

DEPARTAMENTO ANATOMICO DE LA ESCUELA DE
MEDICINA DEL ESTUDIO GENERAL DE NAVARRA

Estudio experimental de la reparación de las lesiones suprarrenales

*L. Gonzalo-Sanz **

RESUMEN

Se estudia la reparación de las lesiones suprarrenales producidas experimentalmente en la corteza suprarrenal del cobayo mediante el empleo de diversos agentes traumatizantes. El proceso reparador de las lesiones provocadas por el ácido crómico y por electrocoagulación es muy lento a diferencia de las lesiones mecánicas que se reparan con rapidez.

Las formaciones suprarrenales que intervienen de manera más destacada en el proceso reparador son el conjuntivo capsular, el blastema subcapsular y el blastema interno.

En uno de nuestros trabajos anteriores nos ocupamos de la regeneración córticosuprarrenal, dirigiendo la atención, fundamentalmente, a la regeneración que tiene lugar a partir del blastema interno (Gonzalo Sanz⁷). El presente trabajo, que no es sino una continuación del anterior, tiene por objeto estudiar la reparación de las lesiones causadas experimentalmente en las distintas zonas suprarrenales. Esto nos permite observar la participación que tiene en este proceso reparador tanto el blastema interno como el blastema subcapsular y aun el mismo parénquima cortical.

MATERIAL Y MÉTODO

En nuestras experiencias hemos empleado cobayos de 500 gramos de peso, a los que provocamos lesiones con tres tipos de agentes traumatizantes: el ácido crómico, la electrocoagulación y la introducción repetida de una aguja de inyección en el parénquima suprarrenal. Estas operaciones las hemos practicado bajo anestesia con tiobarbital —inyectado intraperitonealmente— y la vía operatoria utilizada para llegar a las suprarrenales ha sido la lumbar.

A un grupo de 5 cobayos, con el fin de observar la influencia del ACTH en el proceso reparador córticosuprarrenal, le hemos inyectado esta hormona a razón de 12 U. por

* Colaborador científico del C. S. I. C.

animal, repartidas en cuatro días, una semana antes de sacrificarlos.

En el siguiente cuadro sinóptico pueden verse los diferentes grupos de animales de experimentación, según el agente traumatizante empleado, el tiempo que se les ha mantenido en vida después de la operación, etc.

proceso es rápido, en las segundas es muy lento.

Evolución de las lesiones mecánicas.— Todos los animales que han sufrido lesiones mecánicas en sus suprarrenales

Grupo	N.º de animales	CLASE DE OPERACION		Supervivencia después de la operación
		Suprarr. dcha.	Suprarr. izqda.	
1	5	inyecc. ac. crómico	ídem	25 días
2	4	electroc.	ídem	30 »
3	5	electroc. (ACTH	ídem 4 días 12 U.)	50 »
4	4	electroc.	ídem	50 »
5	9	electroc.	les. mecánica	(11-12-13 y 14 días)

El ácido crómico se introdujo en la corteza suprarrenal con aguja de inyección fina, en una cantidad que osciló entre 1/20 y 1/40 cc. Las lesiones de electrocoagulación se practicaron con aparato Mikroterm (Siemens) siendo el electrodo activo un filamento de 0,2 milímetros de grosor, recubierto de laca aislante en toda su longitud excepto en la punta en una extensión de 0,5 mm.

Estudio de las suprarrenales.— Con el fin de estudiar el proceso reparador en sus diferentes estadios hemos sacrificado a los animales en momentos paulatinamente más alejados de la operación, siendo el tiempo mínimo de supervivencia 11 días y el máximo 50. Para sacrificarlos se les ha abierto la vena cava inferior previa anestesia profunda con éter o tiobarbital. Inmediatamente eran recogidas las suprarrenales y fijadas en líquido de Bouin. Una vez fijadas y tras los sucesivos tratamientos se incluyeron en parafina y se seccionaron en cortes de 5 micras. Las coloraciones empleadas han sido el HOPA y la hematoxilina eosina.

RESULTADOS

Lo que más destaca a primera vista en el proceso reparador es la distinta evolución cronológica que presentan las lesiones mecánicas en comparación con las químicas o las de electrocoagulación, pues mientras que en las primeras dicho

han sido sacrificados poco tiempo después de practicada la lesión, oscilando este tiempo entre 11 y 14 días. A pesar de la brevedad de este período de vida, en todas las suprarrenales se encuentra perfectamente terminado el proceso de reparación.

En las suprarrenales en las que el número de lesiones no era grande, el aspecto de la lesión presenta las siguientes características. El conducto que labró la aguja al atravesar el parénquima suprarrenal se halla ocupado por tejido conjuntivo que no es sino una continuación del tejido conjuntivo de la cápsula suprarrenal. En unos casos, los menos, el tejido que bordea al tejido conjuntivo de la cicatriz es el correspondiente al parénquima cortical de cada una de las zonas corticales por donde pasa la cicatriz. En otros casos el tejido que se encuentra a uno y otro lado del conjuntivo de la cicatriz es el típico de la zona glomerulosa con la que se halla en perfecta continuidad (fig. 1). El estudio histológico detenido de estas suprarrenales inclina a pensar que junto con el conjuntivo capsular ha penetrado también en la cicatriz tejido del blastema subcapsular a partir del cual se ha originado la zona glome-

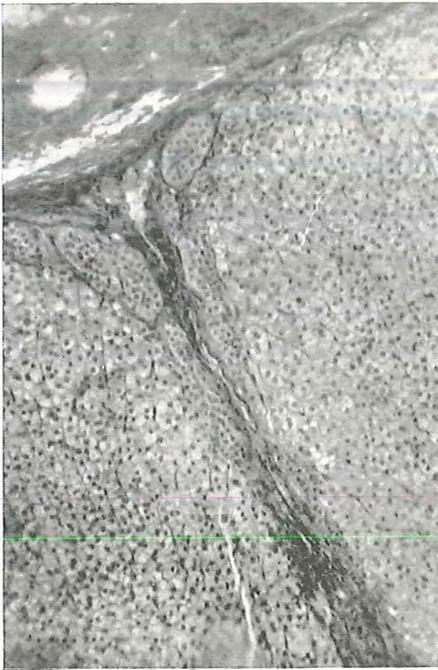


Fig. 1. Corteza suprarrenal cuya cicatriz aparece rodeada de zona glomerular en perfecta continuidad con la glomerulosa subcapsular

ular que rodea la cicatriz. A su vez la glomerulosa de la cicatriz genera una zona fasciculada del tipo de la fasciculada externa. Esto se comprueba perfectamente en las cicatrices cuyo trayecto se puede seguir hasta la médula suprarrenal. Al atravesar esta cicatriz la zona fasciculada interna y la reticular, el tejido del tipo de la fasciculada externa que envuelve a la cicatriz contrasta con los vecinos (fig. 2). Este contraste también se puede observar en aquellas lesiones que llegan hasta la médula y que en la preparación aparecen seccionadas de través. En ellas se aprecia, en medio del tejido medular, un círculo de tejido cortical constituido en su centro por tejido conjuntivo, alrededor por zona glomerular y más externamente por zona fasciculada externa (fig. 3). Otro hecho parece comprobar que la glomerulosa de la cicatriz origina su correspondiente fascicu-

lada externa: en aquellas cicatrices en las que la glomerular existente a ambos lados es desigualmente amplia, el lado que posee una glomerular más extensa presenta una zona fascicular externa también más amplia; es decir, que el grosor de la glomerular y de la fascicular externa de la cicatriz guardan una cierta proporción.

Las suprarrenales con gran número de lesiones mecánicas o aquellas en las que se hizo oscilar ligeramente la aguja una vez introducida en las mismas, con la subsiguiente destrucción tisular, presentan un aspecto distinto al de las anteriores. En estos casos lo que destaca fundamentalmente es la intensa reacción conjuntiva. En la corteza la reacción conjuntiva deshace la ordenación glomerular, pudiéndose observar en los primeros estadios, cuando aparentemente todavía se conserva aquella ordenación, células de tipo glomerular invadiendo la



Fig. 2. Cicatriz cuya glomerulosa está rodeada de fasciculada externa que contrasta con las regiones que la circundan

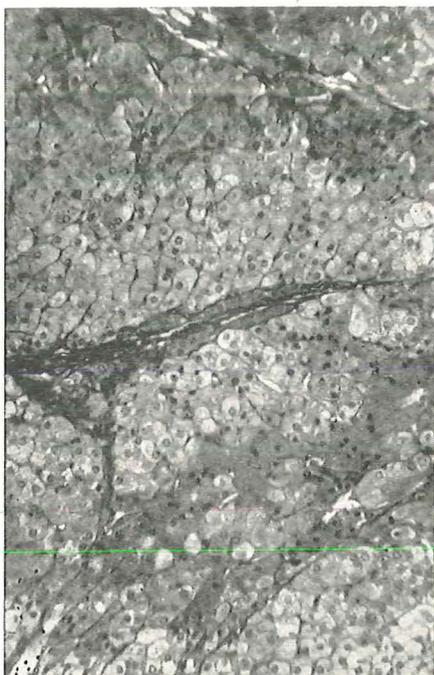


Fig. 3. Cicatriz seccionada transversalmente: en el centro de la misma tejido capsular, rodeado de una banda glomerulosa y ésta a su vez por otra de fasciculada externa

fasciculada externa, como si fueran células derramadas de la glomerular. En las zonas fascicular y reticular la reacción conjuntiva además de invadir el foco traumatizado invade las partes vecinas, alterando profundamente la estructura suprarrenal (fig. 4).

Lesiones por electrocoagulación y por el ácido crómico.—En ambos tipos de lesión lo que más destaca es la lentitud del proceso reparador. El tiempo que se ha mantenido en vida a los animales que han sufrido estas lesiones oscila entre 25 y 50 días, no encontrándose terminado el proceso reparador en ninguno de ellos. La evolución de las lesiones producidas por el ácido crómico es muy parecida a la que siguen las provocadas por electrocoagulación. Como estas últimas son más localizadas nos vamos a referir en

la descripción que sigue principalmente a ellas.

Los animales de este grupo más tempranamente sacrificados vivieron 25 días, por tanto los diversos estadios del proceso reparador los describimos a partir de esta fecha. Estos presentan unas características comunes y otras propias de la extensión y del lugar de asiento de la lesión.

Características comunes.—Además de la característica anteriormente señalada, cual es la lentitud del proceso reparador, la evolución de las lesiones químicas y de electrocoagulación presenta los siguientes estadios.

Delimitación del tejido necrosado.—El tejido necrosado se encuentra licuado y formando un magma que rellena el foco necrótico. El tejido que quedó con una vitalidad reducida y que más tarde terminó necrosándose, permanece unido al

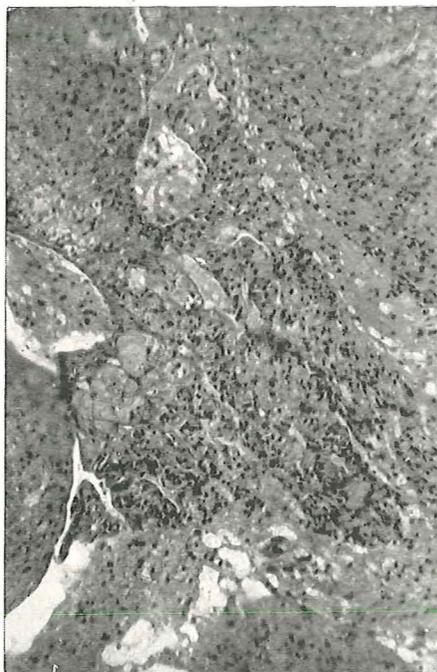


Fig. 4. Lesión amplia del parenquima suprarrenal con intensa proliferación conjuntiva que desorganiza la estructura fascicular de la corteza

tejido sano pero perfectamente delimitado de éste por la reacción vascular. Esta reacción vascular se manifiesta por una dilatación capilar intensa que forma una especie de barrera irregular entre la zona sana y la necrótica. De esta barrera capilar parten hacia la periferia otras ramas capilares, también dilatadas, con lo cual si el foco es circular el conjunto tiene un aspecto asteriforme (fig. 5).

Eliminación de material necrosado.— En los animales que sobrevivieron más tiempo el tejido necrosado y licuado prácticamente ha desaparecido por completo y se encuentra sustituido por exudado. El tejido necrosado que quedó adherido a las paredes de la lesión se puede ver, en este estadio, en vías de desintegración merced a la acción fagocitaria de los histiocitos. Estos macrófagos son células monocitarias, más abundantes en las proximidades de la médula, y células periteliales y endoteliales de los capilares (fig. 6).

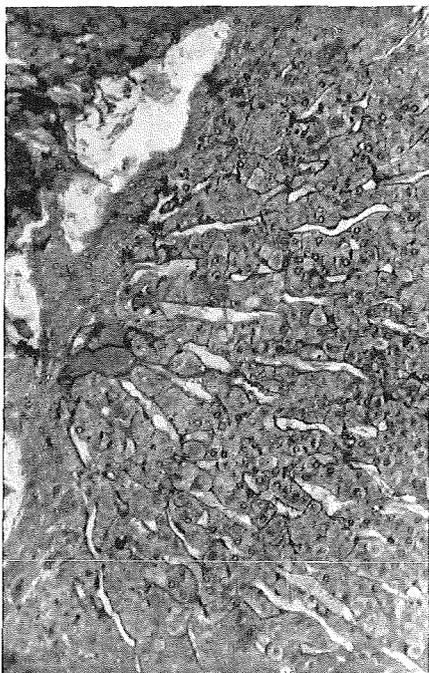


Fig. 5. Aspecto asteriforme de la reacción vascular en el tejido que rodea a un foco necrótico

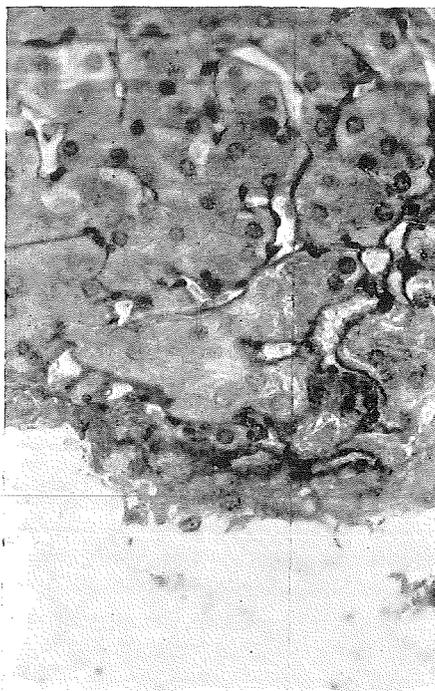


Fig. 6. Capilares dilatados en la proximidad de un foco necrótico

Reparación del foco necrótico. — En cuanto a la reparación propiamente dicha del tejido necrosado, el comportamiento es algo diferente según el asiento y la extensión de la lesión, por lo cual la describiremos por separado en los diversos tipos de lesiones.

Reparación de las lesiones que afectan a la cápsula conjuntiva y a la glomerular.—La reparación de las lesiones cápsulo-glomerulares es diferente según la amplitud de la lesión. Si la lesión es pequeña el proceso reparador es relativamente rápido y en los animales sacrificados a los 50 días está completamente terminado. En estas lesiones, según la época en que sean examinadas, se puede observar cómo los labios de la cápsula conjuntiva suprarrenal bordean el foco necrótico y más tarde lo invaden y del blastema subcapsular correspondiente a la cápsula regenerada se forma una nue-

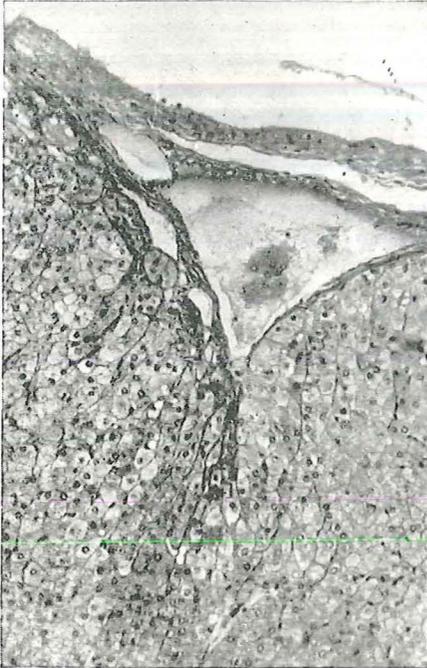


Fig. 7. Lesión subcortical reparada

va glomerular. Cuando la lesión está completamente reparada, lo único que denota su antigua existencia es un tejido cicatricial en cuña, bordeado por la zona glomerular sin solución de continuidad con la zona glomerular de las partes vecinas (fig. 7).

Cuando las lesiones son mayores, los bordes de la cápsula que han quedado indemnes tienden a avanzar cubriendo el foco lesionado. Sin embargo, es un proceso sumamente lento, pues en los animales de más larga supervivencia la superficie cubierta por la nueva cápsula es insignificante. En estos casos es también frecuente que aparezcan como «derramadas», células glomerulares en el interior de la fascicular, en las zonas próximas a la lesión (fig. 8). Este proceso parece ser más intenso en los cobayos tratados con ACTH. Los grupos de células glomerulares derramadas en la fascicular se encuentran a distintas profundidades pero lo corriente es que no sobrepasen la

zona fascicular externa. En los grupos que todavía no han perdido el contacto con la zona de origen, es decir, con la glomerular, aparece como un mamelón glomerular avanzando hacia la zona fasciculada, libre de la barrera conjuntiva que le hacía adoptar la primitiva forma glomerulosa. En cierto modo recuerdan estas células glomerulares «derramadas» en la fascicular, el proceso de hiperplasia nodular de la corteza suprarrenal descrita por Wolley¹⁵ en ratones y por Cardeza y colaboradores¹¹ en ratas, tras la gonadectomía.

Lesiones que afectan el blastema interno y la zona reticular.—En las lesiones del blastema interno de la zona reticular, cuando el foco de necrosis es pequeño, la reparación es rápida, siendo frecuente encontrarla muy avanzada en los animales sacrificados a los 25 días. En estos casos aparece aumentado considerablemente el espesor del blastema interno en el punto lesionado. En el lado interno



Fig. 8. Lesión cortical superficial con grupos de células «derramadas»

del blastema engrosado se encuentran gran número de células con un aspecto muy semejante al de las células del blastema subcapsular precursoras de la zona glomerulosa (figura 9). En la periferia del foco de reparación se puede observar todavía la dilatación capilar si bien es mucho menos intensa que en los primeros momentos de la lesión.

Cuando las lesiones son mayores el proceso de reparación es muy lento, debido quizá a la amplia destrucción del blastema interno. En estas lesiones amplias, siempre es afectado el tejido medular y se puede observar que la reparación de este tejido es mucho más rápida que la del cortical.

Alrededor del foco necrótico que al cabo de un cierto tiempo se ha convertido, tras la licuación y absorción del tejido necrosado, en un espacio ocupado por

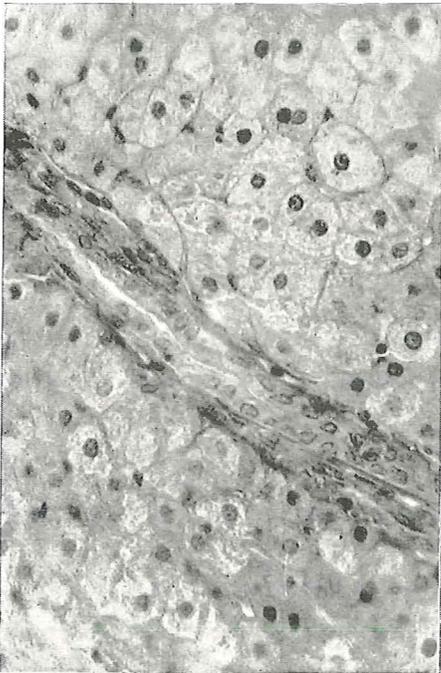


Fig. 9. Blastema interno que ha avanzado más allá del foco necrótico e invade la corteza. Entre las fibras conjuntivas del blastema se puede apreciar dos filas de células por él generadas

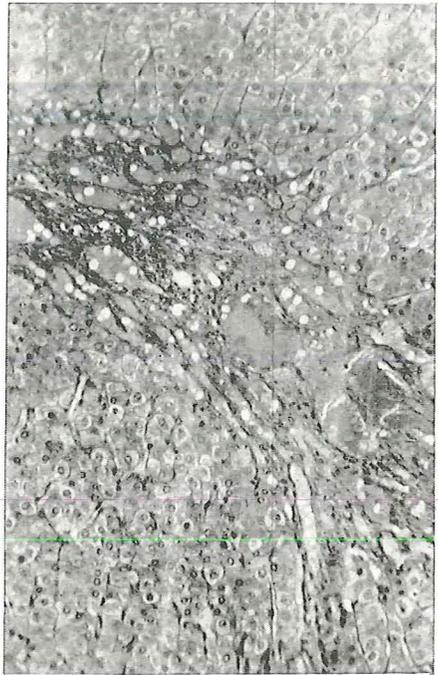


Fig. 10. Reacción de las células periteliales de los vasos próximos a una zona de necrosis

exudados, se aprecian los capilares sumamente dilatados y las células endoteliales y periteliales de estos capilares se las encuentra en mucha mayor proporción que en condiciones normales, apareciendo alguna de ellas totalmente desprendida de la pared vascular y situada en el margen del foco lesionado (fig. 10).

En el lado medular suele existir una mayor reacción monocitaria que en el lado cortical en donde sólo rara vez se ve algún que otro monocito.

Lesiones que afectan al parénquima suprarrenal exclusivamente.—Todas estas lesiones fueron efectuadas mediante electrocoagulación y la extensión del foco electrocoagulado es variable según el voltaje empleado. Tanto en las lesiones exiguas como en las de mayor extensión, el proceso reparador es sumamente lento, pues no era completo en ninguno de los animales sacrificados a los 50 días. Los fenómenos iniciales del proceso re-

parador —reacción vascular, licuación y reabsorción del tejido necrosado— presentan las características generales ya descritas anteriormente. El número de macrófagos es mucho menor que en las lesiones más profundas que afectan la reticular y la médula, por lo que el tejido necrosado adherido a las paredes de la herida, tarda mucho más en desprenderse y desintegrarse.

En las lesiones pequeñas y próximas a la glomerular se pueden ver haces conjuntivos que desde la cápsula conjuntiva suprarrenal se dirigen al foco necrótico. Algunas de estas fibras pertenecen al blastema subcapsular y las células de aspecto fibroblástico que las acompañan se diferencian en células parenquimatosas corticales.

En las lesiones más amplias el tejido que circunda la lesión se muestra totalmente atónico, y sin indicios de reparación a los 50 días, plazo de máxima supervivencia de nuestros animales.

Lesiones masivas que afectan todas las zonas de la corteza y llegan hasta la médula suprarrenal.—La evolución de estas lesiones masivas es muy parecida a la que presentan las lesiones parenquimatosas amplias. Casi todas estas lesiones presentan forma de cuña con la base hacia la superficie de la corteza. Evolucionan con tendencia a la eliminación de la cuña necrótica delimitada por la reacción vascular, y a cubrirse la superficie de tejido sano por la cápsula conjuntiva. Sin embargo la velocidad con que se verifica este proceso es muy lenta, recordando la marcha de las lesiones amplias que afectan la cápsula y la glomerular.

DISCUSIÓN

En los resultados que acabamos de describir lo que más destaca es la distinta velocidad de reparación de las lesiones suprarrenales: las lesiones mecánicas se reparan de una manera rápida, las provocadas por electrocoagulación o por el ácido crómico experimentan un proceso

de reparación sumamente lento. En las lesiones mecánicas, las únicas que se han mostrado totalmente reparadas en nuestras experiencias, la parte donde primero comienza el proceso de reparación es la más próxima a la cápsula cortical, por la intervención del conjuntivo capsular que avanza a lo largo del conducto labrado por la aguja. Enseguida se ven aparecer a uno y otro lado del manojito de fibras conjuntivas células corticales con una distribución y morfología típicas de la zona glomerular. Sólo en algunos casos dicha banda glomerular que bordea a la cicatriz falta o sólo existe en uno de los lados. Parece pues evidente que junto con el conjuntivo típico avanza también el blastema subcapsular de Bachmann^{1 y 2} y origina aquí, lo mismo que debajo de la cápsula cortical (Zwemer¹⁷, Baker³, Salmon¹³, Gruenwald¹⁰, Wotton¹⁶, etc.), una glomerular típica. A su vez estas células de tipo glomerular al aumentar de número por mitosis —según Baxter⁴ el número de mitosis en la zona glomerular suele ser de 0'116%— o bien por diferenciación de nuevas células del blastema subcapsular, van desplazándose hacia el interior lo mismo que sucede en la glomerulosa subcapsular propiamente dicha (Salmon¹³ y Zwemer¹⁷, Mitchell¹², Bennet⁵, etc.) y originan una fasciculada externa en torno a la glomerulosa cicatricial. Todo este proceso es muy rápido ya que aparece terminado a los 11 días de verificada la lesión mecánica de la suprarrenal.

El blastema interno también interviene en el proceso reparador si bien de una manera mucho menos activa que el blastema subcapsular. Por otra parte las células que genera el blastema interno no pasan por el estadio previo de células glomerulares en su evolución hacia células fasciculadas, sino que directamente parece que dan lugar a estas células.

Por lo que respecta a las lesiones corticosuprarrenales provocadas por electrocoagulación o por el ácido crómico, la lentitud de su reparación cabe achacarla a dos motivos principales: a la vitalidad

disminuída del tejido que rodea al foco necrótico (pobreza en lipoides, colesteroína, poca apetencia por los colorantes, etc.) y a la amplitud de la lesión que siempre es mayor que en las lesiones mecánicas.

Las lesiones que afectan exclusivamente al parénquima cortical son las que muestran un proceso reparador más lento. En ellas no se observa más reacción que la vascular, la cual delimita el foco necrótico, favorece la reabsorción del tejido necrosado y da lugar a la formación del tejido de granulación que es totalmente incipiente aun en aquellos animales que sobrevivieron más tiempo.

El papel de las células histiocitarias de los capilares en el proceso de reparación parece evidente en el estadio de granulación y aunque nuestras experiencias no dan base suficiente para afirmar su transformación en células parenquimatosas, la

observación detenida de algunas preparaciones nos inclina a admitir tal hipótesis, hipótesis que Frazão⁶ hace ya algunos años daba como posible.

Con todo, el papel regenerador de las áreas celulares parenquimatosas que rodean la lesión, según nuestras experiencias parece ser mínimo pues aun en los animales de más larga supervivencia no aparece alrededor del foco una zona de nueva generación. Es posible que cuando son células aisladas las que perecen, las mitosis de las células vecinas sean capaces de reemplazarlas (Vacarezza¹⁴).

Sin embargo cuando son muchas las células destruídas simultáneamente, como sucede en nuestras experiencias, la proliferación centrípeta de las células marginales de la lesión (Greep y Deane⁹) no parece ser el único ni el más importante mecanismo de reparación.

SUMMARY

Experimental study of reparation of corticoadrenal lesions

The reparations of the adrenal lesions made by several agents is study. The agents have been: mechanical (introduction repeatedly of a needle of injection in the adrenal parenquima), chemical (injection of 0,03 cc. of cromic acid) and physical (electrocoagulation with active electrode of 0,2 mm. diameter and with point of 0,5 mm. without insulator lac).

The operations have been bilateral and in 9 cases mechanical lesions have in one adrenal and physical lesions in the other, in order to comparing the evolutionary course. Animals were sacrificed between 11 and 50 days after lesions. Immediately after be sacrificed,

the adrenal were fixed in Bouin and, after paraffin inclusion, were sectioned in cuts of 5 micras. Hematoxilina-eosina and HOPA (in accord with Tonutti) were employed for staining.

Adrenal lesions produced mechanical shown a rapid repairing process: after 11 days this is finish; lesions produced by cromic acid and electrocoagulation shown a very slow repairing.

The connective tissue of capsule, and the blastema subcapsularis are very active in the repairing process of the tissues, the internal blastema being less active.

BIBLIOGRAFÍA

1. BACHMANN, R. *Klin. Wchnschr.* 1: 783, 1939.
2. BACHMANN, R. *Erg. Anat. Entw. gesch.* 33: 31, 1941.
3. BAKER, D. D. y R. N. BAILLIF. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 40: 117, 1939.
4. BAXTER, J. S. *J. Anat.* 80, 139, 1946.
5. BENNET, H. *Am. J. Anat.* 67: 151, 1940.

6. FRAZÃO, J. V. *A glândula cortico-suprarrenal*. Liv. Port. Lisboa, 1954.
7. GONZALO-SANZ, L. *Rev. esp. Fisiol.* 14: 47, 1958.
8. GOTTSCHAU, M. *Arch. Anat. und Physiol. Anat. Abt.* 412: 1883.
9. GREEP, R. O. y M. W. DEANE. *Ann. N. Y. Acad. Sc.* 50: 596, 1949.
10. GRUENWALD, P., *J. Morphol.* 70: 353, 1942.
11. HOUSSAY, B. A., A. F. CARDEZA, R. M. PINTO y M. H. BURGOS. *Rev. Soc. argent. biol.* 27: 56, 1951.
12. MITCHELL, R. M. *Anat. Rec.* 101: 161, 1948.
13. SALMON, T. N. y R. L. ZWEMER. *Anat. Rec.* 80: 421, 1941.
14. VACAREZZA, A. J. *Arch. Soc. arg. Anat. norm. y pat.* 6: 401, 1944.
15. WOLLEY, G. W. *Ann. N. Y. Acad. Sc.* 50: 616, 1949.
16. WOTTON, R. M. y R. L. ZWEMER. *Anat. Rec.* 86: 409, 1943.
17. ZWEMER, R. L., R. M. WOTTON y M. G. NORKUS. *Anat. Rec.* 72: 249, 1938.