

Hidroxiprolina en Enfermedades Reumáticas *

Doctores: FERNANDO CHALEM B. **
MARIO PEÑA C. ***
HUMBERTO LIZARAZO P. ****

INTRODUCCION

En los últimos años los investigadores han mostrado gran interés por la Hidroxiprolina, aminoácido no esencial, que ha sido considerado de gran utilidad como índice del metabolismo del tejido conectivo.

Este compuesto, constituye aproximadamente el 13% del peso del colágeno, donde se encuentra principalmente en las fibrillas¹. Otros autores consideran que junto con la Prolina y la Glicina, constituye cerca de la mitad del peso de la molécula colágena².

La Hidroxiprolina se forma por hidroxilación a partir de la Prolina, la cual a su vez es un derivado del Pírrrol³, mediante la acción de una enzima, la Oxigenasa⁴ cuya deficiencia constituiría un factor muy importante en los casos de hiperproline-

mia⁵. Otros autores^{4, 6} anotan además que el ácido ascórbico actúa como cofactor de dicha enzima.

McMusic⁷, considera que aproximadamente el 30% de las proteínas totales del organismo están representadas por el tejido colágeno y en las fibrillas de éste se halla la Hidroxiprolina, la cual resulta por hidroxilación de la Prolina posiblemente por acción del osteoblasto. Según este autor la cantidad de Hidroxiprolina presente en el colágeno es aproximadamente de 14 gm. por cada 100 gm. de proteína.

Moskowitz¹ anota que es en el hueso donde se encuentra la mayor parte del colágeno y por lo tanto, es este tejido el que posee una mayor concentración de Hidroxiprolina. Salter⁸ ha demostrado que la conversión de Prolina en Hidroxiprolina se verifica antes de que esta sea incorporada al colágeno.

La cantidad de Hidroxiprolina presente en una dieta balanceada es aproximadamente de 50 mg., su absorción se verifica en la parte alta del intestino delgado y en la sangre se encuentra en forma libre en can-

* Trabajo realizado por la Sección de Reumatología, Centro Hospitalario San Juan de Dios, Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia

** Profesor Asociado — Jefe Sección de Reumatología.

*** Profesor Asistente — Sección de Reumatología.

**** Profesor Asistente — Sección de Reumatología.

tidades que varían entre 0.7 y 2 mcg/ml., y unida a una proteína, en cantidad aproximada de 1 mcg/ml. La Hidroxiprolina se filtra a nivel del glomérulo y en el túbulo se absorbe en un 99% la libre y en un 80% la total, encontrándose en la orina cantidades aproximadas de 1 mg. en orina de 24 horas para la primera y de 25 para la total⁶. Sjodersma y Cols.⁶, y Bienestock y Kibrick⁹ han demostrado además un metabolito de la Hidroxiprolina, la Prolil-Hidroxiprolina. Los últimos autores en un estudio comparativo sobre 18 individuos normales y 39 pacientes, no encontraron

diferencia significativa en la excreción urinaria de estos 2 compuestos.

Basados en los parámetros anteriores hemos llevado a cabo el presente trabajo en la Sección de Reumatología, con el objeto de estudiar en nuestro medio, el comportamiento de la Hidroxiprolina en diferentes entidades.

MATERIAL Y METODOS

Para el presente estudio seleccionamos 64 pacientes divididos en los siguientes grupos:

1º Individuos normales	16 casos
2º Artritis Reumatoidea	10 casos
3º Enfermedades del Tejido Conectivo	5 casos
4º Enfermedades metabólicas del hueso	
Osteoporosis	30 casos
Raquitismo y Osteomalacia	3 casos

Primer grupo. Estudiamos 16 individuos normales; 7 menores de 40 años y 9 mayores de 40, ya que la concentración de Hidroxiprolina en sangre y en orina varía de acuerdo a la edad.

A todos se les practicó además radiografía de columna lumbar y pelvis, calcio, fósforo y fosfatasa alcalina con el objeto de descartar enfermedad ósea.

Segundo Grupo. Artritis Reumatoidea. Se seleccionaron 10 pacientes

con Artritis Reumatoidea Clásica de acuerdo con los criterios de la Asociación Americana contra el Reumatismo. La edad osciló entre 25 y 65 años y la evolución de la enfermedad entre 2 y 15 años. 8 de los pacientes tenían algún grado de osteoporosis.

Tercer Grupo. Enfermedades del Tejido Conectivo. Se practicó el estudio a 5 pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, cuya edad osciló entre 17 y 23 años y con evolución de su enfermedad entre 2 y 5 años.

Todos tenían compromiso renal, pero la función estaba normal a excepción del caso N° 2 que tenía una depuración de creatinina de 31 cc/min.

Cuarto grupo. Enfermedades metabólicas del hueso.

Osteoporosis: se estudiaron 30 pacientes del sexo femenino con Osteoporosis leve, moderada o severa, puesta en evidencia mediante estudio radiológico de la columna y pelvis. La edad osciló entre 52 y 75 años a excepción de un caso que tenía 42 años. En este grupo se practicó además dosificación de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina con el objeto de establecer alguna correlación entre estos y la Hidroxiprolina.

Raquitismo y Osteomalacia: a 2 pacientes con Raquitismo Vitamino-D-Resistente y uno con Osteomalacia, descritos previamente por nosotros¹⁰, se les practicó determinación de Hidroxiprolina en sangre y en orina. Las edades de los pacientes eran 9, 11 y 36 años. Los 2 primeros pertenecían al sexo femenino y el tercero al masculino. Todos estaban en tratamiento y con valores normales de fosfatasa alcalina.

Para la determinación de la Hidroxiprolina seguimos el siguiente método:

1. Selección y clasificación del paciente.

2. Se somete al paciente a una dieta exenta de carne, pescado y gelatina por 48 horas.
3. A las 24 horas de iniciada la dieta se toma la muestra de sangre y se comienza la recolección de la orina de 24 horas.
4. Una vez recolectadas las muestras se procede a la determinación de la Hidroxiprolina libre en el suero (H.P.S.) y de la Hidroxiprolina total (H.P.T.) y libre (H.P.L.), estas dos en la orina de 24 horas.
5. Para la dosificación de la Hidroxiprolina, empleamos la técnica descrita por Mitoma y Cols.¹¹.

RESULTADOS

Primer Grupo. individuos normales. Como ya hemos visto el grupo de normales lo dividimos en dos de acuerdo con la edad: menores y mayores de 40 años, ya que está demostrado que los valores de Hidroxiprolina disminuyen con la edad.

- a) **Menores de 40 años.** Los resultados obtenidos en los 7 controles normales se expresan en el cuadro N° 1. Como se puede apreciar, los valores de H.P.S. oscilaron entre 1.30 y 2.30 con un promedio de 1.64 mcg/ml. En orina la H. P. T. se encontró entre 12.5 y 35.9 con un promedio de 19.8 mg/24h, la H. P. L. varió entre 0.50 y 3.19 con un promedio de 1.14 mg/24h.

CUADRO N° 1

Valores de Hidroxiprolina en individuos normales menores de 40 años.

Caso	Sexo	Edad	H. P. S. (mcg/ml.)	H. P. T. (mg/24h.)	H. P. L. (mg/24h.)
1	F	28	—	19.3	0.91
2	M	18	2.30	20.8	0.89
3	M	21	1.50	35.9	3.19
4	M	38	—	21.4	1.50
5	M	23	1.30	12.5	0.40
6	M	27	1.30	12.5	0.50
7	M	30	1.80	16.5	0.65
Promedios			1.64	19.8	1.14

b) **Mayores de 40 años.** Los resultados obtenidos en el grupo de individuos normales mayores de 40 años se presentan en el cuadro N° 2. Como se puede ver, los valores de H.P.S. oscilaron entre 0.94

y 2.00, con promedio de 1.58 mcg/ml. Los niveles de H.P.T. variaron entre 9.40 y 20.00 con un promedio de 12.7 mg/24h, y los de H.P.L. entre 0.39 y 2.10 con un promedio de 0.91 mg/24h.

CUADRO N° 2

Valores de Hidroxiprolina en individuos normales mayores de 40 años.

Caso	Sexo	Edad	H. P. S. (mcg/ml.)	H. P. T. (mg/24h.)	H. P. L. (mg/24h.)
1	F	48	—	11.2	0.39
2	F	44	2.0	12.0	0.90
3	F	48	1.0	15.6	0.60
4	F	41	—	20.0	0.75
5	F	50	—	10.7	2.10
6	F	43	1.8	9.7	0.70
7	F	46	1.8	10.8	0.50
8	F	43	0.9	9.4	0.90
9	F	51	2.0	15.0	1.50
Promedios			1.58	12.7	0.91

Segundo Grupo: pacientes con Artritis Reumatoidea.

En los 10 pacientes estudiados, los valores de H. P. S. oscilaron entre 2.3 y 3.7 con un promedio de 2.78 mcg/ml.

En la orina, los valores de H.P.T. oscilaron entre 10.5 y 29.4 con un promedio de 16.9 mg/24h y la excreción de H.P.L. osciló entre 0.46 y 1.21 con un promedio de 0.80 mg/24h, como podemos apreciar en el cuadro N° 3.

CUADRO N° 3

Valores de Hidroxiprolina en Artritis Reumatoidea.

Caso	Sexo	Edad	Evolución	Osteoporosis	H. P. S. (mcg/ml.)	H. P. T. (mg/24h.)	H. P. L. (mg/24h.)
1	M	46	15	Severa	—	12.3	0.72
2	F	56	8	Severa	2.3	10.5	1.10
3	F	70	2	Leve	—	15.1	0.67
4	F	45	2	Sin	—	22.8	0.46
5	F	39	4	Severa	—	29.4	1.21
6	F	25	2	Sin	—	17.2	0.70
7	F	60	8	Leve	3.7	15.4	0.66
8	F	65	14	Severa	3.8	13.2	1.00
9	F	55	8	Leve	2.8	19.2	0.80
10	F	32	1	Sin	1.3	13.8	0.50
Promedio					2.78	16.9	0.50

Tercer Grupo: Enfermedades del Tejido Conectivo.

En los 5 casos de Lupus Eritematoso Sistémico estudiados, la concentración de H.P.S. varió entre 0.94 y 2.8 con un promedio de 2.02 mcg/ml.

La excreción de H.P.T. osciló entre 8.5 y 19.4 con un promedio de 12.6 mg/24h, y la excreción de H.P.L. se encontró entre 0.6 y 3.7 con un promedio de 2.1 mg/24h. Los valores obtenidos en este grupo se expresan en el cuadro N° 4.

CUADRO N° 4

Valores de Hidroxiprolina en Lupus Eritematoso Sistémico.

Caso	Sexo	Edad	Evolución	H. P. S. (mcg/ml.)	H. P. T. (mg/24h.)	H. P. L. (mg/24h.)
1	F	20	2	2.8	19.4	0.6
2	F	17	4	2.3	12.5	2.1
3	F	21	5	1.3	10.3	3.1
4	F	17	3	2.8	12.3	3.7
5	F	21	5	0.94	8.5	1.2
Promedios				2.02	12.6	2.1

Cuarto Grupo: enfermedades metabólicas del hueso.

a) **Orteoporosis.**

De acuerdo con el grado de Osteoporosis radiológica clasificamos los pacientes en 3 subgrupos:

Osteoporosis leve 8 casos
 Osteoporosis moderada 11 casos
 Osteoporosis severa . . . 11 casos

A 10 de los pacientes se les practicó además dosificación de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina, los cuales se encontraron dentro de los límites normales en todos los casos.

Los resultados de cada uno de los 3 subgrupos mencionados se detallan en los cuadros Nos. 5, 6 y 7 respectivamente.

CUADRO N° 5

Valores de Hidroxiprolina en Osteoporosis leve

Caso	Sexo	Edad	H. P. S. (mcg/ml.)	H. P. T. (mg/24h.)	H. F. L. (mg/24h.)
1	F	75	—	10.98	1.80
2	F	52	1.26	10.60	0.90
3	F	68	0.78	11.22	0.70
4	F	42	0.94	10.00	1.00
5	F	57	—	14.69	0.91
6	F	61	—	9.18	0.73
7	F	56	—	14.30	1.30
8	F	55	—	15.70	1.78
Promedios			0.99	12.8	1.14

CUADRO N° 6

Valores de Hidroxiprolina en Osteoporosis moderada

Caso	Sexo	Edad	H. P. S. (mcg/ml.)	H. P. T. (mg/24h.)	H. P. L. (mg/24h.)
1	F	68	2.3	15.9	0.46
2	F	70	—	18.1	0.26
3	F	67	—	9.0	0.86
4	F	54	—	16.8	1.62
5	F	62	1.10	13.2	0.70
6	F	64	—	8.3	1.06
7	F	55	—	16.1	1.10
8	F	61	—	17.3	0.52
9	F	65	—	18.7	2.60
10	F	55	—	23.0	1.10
11	F	69	—	14.51	0.70
Promedios			1.7	15.53	0.99

CUADRO N° 7

Valores de Hidroxiprolina en Osteoporosis severa

Caso	Sexo	Edad	H. P. S. (mcg/ml.)	H. P. T. (mg/24h.)	H. P. L. (mg/24h.)
1	F	66	—	19.20	0.64
2	F	70	2.1	17.85	0.54
3	F	81	2.8	17.88	0.97
4	F	65	—	27.40	1.70
5	F	62	—	29.80	3.20
6	F	60	—	20.80	3.20
7	F	65	—	28.90	0.97
8	F	56	2.3	18.74	0.48
9	F	61	—	18.80	1.06
10	F	65	—	19.80	2.20
11	F	61	—	35.20	2.00
Promedios			2.4	23.07	1.54

Nos llama la atención que los valores de Hidroxiprolina total guardan cierto paralelismo con el grado de Osteoporosis, siendo más elevados en los pacientes con Osteoporosis severa.

b) Raquitismo y Osteomalacia

Los valores obtenidos en este grupo se exponen en el cuadro N° 8. Llama la atención que en todos se encontró la Hidroxiprolina en sangre muy elevada, en cambio los valores en orina se hallaron dentro de lo normal.

Discusión

La utilidad de la Hidroxiprolina en la clínica ha sido muy discutida por la mayoría de los autores, ya que no hay acuerdo unánime respecto a su valor como prueba diagnóstica.

Los niveles normales varían de acuerdo con la edad; en el niño y en el adolescente se encuentran valores más elevados, en cambio después de los 40 años disminuyen considerablemente ^{12, 13, 14}.

Analizando los resultados por nosotros encontrados en el primer grupo (individuos normales), podemos concluir que efectivamente los niveles de H.P.S., H.P.T. y H.P.L. varían de acuerdo con la edad, ya que todos los valores fueron más elevados en los individuos menores de 40 años que en el grupo mayor de 40, lo cual está de acuerdo con la mayoría de los investigadores; sin embargo el valor promedio de H.P.T. es ligeramente menor al encontrado por Langness ¹³, y por Sjoedersma y cols. ⁶, en cambio está de acuerdo con el promedio encontrado por Laitinen y cols. ¹⁴, lo mismo que el promedio de Hidroxiprolina libre en orina y suero.

En la Artritis Reumatoidea, no hay acuerdo unánime en relación con el comportamiento de la Hidroxiprolina. Bienenstock y Kibrick ⁹, en un estudio sobre 32 casos de Artritis Reumatoidea, solo encontraron uno con valores elevados. Los mismos autores han trabajado con un metabolismo la Prolil-Hidroxiprolina, pero los resultados obtenidos con la Hidroxiprolina y su metabolito son sensiblemente iguales.

CUADRO N° 8

Valores de Hidroxiprolina en Raquitismo

Caso	Sexo	Edad	H. P. S. (mcg/ml.)	H. P. T. (mg/24h.)	H. P. L. (mg/24h.)
1	F	9	3.7	16.5	0.5
2	F	11	2.8	11.4	0.9
3	M	36	2.8	11.4	0.8
Promedios			3.1	12.1	0.7

Smith y cols.¹² sobre 29 niños con Artritis Reumatoidea no encontraron valores elevados, como tampoco diferencia significativa entre 12 que no recibían corticoides y 17 que sí recibían.

Laitinen y cols.¹⁴ en 4 casos de Artritis Reumatoidea no encontraron elevación de la Hidroxiprolina.

Langness y Kriegel¹⁵ en 40 pacientes con Artritis Reumatoidea encontraron niveles elevados en la mayoría de los casos.

En los pacientes por nosotros estudiados, encontramos el promedio de H.P.S. muy elevado en comparación con los valores normales. En cambio los promedios de H.P.T. y H.P.L. estuvieron dentro de los límites normales.

En el Lupus Eritematoso Sistémico los valores encontrados son variables.

Bienenstock y Kibrick⁹ en 2 casos estudiados hallaron valores normales. Laitinen y cols.¹⁴ en 3 casos también encontraron valores normales. En otras enfermedades del colágeno, se han encontrado niveles variables de H.P.T. y Rodnan y Cammarata¹⁶ anotan que en algunos casos de Esclerosis Sistémica Progresiva pueden encontrarse valores elevados en la orina.

En nuestros pacientes nos llama la atención que los valores promedio de H.P.S. y H.P.L. se encontraron por encima de lo normal, lo cual podría ser de utilidad, teniendo en cuenta

la fase evolutiva de la enfermedad, en cambio el promedio de H.P.T. fue normal.

Es tal vez en las enfermedades metabólicas del hueso donde se ha realizado la mayor parte de las investigaciones con la Hidroxiprolina^{1,5,13} ya que el tejido óseo, constituye la principal fuente de ésta y por lo tanto es de gran valor como índice del grado de reabsorción ósea en los desórdenes esqueléticos¹⁸.

En la Osteoporosis los resultados obtenidos por los diferentes investigadores han sido muy variables. Smith y cols.¹² no encontraron relación entre la excreción de H.P.T. y el grado de Osteoporosis en un estudio sobre 29 casos con Artritis Reumatoidea y Osteoporosis.

Laitinen y cols.¹⁴ en 2 pacientes, no encontraron aumento en la excreción de H.P.T.

Moskowitz y cols.¹ en un estudio practicada en 7 individuos sin Osteoporosis, encontraron un promedio de 26.2 mg. en la orina de 24 horas y en 11 con osteoporosis encontraron un promedio de 28.7. Anotan sí que en los casos severos de osteoporosis los valores fueron más elevados y obtuvieron un promedio de 0.8 mg. de H.P.T. en orina de 24 horas.

Polonovsky¹⁷ y Amaya León¹⁹, también han encontrado valores elevados de H.P.T. en osteoporosis.

En nuestro estudio nos llama la atención que los valores de H.P.T. y de H.P.S. mostraron una relación di-

recta con el grado de osteoporosis ya que los valores correspondientes fueron mayores en el grupo de osteoporosis severa. Con relación a la H.P.L. es importante anotar que el promedio mayor lo encontramos en la osteoporosis severa y el menor en la moderada.

No encontramos correlación entre los valores de Hidroxiprolina, calcio, fósforo y fosfata alcalina ya que estos elementos se encontraron dentro de límites normales.

En el Raquitismo y la Osteomalacia Nagant y Krane²⁰ anotan valores elevados de H. P. T.

En los 3 pacientes estudiados por nosotros, nos llama la atención que los valores promedio de H.P.S. se encontraron muy elevados (3.1 mcg/ml), en cambio los valores de H.P.T. y de H.P.L. fueron normales, lo cual está de acuerdo con lo expresado por algunos autores¹⁴ quienes opinan que en el Raquitismo y en el Hiperparatiroidismo los valores en sangre pueden encontrarse elevados, en tanto que en la orina son normales. Por lo tanto creemos que los valores elevados de H.P.S. podrían considerarse como índice de actividad de la enfermedad a pesar de tener una fosfata alcalina normal.

RESUMEN

Se presenta un estudio sobre 64 casos (16 normales, 10 de Artritis Reumatoidea, 5 de Lupus Eritematoso Sistémico, 30 de Osteoporosis, 2 de Raquitismo Vitamino-D-Resistente y 1 de Osteomalacia), basado en el comportamiento de la Hidroxiprolina, aminoácido derivado de la Prolina que es considerado en la actualidad como de gran valor en el estudio del metabolismo del colágeno.

Se analizan los resultados obtenidos en cada uno de los grupos de enfermedades y se comparan con los datos obtenidos en el grupo de individuos normales. Creemos que estos últimos son de gran utilidad para fijar los promedios normales de Hidroxiprolina libre en el suero y de la Hidroxiprolina total y libre en la orina, en nuestro medio ya que no hemos encontrado datos al respecto en la bibliografía nacional consultada.

SUMMARY

A study based on the behaviour of Hydroxyproline in 64 cases (16 normal individuals, 10 with Rheumatoid Arthritis, 5 with Systemic Lupus

Erythematosus, 30 with Osteoporosis, 2 with Vitamin-D-resistant Rickets and 1 with Osteomalacia) is presented. Hydroxyproline is an amino acid de-

rived from Proline and is actually considered of great value in the study of collagen metabolism.

The results obtained in each group of diseases are presented and compared with those obtained in the normal individuals. We think that these late are very useful to establish in our medium, the average of nor-

mal free serum Hydroxyproline and of total and free urine Hydroxyproline, since we did not find related data in the consulted ational literature.

Agradecemos la colaboración del Profesor César Mendoza y de la señorita Clemencia Moncaleano.

REFERENCIAS

1. Moskowitz, R. W. et al.: **Urinary Hydroxyproline levels in an aged population. A study of non-osteoporotic and osteoporotic patients.** *Arthritis Rheum.* 8: 61, 1965.
2. Castor, C. W.: **The study of the connective tissue.** Chapter 4, in *Arthritis an Allied conditions.* (J. L. Hollander), 7th Ed. Philadelphia. Lea & Febiger, 1966.
3. Polonovsky, M.: **L'Hydroxyproline.** *Biochimie médicale I.* Masson et Cie, Paris 1969.
4. Harper, H.: **Metabolismo de las Proteínas y de los Amino Ácidos.** Capítulo 15. *Manual de Química Fisiológica.* 2ª edición. México. El Manual Moderno 1969.
5. Polonovsky, M.: **L'Hydroxyproline.** *Biochimie médicale II* Masson et Cie. París 1969.
6. Sjoedersma, A., Udenfriend, S., Keiser, H and Leroy, E. **Hydroxyproline and Collagen Metabolism.** *Ann. Intern. Med.* 63: 672, 1965.
7. McKusick, V. A.: **Biology of normal connective tissue.** Chap. 2, in *hereditary disorders of connective tissue.* 2nd. Ed. St. Louis The C. V. Mosby Company. 1960.
8. Salter, J. M.: **Protein Metabolism — Glutamic acid, Proline, Hydroxyproline and Ornithine.** Chapter I. in *Diseases of Metabolism.* (Garfield G. Duncan) 5th Ed. Philadelphia and London. W. B Saunders Co. 1964.
9. Bienenstock, H. and Kibrick, A.: **Urinary excretion of Prolil-Hydroxyproline in Rheumatic Diseases.** *Arthritis Rheum.* 19: 91, 1968.
10. Lizarazo, H., Chalem, F., Peña, M. y Pérez A.: **Raquitismo vitamino-D-resistente.** Presentado en el II Congreso Colombiano de Reumatología. Cali, febrero 21 y 22 de 1969.
11. Mitoma, C et al.: **Improvements in methods for measuring hydroxyproline.** *J. Lab. & Clin. Med.* 53: 970, 1959.
12. Smith, M. et al.: **Urinary hydroxyproline excretion in patients with juvenile Rheumatoid Arthritis with and without corticosteroid therapy.** *J. Pediatrics.* 73: 875, 1968.
13. Langness, U.: **Hydroxyproline in the urine in Osteogenesis Imperfecta.** *Klin. Wschr.* 44: 1294, 1966.
14. Laitinen, O. et al.: **Hydroxyproline in the serum and urine. Normal values and clinical significance.** *Acta Med. Scand.* 179: 275, 1966.
15. Langness, U. an Kriegel W.: **The serum hyproprotein concentration as an index of activity in Rheumatoid Arthritis.** *Klin. Wschr.* 47: 717, 1969.
16. Rodnan, G. and Cammarata, R.: **Urinary excretion of Hydroxyproline in progressive systemic sclerosis.** *Arthritis Rheum.* 6: 294, 1963.
17. Polonovsky, M.: **L'Hydroxyproline.** *Biochimie médicale III.* Masson et Cie. Paris 1969.
18. Mautalen, C. A.: **Circadian rhythm of urinary total and free Hydroxyproline excretion and its relation to creatine excretion.** *J. Lab. & Clin. Med.* 75: 11, 1970.
19. Amaya-León, H. **Osteoporosis y Menopausia** *Rev. Col. Obst. y Ginec.* 21: 11, 1970.
20. Nagant, C. et Crane, S. M.: **Effets du traitement au Phosphore dans l'Ostéomalacie.** *L'Ostéomalacie, symposium publié par D. J. Hioco.* Masson et Cie. Paris 1967.