

Estudio General de Navarra
Escuela de Medicina
Departamento Anatómico. — Pamplona

Resistencia inespecífica del organismo y lesiones córtico-suprarrenales

L. M. Gonzalo-Sanz

(Recibido para publicar el 19 de febrero de 1956)

Desde SELYE (4, 5, 6) sabemos que cuando un organismo está sometido a la acción de un alarmígeno, la adenohipófisis reacciona segregando A. C. T. H. que actúa sobre la corteza suprarrenal haciendo que ésta libere glucocorticoides, etc., siendo la corteza suprarrenal el órgano que de una manera más activa interviene en la resistencia inespecífica del organismo, frente a las enfermedades somáticas. Si no olvidamos que además de esta participación en la defensa inespecífica del organismo, interviene también en el fisiologismo normal del individuo de una manera muy destacada, es fácil de ver que este órgano siempre tiene un trabajo activo. Esto entraña un peligro: cuando la sobrecarga cortical producida por un alarmígeno sobrepasa por su intensidad o duración las reservas funcionales de la suprarrenal, esta glándula se agotará y el agotamiento se manifestará por diversas alteraciones de su estructura. La frecuencia de estas alteraciones es lo que nosotros hemos pretendido poner de manifiesto en el presente estudio, que pensamos completar en algún otro trabajo.

Material y método

El estudio anatomopatológico de las suprarrenales lo hemos hecho bajo dos aspectos: histológico e histoquímico. Este último estudio se ha referido exclusivamente a los lipoides y co-

lesterina. Los lipoides los hemos estudiado mediante el proceder del rojo escarlata, la colessterina mediante el microscopio de polarización. Estas suprarrenales han sido recogidas de enfermos fallecidos de diversas enfermedades que pudiéramos englobar en dos grupos: infecciosas y tóxicas.

Resultados

Hemos escogido enfermos de tuberculosis pulmonar, sin diseminaciones generales por lo menos aparentes, siendo, por tanto, el efecto que esta enfermedad puede tener sobre las suprarrenales solamente tóxico, pero en manera alguna por acción directa del bacilo.

En estos casos hemos comprobado que existían grandes alteraciones corticales consistentes en focos degenerativos o edematosos y en algunos casos hemorrágicos. Así, pues, en estos casos más que el estado regresivo de las suprarrenales, lo que más llama la atención son las alteraciones morfológicas de su parénquima, junto con el aspecto atrófico de las mismas.

En los enfermos fallecidos de infecciones de tipo subagudo también se observan alteraciones en la estructura cortical de las suprarrenales.

En todos ellos es corriente encontrar fases regresivas: aspecto atrófico de las suprarrenales, zona glomerular y reticular proporcionalmente más amplias que la fascicular, etc., y focos irregulares tanto en su forma como en su distribución, en las distintas zonas de la corteza — pero afectando fundamentalmente a la fascicular —, en los que los lipoides y la colessterina se encuentran en gran cantidad, lo cual hace pensar que se trata de focos de degeneración grasa (figs. 1 y 2).

Por otra parte se suele encontrar a la vez que estos focos con degeneración grasa, otros en los que la estructura suprarrenal está alterada pero que no se tiñen con el rojo escarlata, ni contienen colessterina, tratándose de zonas con degeneración hialina.

Los enfermos con cirrosis hepática atrófica dada la insuficiencia hepática que se va estableciendo paulatinamente, podemos considerarlos como intoxicados crónicos. Esta intoxicación crónica junto con los trastornos hidrosalinos que padecen, constituye un alarmígeno crónico y progresivamente mayor.

Las suprarrenales de estos enfermos presentan un aspecto atrófico, fases regresivas y de una manera casi general, trastornos en su parénquima consistentes en focos edematosos, de-

generativos, pudiendo presentarse a veces pequeñas hemorragias.

En los cardíacos descompensados el alarmígeno que actúa sobre las suprarrenales es el disturbio salino y las alteracio-



Fig. n.º 1. — Corte longitudinal de una suprarrenal teñido por el rojo escarlata.
Puede apreciarse cómo sólo aparecen teñidos pequeños focos irregulares en su forma y distribución (2D).
También pueden observarse focos de tejido desorganizado.

nes metabólicas que en los períodos avanzados existen, a la vez que los propios trastornos circulatorios, como retardo de la corriente, etc., que ocurren en las suprarrenales. El estudio



Fig. n.º 2. — Cortes longitudinales de una suprarrenal observado con el microscopio de polarización.
Puede verse la colessterina distribuida en focos irregulares.

histológico evidencia una fase regresiva encontrándose, además, alteraciones parenquimatosas: focos edematosos, degenerativos, etc. (fig. 3.).

De eclampsia sólo hemos estudiado un caso. Las suprarrenales eran de un tamaño algo menor que el normal : cuatro cm. de largo por 2 de ancho y 0'5 de espesor. El estudio histológico reveló una fase regresiva así como abundantes focos de tejido desorganizado y edematoso (fig. 4). Probablemente la fase regresiva de que hablamos fué la responsable de la eclampsia.

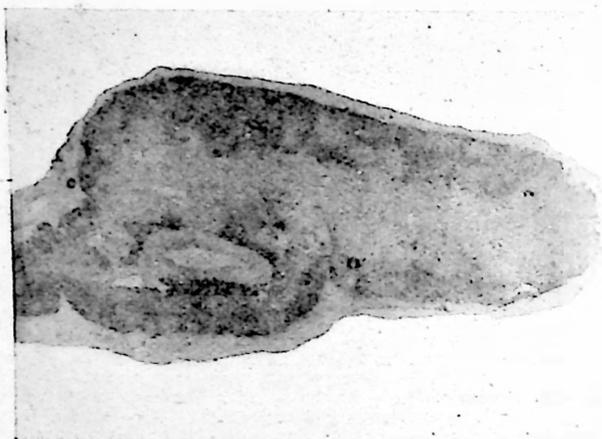


Fig. n.º 3. — Cortes longitudinales de una suprarrenal teñida por el rojo escarlata. Pueden verse en la corteza múltiples focos, con una coloración más clara y que corresponden a zonas edematosas o con estructura alterada.

Uno de los síndromes donde más claramente está relacionado el cuadro anatomopatológico suprarrenal y la confluencia de los dos factores, que como veremos, originan la necrosis hemorrágica de un órgano, es el síndrome de Waterhouse-Friederichsen. En él hay una grave infección general y la toxemia consiguiente. Por lo mismo hay un factor tóxico que actúa localmente sobre las suprarrenales — lo mismo que en los restantes tejidos — y que a la vez provoca una situación grave de alarma, habiendo, por tanto, una secreción acentuada de A. C. T. H., que a su vez da lugar a una secreción mayor de glucocorticoides. Esto nos explica el que estos enfermos mueran con una necrosis hemorrágica de suprarrenales. Por ser de todos tan conocido este cuadro anatomopatológico, no hemos verificado su estudio.

Tampoco hemos hecho estudio anatomopatológico en los casos de intoxicación diftérica, pues yo lo hemos visto perfectamente comprobado en experiencias efectuadas por nosotros. La clínica por su parte confirma este aserto, ya que la muerte súbita que experimentan de los pacientes por difteria, se atribuye al brusco fallo suprarrenal.

Lo mismo que hemos dicho para el síndrome de Weterhouse-Friederichsen cabría decir de las infecciones agudas generalizadas. El cuadro común a todas ellas, de estupor, astenia extrema, trastorno del equilibrio hidro-salino, etc., se interpretan como el resultado de una insuficiencia suprarrenal. Nosotros hemos podido comprobar, en aquellos cobayas que sufrían tras laboriosas operaciones verdaderas septicemias, necrosis hemo-



Fig. n.º 4. — Corte longitudinal de una suprarenal teñida con rojo escarlata. Presenta focos corticales en los que la tinción es menos intensa y representan territorios con estructura alterada o edematosa.

rrágicas masivas de suprarenales. De la misma manera también hemos visto aparecer necrosis hemorrágica suprarenal en un gran porcentaje de los cobayas que padecen neumonía masiva.

Discusión

La medicina actual que tiende a ser integral, ocupándose, no sólo del soma del individuo sino también de la psique, ha visto que los criterios localicistas de los anatomapatólogos clásicos resultaban demasiado simplistas. Ello ha hecho que la etiopatogenia de las lesiones morfológicas de los tejidos haya ido evolucionando.

VIRCHOW pensaba que el agente morboso actuaba directamente sobre los tejidos provocando de esta manera la enfermedad.

RICKERT mantuvo que el agente tóxico debía actuar primero sobre el sistema nervioso, éste a su vez sobre el sistema vascular y las alteraciones del sistema vascular serían las que en último término provocarían las lesiones celulares.

SPERANSKY creyó que el sistema nervioso era el centro de la enfermedad: el elemento perturbador actuaba sobre el sistema nervioso y éste sobre los tejidos, determinando la lesión.

Actualmente TONUTTI (7 y 8), ha demostrado que para que en un tejido aparezca una lesión, se requiere la confluencia de dos factores: de un factor tóxico y de un factor hormonal; es decir, de un factor local y de otro que actúa a distancia. Estos factores no actuarían en sucesión como mantenía RICKERT sino conjuntamente. TONUTTI ha deducido estas afirmaciones de las siguientes experiencias.

Cuando inyecta a un cobaya 5 dosis mínimas letales (d.m.l.) de toxina diftérica, observa que el animal muere de las veinticuatro a las treinta horas con una necrosis hemorrágica de suprarrenales.

Por el contrario a un cobaya hipofisectomizado con anterioridad, o que se le extirpe la hipófisis antes de que hayan transcurrido siete horas de verificada la inyección de toxina diftérica, si se le inyectan 5 d.m.l. de toxina diftérica, el animal sobrevive algo menos que en el caso anterior pero no presenta necrosis hemorrágica de suprarrenales.

Cuando inyecta a un cobaya 5 d.m.l. de toxina diftérica, y cortisona repartida en diversas dosis durante el tiempo de supervivencia, el animal sobrevive algo más que en los casos anteriores y no presenta necrosis hemorrágica de suprarrenales.

Si se inyecta a un cobaya hipofisectomizado 5 d.m.l. de toxina diftérica y A. C. T. H., el animal muere igual que en el caso primero, con una necrosis hemorrágica de suprarrenales.

Estas experiencias evidencian claramente que la toxina actuando por sí sola localmente no produce ningún trastorno, pero, en cambio, cuando a esta acción local se le suma la acción del A. C. T. H., o lo que es lo mismo, cuando la toxina actúa sobre un órgano que trabaja activamente, entonces aparece la necrosis hemorrágica.

Esto que se ha dicho de las suprarrenales se puede aplicar también a otros órganos siempre que se hagan actuar conjuntamente estos dos elementos: factor tóxico y trabajo activo del órgano.

En clínica estos dos factores se dan con frecuencia en la corteza suprarrenal.

Las suprarrenales por su participación en el fisiologismo normal, (NOBLE R. L., 3), tienen un nivel constante de trabajo. A este nivel constante se añaden las sobrecargas que representan los diversos alarmígenos que inciden sobre el orga-

nismo. Para responder a estas sobrecargas las suprarrenales tienen una reserva funcional [INGLE P. S. (1)] que les permite adaptarse a esas situaciones de alarma.

Este mayor trabajo de la suprarrenal en los momentos de alarma tiene una repercusión en la estructura cortical. Al aspecto morfológico de la corteza que traduce ese estado de función acrecentada, TONUTTI le da el nombre de «fase progresiva» [TONUTTI (8)]. Estas variaciones morfológicas se caracterizan por un aumento de grosor global de la corteza, aumento de grosor de la fascicular, en tanto que la reticular y glomerular se hacen más estrechas. Los cambios histoquímicos más importantes son: aumento de lipoides y disminución de la colessterina y del ácido ascórbico.

Cuando la sobrecarga llega a ser excesiva, bien por su intensidad, bien por la duración de la misma, o porque la capacidad de reserva de la corteza es escasa, esa glándula puede agotarse y sobrevenir una descompensación.

En esta situación de descompensación el alarmígeno persiste y por tanto persiste el aumento de A. C. T. H., que todavía se hace mayor al faltar o disminuir las hormonas corticales, en cuanto que éstas ya no actúan de freno de la secreción de A. C. T. H. La suprarrenal trabaja en el vacío y éste es el momento peligroso en el que la acción tóxica local, puede alterar patológicamente su estructura. Esto es lo que pasa en las intoxicaciones graves producidas en cobayas con toxina diftérica, meningocócica y con los lipopolisacáridos del bacilo de coli [TONUTTI (1)]. Esto es lo que sucede también en la clínica según ya se ha visto desde hace bastante tiempo en la infección de meningocócica generalizada y en la intoxicación diftérica, pero que también sucede, según acabamos de demostrar, en los casos que hemos estudiado en aquellas enfermedades infecciosas o tóxicas, que actúan de una manera más lenta.

Cabría pensar que la hipófisis, que lo mismo que la corteza suprarrenal tiene un nivel bastante constante de trabajo y por otra parte cuando el organismo se encuentra en una situación de alarma tiene que reaccionar segregando A. C. T. H., también debería sufrir ese agotamiento y por último la necrosis hemorrágica o las otras alteraciones que las suprarrenales sufren. Sin embargo esto no suele ocurrir nunca en la hipófisis. TONUTTI, en los estudios antes citados de intoxicación de cobayas con diferentes venenos bacteriados, no ha encontrado en ella ninguna alteración. Esto tiene una explicación. Sabemos que la hipófisis establece una especie de equilibrio entre las hormonas o grupos hormonales que segrega, de tal manera que

cuando uno aumenta los otros disminuyen [TONUTTI (8), KRACHT (2)].

Así, pues, en las situaciones de alarma en las que la secreción de A. C. T.H. aumenta, los otros grupos hormonales deben disminuir.

Esto lo hemos comprobado nosotros en estos mismos enfermos estudiando las gonadas y el tiroides. En todos ellos ambas glándulas presentaban fases regresivas, es decir, aspectos morfológicos que reflejaban claramente en fase de inactividad, prueba evidente de que las otras hormonas glándulotropas hipofisarias se segregaban en escasa o nula cantidad.

Por otra parte de todos es bien conocido el hecho de que múltiples enfermedades que constituyen una situación de alarma de cierta consideración provocan en la mujer alteración del ritmo menstrual y hasta verdadera amenorrea.

De estas consideraciones se deduce la importancia que tiene en las enfermedades infecciosas o tóxicas de cierta consideración un tratamiento de protección corticosuprarrenal.

En estos casos con la administración de cortisona se consigue, por una parte, frenar la secreción de A. C. T. H. que es uno de los dos elementos que provocan las lesiones suprarrenales y por otra contribuimos a aumentar la resistencia inespecífica del organismo.

La inyección de A. C. T. H. por el contrario sería fatal pues aceleraría la fase de agotamiento y alteración patológica de la corteza.

Resumen

Se hace una breve revisión histórica de las hipótesis sobre la etiopatogenia de las lesiones tisulares. Se señalan las experiencias con las que TONUTTI ha demostrado que para que haya una lesión tisular es necesario la unión de dos factores: un factor tóxico que actúa localmente y de un factor hormonal.

A continuación se pasa a hacer un estudio morfológico de las suprarrenales de enfermos con afecciones infecciosas o tóxicas, de tipo subagudo o crónico.

En todos estos casos se han encontrado lesiones en la estructura cortical consistentes unas veces, en focos hemorrágicos; territorios con degeneración grasa (figs. 1 y 2), o hialina otras (figs. 1 y 3), o bien simples focos de edema (figs. 3 y 4).

Se hacen tras este estudio anatomopatológico unas consideraciones fisiopatológicas sobre la situación de la suprarrenal en los momentos de alarma.

Summary

INESPECIFIC RESISTENCE OF THE ORGANISM AND CORTICAL-SUPRARRENAL LESIONS

A brief historical revision is made of the hypotheses on the etiopathology of tissular lesions. The experiences of Tonutti are pointed out. He

demonstrated that for a tissular lesion the union of two factors is necessary: that of a toxic factor which acts locally, with a hormonal one.

Then a morphological study is made of the suprarenals in patients with infectious or toxic conditions of subacute or chronic type. In all these cases lesions have been found in the structure of the cortex, which consist sometimes of hemorrhagic foci, sometimes of fatty (fig. 1 y 2) or hyaline (fig. 1, 3) degeneration, and at other times of simple areas of oedema (fig. 3, 4).

Trough this anatomopathological study some physiopathological considerations are made on the situation of the suprarenal in moments of alarm. These explain the aparition of structural changes in the parenchyma after having reached a phase of exhaustion.

From these considerations is deduced the importance of the preventive treatment of cortical-suprarenal exhaustion with glucocorticoids.

Bibliografía

- (1) INGLE, D. J. : *Annales of Internal Medi.*; **35**, 652, 1951.
- (2) KRACHT, P. : Uber Wechselbeziehungen zwischen Nebennierenrinde und Schilddrüse im Tierexperiment. *Dtsch. Ges. f. Pathol.*; **36**, 1953.
- (3) NOBLE, R. L. : Physiology of the Adrenal Cortex, pág. 137, en the Hormons II, N. Y. Acad. Press, de Pincus y Thimann, 1950.
- (4) SELYE, R. : A syndrome produced by various nocous agents. *Nat. Lond.*; **32**, 138, 1936.
- (5) SELYE, R. : The general syndrome and the disease of adaptation. *P. Clind. Endoc.*, **6**, 117, 1946.
- (6) SELYE, R. : The Physiology and Pathology of Exposure to Stress. *Acta Inc. Montreal*, 1950.
- (7) TONUTTI, E. : Lesiones tóxicas de los tejidos. Mecanismo de su desarrollo. *Gac. Med.* n.º 22-23, 1950.
- (8) TONUTTI, E. : Experimentelle Untersuchungen zur Pathophysiologie der Nebennierenrinde. *Deuts. Ges. f. Pathol.*, **36**, 1953.
- (9) TONUTTI, E. : Influencia específica de la toxina diftérica y otros venenos bacterianos en la aparición de trastornos locales. *Mediz. Klin.*, **19**, 1954
- (10) TONUTTI : Uber die Pathogenese der Nebennierenrinde Läsionen bei Intoxicationen mit bakteriellen Gdiften. *Gaz. Med. pot.*, n.º 1, 1954.