

Facultad de Medicina de Barcelona
II Cátedra de Patología Médica.—Departamento de Endocrinología
II Cátedra de Anatomía

Evolución espontánea de la zona X de la corteza suprarrenal del ratón castrado

por J. M. Cañadell y J. A. Rodríguez-Soriano

(Recibido para publicar el 22 de diciembre de 1951)

En la parte más interna de la corteza suprarrenal del ratón impúber existe una capa celular densa formada por elementos de pequeño tamaño, dotados de protoplasma muy eosinófilo y núcleos relativamente grandes, intensamente basófilos y con un nucleolo bien manifiesto (fig. 1). Se designa con el nombre de zona X (Howard) (14) (15) o zona transitoria (Whitehead). (23).

En los ratones machos, la zona X desaparece regularmente al iniciarse la pubertad y alrededor de los cuarenta días queda sustituida por una estrecha banda de tejido fibroso que, a modo de cápsula, separa netamente la corteza suprarrenal del tejido cromafín (Howard), (14) (15); (Hett), (13); (Deanesly), (8); (Jones), (16). En los ratones de sexo femenino, la zona X persiste hasta más allá de los 80 días, pero acaba también degenerando; la preñez acelera considerablemente su involución (Tamura), (21); (Howard), 15; (Deanesly), (8).

La desaparición de la zona X, en los machos al comenzar la pubertad y durante el embarazo en las hembras, ha dado motivo a que se relacionara dicha formación cortical del ratón con la actividad de las glándulas sexuales. Según Howard (15), Deanesly (7) y Jones (16), la castración de los ratones machos evita la involución de la zona X, la cual persiste indefinidamente, prolifera y aumenta de espesor (fig. 1). Inversamente, la administración de hormonas androgénicas a ratones impúberes o castrados acelera notablemente su atrofia total (Deanesly y Parkes), (9); Tolenaar, (22); (Jones), (16).

Según Martin (18) y Burrows (6), el tratamiento prolongado con dosis débiles de estrógenos favorece el desarrollo de la misma,

tanto en los ratones machos, como en las hembras; en cambio, la administración de grandes cantidades de estrógenos causa su degeneración. La progesterona, según Tolenaar (22), carece de acción sobre la zona X del ratón normal o castrado.

Lo expuesto hasta ahora parece confirmar el papel vicariante de esta formación cortical y permite establecer un posible parangón entre la misma y la zona de degeneración de Kern (17) o zona andromimétrica de Grollman (12) (presente en el feto humano) y una cierta semejanza con la zona fucsínófila de Broster y Vines (5) (presente en algunos casos de síndrome adreno-genital). Dicha semejanza se hace más evidente al haber demostrado Botella (3) (4) que la zona X del ratón se tiñe de una manera intensa y electiva con la fucsina Ponceau.

La acción de las hormonas gonadotróficas ha sido menos estudiada. Nürnbergger (20), en ratones impúberes, no castrados, observó que la administración de orina de mujer embarazada (rica en factor gonadotrófico coriónico) causa su propia involución. Botella (4), en ratones castrados, comprueba que la inyección de hormona coriónica provoca su neta hiperplasia. En el primero de los casos la hormona gonadotrófica actúa simultáneamente sobre las suprarrenales y el tejido intersticial testicular; la puesta en marcha de la actividad funcional de este último y la consiguiente aceleración de la pubertad, dan origen a la inmediata degeneración de la zona X. En las experiencias de Botella (4), efectuadas con animales gonadectomizados, la hormona gonadotrófica sólo actúa sobre el tejido cortical, cuya zona X se hiperplasia por la ausencia de hormonas sexuales.

Bishop y Leathem (2), inyectando gonadotrofina del suero de la yegua preñada, de efectos distintos a los del factor gonadotrófico de la orina de mujer embarazada (estimulante del tejido germinativo) han obtenido igualmente la involución de la zona X del ratón impúber no castrado.

El significado funcional de la zona X no ha quedado aclarado con las experiencias señaladas y su equivalencia a una glándula sexual accesoria, estrechamente emparentada con las gonadas (tercera gonada) es muy discutible. Efectivamente, McPhall y Read (19) y Gersh y Grollman (10) niegan toda significación especial a la zona X; según estos autores, en los injertos de tejido cortical la zona X no se desarrolla, ni en el ratón impúber, ni en el animal castrado. Los estudios de Jones (16) y de Greep y Jones (11), demuestran que la zona X es totalmente negativa a las pruebas histoquímicas características de los órganos productores de esteroides (birrefringencia, reacción de Schiff, sudanofilia, autofluorescencia). Finalmente, el trabajo de Benua y Howard indica que mientras en la zona transitoria del feto humano las reacciones histoquímicas que caracterizan a las hormonas sexuales son intensa-

mente positivas, en la zona X del ratón impúber o castrado son siempre negativas.

Una parte de los problemas que plantea el desarrollo de la zona X es actualmente tema de estudio por nuestra parte. Todos los autores mencionados anteriormente investigaron el desarrollo y evolución de dicha zona durante breves períodos de tiempo (entre dos y seis semanas); nosotros hemos procedido inicialmente al estudio de la evolución espontánea de la zona X durante un período mucho más prolongado.

Material y métodos

Un grupo de quince ratones machos de 12-14 días de edad fué sometido a orquiectomía bilateral. La castración se efectuó por laparotomía hipogástrica con ligera anestesia etérea. Cuatro animales fallecieron durante la intervención o en el curso post-operatorio; los once restantes fueron sacrificados al cabo de 185 días. Previa fijación con líquido de Bouin e inclusión en parafina, se estudió mediante cortes seriados el aspecto morfológico de ambas suprarrenales.

Otro lote de animales, análogo al anterior y sometido también a castración, fué sacrificado a los 32 días, procediéndose igualmente al estudio histológico seriado de ambas suprarrenales.

Resultados

En los animales del segundo grupo (a los 32 días de la castración) se observó la presencia invariable de la zona X con las características ya descritas (fig. 1).

En los animales del primer grupo (a los 185 días de la castración) la zona X aparece sustituida constantemente por una banda notablemente ancha, clara, yuxtamedular, formada por células grandes, de aspecto poliédrico, con núcleo picnótico, excéntrico, piriforme y carente de nucleolo (fig. 2). Esta zona, totalmente distinta a la zona X, la designaremos en el futuro con el nombre de zona Y.

ACCIONES HORMONALES SOBRE LAS ZONAS X E Y

En otros lotes de ratones análogos a los anteriores hemos comprobado que la testosterona (1 mg. diario durante cuatro días seguidos) comporta la desaparición de la zona X y la reducción, pero no la desaparición total de la zona Y (fig. 3). La hormona gonodotrófica de la orina de mujer embarazada (100 unidades diarias durante cuatro días consecutivos) comporta la transforma-

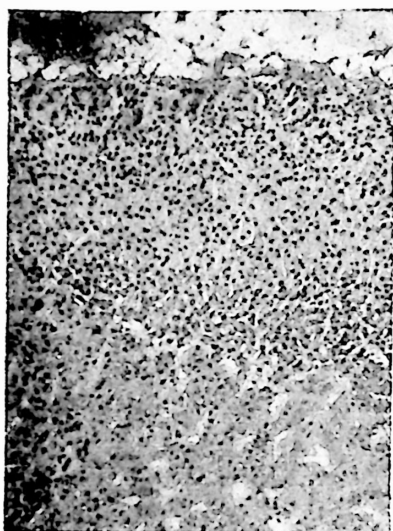


Fig. 1



Fig. 2

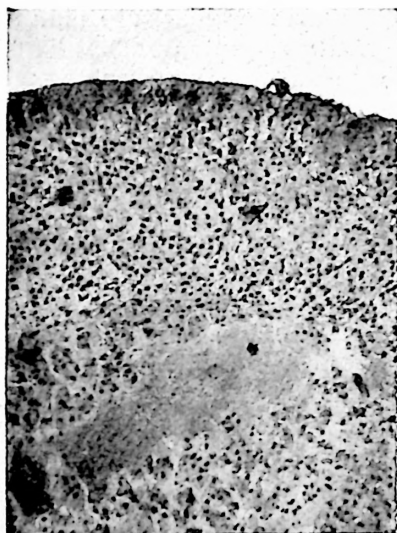


Fig. 3

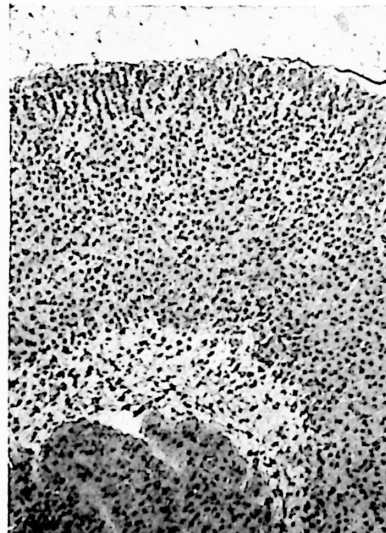


Fig. 4

Fig. 1. — Suprarrenal de un ratón macho castrado 32 días antes. Obsérvese la presencia de una zona X bien manifiesta.

Fig. 2. — Suprarrenal de un ratón macho castrado 185 días antes. La zona X se ha convertido espontáneamente en una ancha banda clara, yuxtamedular, formada por elementos poliédricos, vacuolados, con núcleos picnóticos (zona Y).

Fig. 3. — Suprarrenal de un ratón macho castrado 185 días y tratado con propionato de testosterona (1 mg. $\times$ 4 días). La zona Y se ha reducido notablemente de espesor sin llegar a desaparecer totalmente.

Fig. 4. — Suprarrenal de un ratón macho castrado 32 días antes y tratado con gonadotrofina coriónica (100 u. i. $\times$ 4 días). La primitiva zona X se ha convertido en una banda clara con iguales características morfológicas que la zona Y.

ción inmediata de la zona X en una banda clara absolutamente idéntica a la zona Y (fig. 4).

Otras hormonas ensayadas (gonadotrofina equina, cortisona, estradiol, androstendiol, pregnenolona y corticotrofina) no modifican de manera significativa las zonas X o Y.

Discusión

Nuestras experiencias, concordantes en ciertos aspectos a las de Botella, inducen a suponer la existencia de una estimulación trófica de la zona X por parte de la hipófisis. En el animal castrado la zona X persiste y se hiperplasia y ello parece ser consecuencia de la actividad estimulante de la hipófisis. Apoyan esta idea unas investigaciones de Jones en las que se demuestra que la hipofisectomía causa una involución parcial de la zona X del ratón castrado.

La persistencia del estímulo hipofisario durante largo tiempo conduce a un estado de agotamiento de la zona X y su ulterior transformación en la ancha banda clara, de núcleos pictónicos, que, convencionalmente, designamos con el nombre de zona Y, la cual, fundándonos en su aspecto morfológico, consideramos como una zona agotada y envejecida.

El estímulo hipofisario que mantiene la zona X y eventualmente la transforma en zona Y, probablemente es de carácter gonadotrófico luteinizante. Efectivamente, la administración de hormona coriónica a ratones castrados con zona X conduce, en nuestras experiencias, a su rápida transformación (en sólo cinco días) en una banda clara absolutamente idéntica a la zona Y (fig. 4).

Ninguna de las observaciones hasta ahora efectuadas permite asignar a la zona X una función secretora de hormonas sexuales. Sin embargo, llamamos la atención que los animales con zona Y presentaron constantemente una atrofia de las vesículas seminales (comprobación histológica) mucho más intensa que los ratones con zona X.

Resumen

Los ratones castrados antes de la pubertad presentan constantemente en la corteza suprarrenal una zona yuxtamedular densa conocida con el nombre de zona X. Esta zona X se atrofia con la administración de testosterona.

En los ratones castrados en la época prepuberal y sacrificados después de los seis meses se observa la desaparición espontánea de la zona X y su sustitución por una ancha banda clara, formada por células muy vacuoladas con núcleos picnóticos; convencionalmente se designa esta formación con el nombre de zona Y. Esta zona Y no desaparece totalmente con la administración de testosterona.

La administración de gonadotrofina coriónica (400 u. i. repartidas en

cuatro días) a ratones castrados portadores de zona X, causa la rápida transformación de la misma en una banda clara análoga a la zona Y.

Otras sustancias hormonales (gonadotrofina equina, corticotrofina, estradiol, pregnenolona, androstendiol, estradio) no influyen decisivamente sobre las zonas X o Y.

El estudio de las vesículas seminales indica que la zona Y carece totalmente de acción androgénica. La zona Y probablemente resulta de un agotamiento de la zona X; este fenómeno se presenta espontáneamente en el transcurso del tiempo, pero puede provocarse rápidamente administrando gonadotrofina coriónica.

Summary

Mice castrated before puberty constantly show in the adrenal cortex a dense zone near the medulla, known by the name of X zone. Same becomes affected with atrophy by administration of testosterone.

In mice castrated in the pre-puberal age and killed after six months the spontaneous disappearance of zone X is observed, being replaced by a broad light coloured stripe formed by very vacuolated cells with pyknotic nucleus; this formation is conventionally given the name of zone Y. The latter does not disappear totally after administration of testosterone.

The administration of chorionic gonadotrophine (400 I. U. distributed over four days) to castrated mice with zone X, causes the rapid transformation of the latter into a light coloured stripe analogous to zone Y. Other hormonal substances (equine gonadotrophine, corticotrophine, oestradiol, pregnanolone, androstendiol) have no decisive influence on zones X or Y.

The study of spermatid vesicles shows that zone Y is absolutely lacking in androgenic action. Zone Y is probably a result of exhaustion of zone X; this phenomenon occurs spontaneously in the course of time but may be provoked rapidly by the administration of chorionic gonadotrophine.

Bibliografía

- (1) BENUA, R. S., AND HOWARD, E. : A carbonyl reaction differentiating the fetal zona reticularis from the human adrenal cortex from the mouse X zone. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, **86**, 200, 1950.
- (2) BISHOP, D. H., AND LEATHEM, J. H. : Response of prepuberal male mice to equine gonadotrophin. *Anat. Record*, **65**, 313, 1946.
- (3) BOTELLA, J. : Suprarrenales y función sexual. *Ed. Morata*, Madrid, 1946.
- (4) BOTELLA, J. : La zona sexual de la corteza suprarrenal. En la obra : Fisiopatología y clínica de las glándulas suprarrenales. *Ed. Paz Montalvo*, Madrid, 1951.
- (5) BROSTER, L. R., AND VINES, H. W. C. : The adrenal cortex. A surgical and pathological study. *H. K. Lewis Co. Ltd.*, London, 1933.
- (6) BURROWS, H. : Changes induced by oestrogens in the adrenals of male mice. *J. Path. Bact.*, **43**, 121, 1936.
- (7) DEANESLY, R. : A study of the adrenal cortex in the mouse and its relations to the gonads. *Proc Roy. Soc. Brit.*, **103**, 523, 1928.

- (8) DEANESLY, R. : Adrenal cortex differences in male and female mice. *Nature*, **141**, 79, 1938.
- (9) DEANESLY, R., AND PARKES, A. S. : Multiple activities of androgenic compounds. *Quart. J. Exper. Physiol.*, **26**, 393, 1937.
- (10) GERSH, I., AND GROLLMAN, A. : The nature of the X-zone of the adrenal gland of the mouse. *Anal. Record*, **75**, 131, 1939.
- (11) GREEP, R. O., AND JONES, L. C. : Steroid control of pituitary function. *Recent Progress in Hormone Research*, **5**, 197, 1950.
- (12) GROLLMAN, A. : The adrenals. *The Williams & Wilkins Co.*, Baltimore, 1936.
- (13) HERR, J. : Beobachtungen an der Nebenniere der Maus. *Zeitschr. mikr.-anat. Fschg.*, **7**, 403, 1926.
- (14) HOWARD, E. : A transitory zone in the adrenal cortex which shows sex and age relationships. *Am. J. Anat.*, **40**, 251, 1927.
- (15) HOWARD, E. : The X-zone of the suprarenal cortex in relation to gonadal maturation in monkeys and mice and to epiphiseal unions in monkeys. *Anat. Record*, **46**, 93, 1930.
- (16) JONES, I. C. : The action of testosterone on the adrenal cortex of the hypophysectomized prepuberally castrated male mouse. *Endocrinology*, **44**, 427, 1949.
- (17) KERN, H. : Über den Umbau der Nebenniere im extrauterinen Leben. *Dtsch. med. Wschr.*, **21**, 971, 1911.
- (18) MARTIN, S. J. : Effect of certain endocrine secretions on the X-zone of the adrenal cortex of the mouse. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, **28**, 41, 1930.
- (19) MCPHAIL, M. K. AND READ, H. C. : The mouse adrenal, *Anat. Record*, **84**, 51, 75, 1942.
- (20) NURNBERGER, L. : Veränderungen an den Nebennieren weiblicher weisser Mäuse nach injektion von Schwangerenharn. *Zeitschr. mikr.-anat. Fschg.*, **28**, 589, 1929.
- (21) TAMURA, Y. : Structural changes in the suprarenal gland of the mouse during pregnancy. *Brit. J. Exper. Biol.*, **4**, 81, 1926.
- (22) TOLENAAR, J. : The X-zone in the adrenals of the mouse under the influence of sex hormones. *Acta Brevia Neerland.*, **9**, 54, 1939.
- (23) WHITEHEAD, R. : Growth and mitosis in the suprarenal. *J. Anat.*, **67**, 399, 1933.