaba a tratar con comprimidos preparados de fluoruro de sodio de 20 mg en dosis de 40 a 60 mg diarios, abandonados luego por sus efectos adversos.

Por sugerencia del Dr. Fromm concurríamos muchas noches al curso de Radiología que dictaba el doctor Manuel Malenchini en el Hospital de Clínicas, al cual él nunca faltaba.

Fue también uno de los fundadores del Comité de Tumores Mamarios que funcionaba en nuestro Instituto.

Era una persona muy respetada y de convicciones democráticas destacables, que siempre defendió a sus colegas.

DR. LEÓN A. SCHURMAN

IN MEMORIAM / *In Memoriam*

Una reseña del paso del Dr. Günther Fromm por el Hospital Italiano entre los años 1974 y 1978

Tuve la suerte de compartir con el Dr. Fromm mi pertenencia al Servicio de Endocrinología y Metabolismo del Hospital Italiano (HI) durante los 4 últimos años de mi permanencia en él, hasta el año 1978.

Nos conocíamos de antes. Durante los años 1966-1968 concurrió varias veces a intercambiar experiencias con mi jefe de entonces, el Dr. Julio César Brigante, quien estaba montando técnicas para investigar el metabolismo óseo y cálcico. Se trataba de engorrosas técnicas de balance de calcio que incluían la incineración en una mufla de la materia fecal recolectada durante varios días y estudios cinéticos basados en la administración de isótopos radiactivos (Ca-45 y Sr-85), modelando las mediciones de sus actividades específicas (dilución isotópica) en plasma, orina, materia fecal en compartimentos (sin computadora) que finalmente permitieran estimar distintos aspectos del remodelado óseo. Debido a la trágica muerte del Dr. Brigante en el año 1968 y la consecuente acefalía del Servicio, se llamó a concurso abierto en 1971 para ocupar su jefatura y resultó electa la Dra. Victoria Goldberg, a quien además se le encomendó montar y desarrollar un Servicio de Medicina Nuclear. Los huesos no formaban parte del interés de la Dra. Goldberg, pero sí del mío, lo que siempre me respetó. Un día corriendo el año 1974, la Dra. Goldberg me manifestó que el Dr. Fromm, con quien ella tenía un conocimiento extramédico, le solicitó ingresar en el Servicio sin otra condición que ser considerado un simple médico de planta y “siempre y cuando Claus estuviera de acuerdo”. Este gesto puso en evidencia que además de un gran científico era una persona de bien. El motivo de esto es que buscaba dónde continuar con su pasión luego de su jubilación como jefe del Servicio de Endocrinología del Instituto de Cirugía de Haedo. Su incorporación a nuestro Servicio despertó en mí una gran expectativa, pues sabía que –además de poseer vastos conocimientos relacionados con las patologías clínicas óseas– tenía el don del maestro. No me equivoqué. No me referiré en detalle a su prolífica producción asistencial y científica durante el tiempo que pude compartir con él, sino más bien a aspectos poco conocidos y anécdotas que jalieron su paso por el HI. De gran importancia para el desarrollo de sus proyectos se debe la coincidencia de tres hechos.

En esa época estaba radicado en el HI el registro panamericano de tumores óseos a cargo del Dr. Fritz Schajowicz, quien no solo era un prestigioso anatomopatólogo en la materia, sino un experto en interpretar imágenes radiológicas de las distintas patologías óseas. Además, poco tiempo antes se había hecho cargo del Servicio de Radiología el Dr. Jaime Roca, quien también era muy respetado por sus conocimientos en la interpretación de las imágenes óseas. Un tercer factor fue el desarrollo del Servicio de Hemodiálisis, en lo cual el Hospital Italiano fue uno de los pioneros. La estrecha relación que estableció rápidamente con ese servicio le permitió estudiar las distintas formas de osteopatías en los pacientes con insuficiencia renal.



No tuvo exigencias de infraestructura para llevar a cabo sus tareas: solo una libreta en la que anotaba con gran rigurosidad la evolución de los pacientes en diálisis (bioquímicos y composición, especialmente nivel de calcio del líquido de diálisis, medicaciones) y un negatoscopio con buena luz y cómodo para medir el índice de espesor cortical en los metacarpianos mediante un calibre de una exactitud de 0,02 mm.

Culturalmente fue un representante de su época; Victoria Ocampo, Borges, Mallea, Bioy Casares, Mujica Lainez, Cortázar... no solo los había leído sino que conocía vida y misterio, y anécdotas de ellos. Era un placer cuando se explayaba sobre estos temas. Practicaba tenis y entendía de tenis. Para él, el tenista argentino con mayor talento fue Enrique Morea. Eran épocas de Vilas y Sabatini y comentábamos los partidos de ellos contra Connors, Borg o Graf. Su análisis objetivo y conocedor de los secretos del juego corrigió muchas veces mi juicio sesgado por mi simpatía hacia los jugadores argentinos.

Si bien no tiene que ver con su paso por el Hospital Italiano, su dedicación endocrinológica dejó una huella, al ser el primero que describió en 1950 un nivel de gammaglobulinas aumentado en pacientes con tiroiditis de Hashimoto. Seguramente esto impulsó las investigaciones para identificar los anticuerpos específicos cuya determinación hoy forman parte del diagnóstico.

No puedo finalizar sin mencionar un aspecto de gran importancia de nuestra relación. Los años que compartí con el Dr. Fromm fueron una época muy difícil del país convulsionado y teníamos una evaluación distinta sobre los hechos que se sucedían. Esto fue motivo de divisiones familiares y ruptura de amistades, pero no hizo mella en nuestra relación de afecto y respeto, que continuó después de mi alejamiento del Hospital Italiano.

DR. HARALDO CLAUS HERMBERG

IN MEMORIAM / *In Memoriam*

Dr. Günther Fromm

Conocí al Dr. Günther Fromm, en un congreso Panamericano de Endocrinología celebrado en Ciudad de México en 1965. Había enviado un par de comunicaciones desde Nueva York donde había iniciado mi especialización en las enfermedades de las paratiroides. Era mi primer Congreso Internacional y me impresionó que en la sesión simultánea sobre “Paratiroides” se hubieran presentado apenas unas 5 o 6 comunicaciones. El salón estaba vacío y salvo las autoridades de la mesa, solo estábamos presentes los autores. Uno de ellos era el Dr. Fromm con quien tuve una amistosa charla.

En 1966, ya regresado al país, visité a Günther en el Servicio de Endocrinología del Instituto de Cirugía de Haedo. A partir de entonces Günther fue mi más entusiasta promotor. Cualquier jornada modesta o Congreso importante que se anunciaba, Günther me proponía como disertante. Fue sumamente generoso y carecía del frecuente egoísmo que muchos colegas tienen ante la aparición de los más jóvenes.

Poco tiempo después comenzamos una investigación en conjunto sobre el efecto del etidronato en la enfermedad de Paget. Günther observó que, en dosis elevadas, el medicamento causaba en un número de pacientes severo dolor en las piernas, y la biopsia mostró lesiones compatibles con osteomalacia. Una “Letter to the Editor” fue publicada en *Lancet* en 1975 ya que la observación era original y sumamente importante. Günther me invitó a ser coautor aunque él era quien había observado el grave efecto secundario.

A partir de entonces, y durante la siguiente veintena de años, concretamos numerosas publicaciones en las cuales Günther aportaba no solo los conocimientos científicos sino también su ya señalada generosidad en la asignación de los reconocimientos individuales.

En 1976, los desafortunados acontecimientos políticos del país hicieron que el que suscribe esta nota quedara fuera del CONICET y del Hospital de Clínicas, una situación que también implicaba, en ese momento, una intranquilidad personal y familiar. La solidaridad de Günther fue total. Me visitó personalmente, se puso a disposición por cualquier gestión que pudiera hacer y me ofreció –si fuera necesaria– ayuda económica.

En 1979 conversé con él sobre la posibilidad de integrar un centro privado dedicado a nuestra especialidad, que aún no gozaba de la difusión que adquiriría una década más tarde. Günther aceptó inmediatamente la idea, creo yo, más por solidaridad con mi orfandad laboral, que por un posible beneficio económico que no entraba en sus objetivos.

Fuimos entonces socios durante las siguientes décadas. Como era habitual, Günther aportaba ideas para nuestro mejor funcionamiento siempre despojadas de objetivos crematísticos.

Esta breve semblanza agrega, a la nota publicada en el año 2000, aspectos de nuestra cercana relación mostrando que Günther no solo fue un médico y científico ejemplar, sino también que su vida cercana lo mostró como una persona generosa, altruista y desinteresada.



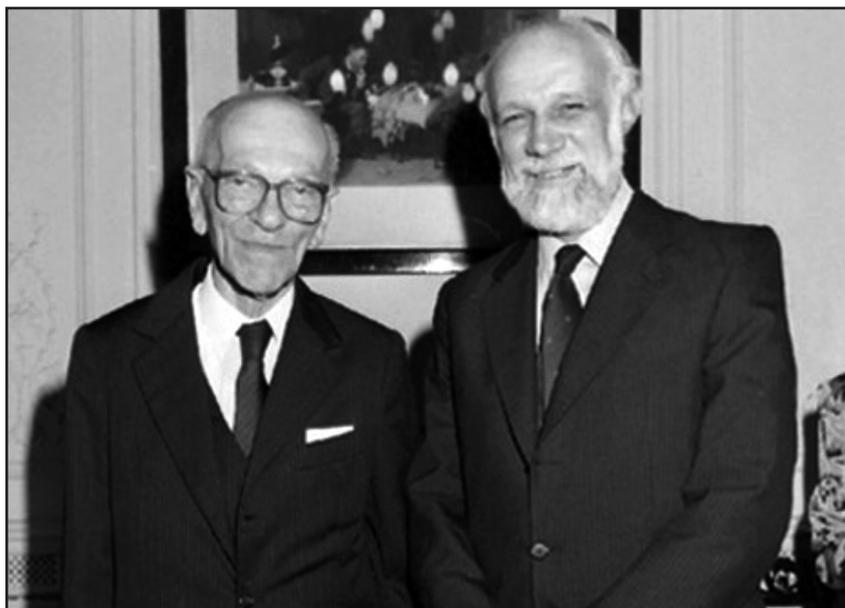
Palabras escritas por el Dr. Carlos Mautalen en la revista Diagnóstico en Osteología con motivo del fallecimiento del Dr. Günther Fromm

Con el Dr. Günther Fromm (1913-2000) desaparece quien puede considerarse con toda justicia el fundador de la especialidad Osteopatías Médicas dentro de nuestro país. El curriculum del Dr. Fromm nos muestra que estuvo a cargo del Servicio de Endocrinología del Hospital de Haedo desde 1946 pero que ya en 1950 publicó un artículo sobre Hiperparatiroidismo Primario. Fromm fue endocrinólogo, pero superlativamente, especialista de las enfermedades de las paratiroides y de los desórdenes metabólicos del hueso. Podemos describir la personalidad de Fromm como médico, como maestro de medicina, y como ciudadano ejemplar. Como médico su dedicación a la medicina era total, y la responsabilidad con que ejercía el acto médico ante cada uno de los pacientes que le tocó ver fue absoluta. Su dedicación al estudio, a la investigación y al acrecentamiento del conocimiento de la especialidad en la que había elegido actuar era inmensa. Fromm estaba suscripto a todas las revistas de medicina general y de la especialidad, leía con atención absolutamente todo lo que se escribía y trataba de incorporar ese enorme volumen de información a su conocimiento y a su práctica profesional. Estaba genuinamente interesado en la investigación clínica y publicó numerosos trabajos sobre la especialidad. Notablemente en los últimos 20 años fue uno de los pioneros en el orden internacional en el uso de los bifosfonatos para el tratamiento de la enfermedad de Paget –su primera publicación que mereció el Premio Branchetto Brian de la Academia Nacional de Medicina fue en el año 1977– y especialmente en el uso de los bifosfonatos en el tratamiento de la osteoporosis. Al respecto, creo que con el Dr. Esteban Montuori tuvieron la visión que los bifosfonatos podían emplearse exitosamente en el tratamiento de la osteoporosis. El trabajo publicado en Osteoporosis Internacional en el año 1991 titulado “Acción Diferencial del Pamidronato sobre el hueso trabecular y cortical en mujeres con osteoporosis involucional”, puede catalogarse como un clásico en la materia. Al respecto no había en la literatura internacional más de uno o dos trabajos sugiriendo el uso de los bifosfonatos en la osteoporosis. Las gigantescas investigaciones realizadas en la última década con miles de pacientes utilizando nuevos bifosfonatos no han hecho sino confirmar los hallazgos que el Dr. Fromm efectuó y publicó con una treintena de mujeres a las que les había suministrado pamidronato por vía oral. Sus enormes méritos como médico ceden todavía en jerarquía a sus méritos como maestro de la Medicina y al utilizar la palabra maestro queremos significar aquella persona que inculca enseñanza a los colegas más jóvenes con la aspiración de que los jóvenes superen al maestro en lo que a dedicación, trayectoria y méritos corresponde. Fromm vivió rodeado de gente más joven a los que él deseaba inculcarles su conocimiento y dedicación a la rama de la medicina que había elegido. Este fue uno de los objetivos fundamentales. Toda una generación de médicos actualmente dedicados a las enfermedades óseas trabajó en algún momento junto con él en el Servicio de Endocrinología del Hospital Italiano. No puede hablarse de Fromm sin destacar sus virtudes cívicas, su enorme dedicación y respeto por la vida política de nuestro país y especialmente su valentía para expresar sin cortapisas sus opiniones en los momentos tan difíciles que vivió nuestro país en el último cuarto de siglo. Sin actuar directamente en un partido político Fromm fue un político por la constante expresión pública de sus opiniones; su inalterable apoyo a lo que consideraba más justo y honesto dentro del panorama que ofrecía el país. Durante los años del durísimo régimen militar Fromm no dudó en apoyar a todos aquellos que habían sido objeto de persecuciones por la expresión de sus ideas políticas y lo hizo con coraje y con prescindencia absoluta de su seguridad personal. Con la desaparición del Dr. Günther Fromm la medicina

pierde un Maestro, pero queda para sus discípulos y para todos los que tuvimos la suerte de rodearlo un perdurable ejemplo a seguir. Breve reseña de su labor profesional: Graduado en la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires en 1938. En 1946 se le confirió la jefatura del Consultorio de Endocrinología del Hospital de Haedo, que posteriormente fue transformado en Servicio, oportunidad en que convalidó, por concurso de oposición, la Jefatura del Servicio. Desde 1974 hasta prácticamente sus últimos momentos, actuó como médico consultor en Osteopatías Médicas, en el Servicio de Endocrinología y Medicina Nuclear del Hospital Italiano de Buenos Aires. En 1960 concurrió, en calidad de médico invitado, a un período de perfeccionamiento semestral en Osteopatías Médicas al Medical College del University Hospital de Londres, bajo la dirección del profesor Dr. Charles E. Dent. Actuación en la AAOMM: El Dr. Fromm fue uno de los fundadores de la AAOMM en 1983. Al año siguiente fue designado "Miembro Honorario" basado en su brillante carrera en el campo de las enfermedades óseas. Finalmente fue Presidente de la AAOMM en el período 1994-1995.

DR. CARLOS MAUTALEN

Publicado en *Diagnóstico en Osteología*, vol 2 (5); 2000



Günther Fromm y Carlos Mautalen.



IN MEMORIAM / *In Memoriam*

Günther y el desarrollo de los bisfosfonatos en la Argentina

Algunos profesionales de la salud se comportan como celosos guardianes de las tecnologías sanitarias y respetan milimétricamente las guías y consensos para diagnósticos y tratamientos. Son ellos quienes mejor cuidan a sus pacientes, quienes mejor ejecutan las técnicas biomédicas aprobadas. Otros, en cambio, hacen todo lo contrario: desafían el *statu quo* del conocimiento, lo testean y luego generan los principios que años más tarde sus colegas convertirán en nuevos consensos. Son ellos los mejores investigadores, los que crean el nuevo saber.

¿Se puede entonces ser un médico meticuloso y un investigador provocativo al mismo tiempo? Claro que sí, y el Dr. Günther Fromm fue un modelo pragmático de ello. El papel clave del Dr. Fromm (luego de muchas charlas me dijo que lo llamara Günther) para con los bisfosfonatos, es un buen ejemplo de técnica y ciencia armonizadas al mismo tiempo.

Para entenderlo hay que ubicarse en los años 70. Tiempos políticamente convulsionados. Sin embargo, en los consultorios y pasillos hospitalarios, la vida transcurría con el ritmo ceremonioso arrastrado por aquel prestigio médico que supimos ganar en la primera mitad del siglo XX. Günther estaba entonces en sus años más productivos. Era muy seguro de sí mismo, confiado en sus valores y en su sensatez. Fue entonces, con esa mezcla de pasión por lo nuevo y responsabilidad por sus pacientes carentes de opciones terapéuticas, cuando encontró motivación por los bisfosfonatos. Los bisfosfonatos eran –en sus inicios– solo de interés para unos pocos pioneros en el mundo. Ellos procuraban descubrir los procesos de calcificación y descalcificación de los tejidos. Solo el etidronato podría hallarse en la literatura de la época y como una sustancia análoga de los pirofosfatos inorgánicos. Precisamente Günther se preocupaba por algunas personas que presentaban focos de calcificación y descalcificación casi al mismo tiempo, padecían la osteítis de Paget. Esta era una enfermedad rara, dolorosa, que invariablemente evolucionaba hacia deformaciones, complicaciones y hasta malignidades eventuales.

Pensaba Fromm que quizás algún investigador de carrera pudiera tener alguna opción para sus pacientes y fue el Dr. Carlos Mautalen, investigador del CONICET en la Universidad de Buenos Aires, el contacto oportuno. Mautalen tenía acceso a partidas de etidronato fabricadas en la Argentina por el Dr. Rafael Labriola y el Dr. Esteban Montuori de los laboratorios de investigación de Gador SA. Montuori era un médico fisiólogo interesado en el efecto de las hormonas sexuales en el metabolismo fosfocálcico, principalmente en la mujer posmenopáusica. Yo era un sencillo asistente de investigación a su servicio. Siguiendo a los investigadores europeos y estadounidenses, Montuori pensó que el etidronato podría llegar a ser un medicamento eficaz para las osteoporosis. En esos años, las osteoporosis eran vistas como un proceso ineludible de la ancianidad, sin diagnósticos objetivos y carentes de tratamientos específicos. Las hormonas que desarrollaba el Dr. Montuori podían prevenir algunas consecuencias esqueléticas y los bifosfonatos aparecieron en su mesada de trabajo como una opción innovadora.

Debo decir que ignoro cómo fue el proceso exacto por el cual Fromm, Mautalen y Montuori lograron amalgamarse académicamente para generar el primer protocolo local destinado a investigar los efectos del etidronato en la enfermedad ósea de Paget. Pero sin duda la influencia de Günther y su interés en los pacientes fue un factor decisivo. Günther sabía de los experimentos estadounidenses con los bisfosfonatos. Imagino que su entusiasmo fue el motor del protocolo. Los primeros resultados fueron positivos y fueron presentados en un congreso argentino de Reumatología.

Tras el éxito, Montuori consiguió que se aprobara esta medicación, que fue el primer bifosfonato comercializado en el mundo, luego del producto lanzado por Procter & Gamble en los Estados Unidos. Por ese motivo, muchos centros académicos internacionales se contactaron con los argentinos para acceder a partidas de este con fines científicos.

La historia es larga y sigue con el desarrollo de derivados de bisfosfonatos que Fromm, Montuori, Mautalen y varios argentinos más publicaron en numerosos y muy citados artículos científicos.

Sin embargo, el punto específico que quiero aquí acentuar, y que fue propio de una personalidad como la de Günther, es el siguiente: tras el estudio clínico con etidronato antes comentado, los pacientes continuaban concurrendo a los cuidados del Dr. Fromm en el Hospital Italiano de Buenos Aires. Muchos requerían consumos prolongados de etidronato o repeticiones de los tratamientos. Mejoraban su cuadro clínico, en especial el dolor, y el aspecto radiológico de las lesiones. Pero algunos, con el tiempo, manifestaron la aparición de un nuevo tipo de dolor. Como las lesiones podían complicarse o malignizarse, no era raro que se tomaran muestras para el estudio anatomopatológico. En ellas se observaban sitios con osteomalacia, según aseguró Fromm, inducida por el etidronato en altas dosis.

Para respaldar la observación se compilaron varios casos del Hospital Italiano y del Hospital de Clínicas con Mautalen, luego de los cuales el hallazgo de esa reacción iatrogénica era un hecho. Enviaron el manuscrito al *British Medical Journal*, en tiempos de correos postales, y mientras el artículo era corregido, la osteomalacia inducida por etidronato fue publicada días antes por los estadounidenses. Sin embargo, para mí está claro que fue un hallazgo original de Günther. Más allá de la motivación de haber alcanzado un beneficio para sus pacientes, él nunca dejó de pensar primero en la seguridad y los riesgos. Y el médico superó al investigador, o ambos fueron a la vez: muy tempranamente Günther señaló el doble efecto de los bisfosfonatos sobre la mineralización ósea y que luego fuera ya incluido por varios otros en la literatura universal. La importancia está en ese hecho clínico posteriormente justificó las siguientes generaciones de bisfosfonatos y productos de consumo masivo en todo el orbe.

¿Acaso fue esto lo más importante aportado por Günther en relación con los bisfosfonatos? Realmente no. Luego tuvo otras iniciativas de mucho impacto médico y farmacológico. Pero la insistencia de Günther en el cuidado de los pacientes sometidos a investigación se manifiesta claramente por el suceso de las osteomalacias. Recuerdo muy bien sus discusiones y hasta sus enojos, para con los protocolos clínicos formales, los que llevaba un buen trabajo acomodar a su interés primario de médico asistencial. Evoco también su insistencia en las conferencias y clases sobre estos aspectos y cuidados humanitarios.

Escribo esto, según puedo recordar asuntos ocurridos hace unos 40 años, y seguramente con los lógicos sesgos de la memoria humana, a los que no puedo escapar. Pero aun hoy, cuando trabajo diseñando tratamientos con etidronato para condiciones más raras, siento que Günther está conmigo cada vez que un ciclo de tratamiento debe ser limitado por las



observaciones cuidadosas de ese médico del Hospital Italiano. Recientemente, un experto holandés de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) preguntaba por qué se circunscribía la dosis a ciertos ciclos. Quizá coincidan conmigo en que la respuesta correcta es “Günther y el desarrollo de los bisfosfonatos en la Argentina”.

DR. EMILIO J. A. ROLDÁN



Gentileza del Dr. Emilio Roldán con el siguiente epígrafe: Envío una foto que para mí mejor pinta el temperamento de Günther. Paradójicamente él no está...

Una tarde, durante el congreso de ASBMR en Montreal septiembre de 1989, los argentinos asistentes acordamos sacarnos una foto en la terraza del centro de convenciones.

A Günther como figura patriarcal lo ubicamos en el centro del grupo. Fue entonces cuando el fotógrafo comenzó a elegir la mejor toma, cambiar distancias y posiciones. En un momento Günther dijo: Disculpen, pero en dos minutos comienza una conferencia que me interesa. Se levantó rápidamente, dejó a su esposa en su lugar y se fue al auditorio.

La foto histórica de Montreal se produjo sin él.

Pueden verse sentados de izquierda a derecha a José Zanchetta, Lia Miravet, Carlos Mautalen, la esposa de Fromm en lugar de Günther, Eduardo Vega, Ricardo Boland, Marta Ladizesky y Emilio Roldán. En primera fila José Luis Ferretti, Ana Boland y Genaro Palmieri.

PUBLICACIONES CIENTÍFICAS / *Scientific Publications*

Reseña de su obra

El doctor Günther Fromm tuvo una prolífica actividad académica. La gran mayoría de sus observaciones eran seguidas de una publicación.

Fue coautor de 102 publicaciones científicas en prestigiosas revistas nacionales e internacionales, de las cuales 50 fueron registradas en PubMed®. Del análisis de estos trabajos se desprende que, a lo largo de su vida profesional, incursionó en variados aspectos de la endocrinología y la medicina interna.

Si bien ya algunos han sido nombrados por quienes escribieron sus semblanzas, merecen ser destacados por su importancia.

En las etapas iniciales fue pionero en la comprensión de enfermedades endocrinológicas, entre ellas la tiroiditis de Hashimoto. En una carta al editor titulada "Hyperglobulinemia in struma lymphomatosa" y publicada en 1956 en *American Journal of Clinical Pathology*, hace referencia a que las observaciones reportadas por Cooke y Wilder en 1954 y luego confirmadas por Skirpan, Reich y Crile en 1955, relacionadas con el aumento de las gammaglobulinas en suero de pacientes con tiroiditis de Hashimoto, ya habían sido observadas por él junto a los doctores Lascano y Enriori en 1950.

En los últimos años de su carrera se destacaron los trabajos relacionados con la enfermedad de Paget (tanto en la descripción de las características clínicas como acerca del tratamiento) y con la osteoporosis

"Se atribuye al doctor A. Fromm, Carlos A. Mautalen y Fritz Schajowicz, primer grupo argentino que trabajó con etidronato en la enfermedad ósea de Paget, el haber descrito la osteomalacia relacionada a este compuesto asociándola por primera vez con el nivel de dosis." Editorial: Proyecto Bisfosfonatos. 25 años de evolución. Dr. Aníbal Pérez Lloret. Medicina (Buenos Aires) 1997:57 (Supl I) 1-4. El hallazgo de este efecto adverso del etidronato fue comunicado en una carta de lectores en *Lancet* en 1975.

Con posterioridad, en 1984, se publicaron los resultados del tratamiento de la osteítis de Paget con pamidronato oral.

El trabajo publicado en *Osteoporosis Internacional* en el año 1991 titulado "Acción diferencial del Pamidronato sobre el hueso trabecular y cortical en mujeres con osteoporosis involucional" puede considerarse también pionero en la materia. Fue una de las primeras evidencias de la eficacia de los bifosfonatos (en ese momento, disponible el pamidronato oral), en el tratamiento de la osteoporosis.

Por el alcance de *Actualizaciones en Osteología*, nuestro homenaje se debe a su papel como precursor de la especialidad, pero de la lectura de las publicaciones surge que el espectro de patologías que motivaron su interés y preocupación fue mucho más amplio. Por ello consideramos que el doctor Günther A. Fromm es merecedor del título MAESTRO DE LA MEDICINA.

Comité Editorial



PUBLICACIONES REGISTRADAS EN PubMed®

- Considerations about a case of acinous carcinoma of the pancreas with previous hypoglycaemic manifestations. **Fromm GA**, Lascano EF. *Dia Med.* 1948; 20(20):753-63.
- An observation of Riedel's fibrous structure; pathological study. **Fromm GA**, Lascano EF, Magistocchi LA. *Rev Asoc Med Argent.* 1948; 62(637-638):457-61.
- Lipoid granuloma of femur. Grossi AE, **Fromm GA**, et al. *Bol Tr Soc Argent Cir.* 1948; 9(23):665-73.
- Lipoid granuloma; clinical interpretation. **Fromm GA**, Grossi AE, et al. *Rev Asoc Med Argent.* 1949; 63(655-656):254-9.
- Recklinghausen's disease; kidney disease and parathyroid osteosis. Lascano EF, **Fromm GA**. *Prensa Med Argent.* 1950; 37(15):770-8.
- Rheumatoid arthritis and rheumatic fever; endocrine interpretation. **Fromm GA**. *Dia Med.* 1951; 23(22):873-82.
- Treatment of goiter in the surgical institute "Professor Dr. Luis Güemes" in 1942-51; considerations on 183 operated cases. Goñi Moreno I, **Fromm GA**, Lascano EF. *Bol Trab Acad Argent Cir.* 1951; 35(25):703-15.
- Metastatic thyroid adenocarcinoma of the pelvis. Ferré RL, **Fromm GA**, Lascano EF. *Rev Asoc Med Argent.* 1952; 66(719-722):50-4.
- Parathyroid function; primary and secondary hyperparathyroidism. **Fromm GA**. *Dia Med.* 1952; 24(38):901-5.
- Treatment of goiter at the surgical institute by Dr. Luis Güemes in 1942-51; considerations on the results. Goñi Moreno I, **Fromm GA**, Lascano EF. *Medicina (B Aires).* 1952; 12(4):205-33.
- Nonspecific chronic thyroiditis: Hashimoto's lymphoid struma; de Quervain's granulomatous struma; Riedel's fibrous struma. **Fromm GA**, Lascano EF, Bur GE, Escalante D. *Rev Asoc Med Argent.* 1953; 67(749-750):162-70.
- Renal osteodystrophy. **Fromm GA**, Roca J, Siccardi B, Gómez Silva C. *Medicina (B Aires).* 1954; 14(1):32-43.
- Syndrome of hyalinization of the seminiferous tubules (Klinefelter syndrome). **Fromm GA**, Lascano EF. *Prensa Med Argent.* 1954; 41(11):742-8.
- Exophthalmos and hyperthyroidism. **Fromm GA**, Hecker E, Silva CG. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1954; 16(3):197-200.

- Prepuberal gonadal insufficiency; its correlation with the adrenals and blood thyrotrophin. **Fromm GA**, Bur GE, Del Conte E, Lascano EF, Hecker E. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1955; 19(2):112-26.
- Concerning the term pseudo-pseudohypoparathyroidism. **Fromm GA**. *J Clin Endocrinol Metab*. 1956; 16(2):293-5.
- Glomerular renal rickets. **Fromm GA**, Ayerza I, Roca J, Parisier H, Fideleff E, Gómez CJ. *Prensa Med Argent*. 1956; 43(8):652-6.
- Hyperglobulinemia in struma lymphomatosa (Hashimoto's disease). **Fromm GA**, Lascano EF, Goñi Moreno I. *Am J Clin Pathol*. 1956; 26(7):799.
- Interrelation of kidney diseases and the skeletal system. **Fromm GA**. *Rev Asoc Med Argent*. 1956; 70(819-20):122-9.
- Osteopathy clinics; classification. Fideleff E, **Fromm GA**, Parisier H. *Dia Med*. 1956; 28(75):2332.
- Hypophosphatemic rickets: tubular renal osteosis with phosphaturia. **Fromm GA**, Roca J, Fideleff E, Hecker E. *Rev Asoc Med Argent*. 1956; 70(831-832):340-6.
- Metabolic bone diseases. **Fromm GA**. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 1957; 3(1):87-116.
- Parathyroid osteosis; primary & secondary hyperparathyroidism; renal osteosis. **Fromm GA**. *Rev Asoc Med Argent*. 1957; 71(6):180-9.
- Effect of ACTH on blood & urinary phosphorus in man under normal & pathological conditions. **Fromm GA**, Hecker E, Fideleff E, Farias E, Cordero Funes J. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 1957; Suppl 1:57-69.
- Cushing's syndrome: clinical observations in the postoperative period in two cases. **Fromm GA**, Goñi Moreno I, Comolli EP, Hecker E. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1957; 25(3):269-80.
- Cushing's syndrome: adrenal hyperglucocorticoidism; personal experience with total adrenalectomy on one side & subtotal adrenalectomy on the other side. Goñi Moreno I, **Fomm GA**. *Bol Trab Soc Cir B Aires*. 1958; 42(10):290-300.
- Humoral and pathological study of a case of osteosclerosis following metastatic carcinoma of the prostate gland. Roca J, **Fromm GA**, Lascano EF, Bur GE, Piacquadio NE. *Rev Asoc Med Argent*. 1958; 72(7):258-62.
- Osteogenesis imperfecta associated with cutaneous pigmentation and other congenital malformations. **Fromm GA**, Parisier H, Roca J, Defilipi Novoa CA. *AMA J Dis Child*. 1958; 96(3):344-7.



- Hypophosphatemic rickets due to glomerular and tubular renal insufficiency. **Fromm GA**, Roca JF, Fidefeff E, Hecker E, Lynch E. *J Pediatr*. 1959; 54(2):185-94.
- Parathyroid function in patients with peptic ulcer. **Fromm GA**, Fideleff E, Ferreno M, Najenson H, Cordero Funes J. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1959; 32:448-62.
- Basophil variations in distinct clinical states. I. Thyroid diseases. II. Effect of prednisone. Hecker E, **Fromm GA**, Bertoli N, Parisier H. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 1960; 6:95-103.
- Growth disorders (human stature). Their classification. **Fromm GA**, Hecker E, Comolli EP, Roca J. *Prensa Med Argent*. 1960; 47:2374-82.
- Variations of basophilia in different clinical states. I. Thyroid diseases. II. The effect of prednisone. Hecker E, **Fromm GA**, Bertoli N, Parisier H. *Prensa Med Argent*. 1960; 47:2960-4.
- Diagnostic value of tolbutamide and 1-lysine in insular adenoma of the pancreas. Hecker E, **Fromm GA**, Najenson H, Faraoni H. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 1964; 10:75-83.
- New knowledge related to the parathyroid function. **Fromm GA**. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 1966; 12(2):91-6.
- On the study and treatment of osteoporosis. **Fromm GA**, Degrossi O, Farías E. *Prensa Med Argent*. 1967; 54(1):12-20.
- Evaluation of different stages of mammary carcinoma with same parameters. **Fromm GA**, Degrossi O, Closa S, Guerrini FA. *Cancer*. 1967; 20(12):2235-40.
- Study of calcium metabolism by using Sr-85. **Fromm GA**, Degrossi O. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 1968; 14(1):79-84.
- Intestinal absorption of calcium in fasting patients. **Fromm GA**, Litvak J, Degrossi OJ. *Lancet*. 1970; 1(7647):616-7.
- Pycnodysostosis: some aspects concerning kinetics of calcium metabolism and bone pathology. Cabrejas ML, **Fromm GA**, Roca JF, Mendez MA, Bur GE, Ferreyra ME, Demarchi C, Schurman L. *Am J Med Sci*. 1976; 271(2):215-20.
- The treatment of Paget's bone disease with sodium ethidronate. **Fromm GA**, Schajowicz F, Casco C, Ghiringhelli G, Mautalen CA. *Am J Med Sci*. 1979; 277(1):29-37.
- Medical treatment of osteitis deformans of Paget. **Fromm GA**. *Medicina (B Aires)*. 1979; 39(2):258-63.
- Evaluation of clinical and humoral data in 148 patients with Paget's bone disease. **Fromm GA**, Roca JF, Mautalen CA, Casco C. *Medicina (B Aires)*. 1980; 40(6 Pt 1):635-42.

- Healing of osteitis fibrosa cystica after partial parathyroidectomy despite persistent parathyroid hyperfunction: a case report. Mautalen CA, Gonzalez D, Casco C, **Fromm GA**. *Metab Bone Dis Relat Res*. 1982; 4(3):187-91.
- Side effects of disodium aminohydroxypropylidenediphosphonate (APD) during treatment of bone diseases. Mautalen CA, Casco CA, Gonzalez D, Ghiringhelli GR, Massironi C, **Fromm GA**, Plantalech L. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984; 288(6420):828-9.
- Treatment of Paget's bone disease with a bisphosphonate. **Fromm GA**, Plantalech L, Casco C, González D, Mautalen CA. *Medicina (B Aires)*. 1984; 44(3):245-51.
- Decrease in the bone mineral content in patients on maintenance hemodialysis. Mautalen CA, Vega E, **Fromm GA**. *Medicina (B Aires)*. 1987; 47(3):234-8.
- Metastases of carcinoma in the pagetic bone. A report of two cases. Schajowicz F, Velan O, Santini Araujo E, Plantalech L, Fongi E, Ottolenghi E, **Fromm GA**. *Clin Orthop Relat Res*. 1988; (228):290-6.
- Hypercalcaemia in pregnancy in a renal transplant recipient with secondary hyperparathyroidism. Case report. **Fromm GA**, Labarrere CA, Ramirez J, Mautalen CA, Plantalech L, Althabe O, Casco C, Ferraris J. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990; 97(11):1049-53.
- Differential action of pamidronate on trabecular and cortical bone in women with involutional osteoporosis. **Fromm GA**, Vega E, Plantalech L, Galich AM, Mautalen CA. *Osteoporos Int*. 1991; 1(3):129-33.



OSTEITIS DEFORMANTE DE PAGET MANIFESTACIONES CLINICAS Y HUMORALES EN 148 PACIENTES ¹

G. A. FROMM, J. F. ROCA, C. A. MAUTALEN, CRISTINA CASCO

Hospital Italiano, Buenos Aires

La observación personal de una población importante de pacientes afectados de osteítis deformante de Paget, que es atribuible tanto a la mayor frecuencia de su reconocimiento incidental en la exploración radiológica cuanto a la mayor concurrencia a la consulta, por la renovación que implica el empleo de los disfosfonatos ¹⁹ y la calcitonina ³ ha permitido el reconocimiento y la valoración de: 1º determinadas manifestaciones clínicas como el dolor y su eventual origen osteócopo, articular o compresivo, así como la incidencia de deformaciones, manifestaciones compresivas y fracturas patológicas; 2º la asociación con la artrosis deformante, la osteoporosis y la litiasis renal, y 3º el efecto de la extensión de las lesiones óseas y la incidencia de las lesiones craneales sobre la fosfatasa alcalina y la hidroxiprolina urinaria, cuya exposición consideramos oportuna.

Material y métodos

En el período 1975-1979 se estudiaron 148 pacientes de los cuales 71 (48.0 %) eran varones y 77 (52.0 %) mujeres, variando la edad entre 31 y 99 años. Cien pacientes (67.6 %) tenían 61 o

Recibido: 10-VII-1980. Aceptado: 3-IX-1980.

¹ Presentado parcialmente en la 2ª Reunión Anual de la American Society for Bone and Mineral Research, Washington (16-18/VI/1980).

Dirección postal: Dr. G. A. Fromm, Paraguay 1353, 1057 Buenos Aires, Argentina.

TABLA I

	Pacientes	%
Población:	148	
Varones	71	48.0
Mujeres	77	52.0
Edad:		
Rango (31 a 99 años)		
Hasta 40 años	3	2.0
41 a 60 años	45	30.5
61 años o más	100	67.6
Extensión:		
Poliostóticos	83	56.1
Oligostóticos	65	43.9

más años (Tabla 1). En todos los casos se consignó la edad acusada por el paciente en la primera consulta.

De acuerdo con la extensión del proceso, hubo 83 (56.1 %) pacientes polioostóticos, considerando como tales a los que tenían 3 o más segmentos afectados y 65 (43.9 %) oligostóticos.

El diagnóstico se fundó preferentemente en la radiología ósea y en la elevación de la fosfatasa alcalina suérica y la hidroxiprolina urinaria. La fosfatasa alcalina fue determinada según King y Armstrong, cuyos valores entre adultos normales varía entre 5 y 15 unidades/dl y la hidroxiprolina urinaria, según Prockop y Udenfried variando los valores, en adultos normales, entre 15 y 45 mg/24 h.

En el examen radiográfico se requirió junto con las zonas directamente afectadas, el cráneo, raquis, tórax, pelvis, ambos fémures, tibias y húmeros. En todos los casos de lesión craneal, se investigó la penetración basilar de apófisis odontoides según Mc Gregor ¹⁶, mediante una radio-

grafía de perfil de raquis cervical. En los pacientes con lesiones pagéticas vertebrales, con manifestaciones de compresión medular o radicular, se recurrió a la mielografía y, con posterioridad, en tres pacientes, a la tomografía computada. En los casos de alteración radiológica de las articulaciones coxofemorales, se recurrió al signo de Goldman y col.¹¹, para distinguir la artropatía pagética de la deformante, en función del estrechamiento súperinterno de la interlínea coxofemoral observado en aquélla.

Dado que el análisis de las muestras reveló que su distribución no es normal, la valoración estadística se realizó con la prueba de Mann y Whitney¹⁵, habitualmente denominado U-test, que no requiere la normalidad de las muestras. Por esa razón, la media y la desviación standard fueron reemplazadas por la mediana y los valores extremos.

Resultados

I. SINTOMATOLOGÍA DOLOROSA (Tabla 2)

De 148 pacientes, 113 (76.4 %) aquejaban manifestaciones dolorosas, habiendo concurrido los restantes 35 (24.6 %) a raíz de una deformación, una fractura patológica o, más frecuentemente, el hallazgo incidental de una alteración radiológica característica.

TABLA 2. — Dolor

	Población examinada	Población afectada	%
Causa	148	← 113	76.4
Osea		64 ↑	56.6
Artrosis:		37	32.7
Pagética		26	23.0
Deformante		11	9.7
Compresión:		12	10.6
Craneal		8	7.1
Vertebral		4	3.5

En el grupo de 113 pacientes se distinguió el dolor:

- 1) *osteócopo* propiamente dicho en 64 casos (56.6 %), manifestado preferentemente en los fémures, las tibias, los húmeros, el raquis;
- 2) *por complicación articular* en 37 pacientes (32.7 %), localizado con mayor frecuencia en las articulaciones coxofemorales. En 26 pacientes, que representan el 23.0 % de los 113 pacientes con dolor, la artropatía era

pagética y en 11 (9.7 %) correspondía a una artrosis deformante. En este grupo de 37 pagéticos afectados de lesiones articulares, el dolor no remitió con el tratamiento con etidronato bisódico ni con la calcitonina;

- 3) *por compresión* en 12 pacientes (10.6 %), debiéndose en 8 casos (7.1 %) a lesiones craneales y en 4 (3.5 %) a lesiones vertebrales. En estos casos tampoco se obtuvieron resultados satisfactorios con la medicación antipagética mencionada. Hemos recurrido frecuentemente a la consulta con el reumatólogo y el ortopedista. En una paciente con compresión acentuada a nivel de las vértebras lumbares 3ª y 4ª, se efectuó una laminectomía, sin que pueda formularse un juicio definitivo sobre el resultado obtenido.

II. DEFORMACIÓN

Sobre 138 pacientes se verificó deformaciones provocadas por alteraciones pagéticas en 71 (51.4 %), correspondientes, en orden de frecuencia, al fémur en 29 (40.8 por ciento), la tibia en 19 (26.7 %), el cráneo en 18 (25.3 %), el húmero en 3 (4.2 %).

Respecto del húmero, cabe destacar que, con independencia de la deformación y tumefacción que provoca, puede manifestarse radiológicamente con imágenes de trabeculación, osteolisis, insuflación y adelgazamiento periostal, que plantean frecuentemente el diagnóstico diferencial con el osteosarcoma pagético.

III. FRACTURAS PATOLÓGICAS

Veinticinco pacientes (16.9 %) sufrieron 31 fracturas patológicas, cabiendo diferenciar el origen: 1) *espontáneo y o traumático*, discriminación que no siempre fue posible, verificado en 23 pacientes que representan el 92.0 %; 2) *iatrogénico* en 2 pacientes (8.0 %). La localización más frecuente correspondió, en orden descendente, a húmero, fémur, tibia, vértebras, pelvis. Destácase la incidencia elevada de fracturas de húmero: 19.3 % del total.

TABLA 3. — *Fracturas patológicas*

	Población examinada	Pacientes afectados		Fracturas	
		Número	%	Número	%
Total	148	25	16.9	31	
Etiología					
Espontánea y/o		23	92.0	29	93.5
Traumática					
Iatrogénica		2	8.0	2	6.4
Edad:					
Menor de 40 años	3	0			
de 41 a 60 años	45	7		11	24.4
61 años o más	100	18		20	20.0
Localización:					
Fémur				11	35.4
Tibia				9	29.0
Húmero				6	19.3
Vértebras				4	12.9
Pelvis				1	3.2

IV. MANIFESTACIONES DE COMPRESIÓN ENCEFÁLICA Y MODULAR (Tabla 4)

En 71 pacientes con lesiones craneales, que implica el 52.0 % de 135 pacientes examinados, hubo manifestaciones compresivas en 22 (31 %). De esta valoración se excluyó la hipoacusia y la sordera, observada en el 22.6 % de 137 pacientes investigados. Las manifestaciones de compresión encefálica más frecuentes fueron cefaleas persistentes, mareos, zumbidos, sensación de estallido craneal, neuralgias de trigémino, hemiespasmio facial.

En 66 casos de lesión vertebral, que representa el 46.2 % de 143 pacientes examinados, hubo manifestaciones compresivas en 8 (12.2 %). Esta incidencia relativamente baja, contrasta con la gravedad de las manifestaciones, caracterizadas por dolores de origen medular o radicular que imposibilitan la marcha, paraparesia, paraplejía, incontinencia de esfínteres.

V. OSTEOSARCOMA PAGÉTICO

Se verificó en dos pacientes (1.35 %). Pertencían al sexo femenino y estaban localizados en tibia y en pelvis, respectivamente, verificándose en ambas una degeneración sarcomatosa de tipo osteogénico.

VI. ASOCIACIÓN CON AFECCIONES NO NEOPLÁSICAS

Se verificó osteoporosis en 42 casos en una población de 132 pacientes (31.8 %). La artrosis deformante que incidió preferentemente en las articulaciones coxofemorales, se halló en 36 pacientes sobre una población de 126 (28.6 %). Se verificó litiasis renal en 11 sobre 90 casos examinados (12.2 %) y hernia discal en dos sobre 138 pacientes (1.4 %).

VII. ASOCIACIÓN CON CARCINOMATOSIS

La asociación con lesiones neoplásicas de otros órganos no implica la coexistencia de ambas, pues frecuentemente la neoplasia había sido reconocida y tratada con mucha anterioridad.

El cáncer de mama se verificó en 5 pacientes en una población de 77 mujeres (6.5 %) no habiendo incidido en ningún varón. En 4 casos fue reconocido y reseado con anterioridad al diagnóstico de la osteítis de Paget, con intervalos que variaron entre 15 y 22 años. Sólo en una paciente de 65 años de edad, el carcinoma fue reconocido y tratado mientras se asistía a su osteítis de Paget.

El cáncer de colon fue verificado en 3 varones sobre 148 pacientes pagéticos de ambos sexos (2 %). Un paciente acusó

TABLA 4. — Lesiones craneales y vertebrales, compresión encefálica y medular

	Población examinada	Incidencia	% de total	% de lesión
Lesiones craneales	135	71	52,6	
Compresión encefálica:		22	16,2	31,0
Cefaleas, mareos, zumbidos, estallido, neuralgias de trigémino, visuales, hemispasmo facial				
Lesiones vertebrales	143	66	46,2	
Compresión medular:		8	5,6	12,2
Dolores, incontinencia esfinteriana, paraparesia, paroplejía				

excelente estado clínico doce años después de la operación, en tanto que de los dos pacientes restantes, uno había sido intervenido 2 años antes y padecía metástasis hepáticas, y en el restante se diagnosticó durante la asistencia del Paget, un carcinoma de colon ascendente, que fue inoperable.

Se verificó asimismo antecedentes de cáncer de recto en un varón (0.7 %) y un tumor cerebral en otro varón (0.7 %) operados, respectivamente, con más de diez años de anterioridad a su consulta.

VIII. VALORACIÓN DE LA FOSFATASA ALCALINA SUÉRICA Y DE LA HIDROXIPROLINA URINARIA EN FUNCIÓN DE: a) LA EXTENSIÓN DE LAS LESIONES ÓSEAS Y b) LA INCIDENCIA DE LAS LESIONES CRANEALES

a) Extensión de las lesiones:

Fosfatasa alcalina (Tabla 5). En un grupo de 66 pacientes con lesiones

craneales se verificó que la mediana hallada en 50 poliostóticos era superior aunque sin significancia, a la hallada en 16 oligostóticos.

En un grupo de 74 pacientes sin lesiones craneales, la mediana hallada en 29 poliostóticos era significativamente superior a la hallada en 45 oligostóticos ($p < 0.001$).

Hidroxirolina urinaria (Tabla 6). En un grupo de 61 pacientes con lesiones craneales, la mediana hallada en 46 poliostóticos era significativamente superior a la hallada en 15 oligostóticos ($p < 0.01$), y en un grupo de 62 pacientes sin lesiones craneales, la mediana verificada en un grupo de 25 poliostóticos era significativamente superior al hallado en un grupo de 41 oligostóticos ($p < 0.001$).

b) Influencia de las lesiones craneales:

Fosfatasa alcalina (Tabla 7). En un grupo de 79 poliostóticos la mediana

TABLA 5. — Comparaciones estadísticas entre grupos de osteítis de Paget según extensión. Fosfatasa alcalina u.K.A.

Extensión	Localización	Casos	Mediana	Máximo	Mínimo	U - test
Poliostóticos	Craneal	50	96	480	27	No significativo $p > 0.05$
Oligostóticos	Craneal	16	64	280	10	
Poliostóticos	No craneal	29	54	229	17	Significativo $p < 0.001$
Oligostóticos	No craneal	45	28.5	81	10	



TABLA 6. — Comparaciones estadísticas entre tipos de osteítis de Paget según extensión. Hidroxiprolina urinaria mg/24 horas

Extensión	Localización	Casos	Mediana	Máximo	Mínimo	U - test
Poliostóticos	Craneal	46	204,5	720	34	Significativo $p < 0.01$
Oligostóticos	Craneal	15	85	544	24	
Poliostóticos	No craneal	25	124	400	28	Significativo $p < 0.001$
Oligostóticos	No craneal	41	56	243	25	

en 50 pacientes con lesiones craneales fue significativamente superior a la hallada en 29 pacientes sin lesión craneal ($p < 0.05$) y en un grupo de 61 pacientes oligostóticos, la mediana verificada en 16 pacientes con lesión craneal fue significativamente superior a la hallada en 45 pacientes sin lesión craneal ($p < 0.02$).

Hidroxiprolina urinaria (Tabla 8). En un grupo de 71 pacientes poliostóticos, la mediana hallada en 46 pacientes con lesión craneal fue significativamente superior a la hallada en 25 pacientes sin lesión craneal ($p < 0.05$).

En un grupo de 56 pacientes oligostóticos, la mediana en 15 pacientes con lesión craneal fue significativa-

mente superior respecto de la hallada en 41 pacientes sin lesión craneal ($p < 0.02$).

Discusión

Hemos concedido preferente importancia a la investigación del dolor y sus causas inmediatas, pues su discriminación facilita la terapéutica más adecuada. En sí, la incidencia del 76.4 % en una población de 148 pacientes es elevada, ya que diversos autores destacaron la gran frecuencia en que la afección es asintomática^{2, 6, 17, 24}. Distinguese la causa del dolor en: 1) específicamente óseo; 2) articular, con la diferenciación según el origen pagético o de artrosis deformante, y

TABLA 7. — Comparaciones estadísticas entre grupos de osteítis de Paget según localización. Fosfatasa alcalina u.K.A.

Extensión	Localización	Casos	Mediana	Máximo	Mínimo	U - test
Poliostóticos	Craneal	50	96	480	27	Significativo $p < 0.05$
	No craneal	29	54	229	17	
Oligostóticos	Craneal	16	64	280	10	Significativo $p < 0.02$
	No craneal	45	28.5	81	10	

TABLA 8. — Comparaciones estadísticas entre grupos de osteítis de Paget según localización. Hidroxiprolina urinaria mg/24 horas

Extensión	Localización	Casos	Mediana	Máximo	Mínimo	U - test
Poliostóticos	Craneal	46	204.5	720	34	Significativo $p < 0.05$
	No craneal	25	124	400	28	
Oligostóticos	Craneal	15	85	544	24	Significativo $p < 0.02$
	No craneal	41	56	843	25	

3) compresivo, de origen craneal y vertebral, cabiendo señalar que sólo el primer grupo es tributario del tratamiento médico con etidronato bisódico y/o calcitonina, que resulta inoperante cuando el dolor es promovido por lesiones articulares o compresivas. En este aspecto, Smith y col.²³ se limitaron a hacer mención del eventual origen óseo o articular del dolor en el Paget y, a su vez, Altman y col.¹ refirieron que el dolor provocado por la artrosis deformante no es modificado por el etidronato bisódico, insistiendo el mismo grupo¹² en las dificultades para distinguir el dolor pagético del provocado por la artrosis deformante. Los dolores y demás manifestaciones provocadas por compresión craneal y/o vertebral, imponen la consulta con el neurólogo y el neuroortopedista.

La incidencia de fracturas halladas en el 16.9 % de nuestra población, semeja al 18 % referido por Dickson y col.⁵ en 365 pacientes y supera al 6.9 % observado por Lennox¹³ en 88. Las fracturas asentaron preferentemente en los huesos largos que revelaron mayor deformación, como el fémur y la tibia. Destácase que la fractura del húmero incidió en el 19.2 % del total de pacientes con fracturas, lo que contrasta con la incidencia relativamente baja del Paget en dicho hueso. Además, la circunstancia de que se haya verificado una elevada incidencia porcentual de degeneración sarcomatosa pagética en el húmero, que Barry² refiere en el 21 % de 287 casos, Villiaumey y Larget-Piet²⁵ en el 21 % de 495 y Schajowicz²¹ en el 17.3 % de 52 casos, impone la necesidad de ahondar el estudio en torno de las localizaciones humerales. Las denominadas fracturas iatrogénicas, observadas en dos pacientes, son atribuibles a un proceso osteomalácico consecutivo a la medicación con etidronato bisódico con las dosis inadecuadamente elevadas preconizadas en la bibliografía inicial^{22, 23} que impusieron una corrección posterior^{8, 9}.

En lo concerniente a las afecciones que pueden asociarse con el Paget, ya se hizo mención de la artrosis deformante y la

osteoporosis, que inciden en los mismos períodos de edad. La artrosis deformante, aunque a menudo es asintomática, puede ser distinguida radiológicamente^{11, 14}. El síndrome osteoporótico ofrece más dificultades para su diagnóstico, lo que unido a su condición de factor asociado en complicaciones como las fracturas del cuello femoral y de las vértebras, acrecienta la importancia de su reconocimiento, que actualmente reside fundamentalmente en la radiología, la evaluación del contenido mineral óseo y la histomorfometría ósea.

La frecuencia de la litiasis renal, concuerda con la experiencia de Singer²⁰. Correspondería un estudio específico de los caracteres de la litiasis renal y del metabolismo del ácido úrico, cuya síntesis estaría aumentada en el Paget²⁰.

La incidencia de osteosarcoma en el 1.4 % semeja a las referencias de Porretta y col.¹⁸, Goldenberg¹⁰ y Barry². Es presumible que el reconocimiento progresivo de una creciente población de pacientes con osteítis deformante de Paget haya disminuido la incidencia porcentual de la degeneración sarcomatosa. En cuanto a la asociación con otras neoplasias, ya se destacó que si bien la incidencia del carcinoma mamario y la del cáncer de colon en 148 pagéticos de ambos sexos, parece elevada, el período amplio de vida considerado así como la magnitud relativamente reducida de la población estudiada, impide las comparaciones estadísticas con valoraciones efectuadas en poblaciones de 100 000 individuos⁴.

Aunque ha sido referida con anterioridad la relación entre la extensión de las lesiones óseas pagéticas, en general, y de la localización craneal, en particular, con la magnitud de la fosfatasa alcalina sérica y la hidroxiprolina urinaria^{7, 20} consideramos que los resultados de la valoración estadística efectuada en nuestra población, confieren mayor precisión a dicha relación. Además, la circunstancia de que en el grupo de pacientes con lesión craneal, la fosfatasa alcalina sérica no



Noviembre - Diciembre de 1980

OSTEITIS DEFORMANTE DE PAGET

revelara diferencia significativa entre los subgrupos de poliostóticos y oligostóticos, si bien está condicionado a la investigación de una casuística más extensa, permite presumir que la localización pagética craneal incide en forma más manifiesta en la fosfatasa alcalina que sobre la hidroxiprolina urinaria.

Resumen

La valoración clínica de 148 pacientes afectados de Paget reveló que 113 padecían dolores osteócopos, cuyo origen fue: a) óseo, en el 56.6 % de los afectados; b) articular, en el 32.7 %, y c) compresivo en el 10.6 %, discriminado en craneal (7.1 %) y vertebral (3.5 %). Se verificaron deformaciones en el 50.7 %, de las que el 41.4 % correspondió a la localización femoral. Hubo fracturas patológicas en el 16.9 %, de las cuales el 44 % incidió en el fémur. Destácase la elevada incidencia relativa (19.2 %) en el húmero, localización que impone una atención selectiva. En dos pacientes (1.4 %) hubo degeneración sarcomatosa, de la variedad osteogénica. Interesa particularmente la asociación con la osteoporosis, que incidió en el 31.8 % y la artrosis deformante en el 28.6 %. Hubo litiasis renal en el 12.2 %. El análisis estadístico de los efectos de la extensión de las lesiones pagéticas y la incidencia de las lesiones craneales sobre la fosfatasa alcalina y la hidroxiprolina urinaria reveló el aumento de la fosfatasa alcalina y de la hidroxiprolina urinaria en los poliostóticos respecto de los oligostóticos, y en los pacientes con lesiones craneales respecto de los no craneales, aunque en un grupo de 66 pacientes con lesión craneal, tal diferencia no fuera significativa para la fosfatasa alcalina. Si bien esta observación está sujeta a la investigación en una casuística mayor, es presumible que el efecto de la lesión pagética sea más manifiesto sobre la fosfatasa alcalina que sobre la hidroxiprolina urinaria.

Summary

CLINICAL AND HUMORAL DATA IN 148 PATIENTS WITH PAGET'S BONE DISEASE.

Pain was present in 113 out of a total of 148 patients with Paget's bone disease who were evaluated. The symptom was originated by: a) bone, in 56.6 % of the cases; b) joints, in 32.7 %; c) skull compression in 7.1 % and spine compression in 3.5 % of the cases. Bone deformities were seen in 50.7 % of the patients. Of this total, 41.4 % were localized in femorae. Pathological fractures were found in 16.9 % of the patients. Of this total, 44.0 % were localized in femorae and 19.2 % in the humerae. The localization of Paget's bone disease in the humerus appears to be specially risky due to the high percentage of fractures found in the present study as well as the frequency of the sarcomatous degeneration described in the literature. Two patients (1.4 %) developed an osteogenic sarcoma in bones previously affected by Paget's disease. It was localized in the tibia in one case and in the iliac bone in the other. Frequent associated diseases were osteoporosis, verified in 31.8 % of the patients, arthritis deformans in 28.6 % and nephrolithiasis in 12.2 %. Associated neoplastic diseases were mammary cancer in 6.5 % of 77 women and colonic cancer in 2.0 of 148 patients of both sexes. The diagnosis had been made previously or during the period of the present study. The effects of the extent of Paget's bone disease as well as the effect of Paget's skull complication on serum alkaline phosphatase and urinary total hydroxyproline were investigated. Serum alkaline phosphatase and urinary total hydroxyproline were higher in polyostotic than in oligostotic patients although the difference was not significant for serum alkaline phosphatase in a group of 50 polyostotics with skull lesions versus 16 oligostotics with skull lesions. There was a significant increase of serum alkaline phosphatase in groups of 29 polyostotics without skull lesions versus 45 oligostotics without skull lesions ($p < 0.001$) and in groups of 50 polyostotics with skull lesions versus 29 polyostotics without skull lesions ($p < 0.05$), and of 16 oligostotics with skull lesions versus 45 oli-

gostotics without skull lesions ($p < 0.02$). There was a significant increase of urinary total hydroxyproline in a group of 46 polyostotics with skull lesions versus 15 oligostotics with skull lesions ($p < 0.01$) and of 25 polyostotics without skull lesions versus 41 oligostotics without skull lesions ($p < 0.001$), as well of 46 polyostotics with skull lesions versus 25 polyostotics without skull lesions ($p < 0.005$) and 15 oligostotics with skull lesions versus 41 oligostotics without skull lesions ($p < 0.02$). Although the differences should be referred to a greater number of patients, the results suggest that the effects of Paget skull lesions are more evident on serum alkaline phosphatase than on urinary total hydroxyproline.

Bibliografía

- Altman RD, Johnston CC, Khairi MRA, Wellman H, Serafini AN, Sanket RR: Influence of disodium ethidronate on clinical and laboratory manifestations of Paget's disease of bone (osteitis deformans). *New Engl J Med* 289: 1379, 1973.
- Barry HC: Paget's Disease of Bone. E. & S. Livingstone Ltd., Edinburgh, 1969.
- Bijvoet DLM, Van der Sluys Veer J, Jansen AP: Effects of calcitonin on patients with Paget's disease, thyrotoxicosis or hypercalcemia. *Lancet* 1: 876, 1968.
- Cutler SJ, Young JL Jr: Third National Cancer Survey: incidence data. National Cancer Institute *Natl Cancer Inst Monograph* 41: 1, 1975.
- Dickson DD, Camp JD, Ghormley RK: Osteitis deformans: Paget's disease of the bone. *Radiology* 44: 449, 1945.
- Evans IMA: Calcitonin treatment of Paget's disease. *Lancet* 2: 1232, 1979.
- Franck WA, Bress NM, Singer FR, Krane SM: Rheumatic manifestations of Paget's disease of bone. *Am J Med* 56: 592, 1974.
- Fromm GA, Schajowicz F, Mautalén CA: Disodium ethane-1-hydroxy-1-1-diphosphonate (EHDP) in Paget's disease. *Lancet* 2: 666, 1975.
- Fromm GA, Schajowicz F, Casco C, Ghiringhelli G, Mautalén CA: The treatment of Paget's bone disease with sodium e.hidronate. *Am J Med Sci* 277: 29, 1979.
- Goldenberg RR: Neoplasia in Paget's disease of bone. *Bull Hosp Jt Dis NY* 22: 1, 1961.
- Goldman AB, Bullough P, Kammernan S, Ambos M: Osteitis deformans of the hip joint. *Am J Roentgenol* 128: 601, 1977.
- Khairi MRA, Johnston Jr CC, Altman RD, Wellman HN, Serafini AN, Sankey RR: Treatment of Paget's disease of bone (osteitis deformans). *JAMA* 230: 562, 1974.
- Lennox B: The complications of osteitis deformans. *Postgrad Med J* 25: 49, 1949.
- Lequesne M, Narboni R, Pérez C: La coxopathie pagétique. Etude radio-clinique et statistique de 50 cas. Symposium International sur la maladie de Paget organisé par D. J. Hioco. Le Mas D'Artigny-St Paul de Vence. 20-23 Juin, 1973.
- Mana HB, Whitney DR: On a test of whether one of random variables is stochastically larger than the other. *Ann Math Statist* 18: 50, 1947.
- Mc Gregor M: Significance of certain measurements of skull in diagnosis of basilar impression. *Brit J Radiol* 21: 171, 1948.
- Paterson CR: Metabolic Disorders of Bone. Blackwell Scientific Publications. Oxford, London, 1974.
- Porretta CA, Dahlin DC, Janes JM: Sarcoma in Paget's disease of bone. *J Bone Jt Surg* 39-A: 1313, 1957.
- Russell RGG, Smith R, Preston C, Walton R, Woods JC: Diphosphonates in Paget's disease. *Lancet* 1: 894, 1974.
- Singer FR: Paget's Disease of Bone. Plenum Medical Book Company, New York, 1977.
- Schajowicz F: Comunicación personal, 1979.
- Smith R, Russell RGG, Bishop M: Diphosphonate and Paget's disease of bone. *Lancet* 1: 945, 1971.
- Smith R, Russell RGG, Bishop MC, Woods CG, Bishop M: Paget's disease of bone. Experience with a diphosphonate (Disodium Ethidronate) in treatment. *Quart J Med* 42: 235, 1973.
- Vignon G: La douleur dans la maladie de Paget. Symposium International sur la maladie de Paget, organisé par D. J. Hioco. Le Mas D'Artigny-St Paul de Vence; 20-23 Juin, 1973.
- Villiaumey J, Larget-Piet B: La dégénérescence sarcomateuse de l'os pagétique en La Maladie de Paget. Symposium International organisé par Denis J. Hioco, 1973.

Se reproduce con la autorización de la revista Medicina (Buenos Aires).

Fromm GA, Roca JF, Mautalén CA, Casco C. Evaluation of clinical and humoral data in 148 patients with Paget's bone disease. *Medicina (B Aires)*. 1980; 40(6 Pt 1):635-42.



TREATMENT OF PAGET'S BONE DISEASE WITH A BISPHOSPHONATE

G. A. FROMM, LUISA PLANTALECH, CRISTINA CASCO, DIANA GONZALEZ, C. A. MAUTALEN

*Hospital Italiano y Centro de Osteopatías Médicas y Litiasis Renal,
Buenos Aires, Argentina*

Satisfactory results have been obtained with the use of calcitonin or disodium (1-hydroxyethylidene)-1,1 bisphosphonate (EHDP) in the treatment of Paget's bone disease. However calcitonin is expensive and must be administered parenterally. EHDP could inhibit bone mineralization when given in a dosage above 5 mg/kg^{2, 8, 9, 17} and we have seen with increased frequency resistance to its action. New drugs that could circumvent the mentioned inconveniences have been investigated such as (3-amino-1-hydroxypropylidene)-1,1-bisphosphonate (APD)^{4, 7} or dichloromethylidene bisphosphonate¹⁴ of which only the former will be considered in the present report. It was found in experimental studies that APD is 10 times more potent than EHDP to inhibit osteoclastic activity whereas the dose of APD needed to produce osteomalacia should be markedly higher than that required to inhibit bone resorption³. Frijlink et al⁷ have reported the effects of APD administered initially in a dose of 8.16 mg/kg in 18 patients with osteitis deformans. Bone resorption became normal in approximately one week whereas there was a 3 to 6 month delay for return of bone formation to normal range. The present paper reports the clinical, laboratory and radiological effect of APD on 57 patients with Paget's bone disease.

Materials and methods

A total of 29 women and 28 men with Paget's bone disease were studied. In 40 cases the disease was polyostotic and in 17 oligostotic. Average age was 66.1 with a range from 40 to 82 years. Eighteen patients had not received previously any antipagetic treatment whereas 39 patients had been previously treated with EHDP either alone or combined with calcitonin. APD was given initially in a dose of 8.0 to 8.5 mg/kg, divided in 3 doses ½ hour before meals. After 45 days of treatment the dose was reduced to 7.0 mg/kg.

Clinical assessment included all patients regardless of the length of treatment. Alkaline phosphatase (AP)¹¹ and urinary total hydroxyproline (THP)¹³ were measured before treatment and every two months thereafter. Laboratory assessment included only those patients with a length of therapy of 4 or more months. The response was considered positive when both AP and THP decreased to 60% or less of the initial values.

Roentgenological studies of the affected bones were performed every 2 to 6 months, although initially they were not done systematically in all patients.

Fisher exact test were performed to compare differences in proportions²⁰. Laboratory data on dependent samples were compared by analysis of variance¹⁸.

Results

Toxicity. Due to gastric intolerance treatment was interrupted in 7 patients (12.3%). Two of them had not been previously treated (NPT) meanwhile five had previously received antipagetic therapy (PT). The difference was not statistically significant (Table 1). One patient

Received: 29-III-1983. Accepted: 24-VIII-1983.

Postal address: Centro de Osteopatías Médicas y Litiasis Renal, Saavedra 189, 1083 Buenos Aires, Argentina.

APD IN PAGET'S BONE DISEASE

TABLE 1. — Comparison of toxic effects of APD in non previously treated and previously treated groups of patients

	Nº of patients	%	Intolerance	%
Non previously treated	18	31.6	2	11.1
Previously treated	39	68.4	5	12.8
Total	57		7	12.3

Fisher exact test: $p = 0.33$ not significant.

had a sudden peak of fever that lasted only one night. Hematological controls and liver enzymes did not disclose significant changes.

Bone pain (Table 2). This was assessed in 45 patients, since 8 patients were free of pain and 4 patients (77.8 %) were improved. The clinical amelioration was higher among the NPT patients (90.0 %) compared with the PT patients (74.3 %) but the difference between groups was not statistically significant (Table 3). Symptoms were unchanged in 6 (13.3 %) and became worse in 4 (8.9 %) patients, all of them in the PT group.

Biochemistry. This was assessed in 41 patients. A positive response was observed in 32 patients (78 %). In 91.7 % of the NPT group the response was positive whereas only 72.4 % of the PT patients had similar effective results but the dif-

ference between groups was not statistically significant (Table 3).

TABLE 3. — Comparison of effects of APD on serum AP and urinary THP in non previously treated and previously treated groups of patients

	Nº of patients	Positive response	%	Negative response	%
Non previously treated	12	11	91.7	1	8.3
Previously treated	29	21	72.4	8	27.6
Total	41	32	78.0	9	22.0

Fisher exact test: $p = 0.16$ not significant.

Alkaline phosphatase (Table 4, Fig. 1). A significant diminution of serum AP was observed after 2 months of APD in the whole group and in the 29 PT patients ($p < 0.005$). Thereafter, the small further decrease was not statistically significant. Likewise the fall in serum AP observed in the NPT group at 2 months was not significant. No significant differences were observed between the decrease of the whole group and the PT or NPT groups. The results expressed as a percentage of the initial values (Table 4) yielded conclusions similar to the ones obtained with the absolute values.

Urinary total hydroxyproline (Table 5, Fig. 2). After two months of treatment, a very significant decrease was observed in the entire group and in the PT patients

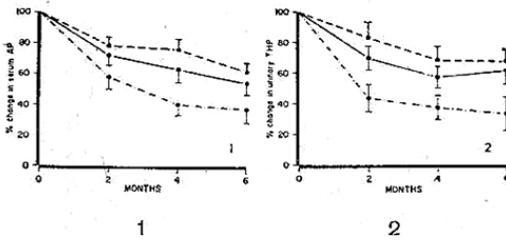
TABLE 2. — Comparison of effects of APD on bone pain in non previously treated and previously treated groups of patients

	Nº of patients	%	Improvement	%	No improvement	%	Worsening	%
Not previously treated	10	22.2	9	90.0	1	10.0	—	
Previously treated	35	77.8	26	74.3	5	14.3	4	11.4
Total	45		35	77.8	6	13.3	4	8.9

Fisher exact test: $p = 0.32$ not significant.



APD IN PAGET'S BONE DISEASE



Figs. 1-2 — 1, Effect of APD on percent changes of serum AP in the whole group (—) previously treated (---) and non previously treated (—) group of patients; 2, Effect of APD on percent changes of urinary THP in the whole group (—) previously treated (---) and non previously treated (—) groups of patients.

($p < 0.001$). Thereafter a small and not significant further diminution was observed. A less significant decrease was found in the NPT patients. The fall observed when results were analyzed as percentage of the initial values (Table 5) disclosed significant differences at 2 months in the groups ($p < 0.001$). The other results were similar to the ones obtained.

Radiological changes. Definite increments in radiological bone density were observed in five well controlled patients. Two of them will be briefly reported.

Patient 1, a 66 year old white male, presented marked deformity and pain over the right humerus where he had three previous fractures. X-rays studies disclosed an osteitis with marked rarefaction (Fig. 3 A). He had received previously EHDP (7 mg/kg) during 17 months without appreciable changes. After 4 months of APD (8.3 mg/kg) the patient was clinically improved; serum AP decreased from 93 to 25 K.A. units and urinary THP from 93 to 43 mg per 24 hs. After 10 months

of treatment, the X-ray of the humerus revealed marked increase of bone density (Fig. 3 B).

Patient 2, a 66 year old white female presented marked deformity of the long bones, mild bone pain and osteoporosis circumscripta cranii (Fig. 4 A). She had previously received EHDP (8 mg/kg) during 12 months, and the combination of EHDP (6 mg/kg) plus salmon calcitonin (64 units three times a week) during 4 months. After 8 months of APD (7 mg/kg), the serum AP diminished from 67 K.A. units to 43 K.A. to 257 K.A. units, the urinary THP from 336 to 257 mg per 24 hr. The X-ray studies showed increased density of the right humerus and of the skull with the osteoporosis circumscripta (Fig. 4 B).

Discussion

The results we have obtained with the use of ADP in the treatment of Paget's bone disease are somewhat similar to those previously reported^{5,7}. Some differences however deserve to be mentioned. Frijlink et al⁷ obtained in their patients a more rapid and significant decrease to within normal limits of the biochemical indexes than the effects observed in the presently reported NPT patients. A different severity of the Paget's disease seems to be the most logical explanation. Average excretion of THP was approximately 1.6 times the upper normal limits in Frijlink's series whereas in our patients it was 6.0 times higher than the upper normal values. On the other hand, a good biochemical effect was observed in 72.4 % of 29 PT patients, who in the great majority were not responding

TABLE 4. — Effects of APD on serum alkaline phosphatase (Serum AP)

Cases	Basal	Serum Ap Units * **			
		2 months	4 months	6 months	
Whole group	41	85.8 ± 8.5	58.6 ± 7.2 ^a	50.3 ± 6.5	46.7 ± 6.4
% from basal value		100	71.2 ± 5.5 ^a	64.6 ± 4.8	54.3 ± 6.6
Previously treated	29	80.8 ± 7.6	61.1 ± 8.9 ^a	54.2 ± 8.1	50.6 ± 7.4
% from basal value		100	77.7 ± 7.0 ^a	76.1 ± 10.1	61.0 ± 7.1
Non previously treated	12	97.9 ± 22.8	53.5 ± 12.3	41.8 ± 10.8	36.0 ± 13.2
% from basal value		100	57.5 ± 7.6	39.6 ± 7.3	36.7 ± 7.5

* Average ± SE; ** Normal values: 5-15 K.A. units; ^a, $p < 0.005$.

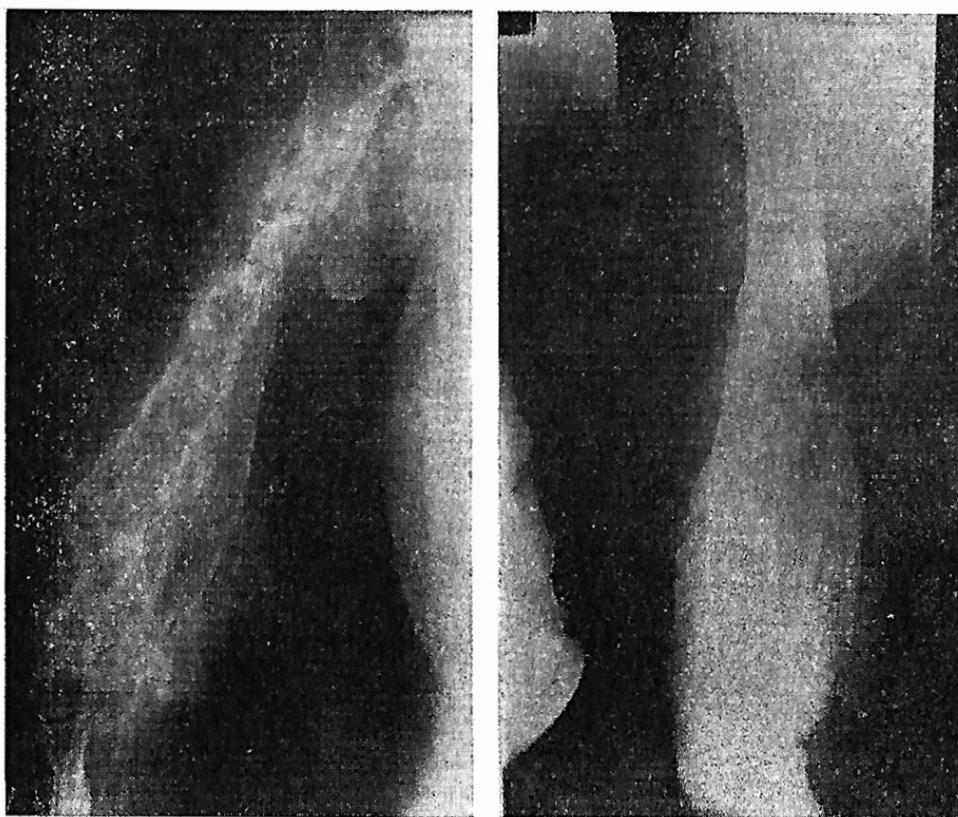


Fig. 3. — Case 1, A. Accentuated osteolytic form of trabeculated osteitis of right humerus that had suffered 3 previous fractures (December 18, 1980). B. Significant increased density after 10 months of treatment.

TABLE 5. — Effects of APD on urinary total hydroxiprolin (THP)

	Cases	Basal	THP mg/24 h * **		
			2 months	4 months	6 months
Whole group	41	179.2 ± 21.3	124.7 ± 17.7 ^a	104.9 ± 16.7	112.9 ± 15.5
% from basal value		100	71.7 ± 6.5 ^a	58.8 ± 5.5	61.6 ± 6.3
Previously treated	29	153.5 ± 20.2	124.3 ± 19.6 ^a	105.2 ± 19.8	111.6 ± 14.2
% from basal value		100	82.8 ± 7.9 ^a	69.6 ± 7.0	69.2 ± 6.8
Non previously treated	12	241.3 ± 51.4	125.7 ± 38.8	104.2 ± 31.4	117.8 ± 56.5
% from basal value		100	42.8 ± 6.5 ^a	39.2 ± 5.6	32.8 ± 7.9

* Average ± SE; ** Normal values: 15-40 mg/24 hours: ^a, p < 0.001.

to EHDP or in some cases did not tolerate calcitonin injections. Some distinction should be made between the PT and the NPT patients. The latter group apparently had a better clinical and humoral response although the difference was not evident in the statistical analysis.

The radiological improvement of bone mineralization and the repair of the osteolytic lesions verified in several patients is

one of the favorable effects of APD. Bijvoet et al⁵ had made similar observations that are attributed to the potent inhibitory effect of the drug upon bone resorption and the induction of a positive calcium balance⁷.

Calcitonin⁶ or less frequently EHDP^{12, 15, 19} might produce improvement of the radiological lesions. The adverse reactions we have observed with the administra-



APD IN PAGET'S BONE DISEASE

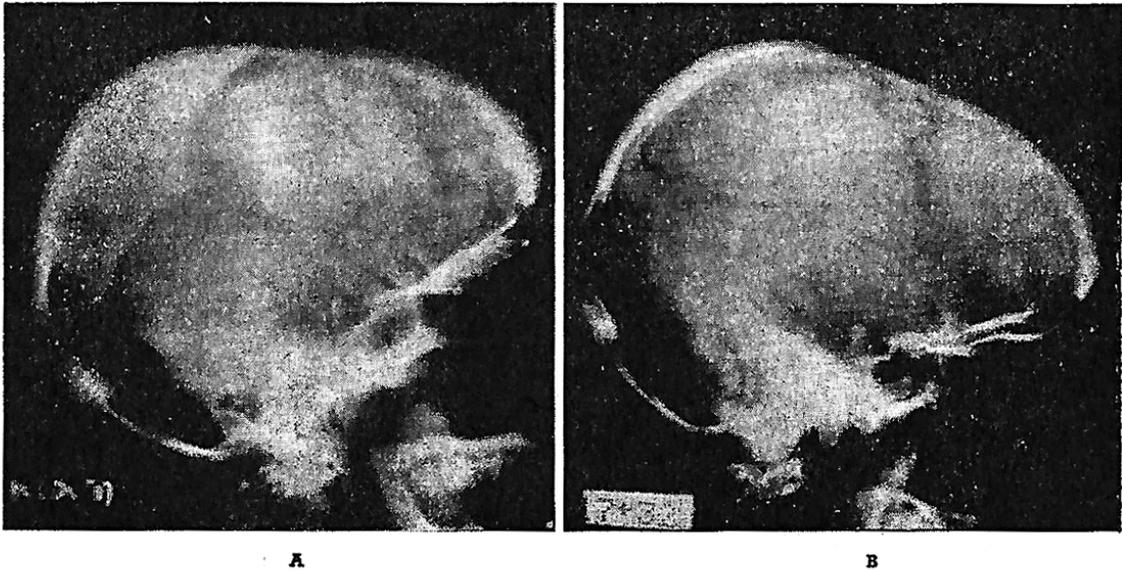


Fig. 4. — Case 2, A. Extended osteoporosis circumscripta cranii on January 22, 1981. B. Increased mineralization after 8 months of treatment.

tion of APD include: gastric intolerance (12.3%), failure to induce a clinical remission and/or worsening of symptoms (22.2%) and lack of a positive laboratory response (22.0%). Bijvoet et al³ and Nagant de Deuxchaisnes et al¹⁶ observed in short term studies, extending to 9 and 5 days respectively, a transient decrease in the number of white cells and lymphocytes. These diminutions were apparently related to the initial fall in the urinary hydroxyproline excretion and the elevation of body temperature. A periodic hematological survey is presently performed in all our patients and will be reported elsewhere. It should also be mentioned that Adami et al¹ and Nagant de Deuxchaisnes et al¹⁶ observed in their patients receiving APD a significant diminution in the circulating levels of calcium and phosphate. The serum PTH was increased although this increment was not statistically significant in the study performed by Nagant de Deuxchaisnes. We have not observed any clinical manifestations of secondary hyperparathyroidism although serum PTH levels have not been systematically measured.

In our opinion APD should not be administered during a predetermined period in all patients but the length of therapy should be adjusted to the changes produced upon the biochemical indexes of bone

turnover. We agree with Frijlink et al⁷ and Bijvoet et al⁵ that a daily dose of approximately 7 mg/kg should be maintained during six months following the normalization of laboratory parameters.

Based on the presently reported studies, the following indications for the use of APD in Paget's bone disease might be suggested: 1) In the frequent cases of recent resistance to the action of EHDP or intolerance to calcitonin; 2) Patients with severe polyostotic disease and markedly elevated serum AP and urinary THP; 3) In the predominantly osteolytic lesions, due to its well known re-mineralization effect, and 4) Patients with extensive skull involvement, who usually have marked elevation of serum AP even in the absence of other skeletal localizations of Paget's disease⁸ and that are frequently resistant to the effect of EHDP. On the other hand, considering the above mentioned adverse effects of APD, it is suggested that those patients with oligostotic and/or mild disease, with minor elevations of the biochemical indexes should be initially treated with EHDP. No experience has been gathered so far with the use of APD either in patients with spinal cord or brain dysfunction nor in those subjected to surgical procedures of the pagetic bones.

Summary

Fifty seven patients with Paget's bone disease were treated with APD with an initial dose of 8.0 to 8.5 mg/kg. Eighteen patients had not been treated before whereas 39 had received previously EHDP and/or calcitonin. Clinical amelioration was observed in 77.8 % of the patients, but 12.3 % had gastric intolerance. A significant fall of both serum alkaline phosphatase and total urinary hydroxyproline was found in 78 % of the patients. The clinical and humoral response was apparently better in those patients who had not received any previous treatment but the differences were not statistically significant. Definite increments in radiological bone density were observed in five well controlled patients. It is concluded that APD should be administered preferentially in: 1) Patients not responding to EHDP or intolerant to calcitonin; 2) Patients with very severe and extensive disease; 3) Predominantly osteolytic lesions, and 4) Patients with extensive skull involvement and elevated serum alkaline phosphatase.

Resumen**EL TRATAMIENTO DE LA OSTEÍTIS DEFORMANTE DE PAGET CON UN DIFOSFONATO.**

Expónese la experiencia obtenida con el tratamiento de 57 pacientes afectados de osteítis de Paget con 3-amino-1-hidroxipropilidene (APD) suministrado en dosis iniciales de 8,0-8,5 mg/kg. Dieciocho pacientes no habían sido tratados anteriormente, en tanto que 39 habían sido medicados previamente con etidronato bisódico y/o con calcitonina. Se verificó mejoría clínica en el 77,8 % y un descenso significativo de la fosfatasa alcalina sérica y de la hidroxiprolina urinaria en el 78 % de los pacientes. Las respuestas clínicas y humorales fueron aparentemente mejores en los pacientes sin tratamiento previo, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Se destaca que hubo intolerancia gástrica en el 12,3 %, ausencia de remisión clínica y/o agravación de la sintomatología en el 22,2 % y ausencia

de respuesta humoral en el 22,0 % de los casos. Se comprobó aumentos significativos de la densidad radiológica ósea en cinco casos. Se considera que la indicación del APD corresponde preferentemente en: 1) pacientes que han dejado de reaccionar al etidronato bisódico o que no toleran la calcitonina; 2) pacientes con lesiones poliostróicas y valores elevados de fosfatasa alcalina e hidroxiprolina urinaria; 3) lesiones predominantemente osteolíticas, y 4) localizaciones craneales que se acompañan de fosfatasa alcalina muy elevada.

Acknowledgments: The authors thank Dr. Jaime F. Roca for his valuable radiological advice and Dr. Esteban Montuori and Laboratories Gador, Buenos Aires for the generous supply of APD.

References

1. Adami S, Frijlink WB, Bijvoet OLM, O'Riordan JLH, Clemens TL, Papapoulos SE: Regulation of calcium absorption by 1,25, dihydroxy-vitamin D. Studies of the effects of a bisphosphonate treatment. *Calcif Tissue Int* 34: 317, 1982.
2. Altman RD, Johnston CC, Khairi MRA, Wallman H, Serafini AN, Sankey RR: Influence of disodium etidronate on clinical and laboratory manifestations of Paget's disease of bone (osteitis deformans). *N Engl J Med* 289: 1379, 1973.
3. Bijvoet OLM, Frijlink WB, Jie K, Van der Linden H, Meijer CJLM, Mulder H van Paasen HC, Reitsma PH, Te Velde J, de Vries E, van der Wey JP: APD in Paget's disease of bone. Role of the mononuclear phagocyte system? *Arthritis Rheum* 23: 1193, 1980a.
4. Bijvoet OLM, Hosking DJ, Lemkes HHPJ, Frijlink W: Development in the treatment of Paget's disease. In: Copp Ott, Talmage RV (ed) *Endocrinology of Calcium Metabolism*. Elsevier/Excerpta Medica, Amsterdam, 1978, p 48.
5. Bijvoet OLM, Reitsma PH, Frijlink WB: Bisphosphonates and Paget's disease. *Lancet* 1: 1416, 1980b.
6. Doyle FH, Pennock J, Greenberg PB, Joplin G, MacIntyre I: Radiological evidence of dose-related response to longterm treatment of Paget's disease with human calcitonin. *Br J Radiol* 47: 1, 1974.
7. Frijlink WB, Bijvoet OLM, Te Velde J, Heynen G: Treatment of Paget's disease with (3-amino-1-hydroxypropylidene)-1,1-bisphosphonate (APD). *Lancet* 1: 799, 1979.
8. Fromm GA, Roca JF, Mautalén CA, Casco C: Osteítis deformante de Paget. Manifestaciones clínicas y humorales en 148 pacientes. *Medicina (Bs Aires)* 40: 635, 1980.



APD IN PAGET'S BONE DISEASE

9. Fromm GA, Schajowicz F, Casco C, Ghiringhelli G, Mautalén CA: The treatment of Paget's bone disease with sodium ethidronate. *Am J Med Sci* 277: 29, 1979.
10. Fromm GA, Schajowicz F, Mautalén CA: Disodium ethane -1- hydroxy -1,1- diphosphonate (EHDP) in Paget's disease. *Lancet* 2: 666, 1975.
11. Henry RJ: Clinical Chemistry. Harper and Row, New York, 1965, p 846.
12. Khairi MRA, Altman RD, De Rosa GP, Zimmerman J, Schenk RK, Johnston CC: Sodium ethidronate in the treatment of Paget's disease of bone. A study of long-term results. *Ann Int Med* 87: 656, 1979.
13. Kivirikko KI, Laitinen O, Frockop DJ: Modifications of a specific assay for hydroxyproline in urine. *Ann Biochem* 19: 249, 1967.
14. Meunier PJ, Chapuy MC, Alexandre C, Bressot C, Edouard C, Vignon E, Mathieu L, Trechsel U: Effects of disodium dichloromethylene diphosphonate on Paget's disease of bone. *Lancet* 2: 489, 1979.
15. Murphy WA, Whyte MP, Haddad JG Jr: Healing of lytic Paget bone disease with diphosphonate therapy. *Radiology* 134: 635, 1980.
16. Nagant de Deuxchaisnes C: Personal communication, 1983.
17. Russell RGG, Smith R, Preston C, Walton RJ: Diphosphonates in Paget's disease. *Lancet* 1: 894, 1974.
18. Siegel S: Non Parametric Statistics for the behavioral Sciences. Mc Graw-Hill Kogakusha Ltd. Tokyo, 1956, p. 95.
19. Stein I, Shapiro B, Ostrum B: Evaluation of sodium ethidronate in the treatment of Paget's disease of bone. Osteitis deformans. *Clin Orthop* 122: 347, 1977.
20. Winer BJ: Statistical Principles in Experimental Design. 2^o Ed. Mc Graw-Hill Kogakusha Ltd. Tokyo, 1971, p 261.

The adventurous physician goes on, and substitutes presumption for knowledge. From the scanty field of what is known, he launches into the boundless region of what is unknown.

El médico emprendedor procede substituyendo postulaciones con conocimientos. Así, desde el limitado campo de lo conocido, se proyecta en las ilimitadas regiones de lo desconocido.

THOMAS JEFFERSON (1743-1826)

Se reproduce con la autorización de la revista Medicina (Buenos Aires).
Fromm GA, Plantalech L, Casco C, González D, Mautalen CA. Treatment of Paget's bone disease with a bisphosphonate. *Medicina (B Aires)*. 1984; 44(3):245-51.



A.A.O.M.M.

(Asociación Argentina de Osteología
y Metabolismo Mineral)