

Patogenia de las malformaciones congénitas del aparato genitourinario coincidentes con aplasia de la musculatura abdominal. Estudio experimental en embriones de pollo **

L. Gonzalo-Sanz *

RESUMEN

El síndrome descrito en patología pre y neonatal, caracterizado por aplasia o hipoplasia de la pared abdominal y agenesia o disgenesia del aparato genitourinario, se ha logrado reproducir experimentalmente en embriones de pollo mediante diatermocoagulación del mesodermo paraxial e intermedio. La diatermocoagulación de una franja de tejido que abarca, en longitud, los tres últimos somitos diferenciados (embriones de 48 horas) y la porción más craneal del mesodermo paraxial todavía no segmentado y, en sentido lateral, la mitad lateral de los somitos y el mesodermo intermedio, es suficiente para producir el síndrome de aplasia hiposomático-genitourinaria. Una destrucción muy localizada en el mesodermo intermedio produce el síndrome urogenital pero no altera la formación de la pared del abdomen.

Son frecuentes las publicaciones clínicas en las que se describe una aplasia o hipoplasia de los músculos de la pared abdominal coincidiendo con agenesia o malformación del aparato genitourinario ^{4, 7, 13, 21, 24, 28}. En estas descripciones clínicas unas veces no se menciona la posible etiopatogenia, otras veces se atribuye a

la acción de los estrógenos ², a la obstrucción primaria del tracto urinario ¹⁷, o bien a alteraciones genéticas más amplias ⁶.

En las experiencias que vamos a exponer a continuación intentamos poner de manifiesto el mecanismo patogenético que permite explicar la simultaneidad de las alteraciones de la musculatura abdominal y del aparato genitourinario.

* Colaborador científico del CSIC.

** Trabajo realizado en el Anatomisches Institut de la Universidad de Zurich.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han realizado dos tipos de experiencias: 1) destrucción por diatermocoagulación del mesodermo intermedio y de la mitad lateral de los somitos (fig. 1); 2) diatermocoagulación de la anlage del conducto mesonéfrico (fig. 2).

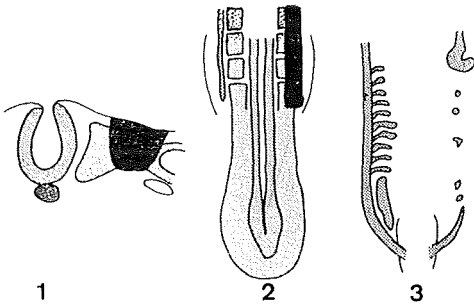


Fig. 1. Esquema donde se representa la zona destruida (en negro) en la experiencia 1. 1) Corte transversal, 2) Visión dorsal de tercio caudal de un embrión de 48 horas, 3) Conductos mesonéfricos y cloaca. El conducto mesonéfrico falta en el lado derecho a partir del punto donde se efectuó la lesión.

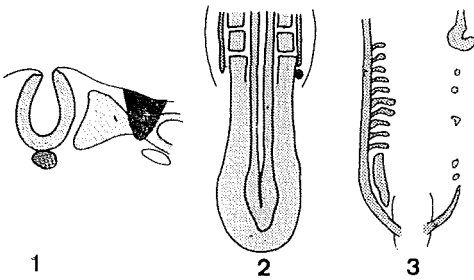


Fig. 2. Esquema donde aparece la zona diatermocoagulada en la experiencia 2.

Ambas experiencias las hemos efectuado en embriones de pollo de 48 horas de incubación.

1) Destrucción unilateral del mesodermo intermedio y de la mitad lateral de los somitos. Esta experiencia la hemos llevado a cabo en 35 embriones de los cua-

les 12 murieron antes de llegar el momento de su fijación y no se utilizaron. La longitud de la zona diatermocoagulada abarcó la extensión correspondiente a los 3 últimos somitos y a la porción craneal del mesodermo paraxial (fig. 1). La fijación (Bouin) se realizó entre los dos y los siete días después de la operación. Tras la inclusión en parafina se seccionaron seriadamente a 7μ , longitudinal o transversalmente, según los casos. Coloración: hematoxilina-eosina.

2) Diatermocoagulación unilateral de la anlage del conducto mesonéfrico. Esta operación la hemos efectuado, aproximadamente, un segmento por debajo del último somito diferenciado (fig. 2). El número de embriones operados ha sido de 26. De ellos 4 murieron a consecuencia de la operación. El resto fue fijado entre 1 y 4 días después de la operación. La técnica histológica seguida ha sido semejante al caso anterior.

RESULTADOS

1) Destrucción por diatermocoagulación del mesodermo intermedio y de la mitad lateral de los somitos.

Los resultados obtenidos en los 23 embriones que constituyen este grupo son coincidentes. En todos los casos aparece en el lado intervenido una considerable hidronefrosis (fig. 3). El conducto mesonéfrico se encuentra notablemente dilatado haciendo relieve a través de la pared abdominal y comprimiendo los túbulos y glomérulos mesonéfricos de ese lado (fig. 4). Siguiendo el conducto mesonéfrico dilatado en dirección caudal, se puede observar que termina en un fondo de saco a nivel donde fue practicada la diatermocoagulación. No alcanza pues la cloaca y ésta es la causa de la hidronefrosis. Al faltar la porción caudal del conducto mesonéfrico no se ha podido formar el uréter y el blastema metané-

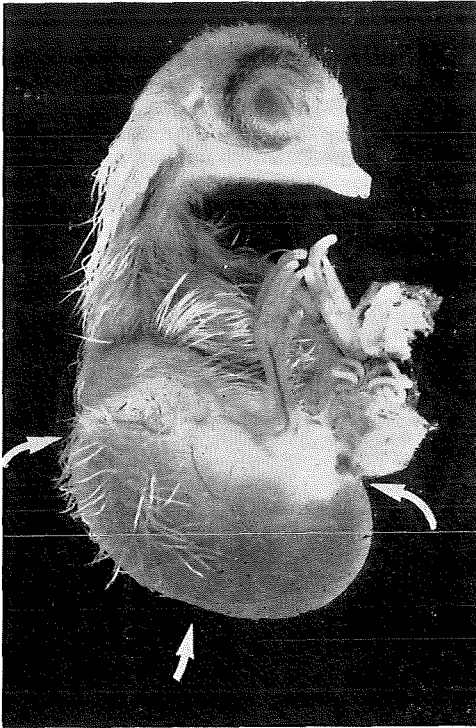


Fig. 3. Polluelo de 9 días de incubación. Obsérvese la enorme vejiga que en el lado derecho ha producido la hidronefrosis (flechas). La pared abdominal a ese nivel es transparente. Asas intestinales herniadas.

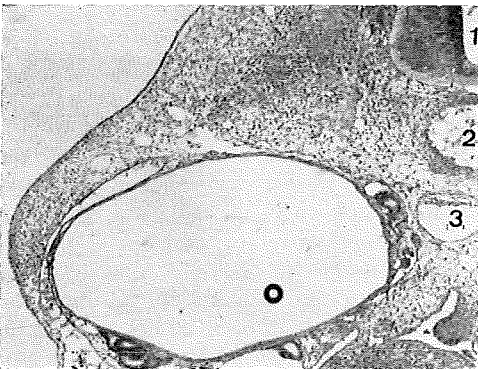


Fig. 4. Corte transversal de un embrión de 5 días. El conducto mesonéfrico se halla considerablemente dilatado (círculo). El miotomo no avanza hacia la pared abdominal por lo que aparece hipoplásico. 1) médula espinal, 2) chorda, 3) aorta.

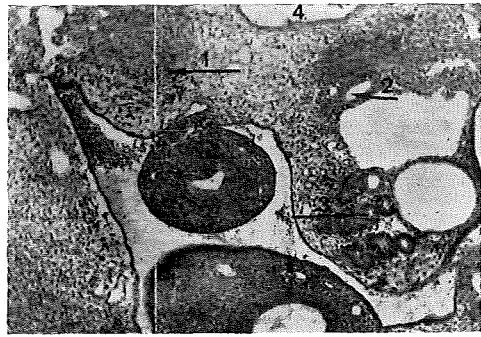


Fig. 5. Corte transversal de un embrión de 5 días. En el lado de la intervención se ve el blastema metanéfrico sin ureter (1) Compárese con el lado normal, 2) ureter). También falta en ese lado el mesonefros, 3) mesonefros, 4) aorta.

frico aparece indiferenciado. Tampoco aparece el conducto de Müller (fig. 5).

La gonada de ese lado es de un tamaño menor que en los controles pero por lo demás su desarrollo es normal.

Otra alteración que aparece sistemáticamente es la del dermatomo y miotomo: ambas formaciones parecen haber interrumpido su crecimiento hacia la pared lateral (fig. 6), por lo cual la pared ab-

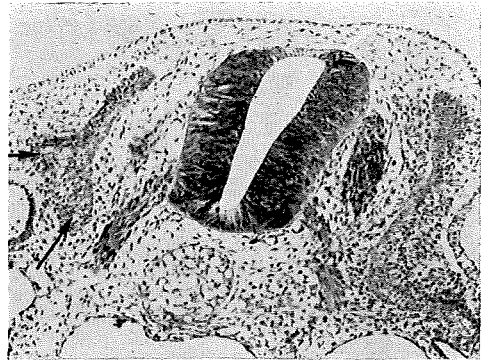


Fig. 6. Corte transversal de un embrión de tres días y medio. En el lado de la intervención se puede observar cómo el miotomo y el dermatomo quedan detenidos en su crecimiento lateral (flechas). Compárese con el lado normal.

dominal de ese lado es mucho más fina que la del lado opuesto y no llega hasta la línea media. En los estadios más avanzados de desarrollo la pared abdominal de la zona operada aparece totalmente rudimentaria. En ella no se encuentra ningún músculo, estando constituida por piel y escaso tejido mesodérmico, que no llegan a alcanzar la línea media. Esto hace que la pared del lado opuesto rebasa la línea media para encontrar la otra mitad menos desarrollada (fig. 4).

En los embriones fijados a los 9 días de incubación el mayor desarrollo visceral daba lugar a una clara celosomía a nivel de la pared abdominal deficientemente desarrollada (fig. 3).

2) Diatermocogulación de la anlage del conducto mesonéfrico.

Con esta experiencia hemos conseguido detener el avance del conducto mesonéfrico a nivel del punto diatermocogulado (a nivel del somito 19). En todos los casos ha aparecido por encima de la lesión una hidronefrosis más o menos intensa según la edad en la que fueron fijados los embriones. Faltaba, lo mismo que en el caso anterior, el uréter y la diferenciación del blastema metanéfrico. En cambio, no ha aparecido ninguna alteración en la pared abdominal (fig. 7).

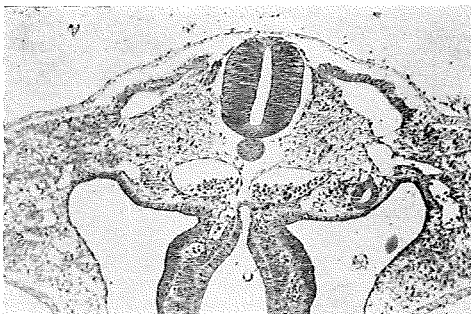


Fig. 7. Corte transversal de un embrión de tres días y medio. En lado de la operación falta el conducto mesonéfrico pero la formación de la pared abdominal se verifica normalmente.

Por lo que respecta a la gonada del lado intervenido, el comportamiento era semejante al de la experiencia anterior, es decir, era de menor tamaño que en los animales testigo.

DISCUSIÓN

Como señalábamos en la introducción, se ven descritos frecuentemente casos clínicos de aplasia total o parcial de la musculatura de la pared abdominal con alteraciones simultáneas del aparato genitourinario. Son, sin embargo, escasos y no unánimes los trabajos que se ocupan del mecanismo patogénico. Algunos sostienen que la alteración inicial es la del sistema urinario, siendo la de la pared abdominal una consecuencia de aquella ^{2, 17, 22}. Otros, creen que tanto la aplasia muscular abdominal como las alteraciones genitourinarias son parte de un complejo más amplio de alteraciones genéticas ^{6, 20, 27}. Nuestras experiencias muestran con toda claridad que tanto la aplasia o hipoplasia de la musculatura de la pared abdominal, como la agenesia del aparato urinario son producidas por una misma lesión que afecta el mesodermo intermedio y la porción lateral de los somitos. Cuando simplemente hemos producido una lesión muy localizada en el mesodermo intermedio, impidiendo con ello el avance caudal del conducto de Wolff, han aparecido las mismas alteraciones genitourinarias que en el caso anterior, pero no hemos observado ninguna modificación en la musculatura de la pared abdominal. No podemos aceptar, pues, al menos en estos casos, la hipótesis de aquellos que consideran la alteración de la pared abdominal como una consecuencia de la distensión provocada por la hidronefrosis.

La alteración de la mitad lateral de los somitos es a nuestro juicio la responsable de la aplasia o hipoplasia de la musculatura abdominal pues es esta par-

te del somito, según se admite desde los trabajos clásicos hasta los más recientes de Theiler²⁵ y Seno²³, la responsable de la formación de la musculatura hiposomática. La diatermocoagulación a nivel del mesodermo intermedio del somito 19 sería, en cambio, la que provoca, al interrumpir el crecimiento del conducto de Wolff, las alteraciones genitourinarias: falta de diferenciación del mesonefros, falta del uréter y del riñón, falta del epidídimo y conducto deferente, falta de descenso de los testículos, y, en el caso de embriones de sexo femenino, ausencia del conducto de Müller y, por tanto, falta del desarrollo de la trompa y del útero. El conducto de Müller aunque tiene un origen independiente del conducto de Wolff, sin embargo, su crecimiento caudal viene determinado por este conducto, como han demostrado entre otros Pantangia¹⁹ y Einerth y Forsberg¹⁰.

En los casos en que no se trate de una agenesia sino de una hipoplasia de la musculatura de la pared abdominal, las alteraciones del aparato genitourinario suelen ser menos intensas: riñones policísticos, megauréter, etc.^{1, 14}. Esto hace pensar que la lesión que afectó la porción lateral de los somitos y al mesodermo intermedio no llegó a producir una necrosis total de ese territorio. La hipoplasia del conducto mesonéfrico llevaría consigo una hipoplasia del brote uretérico y ésta una diferenciación parcial del blastema metanéfrico. Cambar y Gipoloux¹¹ y Bishop-Calame⁵, han demostrado que, aunque el conducto mesonéfrico quede interrumpido, las llamadas por Cambar

“cellules subblastemiques de l'urètre primaire” pueden avanzar hasta la cloaca y dar lugar al cornu cloacale, del que podría diferenciarse un uréter rudimentario y éste producir una incipiente diferenciación del blastema renal. Cuando junto a las alteraciones de la musculatura abdominal y del aparato genitourinario se presentan también trastornos del esqueleto axial y de la médula^{9, 12, 16}, hay que pensar que la lesión afectó al mismo tiempo la parte medial de los somitos y aun el tubo neural.

Otro punto a considerar es el momento en que el agente etiológico puso en marcha este síndrome de aplasia hiposomático-genito-urinaria. Según hemos visto anteriormente, este síndrome sólo es explicable por la lesión simultánea del conducto mesonéfrico en desarrollo y de la porción lateral de los somitos. En los embriones de pollo el conducto mesonéfrico alcanza la cloaca a las 65 horas de incubación aproximadamente^{11, 18}, en los embriones de ratón a los 11 días^{11, 26}, en el hombre en embriones de 3 semanas y media¹⁵. El agente etiológico debe actuar, por tanto, antes de que el conducto mesonéfrico haya alcanzado la cloaca, justamente cuando en su avance caudal se halla a la altura de los somitos que han de formar la musculatura abdominal. Si la lesión del conducto mesonéfrico se realizase una vez que éste ha desembocado en la cloaca, en este caso ya se habría formado el brote uretérico y, por tanto no aparecerían las alteraciones urinarias.

SUMMARY

**Pathogenesis of the congenital urogenital malformations coinciding
with aplasia of the abdominal wall musculature.
Experimental study on chick embryos**

Diathermocoagulation of the lateral half of the last 3 differentiated somites and cranial portion of the dorsal mesoderm, as well as of the corresponding intermediate mesoderm, produced a syndrom similar to that appearing spontaneously in human fetuses, i. e., aplasia or hypoplasia of the abdominal musculature and agenesis or malformation of the urogenital system.

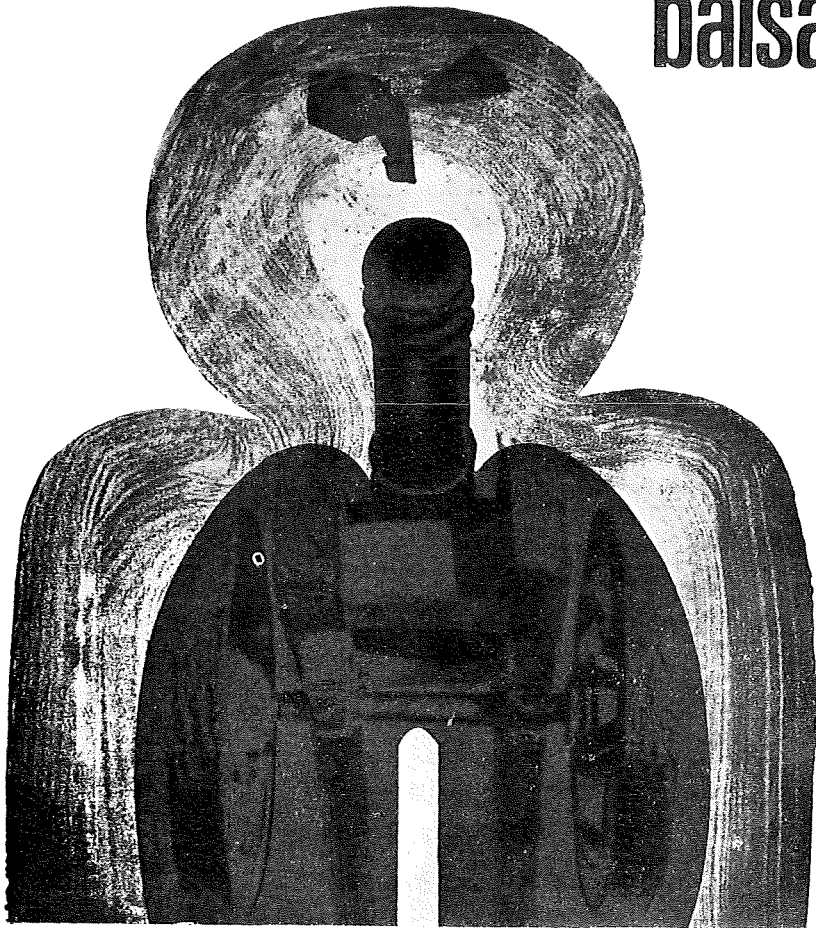
A localized diathermocoagulation in the anlage of the mesonephric duct interrupted the caudal growth of this duct and consequently

the appearance of the ureter and differentiation of the metanephric primordium, but did not alter the formation of the abdominal wall. This last experiment led to the conclusion that the aplasia of the abdominal musculature is not secondary to the urinary alterations; both processes seem provoked—as the first experiment proves—by the same etiological agent as destroys, simultaneously, the neighbouring intermediate mesoderm and the lateral portion of dorsal mesoderm.

BIBLIOGRAFÍA

1. ACCORDI, V. y G. BAREARESCHI. *Riv. Anat. Pat.*, 17: 30, 1960.
2. ANDREN L., L. BJERSING y J. LAGERGREN. *Acta radiol. (Stockh.)*, 2: 298, 1964.
3. ANTONOPOULOS, D. *Hell. Chir.*, 1: 788, 1963.
4. BALASSI, G. y P. BASILE. *Minerva Ginec. (Torino)*, 13: 1051, 1961.
5. BISHOP-CALAME, S. *Arch. Anat. Micr. Morph. exp.*, 55 (supl.): 215, 1966.
6. FOURNE, C. W. y J. C. CERNY. *J. Urol.*, 92: 252, 1967.
7. BRIERRE JR., J. T. *Pediatrics*, 31: 290, 1963.
8. CAMBAR, R. y J. D. GIPOLOUX. *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 224: 2593, 1957.
9. DITSCHERLEIN, G. *Zb'. Allg. Pah. Anat.*, 102: 542, 1961.
10. EINERTH, J. y FORSBERG. *Acta morph. Neerl.—Scand.*, 2: 379, 1959.
11. GONZALO-SANZ, L. *Anal. Anat.* (en prensa).
12. GYÖRGY, P. *Mekgyógyaszat*, 12: 81, 1961.
13. JAMESON, S. G. y S. O. COOPER. *J. Pediatr.*, 47: 389, 1955.
14. JONGE, G. A. DE y J. C. WUIFFELS. *Maandschr. Kindergeenessk.*, 32: 35, 1964.
15. KEITEL, F. *Arch. Anat. u. Entw.*, 55: 156, 1896.
16. KINDRÍD, J. E. *Anat. Rec.*, 128: 379, 1957.
17. METRICK, S., R. H. BROWN y A. ROSENELUM. *Pediatrics*, 19: 1043, 1957.
18. MIHALKOVICS, J. VON. *Int. Monatschr. Anat. u. Physiol.*, 2: 41, 1885.
19. PATANGIA, G. N. *J. Anat. (India)*, 7: 82, 1958.
20. PARESSINI, A. y P. FERRARI. *Acta pediatr. (Parma)*, 11: 107, 1958.
21. RAVENSTEYN, H. *Maandschr. Kindergeenessk.*, 31: 185, 1963.
22. SCHMIED, C. y A. FARNETTI. *Folia hered. Path. (Milano)*, 12: 377, 1963.
23. SENO, T. *Acta anat.*, 45: 60, 1961.
24. SERRA, U. *Lattante*, 37: 483, 1966.
25. THEILER, K. *Acta anat.*, 30: 842, 1957.
26. TORREY, T. W. *Am. J. Anat.*, 72: 113, 1943.
27. VARE, A. M., P. C. BAUSAL, G. M. INDURKAR y C. H. SATHE. *Indian J. Pediatr.*, 33: 182, 1966.
28. VERGA, G. *Folia hered. Path. (Pavia)*, 14: 327, 1955.

ampenoline balsámico

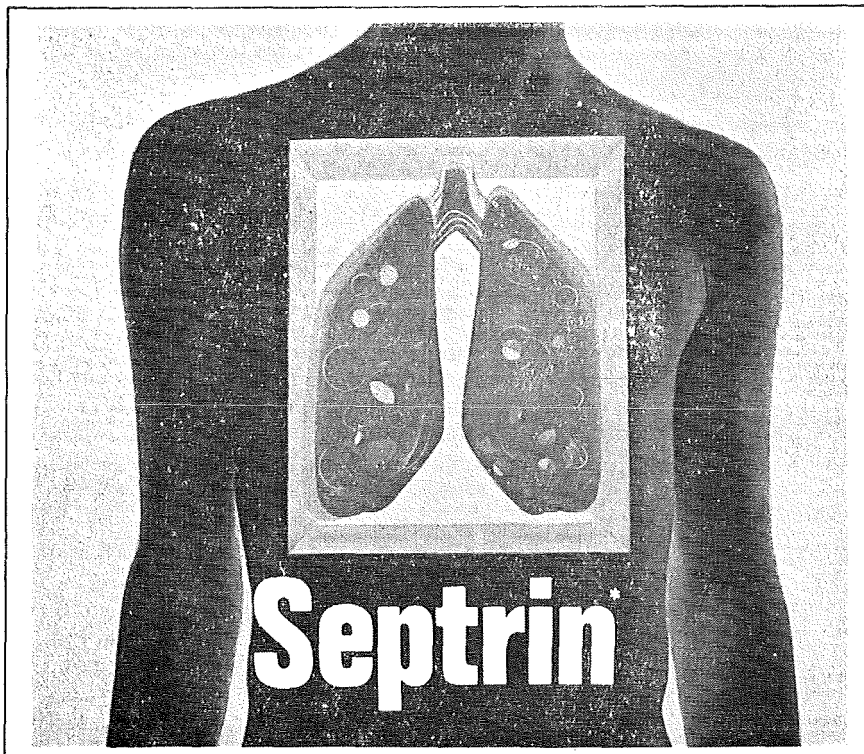


Asociación medicamentosa para el
tratamiento de las afecciones infecciosas
agudas y crónicas del aparato respiratorio.

Viñas
S.A.
LABORATORIOS

Laboratorios Viñas, S.A. Torrente Vidalet, 29 • BARCELONA

en la terapéutica de ataque en patología infecciosa
desde el primer momento



**ESPECTACULAR DESAPARICION DE LOS GERMENES
 PATOGENOS PRODUCTORES DE BRONQUITIS**

...Una combinación de trimetoprim y sulfametoxazol proporciona una efectiva profilaxis en la bronquitis crónica. Reduce espectacularmente el volumen de la expectoración, la transforma en mucoides y elimina los gérmenes patógenos.

Esta combinación, fórmula de **SEPTRIN**, erradica rápidamente una amplia gama de organismos incluidos los patógenos comunes en la bronquitis, H. influenzae, Pneumococci y Klebsiella sp.

SEPTRIN ha sido comparado con la ampicilina en una experiencia clínica, en el tratamiento de las exacerbaciones de la bronquitis crónica.

Significativamente **SEPTRIN** produce una mayor reducción del volumen de expectoración y de la purulencia del esputo. La experiencia clínica demostró que **SEPTRIN** consigue sobre todo una mejor respuesta clínica en los pacientes bronquíticos.

1. Proceedings of the V International Congress of Chemotherapy (1967). Supplement (A1-5a/3).107
2. Postgrad. med. J. 45, supplement (november 1969).

DOSIFICACION

ADULTOS
 2 comprimidos 2 veces al día.

NIÑOS
 De 2, 5 c.c. a 10 c.c. 2 veces al día, según edad.

De 1 a 4 comprimidos pediátricos. 2 veces al día, según edad

PRESENTACION Y P. V. P.

SEPTRIN COMPRIMIDOS
 Envase de 20 y 100 238 y 910 ptas

SEPTRIN PEDIATRICO SUSPENSION
 Envase de 100 c. c. 156 ptas.

SEPTRIN PEDIATRICO COMPRIMIDOS
 Envase de 20 y 100 75 y 275 ptas.



BURROUGHS WELLCOME & CO (THE WELLCOME FOUNDATION LTD.) LONDRES

Gayoso Wellcome, S.A.

ALCALA DE HENARES (Madrid)