

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Anatomía Patológica



TESIS DOCTORAL

**Alteraciones morfológicas renales en el hipotiroidismo
experimental en la rata : estudio óptico y
electromicroscópico**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

María Luisa Peña Mayor

Madrid, 2015

TP
1983
242

María Luisa Peña Mayor



* 5 3 0 9 8 6 2 6 7 2 *

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

X-53-117514-5

ALTERACIONES MORFOLOGICAS RENALES EN EL HIPOTIROIDISMO
EXPERIMENTAL EN LA RATA: ESTUDIO OPTICO Y ELECTROMICROSCOPICO

Departamento de Anatomía Patológica
Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid
1983



BIBLIOTECA

Colección Tesis Doctorales. Nº

242/83

© María Luisa Peña Mayor

Edita e imprime la Editorial de la Universidad
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía
Noviciado, 3 Madrid-8
Madrid, 1983

Xerox 9200 XB 480

Depósito Legal: M-37587-1983

Autor:- MARIA LUISA DE LA PEÑA MAYOR

**Título:- ALTERACIONES MORFOLOGICAS RENALES EN EL HIPOTIROI-
DISMO EXPERIMENTAL EN LA RATA: ESTUDIO OPTICO Y
ELECTROMICROSCOPICO.**

Director:- D. AGUSTIN BULLON RAMIREZ
Catedrático de Anatomía Patológica de la
Facultad de Medicina de la Universidad
Complutense de Madrid.

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
Departamento de Anatomía Patológica
Facultad de Medicina

Madrid . 1982



HOSPITAL CLINICO DE SAN CARLOS
DE LA
FACULTAD DE MEDICINA
MADRID - 3

D. Agustín Bullón Ramirez, Catedrático de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid,

CERTIFICA: Que Dña. Maria Luisa de la Peña Mayor ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación correspondiente a su Tesis Doctoral, titulado " ALTERACIONES MORFOLOGICAS EN EL HIPOTIROIDISMO EXPERIMENTAL EN LA RATA: ESTUDIO OPTICO Y ELECTROMICROSCOPICO ".

Creemos que el mencionado trabajo reúne las condiciones necesarias para optar al grado de Doctor.

Para que conste, y a instancias del interesado, firmo el presente certificado en Madrid, a 23 de Abril de 1982.

Agustín Bullón Ramirez

I N D I C E

	Pág.
- DEDICATORIA.....	II
- AGRADECIMIENTO.....	IV
I- INTRODUCCION.....	1
A) JUSTIFICACION Y CONCEPTO.....	2
B) ALTECEDENTES HISTORICOS Y ESTADO ACTUAL.....	6
a) DEL RIÑON DE RATA: Histología Correlación morfofuncional.	
b) DE SUS MODIFICACIONES EN EL HIPOTIRODISMO	
II- MATERIAL Y METODOS.....	57
A) MODELO EXPERIMENTAL	
B) TIROIDECTOMIA	
C) PLAN GENERAL DE LA EXPERIENCIA	
D) RECOGIDA DEL MATERIAL Y PREPARACION DEL MISMO	
E) TECNICAS REALIZADAS : a) Histológicas b) Electromicroscópicas	
III- RESULTADOS.....	66
A) COMPROBACION DE LA EFECTIVIDAD DE LA TIROIDECTOMIA: a) Clínica	
B) ESTUDIO HISTOLOGICO	
C) ESTUDIO ULTRAESTRUCTURAL.	
IV - DISCUSION.....	144
V - CONCLUSIONES.....	165
VI - BIBLIOGRAFIA.....	171

DEDICATORIA

A mis padres.

A mi marido.

AGRADECIMIENTO

Deseamos expresar nuestro agradecimiento a quienes con su ayuda, han hecho posible la realización de esta Tesis.

En primer lugar al Prof. Dr. D. Agustín Bullón Ramirez, Catedrático de Anatomía Patológica de esta Universidad, a quien debemos nuestra formación y de cuyo ejemplo recibimos diariamente estímulo para proseguir una labor asistencial, docente e investigadora.

A la Dra. Julia Blanco Gonzalez, Jefe de Sección de Ne-
frópatología del Departamento de Anatomía Patológica, sin cuya
enseñanza y ayuda no hubiera sido posible la realización de
esta Tesis.

A los Dres. A. Martinez, A. Blanes, I. de Ispizua y
C. Martin, por su continua ayuda y comprensión.

Al Dr. Durán Escribano, del Departamento de Medicina
Nuclear (Director Dr. del Olmo), por su desinteresada ayuda al
proporcionarnos el I₁₃₁ y por la realización de las determina-
ciones de T₃ y T₄.

A la Srta. Paquita Pulido por su desinteresada y efi-
caz ayuda en la realización de las técnicas histológicas.

- V -

A las Srtas. Teresa Tejeda y Ramona Bustos, por la realización de las técnicas electromicroscópicas.

A Celestino Medina y Francisco Alvarez, por su ayuda en la realización de la iconografía y en el mantenimiento de los animales de experimentación.

A María Antonia Esteban por su eficaz trabajo mecánico-gráfico.

A todos, muchas gracias.

1

I N T R O D U C C I O N

CONCEPTO Y JUSTIFICACION

El tiroides difiere de la mayoría de las glándulas endocrinas en que las hormonas por él segregadas, muestran una gran amplitud de acción, ya que intervienen en prácticamente todas las áreas metabólicas y sus efectos se manifiestan en la casi totalidad de los tejidos y órganos (Sokoloff y Kennedy, 1973)⁸⁸ (Herfindal, 1971)⁵⁷. La actuación del tiroides varía según los tipos de tejido sobre los que ejerce su acción, y según el grado de maduración y desarrollo de los mismos. Así, en el mamífero completamente desarrollado, las hormonas tiroideas dan lugar, fundamentalmente desde el punto de vista bioquímico, a modificaciones en el recambio energético.

La insuficiencia tiroidea genéricamente agrupada con la denominación de hipotiroidismo, comprende en el humano, dos síndromes según la edad de aparición:

1° Mixedema: correspondiente al hipotiroidismo intenso desarrollado en un adulto previamente normal (englobándose en él por extensión, el llamado mixedema juvenil). Junto al mixedema se distingue el hipotiroidismo atenuado que incluye un conjunto de síndromes de hipotiroidismo oligo o monosintomáticos.

2° Cretinismo: entendiéndose por tal a la insuficiencia tiroidea prenatal o postnatal temprana, con déficit del desarrollo somático por alteraciones esqueléticas, trastornos neurológicos y deficiencia mental.

A pesar de la característica retención de líquido con formación de edema tanto en el hipotiroidismo congénico como en el del adulto, la disfunción renal no es una característica clínica evidente en ninguno de los dos síndromes.

La extirpación del tiroides en animales experimentales va seguida de la alteración del metabolismo celular renal y de una depresión en la fase de filtración glomerular y del transporte tubular, cambios similares se observan en la hemodinámica renal en el hombre con hipotiroidismo (Bloomer, 1961) ¹⁰.

Como consecuencia de la reducción del trabajo, secundaria a la hipofiltración y a la hipofunción, junto con el hipometabolismo de la deficiencia tiroidea, podría esperarse que causara un detrimento continuo sobre el mantenimiento y función del tejido renal. De hecho la extirpación del tiroides en los animales en época de crecimiento provoca una sorprendente interferencia en el crecimiento del riñón, proporcionalmente mayor que el retraso que provoca en el crecimiento corporal; así, vemos que en las ratas jóvenes, éste no se retrasa si se extirpa del 40 al 50% de la glándula, mientras que el desarrollo renal se perturba de manera definitiva.

El tejido renal extraído de ratas tiroidectomizadas consume menos oxígeno que el normal, defecto que puede normalizarse sólo mediante el tratamiento del animal y no por la adición de tiroxina al tejido "in vitro" (Gordon y Heming, 1944) ⁵², relacionándose el deterioro del crecimiento renal con el trastorno del metabolismo oxidativo del mismo.

En perros con desarrollo físico completo, tras extirparles el tiroides se comprobó que la excreción tubular máxima (TM) desciende hasta el 65-70% del nivel de control, lógicamente esto es debido más a la disminución de la capacidad funcional que a una atrófia del tejido renal, ya que el cambio ocurre rápidamente y regresa con tratamiento efectivo (Ford, Owen y Curd, 1961) ⁴⁷, sugiriendo todo ello que las hormonas tiroideas ejercen un efecto primario sobre el transporte tubular independiente de su acción sobre la hemodinámica renal.

El conocimiento del metabolismo del agua y de los electrolitos en el hipotiroidismo a pesar de abundantes y cuidadosos estudios, permanecen oscuros y confusos; esta situación tal vez se debe a la complejidad de los factores implicados, ya que el hipotiroidismo ocasiona una diversidad de alteraciones metabólicas que deben influir en los mecanismos que regulan la formación de orina. Las disfunciones simultáneas o secundarias de las demás glándulas endocrinas, desempeñan indudablemente un notable papel en la determinación del cuadro clínico final.

Los cambios de la función cardiovascular, de la composición del tejido conectivo, de la integración neuromuscular y de la sangre pueden contribuir a alterar la distribución y composición del agua corporal y al hacerlo, afectan indirectamente a la función renal. A nivel renal, contribuyen asimismo los cambios circulatorios locales, las alteraciones intrínsecas de la función celular y los cambios tróficos.

Las alteraciones funcionales renales en el hipotiroidismo crónico repercuten y se corresponden con alteraciones morfo-

lógicas complejas; mientras que son numerosos los trabajos realizados sobre las primeras, son muy escasos los que se han dedicado a los cambios morfológicos subsiguientes; esto nos ha llevado al planteamiento de la presente Tesis para tratar con ello de contribuir al esclarecimiento de cuales son las alteraciones histológicas y ultraestructurales que nos vamos a encontrar en el hipotiroidismo establecido, para lo cual lo hemos provocado en las ratas tratando de reproducir el modelo humano en sus dos formas: mixedema, provocando el hipotiroidismo en ratas adultas, y el equivalente al cretinismo humano, al provocarlo en la rata recién nacida.

ANTECEDENTES HISTORICOS Y ESTADO ACTUAL

A) DEL RIÑON DE RATA

HISTOLOGIA

No se puede construir una tesis sobre la morfología patológica de un órgano si no se tiene de él un conocimiento histológico exacto.

Han pasado muchos años desde que Bowman en 1862, sin colorantes ni microtomo y utilizando un microscopio que sólo conseguía 300 aumentos, describiera la conexión entre las arterias aferentes y eferentes con el ramillete capilar alojado en el corpúsculo, la capsula que lo envuelve, formada por una capa de células epiteliales, la continuidad de esta cápsula con un sólo tubo, la unión de varios tubos en un sólo colector e incluso el recorrido final de la arteria eferente terminando en los capilares peritubulares. Con estos descubrimientos tan brillantes pudo Bowman elaborar la primera teoría científica sobre la formación de orina.

En la rata, los riñones son órganos retroperitoneales situados a ambos lados de la columna lumbar, en forma de judía de convexidad externa. Cada riñón presenta bajo la fina cápsula fibrosa que lo envuelve, una cara anterior y otra posterior convexas, un borde externo también convexo, un borde interno cóncavo cuya parte media está ocupada por el hilfo, y dos polos: uno superior y otro inferior.

En la rata adulta las dimensiones promedio son de 1'5x1 cm. y su peso oscila entre 4 y 5 gr.

En la rata el riñón está compuesto por un sólo lóbulo; un corte longitudinal del mismo permite distinguir ya macroscópicamente los principales elementos de su arquitectura:

1° Las vías excretoras que forman a nivel del hilio la pelvis.

2° El parenquima renal que envuelve completamente a las vías excretoras, y en el que se distinguen siguiendo el clásico esquema de Peter (1909) ⁷⁵ dos áreas concéntricas: por dentro la medular y por fuera la cortical.

La unidad morfológica y funcional básica del riñón es la nefrona, que en la rata existen en número aproximado de 34.000; cada una de ellas está formada por:

1° Un corpúsculo renal compuesto a su vez por la cápsula de Bowman y el glomérulo.

2° Cuello.

3° Túbulo proximal, en el que se distinguen: a) la pars recta, y b) la pars convoluta.

4° Limbo (del asa de Henle).

5° Túbulo distal en el que se distinguen: a) pars recta, b) pars maculata, y c) pars convoluta.

La parte recta del túbulo proximal, el limbo y la parte recta del túbulo distal forman la llamada asa de Henle.

6° Zona de conexión de los túbulos colectores.

Todas estas porciones de la nefrona derivan del blastema metanéfrico.

Ahora bien, la morfología de la nefrona varía según su posición en el riñón, aquellas cuyos corpúsculos renales están situados cerca de la cápsula poseen un asa de Henle corta, con un también corto o a veces inexistente limbo; por el contrario, aquellas nefronas cuyos corpúsculos renales están cerca de la unión cortico-medular, tienen un asa de Henle de largo trayecto.

El área cortical del riñón de rata está dividida en dos zonas, estas zonas tienen periódicas y bien definidas interdigitaciones:

1° Zona externa o zona I.

2° Zona interna o zona IA.

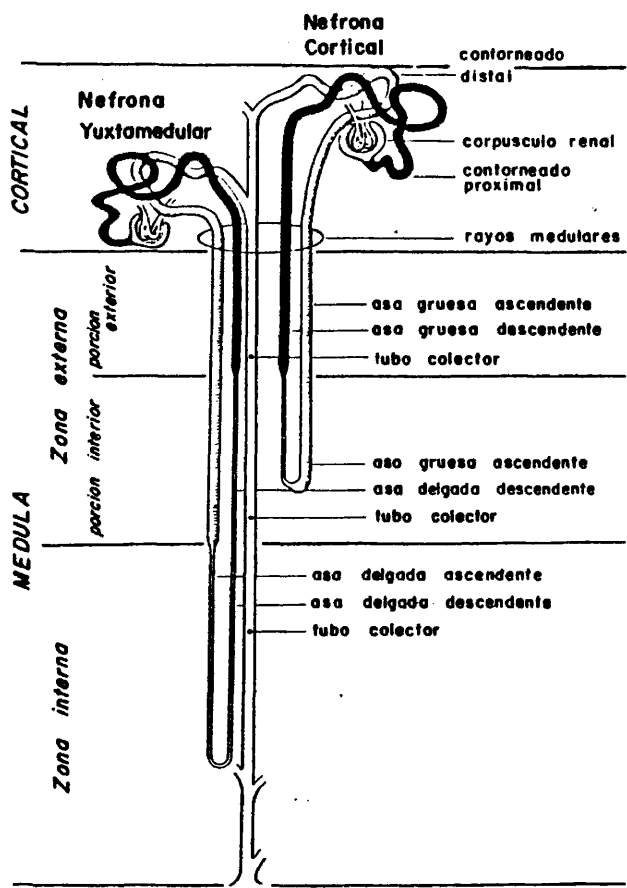
La zona externa está constituida por los 1° corpúsculos renales, 2° la parte convoluta del túbulo proximal, 3° la parte convoluta del túbulo distal, así como 4° por las zonas de conexión entre los túbulos colectores.

La zona interna contiene las porciones iniciales de: 1° la parte recta del túbulo proximal, 2° la parte recta del túbulo distal, y 3° los conductos colectores.

La médula está a su vez dividida en dos zonas:

1° Externa, que a su vez está subdividida en a) áreas externa radiada que contiene la continuación de la parte recta de los túbulos proximal y distal, así como de los colectores iniciados en la zona interna de la corteza, y b) Interna radiada, compuesta a su vez por la porción gruesa ascendente y delgada descendente del limbo y por túbulos colectores.

2° Interna, integrada por zonas delgadas ascendentes y descendentes del limbo y por túbulos colectores.



ESQUEMA I

Vamos a hacer ahora un recuerdo histológico de cada uno de los componentes de la nefrona, así como una breve correlación entre morfología y función, que nos sirva de introducción a los cambios estructurales patológicos que nos ocupan.

CORPUSCULO RENAL

La capa parietal de la cápsula de Bowman y su membrana basal, la capa visceral del epitelio de Bowman y su membrana basal, el capilar glomerular con sus células endoteliales y la zona central formada por las células mesangiales y la matriz mesangial asociada, componen el corpúsculo renal.

MICROSCOPIA OPTICA

En la rata con microscopio de luz, se ve como la arteria aferente entra en el glomérulo por el hilio y se divide en una red de capilares que se vuelven a reunir para formar la arteriola eferente, la cual deja el hilio junto a la arteriola aferente.

Los capilares se dividen en 4 ó 5 lóbulos, cada uno de los cuales posee un eje mesangial. El problema de la eventual existencia de anastomosis entre los capilares de un mismo lóbulo y de los lóbulos adyacentes, ha podido ser resuelto gracias al empleo de técnicas cada vez más perfeccionadas. Johnston fue el primero que en 1889⁶⁰, afirmó gracias al empleo de cortes seriados, la existencia de anastomosis, que Vintrup en 1928¹⁰² utilizando microdisecciones, y Wilmer en 1941¹⁰⁵ empleando inyecciones de celloidina, debían negar. Hall en 1954⁵⁵, combinando las inyecciones de latex y la microdisección, pudo seguir por vez primera el trayecto completo de los capilares desde la arteria aferente a la eferente y demostró la existencia de numerosas anastomosis en-

tre los capilares de un mismo l6bulo. Sus trabajos fueron confir-
mados en 1956 por Boyer ¹², utilizando las reconstrucciones es-
paciales y los cortes seriados.

La existencia de anastomosis entre los capilares fue to-
davia confirmada en 1958 por Bohle ¹¹ en un estudio del tejido
intercapilar por medio de cortes seriados. Estan revestidos estos
capilares por células endoteliales poseedoras de un núcleo grande
y ovoide; aparecen rodeados por una gruesa membrana basal P.A.S.
positiva, periódica, la cual cerca del eje se refleja, delimitan-
do un espacio: la región mesangial, ocupada por un material in-
tercelular, similar a la membrana basal, también P.A.S. positivo.
El espacio restante aparece ocupado por las células mesangiales
cuyos núcleos pueden ser distinguidos de los de las células endo-
teliales (especialmente en cortes semifinos) por ser más pequeños
y cromáticos. Con técnicas de impregnación de plata, las prolon-
gaciones de las células mesangiales se extienden hasta la luz
del capilar y se indentan con los de las células endoteliales.

Las células mesangiales se continúan con las fibras muscu-
lares lisas que forman la capa media de las arteriolas aferente
y eferente del hilio. Entre estas dos arteriolas existe un grupo
de células llamadas "polkissen" o cojin vascular.

Las células que forman el epitelio visceral son complejas
de forma; en secciones fijadas en tetra6xido de osmio muestran
numerosas prolongaciones periféricas que interdigitan con las de
las células vecinas, otro término para denominar a estas células

del epitelio visceral es el de podocito. Se sitúan en el espacio de Bowman, estando separados sus citoplasmas de la membrana basal; son poseedoras de núcleos grandes y pálidos. Las prolongaciones de estas células pueden extenderse a más de un capilar-

Las células de la capa parietal del epitelio de Bowman, presentan caracteres epiteliales, su cuerpo celular protruye a nivel del núcleo que, morfológicamente, es similar al descrito en el epitelio visceral.

En el hilio, el epitelio parietal se continúa con el visceral y en el polo urinario con el epitelio del túbulo proximal o de su cuello.

MICROSCOPIA ELECTRONICA

Célula endotelial

La capa de células endoteliales limita por completo la luz capilar, haciendo protrusión en ella. Las células son anchas y aplanadas con núcleos generalmente localizados en la parte profunda del asa, sus citoplasmas son pálidos y se adelgaza progresivamente según se va alejando del núcleo, contienen las organelas habituales pero generalmente en número poco elevado.

En las zonas más adelgazadas del citoplasma, se observa éste perforado por numerosísimos poros circulares. Los trabajos de Rhodin (1962) ⁸³, han demostrado la existencia en estos poros de un delgadísimo diafragma; su observación sin embargo es variable, pudiendo quizá representar variaciones en el estadio funcional. La microscopía electrónica pone claramente en evidencia los límites celulares, permitiendo rechazar la hipótesis clásica según la cual la capa endotelial sería un sincitio.

Membrana basal

La membrana basal de los capilares glomerulares, forma una capa continua de naturaleza mucopolisacárida como el resto de las membranas basales, como lo demuestra su afinidad por el P.A.S. Su apariencia en microscopía óptica es homogénea, hialina. Puede ser considerada en dos regiones: 1° Membrana basal periférica, que se extiende entre el capilar y los procesos pediculares, e 2° Matriz mesangial o material de la membrana basal situado entre las células mesangiales.

La membrana basal periférica está dividida en tres zonas claramente visibles con el microscopio electrónico: lámina rara externa, lámina densa y lámina rara interna, si bien algunos autores sugieren que la apariencia trilaminar es un artefacto de fijación.

La lámina rara externa se sitúa entre los pies de los podocitos y la lámina densa, es una zona relativamente transparente que contiene indistintamente fibrillas y finas partículas.

La lámina densa posee márgenes confusos, está formada por capas de fibrillas y escasas partículas.

La lámina rara interna, situada entre la lámina densa y el endotelio, contiene toscas fibrillas, en la región axial, la lámina rara interna se continúa con la matriz mesangial la cual rellena el espacio existente entre las células mesangiales. Su aspecto es en esta región idéntico en apariencia a la lámina rara interna en otras zonas, pero más abundante.

Es importante destacar que en el mesangio la lámina densa continúa ininterrumpidamente con la matriz mesangial como se

observa claramente en las tinciones con plata metenamina.

En el hilio del corpúsculo renal, la matriz mesangial se continua con el material de la membrana basal situado entre las células del aparato yuxta-glomerular, el cual se continua a su vez con la membrana basal de la mácula densa, de tal manera, que la continuidad puede trazarse desde la membrana basal de ésta a la membrana basal de los capilares periféricos glomerulares. La matriz mesangial también se continúa con la membrana basal entre las células endoteliales y las células del músculo liso de la arteriola eferente y el material que rodea individualmente a las fibras musculares de la arteriola aferente.

Mesangium

En un corte transversal del glomérulo, se observa con el microscopio electrónico que la membrana basal no envuelve por completo la totalidad de la luz del asa capilar, sino que se refleja sobre las asas vecinas, limitando así una imagen en forma de roseta. El eje de esta roseta contiene células, separadas, por una parte de las luces capilares por la capa endotelial profunda, que a este nivel no presenta conexiones con la membrana basal, y por otra parte del espacio de Bowman por la membrana basal y los pedículos de las células epiteliales que la recubren y que pasan en ocasiones a manera de puente por encima de ella.

El espacio así limitado, llamado región mesangial, está formado por las células mesangiales contenidas en la matriz mesangial. Las células mesangiales son potencialmente continuas con las células del aparato yuxta-glomerular y con las células musculares de las capas media de las arteriolas aferente y eferente

En principio su existencia dió lugar a la teoría clásica del mesangio según Zimmermann (1911) ¹⁰⁷: trama conjuntiva de sostén de los capilares glomerulares, constituida por fibroblastos y colágeno.

La microscopía electrónica ha demostrado que las células mesangiales (llamadas entonces intercapilares), no tienen una estructura comparable a la de los fibroblastos, y, después de una época en que se las asimiló como morfológicamente vecinas a las células endoteliales (Bergstrand, 1957) ⁶ (Farquhar, 1959) ⁴⁵, hoy en día se acepta su individualidad, poseyendo una serie de características que las hacen fácilmente distinguibles de las células endoteliales: su citoplasma es más denso, existiendo además en él, zonas localizadas de densidad aumentada, que generalmente hacen prominencia en la membrana plasmática, estas densidades son similares a las encontradas en el músculo liso dando base morfológica para considerar al mesangio como músculo liso modificado; las células mesangiales poseen numerosos filamentos localizados en la periferia de las células.

Los núcleos mesangiales son mucho más densos que los de las células endoteliales o epiteliales, y su forma puede ser distinguida fácilmente. Contiene su citoplasma numerosas mitocondrias, retículo endoplásmico bien desarrollado, aparato de Golgi y numerosos lisosomas.

Adyacente a la luz capilar las células mesangiales poseen extensiones características que protruyen en la matriz mesangial hacia los poros de las células endoteliales. En estas

expansiones a veces aparecen racimos de vesículas; estos procesos se corresponden con los "intercapillarhoerchen" descritos por Zimmermann (1911, 1933)^{107, 109}. En material óptimamente fijado, estos procesos contactan con la luz capilar atravesando el citoplasma endotelial.

Cuando estos procesos mesangiales penetran en los poros de las células endoteliales, se extienden a través de los huecos de la membrana basal entre el citoplasma mesangial y el endotelial. Sin embargo, hay que hacer notar que esto provee de una vía morfológica para que partículas más grandes que los poros pasen a través de la membrana basal y puedan potencialmente alcanzar la entrada de las células mesangiales sin encontrar material de la misma. Ocasionalmente procesos de las células mesangiales pueden extenderse cortas distancias en la lámina rara interna, de ello se deduce que la lámina densa está asociada con las células del epitelio. Cuando grandes condensaciones del material de la membrana basal está entre el mesangio y las células endoteliales toma una apariencia de una membrana basal laminada o hendida.

Epitelio visceral

La naturaleza de las células que forman la capa externa de la pared de los capilares glomerulares, ha sido objeto de numerosas controversias. Estas células han sido descritas por primera vez por Gerlach como células aplanadas, en continuidad a nivel del polo vascular, con las células de revestimiento interno de la cápsula de Bowman y de naturaleza epitelial igual que

estas. Pero von Moellendorf ⁷¹ en 1930, las identificó como células adventicias: los pericitos de Rouget, y propuso para designarlas el término de DECKZELLEN. Así mismo, Bargman en 1932 ⁴, puso en duda su naturaleza epitelial, mientras que Zimmermann (1933) ¹⁰⁹ la afirma. Mc Manus (1954-1959) ^{68,69} esperará los primeros trabajos de microscopía electrónica para afirmar su naturaleza epitelial, opinión hoy totalmente generalizada.

Al microscopio electrónico es una célula de talla grande, provista de abundante citoplasma; del cuerpo celular, grueso, parten numerosas prolongaciones citoplásmicas llamadas trabéculas, que se orientan paralelamente a la membrana basal y de las que parten a su vez otras prolongaciones llamadas pedicelos o pies, que van a apoyarse directamente en la superficie de la membrana basal. Cada célula epitelial manda pedicelos hacia varias asas capilares, en donde alternan con pedicelos procedentes de distintas células vecinas, de este modo se origina un verdadero retículo pericapilar, de manera que en cortes normales de la membrana basal se pueden ver estos pedicelos o sus secciones, si bien pies adyacentes pueden ser extensiones de distintas trabéculas de un mismo podocito, o bien son pedicelos de trabéculas de diferentes podocitos. Esto es interesante porque esta organización de los podocitos está perdida en muchas enfermedades.

Los pedicelos se ensanchan progresivamente, de su origen hasta su base de implantación en la membrana basal, en donde se encuentran separados unos de otros por distancias (que representan el espacio de filtración de Bowman) de aproximadamente 550 x

50 Å de grosor, según Trump (1962) ⁹⁸; extendiéndose a lo largo de este espacio de filtración existe una densa línea que reúne en forma de puente la base de los pedicelos, es la llamada membrana de filtración de Yamada (1955) ¹⁰⁶. En el centro de estas membranas de filtración hay un pequeño punto más denso que el resto de la lámina. Farquhar (1961) ⁴⁶, sugieren que estos puntos densos en la membrana de filtración representarían un tipo de desmosoma existente entre pedicelos vecinos.

En secciones normales de la membrana basal, las hendiduras de filtración parecen continuarse con la superficie externa del plasmalema que cubre los procesos pediculares, siendo la zona de unión de ambas membranas ligeramente más densa y engrosada que el resto.

El núcleo de la célula epitelial se encuentra situado en el cuerpo celular generalmente junto a la membrana citoplásmica del lado del espacio urinario.

El citoplasma es mucho más rico en organelas que el de las células endoteliales: posee un retículo endoplásmico particularmente interesante, consistente en cisternas irregulares de superficie rugosa que aparecen dispuestas exclusivamente en el cuerpo y en las trabéculas, no observándose en los pedicelos. En estas cisternas del retículo endoplásmico rugoso, se observa la existencia de partículas pequeñas colocadas a lo largo de su membrana limitante. Se piensa actualmente (Trump, 1962) ⁹⁸, que son RNP; estas partículas pueden estar ausentes en cortos segmentos de la membrana limitante. Las cisternas, sobre todo en las

de menor tamaño, contienen un material filamentoso irregularmente distribuido.

Actualmente se piensa que el retículo endoplásmico contribuye a la formación y mantenimiento de la membrana basal glomerular (Trump, 1962) ⁹⁸.

El citoplasma de la célula epitelial contiene también numerosos y bien definidos filamentos dispuestos en haces densos a lo largo de la membrana basal, y que se extienden hacia los pedicelos, un bien desarrollado aparato de Golgi similar al de otras células y dispuesto generalmente en una cavidad del núcleo, numerosas mitocondrias de contorno redondo u ovoide, y un par de centriolos situados cerca del aparato de Golgi.. Asimismo, dentro del cuerpo de la célula epitelial y también en los procesos pediculares, aparecen grandes y numerosos cuerpos multivesiculares limitados por una membrana simple y lisa, contienen entre 2 y 10 vesículas de diámetro variable; el número de vesículas existente en los cuerpos multivesiculares de los pedicelos es menor que los que contienen los del cuerpo.

Farquhar (1961) ⁴⁶, describe que en el glomérulo de rata, estudios con ferritina indican que los cuerpos multivesiculares sirven como depósitos intracelulares de la misma, con estas bases, puede ser que los cuerpos multivesiculares representen ejemplo de lisosomas.

Túbulo urinario

El tubo urinario conduce la orina desde el glomérulo, donde recorre el filtrado glomerular, hasta la papila, de la que la

orina sale definitivamente hacia los cálices y pelvis.

Para su descripción vamos a utilizar fundamentalmente dos elementos, una membrana basal compuesta por mucopolisacáridos, idéntica a lo largo de toda la longitud del tubo, y un epitelio que es histológica y funcionalmente distinto, según que tomemos un tramo u otro, lo que conduce a dividir el tubo urinario en varios segmentos: tubo contorneado proximal, asa descendente y ascendente de Henle, tubo contorneado distal y tubo colector.

TUBULO CONTORNEADO PROXIMAL

A) PARS CONVOLUTO

MICROSCOPIA OPTICA

El epitelio del túbulo contorneado proximal ha sido clásicamente descrito como columnar bajo dispuesto en una sola capa, aunque en realidad las células son muy complejas de forma, con numerosas interdigitaciones laterales. El polo mundial de estas células muestran borde celular con microvellosidades altas, por lo que se le ha dado el nombre de ribete en cepillo, de tal manera que en tejidos que no hayan sido fijados con técnicas de perfusión (en los que la luz es patente) la luz del túbulo proximal aparece ocluida por aposición del ribete en cepillo de células opuestas.

En la región apical de las células se pueden identificar ya con microscopía óptica numerosas vacuolas.

Una sorprendente característica de estas células es la presencia de numerosas mitocondrias alargadas, alineadas perpen-

dicularmente a la membrana basal y visibles con el microscopio óptico, dando un aspecto estriado al tercio basal de la célula en esta zona. La membrana del polo basal presenta multitud de digitaciones que a veces alojan a las mitocondrias.

En la zona media de las células, sobre todo a lo largo del núcleo se observan numerosos cuerpos P.A.S. positivos que corresponden a los citosomas que describiremos posteriormente.

Los túbulos aparecen rodeados por una membrana basal, la cual en su primera porción es festoneada mandando prolongaciones hacia el epitelio.

MICROSCOPIA ELECTRONICA

Membrana plasmática y estructuras asociadas

En la zona apical, el plasmalema se evagina dando lugar a numerosas prolongaciones a manera de dedos, llamadas microvilllis, entre ellos el plasmalema se invagina y da lugar a una serie de depresiones tubuliformes llamadas tubulos apicales; en la base, estos túbulos se engrosan a manera de alveolos. Al menos dos tipos morfológicos de túbulos apicales se pueden diferenciar (Ericsson, 1964-65) ^{37,38,39}. Unos aparecen llenos de un material denso, pudiendo carecer de villis en la cara externa de su membrana limitante, y otros, más dilatados y vacíos, que presentan la pared interna de su membrana limitante cubierta por una capa de vello.

A lo largo de la membrana limitante y a veces sin relación con ella, se pueden encontrar numerosos perfiles de contornos circulares o elipsoidales que contienen un material denso,

son las llamadas vesículas apicales y probablemente representen secciones en distintos planos de los procesos tubulares.

También localizadas en la porción apical del citoplasma, aparece una población de grandes vacuolas llamadas vacuolas apicales. Contienen un material flocular de baja densidad que aparece uniformemente esparcido en su interior, en algunos puntos se observan zonas de continuidad con los túbulos apicales.

Lateralmente las células del túbulo contorneado proximal poseen numerosos procesos interdigitales (Ericsson, 1965)^{40,41}, procesos que se extienden desde la luz hasta la membrana basal y que se hacen más numerosos en la base de las células; con microscopía electrónica es posible ver como rodeando a estos procesos, existen membranas lineales dobles (Rhodin, 1954)⁷⁹, llamadas citomembranas de Sjostrand. El grosor total de esta membrana según estos autores, es de 250 Å y está formada por dos capas: una exterior, osmofílica de 60 Å de grosor, y una interior, menos osmofílica de 130 Å de grosor. Sjostrand y Rhodin (1953)⁸⁶, observaron que ocasionalmente esta doble membrana estaba separada y que una extensión de la célula aparecía penetrando en la otra, dando un complicado aspecto a la célula del túbulo.

Si fijamos el material, solamente una hora y media en tetraóxido de osmio, aparece la membrana lineal doble, existiendo un espacio abierto de variable anchura entre la membrana basal celular y la membrana basal del túbulo. Este espacio es potencialmente continuo con el espacio extracelular. Los espacios entre los compartimentos o procesos digitales aparecen unidos por

las superficies celulares y por la membrana basal en la zona inferior, pudiendose observar, según el estado funcional, variaciones en la apertura de estos espacios (Ruska, 1957)⁸⁴, de manera que es posible ver espacios cerrados y abiertos en una misma célula. Este espacio variable según el estado funcional, forma el laberinto basal.

Estos espacios intercompartimentales encima de la membrana basal, representan obviamente, un fragmento del camino que ha de seguir el fluido reabsorvido por el borde en cepillo de las células del túbulo proximal, hasta llegar a la luz del capilar. Después de que todo este laberinto basal extracelular se ha llenado con líquido, la presión hidrostática probablemente fuerze al líquido a través de la membrana basal hacia el espacio intersticial y los capilares adyacentes.

Todo este laberinto formado por las membranas basales de las células del túbulo proximal, es semejante al espacio situado entre las células epiteliales. Además, los espacios situados entre los pedicelos de las células epiteliales están abiertos hacia la membrana basal y hacia la superficie libre de la célula (espacio de Bowman) mientras que el laberinto entre los compartimentos de las células epiteliales tubulares, están abiertos sólo a la membrana basal y se cierra a la luz tubular.

Mitocondria

Las mitocondrias del túbulo contorneado proximal, son grandes y alargadas. Muchas, aunque no todas, se extienden por debajo de los microvillis hasta cerca de la base de la célula.

Esto es más evidente en secciones gruesas o en las que se ven con el microscopio de luz; a veces el contorno mitocondrial no es uniforme, sino que emite prolongaciones que ocasionalmente se introducen a través del contorno mitocondrial dando lugar a compartimentos aislados.

La matriz es moderadamente densa y contiene abundantes gránulos relativamente homogéneos, aunque a veces se evidencian finas estructuras. Sin embargo, en algunas mitocondrias se pueden distinguir cristales. Frecuentemente en cortes finos los cristales muestran perfiles angulares.

Cuerpos de inclusión citoplasmicos

Muchas de las estructuras descritas han sido clásicamente vistas como inclusiones celulares, aunque actualmente hay razones para elevarlas al estado de organelas (Ericsson, 1965) ⁴². Estos cuerpos de inclusión incluyen: cisotomas, citosegresomas, microcuerpos y cuerpos multivesiculares.

1 Citosomas

Aparecen invariablemente rodeados por una membrana simple. Suelen estar localizados cerca del aparato de Golgi, y tienen una apariencia vacuolar con imágenes densas periféricas, mostrando marcadas diferencias de tamaño, forma y densidad.

Contienen una matriz cuya densidad varía con el tipo de fijación empleada, y que puede contener gran variedad de materiales: gránulos densos, cuerpos semejantes a mielina, vesículas y material cristalino. Algunos citosomas también pueden aparecer desprovistos de estas inclusiones.

a) Cuerpos densos citosómicos: de muy distinto tamaño, a veces mayores que las mitocondrias, pueden ser granulares o uniformemente densos. A menudo se asocian estos cuerpos a filamentos situados en la periferia del citosoma.

b) Perfiles tubulares: se ven raramente y forman una especie de retículo.

c) Partículas densas: se tiñen con los métodos de tinción del Fe, pareciéndose por su morfología a las partículas de ferritina.

d) Gránulos densos citosómicos: son redondos u ovals y uniformemente electrodensos, poseen perfiles bien definidos parecidos a los gránulos matrices mitocondriales; quizá se trata de mitocondrias altamente degeneradas con remodelaciones parciales y desaparición de las membranas.

e) Figuras de mielina: pequeños cuerpos formados por distinto número de membranas colocadas en paralelo.

f) Vesículas: raramente presentes.

g) Cuerpos cristalinos: también raros en frecuencia, aparecen con apariencia rectangular.

h) Los citosomas vacíos son también raros.

La localización de los citosomas dentro del citoplasma hemos dicho más arriba, que tendía a ser en la vecindad del aparato de Golgi, excepto aquellos que poseen densas partículas y filamentos que tienen tendencia a colocarse cerca del borde en cepillo o en contacto con la luz del túbulo, empujando a los microvillus hacia el lado del borde en cepillo.

2 Citosegresomas

Son definidos como cuerpos que contienen organelas citoplásmicas secuestradas, fácilmente reconocibles; aparecen limitadas por una membrana doble o simple (Ericsson, 1965) ⁴². A veces cuando están muy alterados es difícil diferenciarlos de los citosomas, esto habla en favor de la clara relación existente entre ellos, dando la impresión de que los citosomas derivan de los citosegresomas en los que los materiales secuestrados han sido parcialmente digeridos.

En los estadios tempranos de formación de los citosegresomas, las organelas secuestradas pueden reconocerse fácilmente o estar muy degeneradas. En general, cuando la membrana limitante es doble, suelen contener organelas con cambios degenerativos menos severos que cuando se limitan con una membrana simple. Lo más común de las alteraciones encontradas en las organelas, es un aumento difuso de la densidad, sobre todo en las mitocondrias, pero también reconocible en los microcuerpos. Otros cambios de las mitocondrias son: disminución de su tamaño, aparición de un denso halo alrededor de la matriz, y ocasionalmente, áreas focales pálidas en la matriz y desorganización de las crestas.

La aparición de cuerpos que semejan a los de mielina parece estar más en relación con la propia matriz del citosegresoma, que con la degeneración de las organelas, aunque según los trabajos de Ericsson (1966) ⁴³, parece ser que estas figuras derivan de las propias mitocondrias.

3 Microcuerpos

El término microcuerpo fue introducido por Rhodin (1958)⁸¹ para designar unos cuerpos limitados también por una membrana simple, y localizados en la zona basilar del citoplasma y en relación con el retículo endoplasmico liso, ya que casi siempre aparecen rodeados por prolongaciones de los perfiles de éste retículo endoplásmico; en contraste el retículo endoplásmico rugoso raramente se asocia con estos microcuerpos.

Se caracterizan por estar formados por una matriz homogénea, moderadamente electrodensa, con un área central de mayor densidad: el nucleoide.

Algunas veces, de los contornos del microcuerpo parten prolongaciones tubulares que suelen aparecer rodeadas por retículo endoplasmico liso, apareciendo siempre en estas prolongaciones una matriz en todo semejante a la del nucleoide.

4 Cuerpos multivesiculares

Están también limitados por una membrana simple y única, aparecen localizados en el túbulo proximal del riñón de rata, pudiendo aparecer en tres posibles situaciones: 1° en la zona apical del citoplasma, justo por debajo del borde en cepillo, 2° en la vecindad del aparato de Golgi; y 3° cerca de la membrana basal (Ericsson, 1965)⁴¹.

Son de muy pequeño tamaño, constituidos por una sustancia fundamental o matriz, pálida, que contiene numerosas vesículas (hasta 15), por fuera de la membrana limitante suelen disponerse numerosas vesículas sin relación de continuidad con la membrana de los cuerpos vesiculares.

Aparato de Golgi

Altamente desarrollado, se encuentra situado en las proximidades del núcleo; está formado por pilas de cisternas, algunas de las cuales poseen luz y aparecen rodeadas por una nube de vesículas.

Retículo endoplasmico

El retículo endoplasmico está bien establecido en la mayor parte de las células. Consiste en contornos de superficie rugosa y lisa. Los contornos de superficie lisa aparecen frecuentemente en masas que presenten numerosas anastomosis y constituyen el llamado sistema cisternal.

Se significa por su localización el llamado sistema cisternal para-membranoso situado a lo largo de las membranas celulares laterales, y que se extiende desde el apex a la región del Golgi, y desde el Golgi hasta la región de la base; probablemente representa una especialización del sistema retículo endoplasmico

Sustancia fundamental del citoplasma

Este compartimento en las células de los tubos proximales, contiene distintos elementos: masas de ribosomas sueltos, filamentos dispuestos en penachos a lo largo de la membrana basal en la primera parte del túbulo proximal, microtúbulos colocados verticalmente alrededor del núcleo y ocasionalmente gotas de lípidos situados alrededor de la membrana basal en contacto con las mitocondrias.

Núcleo

Es redondo o elipsoidal y contiene un prominente nucleolo, con microscopia electrónica la cromatina tiene una estructura fibrilar.

Membrana basal

La membrana basal consiste en una simple lámina separada del plasmalema por una zona de densidad intermedia.

B) PARS RECTA DEL TUBULO CONTORNEADO PROXIMAL

El epitelio de la pars recta tiende a hacerse más cuboidal que el de la pars convoluta. El borde en cepillo está bien desarrollado, tiñéndose más densamente con el P.A.S. que en la zona contorneada.

En el citoplasma se observan imágenes puntiformes que representan a las mitocondrias; estas son de forma menos elongada y presentan una orientación menos perpendicular que las que se observan en el túbulo contorneado. En los alrededores del núcleo aparecen numerosas gotas P.A.S. positivas con actividad para la fosfatasa ácida, estas gotas son más pequeñas y menos numerosas que las que encontramos en la parte contorneada.

MICROSCOPIA ELECTRONICA

Al microscopio electrónico las diferencias con la parte contorneada son notables: en la parte recta, las células son más rectilíneas en su forma y presentan un número menor de interdigitaciones basales, laterales y apicales. Los microvilllis tienen una apariencia idéntica que los de la zona contorneada; los túbulos apicales son del mismo tipo que los encontrados en las células de la pars contorneada, si bien más escasos. Asimismo, las vacuolas apicales, tan numerosas en la pars convoluta, son raramente encontradas en la pars recta.

Como ya es posible distinguir con microscopía óptica, las mitocondrias son más pequeñas y de contornos menos alargados, tienden a estar distribuidas al azar por el citoplasma.

Frecuentemente es posible distinguir formaciones cristalinias dispuestas en haces.

Citosomas y citosegresomas, son encontrados sólo de forma ocasional, presentando un tamaño más pequeño que los de la pars convoluta, y son visibles, como ya vemos anteriormente, con el microscopio óptico.

El retículo endoplásmico es prominente, aunque quizá no se trate de un aumento real debido a la pobreza de las otras organelas, encontrándose perfiles tanto de retículo endoplásmico liso como de rugoso.

En contraste con los citosomas, los microcuerpos son más prominentes en esta pars recta que en la contorneada, y como en ésta, son irregulares, de contornos, presentando prolongaciones hacia los citoplasmas adyacentes; en su interior aparecen imágenes en anillo y áreas centrales de nucleoides densas; suelen estar en relación con cisternas del retículo endoplásmico.

La célula de la pars recta contiene masas de ribosomas y fibrillas organizadas en racimos cerca de la membrana basal.

El aparato de Golgi es poco marcado, los cuerpos multivesiculares aunque presentes no son frecuentes.

La membrana basal celular descrita en las células epiteliales de la pars convoluta, es similar a la que encontramos en la pars recta, si bien aquí es más delgada.

ASA DE HENLE: Porción delgada o descendente

El túbulo contorneado proximal se adelgaza bruscamente para continuarse con la rama descendente del asa de Henle, que se dirige hacia el extremo de la papila renal, doblándose después y adoptando forma de horquilla. Frecuentemente segmentos del brazo delgado son vistos en la porción descendente de la horquilla, aunque la transición con la zona gruesa puede ocurrir tanto en la porción ascendente como en la descendente.

El brazo delgado se distingue bien de otros elementos de la nefrona en base de poseer un epitelio bajo con frecuentes procesos interdigitales, el borde en cepillo ha desaparecido, los citoplasmas son claros con finas granulaciones en su interior, el núcleo suele ser ovoide aunque a veces presenta indentaciones y suele poseer un nucleolo, la zona citoplásmica en que asienta el núcleo hace prominencia en la luz.

Todos los túbulos aparecen rodeados por una membrana basal P.A.S. positiva.

MICROSCOPIA ELECTRONICA

Al microscopio electrónico pueden encontrarse dos tipos de células, basándose únicamente en la forma y altura de las mismas: el tipo I se caracteriza porque los citoplasmas muestran numerosísimas prolongaciones laterales de contorno tortuoso que se extienden desde la luz hasta la membrana basal, en la que descansan. El tipo II, las células carecen de estas complejas interdigitaciones poseyendo en su lugar largas extensiones de citoplasma.

Es difícil determinar con certeza si estos dos tipos de perfiles citoplásmicos representan al brazo delgado ascendente o descendente, o bien si se trata de una variación celular presente en cada uno de ellos; sin embargo es la zona proximal del brazo delgado la más elaborada en su forma.

Las organelas de cada tipo celular del brazo delgado, son idénticas y por ello serán descritas conjuntamente.

Membrana plasmática y estructuras asociadas

El plasmalema en la superficie apical aparece mucho más grueso que el que rodea al resto de la célula, observándose muy pocos microvillis proyectándose en la luz. La superficie apical de las células aparece cubierta por minúsculas microvellosidades que están siempre revestidas por la membrana celular. Por debajo del plasmalema apical aparece una capa de filamentos finos.

Mitocondrias

El número de contornos mitocondriales que es posible encontrar en estas células no es alto. La mayoría son redondeadas aunque a veces se pueden encontrar formas alargadas. La matriz contiene un material denso con escasos cristales.

Cuerpos de inclusión citoplásmicos

Se encuentran en escaso número, son de pequeño tamaño y suelen contener restos de membrana.

Cuerpos multivesiculares

Son frecuentes, su matriz es pálida y contiene pequeñas vesículas.

Retículo endoplasmico y aparato de Golgi

El retículo endoplásmico consiste sólo en pocas y cortas cisternas de contornos irregulares, algunos de los cuales aparecen ribeteados por partículas de riboproteínas. A veces, y sobre todo en material fijado en glutaraldehído, es posible encontrar un contenido floculento ocupando las cisternas.

El aparato de Golgi consiste en varias pilas de cisternas que muestran frecuentes dilataciones y muchas vesículas de densidad variable.

Sustancia citoplásmica

Contiene unos pocos filamentos dispuestos al azar, aunque una capa de los mismos se suele situar por debajo del plasmalema apical.

Numerosos ribosomas libres dispuestos en acúmulos, así como microtúbulos se pueden encontrar, sobre todo después de la fijación con glutaraldehído. Entre estas estructuras se puede distinguir un material floculento.

Núcleo

El contorno nuclear es generalmente redondo o elipsoidal, aunque no es infrecuente observar indentaciones. La estructura fina del núcleo es similar a la descrita en las células del tubo proximal, conteniendo fibrillas de cromatina, nucleolo y gránulos de inter y pericromatina.

Membrana basal

En algunas regiones la membrana basal consiste en una capa simple y densa separada del plasmalema basal, por una zona de densidad

intermedia. La mayoría de las regiones tienen sin embargo una membrana más compleja, consistiendo en dos o más capas continuas con pequeñas proyecciones entre ellas. Similares proyecciones es posible encontrar en el intersticio entre los procesos del brazo delgado.

REGION DE TRANSICION

La transición entre la parte recta y el brazo delgado es brusca, aunque irregular, de manera que no es infrecuente encontrar áreas de "salto" entre ambas. Es posible encontrar células con bien desarrollados microvillis, parecidas a las de la pars recta, junto a otras células de citoplasma bajo y con prácticamente ausencia de microvillis similares a las descritas en el brazo delgado.

Las extensiones interdigitales características del brazo delgado comienzan a observarse también de manera brusca.

TRANSICION ENTRE EL BRAZO DELGADO Y EL ASCENDENTE

Esta transición es también bastante abrupta, siendo posible encontrar células semejantes a las del brazo delgado, junto a otras con sus mitocondrias orientadas y grandes, semejando a las del brazo ascendente. Estas células poseen extensos procesos interdigitales.

C) PARS RECTA DEL TUBULO DISTAL: (Porción gruesa del brazo ascendente)

Las células hacen protrusión en la luz en la región del núcleo. Entre los núcleos adyacentes se pueden ver estrechas y largas bandas de citoplasma, que pueden corresponder a procesos interdigitales laterales. Numerosas mitocondrias colocadas for-

mando empalizadas perpendiculares a la membrana basal, es posible encontrar en cada uno de los segmentos interdigitados.

MICROSCOPIA ELECTRONICA

Membrana plasmática

Como se describía en el microscopio óptico, las células en esta región poseen largos y delgados procesos interdigitales laterales, cada uno de ellos provisto en la zona luminal, de complejos de unión formados por uniones fuertes e intermedias. En la zona basal se observan procesos secundarios responsables de su complejidad.

En la zona del apex y cerca del núcleo, se observan numerosos centriolos con cilios. Inmediatamente por debajo de la membrana basal, en el apex, aparecen perfiles vesiculares limitados por una membrana; estas vesículas pueden contener un material finamente granular, aunque por regla general y como consecuencia de la fijación con tetraóxido de osmio, pueden aparecer vacíos. También es posible encontrar en estas células, escasos y cortos microvillis situados a lo largo del borde apical.

Mitocondrias

Las mitocondrias son grandes, alargadas y orientadas perpendicularmente a la membrana basal, situándose en los compartimentos resultantes de los extensos procesos interdigitales laterales.

Internamente, las mitocondrias semejan a las de otras regiones, poseen numerosas crestas, orientadas predominantemente a lo largo del eje en forma transversal. Los gránulos intramito-

condriales son particularmente numerosos en esta región. No es raro encontrar irregularidades marcadas en su forma, incluso con aparición de formas bizarras.

Cuerpos de inclusión citoplásmica

- Citosomas: son relativamente numerosos en la región apical de estas células, son más pequeños que los observados en la región del túbulo proximal, poseen una matriz relativamente densa, conteniendo un material granular y filamentoso. En la zona del apex es posible encontrar otro tipo de gránulo, más pequeño que el citosoma y bordeado por una membrana simple; estos gránulos no contienen restos digestivos.

- Citosegresomas: se observan sólo en forma ocasional y situados en la región del apex.

- Microcuerpos: no se encuentran en esta región.

- Cuerpos multivesiculares: son bastante numerosos, estando situados inmediatamente por debajo del plasmalema y son similares a los cuerpos vesiculares encontrados en el túbulo proximal.

Retículo endoplasmico y aparato de Golgi

El retículo endoplásmico está representado por perfiles redondeados de cisternas de superficie rugosa, pueden ser vistos en cualquier parte de la célula, pero aparecen en general más concentrados en la mitad superior.

El retículo endoplasmico de superficie lisa puede estar representado por algunos perfiles de superficie lisa, situados también en el apex.

El aparato de Golgi está muy desarrollado, característica-

mente está situado entre el núcleo y el plasmalema apical. Está compuesto de pequeñas vesículas y grandes y dilatadas cisternas.

Sustancia fundamental del citoplasma

Contiene numerosas masas de ribosomas sueltos; es posible distinguir también numerosos filamentos cerca de los complejos de unión de la membrana basal.

Núcleo

Son similares a los de otras zonas de la nefrona.

Membrana basal

Es también similar a las de otras zonas de la nefrona.

TUBULO DISTAL CONVOLUTO

El túbulo convoluto distal, puede ser considerado como dividido en dos regiones morfológicamente diferentes: en la primera porción que representa el lugar donde el brazo ascendente vuelve hacia el glomérulo y origina la mácula densa o pars maculata. El resto del túbulo es conocido también como pars convoluta, y es la porción más importante del mismo.

MICROSCOPIO OPTICO

El túbulo convoluto posee un diámetro más pequeño que el túbulo contorneado proximal, y las células epiteliales que lo revisten son más bajas. Sin embargo, en un determinado segmento tubular pueden observarse más núcleos que en el proximal. Su citoplasma es considerablemente menos eosinófilo que el del túbulo proximal y no posee borde en cepillo.

Las mitocondrias se sitúan perpendicularmente a la membrana basal.

Los núcleos están situados cercanos a la luz y junto a la membrana plasmática.

MICROSCOPIA ELECTRONICA

Plasmalema y estructuras asociadas

El plasmalema que cubre el apex de la célula, muestra unos microvillis cortos y escasos. Inmediatamente por debajo del mismo, el citoplasma contiene cavidades de superficie lisa, estas vesículas junto con pequeñas cavidades, pueden ser vistas también a lo largo de la membrana de los procesos interdigitales.

En el citoplasma basal, las células muestran numerosas interdigitaciones, mientras que en el apex las interdigitaciones son pequeñas y escasas. Los complejos de unión consisten en uniones intermedias y fuertes, cerca del borde luminal.

Mitocondrias

Son mucho más alargadas que las del brazo ascendente, sobre todo las que están situadas en los bordes laterales. Las que están localizadas por debajo del núcleo, son de perfiles redondeados y cortos.

Cuerpos de inclusión citoplásmica

- Citosomas: son numerosos en la mitad luminal de la célula. Aparecen rodeados por una membrana simple y contienen una matriz densa y un material membranoso desprovisto de restos digestivos.

- Citosegresomas: son encontrados en la misma localización que los citosomas.

- Cuerpos multivesiculares: En esta región son grandes y numerosos. Tienen forma irregular y a veces poseen condensaciones irregulares situadas a lo largo de su membrana limitante. Suelen contener vesículas en mayor cantidad que las descritas en otras regiones.

Los cuerpos multivesiculares aparecen situados fundamentalmente en el tercio medio de la célula, aunque pueden también ser encontrados junto al plasmalema basilar.

Retículo endoplásmico y aparato de Golgi

Perfiles de retículo endoplásmico rugoso pueden aparecer en todas las áreas celulares.

El aparato de Golgi está muy desarrollado, en general los elementos están situados por debajo y a los lados del núcleo. Está compuesto por cisternas dilatadas y perfiles vesiculares.

Sustancia fundamental del citoplasma

Contiene numerosas masas de ribosomas sueltos, agregados de filamentos dispuestos en paquetes y situados a lo largo de la membrana limitante de los procesos interdigitales basales, microtúbulos y pequeñas gotas de lípidos situadas también cerca de la membrana basal.

TUBULOS COLECTORES

En base a su localización en el riñón, cuatro divisiones del sistema colector pueden describirse: porción inicial, porción medular radiada, porción externa medular y porción interna medular.

El segmento inicial, llamado también porción conjunta, empieza al final del túbulo contorneado distal en la corteza y pasa a la zona radiada medular. Esta zona muestra variaciones entre diferentes nefronas: Peter (1909) ⁷⁵ describe dos tipos: 1° segmento que pasa directamente a la zona radiada medular, y 2° otros segmentos que aparecen unidos entre sí y que penetran en la zona medular, por medio de un túbulo terminal común en forma de arco.

Los otros tres segmentos consisten en túbulos, tanto en la medular externa como en la interna; la transición desde la medular externa hasta la papila es gradual, y distintos segmentos morfológicos no son reconocibles, de la misma manera que la transición entre la porción terminal del túbulo contorneado distal y la porción inicial del colector, también es gradual e indistinguible.

MICROSCOPIA OPTICA

En todas las porciones del túbulo colector, las células que lo revisten son relativamente claras, con bordes bien definidos, núcleo central y múltiples mitocondrias distribuidas al azar y de talla pequeña. Además de estas células, otro tipo celular se puede reconocer: la célula intercalar o célula oscura, más abundante en el segmento inicial, y cuya presencia va escaseando según se aproxima a la zona medular interna, en la que prácticamente está ausente. Estas células tienen una matriz citoplásmica que se tinte intensamente, y más numerosas y mayores mitocondrias.

Según los túbulos van pasando de la zona medular radiada hacia la medular interna, hay un aumento gradual en la altura de las células, que se hacen columnares e idénticas en apariencia a aquellas que revisten la pelvis.

MICROSCOPIA ELECTRONICA DE LAS CELULAS DE REVESTIMIENTO

Plasmalema y estructuras asociadas

El plasmalema apical de las células que revisten la luz, muestra un contorno relativamente simple, con escasos, cortos y separados microvillis. El plasmalema apical está cubierto por una capa de células que aumenta en grosor según se acerca a la papila.

Lateralmente la membrana plasmática es relativamente recta, y muestra pequeños pliegues; en la zona basilar, muestra procesos interdigitales que se hacen más numerosos al tiempo que se acortan, según el tubo se acerca a la medular interna. No sucede lo mismo en el plasmalema lateral en donde los cambios son escasos, excepción hecha de un cierto aumento en frecuencia, según se aproxima la medular interna; lo mismo sucede con el número de microvillis que va incrementándose también en el camino del tubo a la papila.

Las uniones celulares son fuertes y situadas a lo largo del borde luminal, se pueden ver algunas veces desmosomas.

Mitocondrias

Las mitocondrias son redondeadas y poseen menos crestas que las del tubo contorneado distal. Aparecen distribuidas al azar dentro del citoplasma.

Cuerpos de inclusión citoplásmicos

Los citosomas son numerosos en todas las porciones de los túbulos colectores; sus tamaños son variables, aparecen más frecuentemente en la mitad apical de la célula y suelen contener restos digestivos.

Retículo endoplásmico y aparato de Golgi

Moderada cantidad de cisternas se distribuyen por el citoplasma, no observándose diferencias entre las distintas porciones.

El aparato de Golgi es grande, consistiendo en pequeños acúmulos de cisternas rodeadas por escasos perfiles vesiculares.

Sustancia fundamental citoplásmica

Contiene masas de ribosomas, filamentos concentrados fundamentalmente junto al plasmalema, microtúbulos y material floco-
lento.

Núcleo

Es único, y de apariencia similar al de otras regiones.

Membrana basal

Es única y delgada, semejante a las de otras regiones.

CORRELACION MORFOFUNCIONAL

La función del corpúsculo renal es la producción de filtrado glomerular.

Las principales preguntas ha hacerse para relacionar estructura y función serían:

1° ¿ Qué camino siguen los solutos desde el plasma hasta el espacio urinario ?.

2° ¿ Cual es la composición y cual la forma de producción del material de la membrana basal ?.

3° ¿ Cual es la específica función de cada una de las células integrantes del glomérulo ?.

La primera estructura morfológica entre el plasma y el espacio urinario es el endotelio. En los experimentos realizados por Farquhar et al. (1959) ⁴⁵ no se evidencian barreras significativas para el paso de ferritina hacia estas células. La observación de la presencia de numerosas partículas de ferritina en la lámina rara interna, indican que los poros del citoplasma de las células endoteliales no significan barreras para el paso de la misma, e incluso describen moléculas de esta sustancia atravesando los poros. En los trabajos de Meneffee et al. (1964) ⁷⁰ se estudia el transporte de agregados de globina por el glomérulo renal, observando que aparentemente eran englobadas las partículas de globina por prolongaciones del citoplasma, formandose una vacuola que se dirige hacia el borde opuesto, cediendo el material de la lámina rara interna.

La composición exacta de la membrana basal, no está bien establecida. Se sabe que está formada por proteínas y polisacáridos; esto sugiere que las estructuras filamentosas observadas en ella pueden representar una forma de colagena; lo mismo podríamos decir de la matriz mesangial cuya composición es similar a la membrana basal periférica. Un aspecto interesante de ésta, es que es muy incompleta, dando lugar a que cerca del área mesangial los procesos intracapilares de las células mesangiales protruyan dentro de la luz capilar. Es en estas áreas donde pueden pasar partículas desde la luz hasta las células mesangiales sin atravesar el material de la membrana basal (Caufield, 1964)¹⁸.

CELULAS MESANGIALES

Tienen una estructura similar a las fibras del músculo liso, y puede ser una hipótesis el que tengan, como aquella, capacidad contractil. Al mismo tiempo participan con las células de la arteriola aferente, de la propiedad de formar gránulos presumiblemente de renina.

Las células mesangiales tienen además capacidad fagocitaria.

En corpúsculos renales de teleosteros marinos, que son relativamente avasculares, se ha observado que su función puede ser la de reducir la filtración glomerular por síntesis adicional de material de la membrana basal, situada entre el endotelio y el epitelio visceral; esta capacidad de sintetizar material para la formación de la membrana basal sería por tanto otra de sus funciones.

EPITELIO VISCERAL

La compleja forma de las células epiteliales ha sugerido numerosas hipótesis sobre su posible función; su papel en la producción del filtrado glomerular es poco conocida, sin embargo, se sabe que partículas que han atravesado los otros componentes de la pared de los capilares glomerulares, pueden ser fagocitados por las células epiteliales y segregadas dentro de los citosomas o cuerpos multivesiculares, siendo probablemente esta misión específica la de las vesículas existentes a lo largo de los procesos pedicelares.

Esto les proporciona un papel de "monitor" en la filtración glomerular. Dick y Kurtz (1966) ²⁷, describen como las células "empujan" hacia la lámina densa proteínas que están situadas dentro del espacio de Bowman.

También es evidente que el epitelio visceral puede ser responsable de la síntesis y mantenimiento de la lámina densa. Kurtz y Feldman (1962) ⁶³ observaron, utilizando ferritina marcada con anticuerpos, la existencia de un antígeno similar a la membrana basal dentro de las cisternas de la célula epitelial, y también porque en teleosteros marinos, las paredes de los capilares glomerulares poseen tres láminas, y la lámina densa siempre está asociada con el epitelio visceral.

La evidencia hoy en día de que el retículo endoplásmico rugoso es un importante productor intracelular de proteínas es clara; al estar compuesta tanto la membrana basal de las paredes de los capilares periféricos, como la matriz mesangial por proteínas asociadas con mucopolisacáridos, el mantenimiento de estas estruc-

turas está directamente relacionado con la actividad del retículo endotelio rugoso, tan abundante en las células epiteliales y probablemente ayudado por el de las células entoteliales y mesangiales.

1° TUBULO PROXIMAL

La interpretación funcional de las estructuras basales del túbulo contorneado proximal es como una excreción mecánica, y ha sido explicada por Benda (1903) ⁵ considerando que las mitocondrias poseen capacidad contráctil que sería la responsable de la variación de la forma celular y de la excreción de líquido fuera de la célula; poco después Brunzt describió a las mitocondrias como tonofibrillas fijas a la membrana basal.

El por qué el vertido de fluido fuera de la célula ocurre hacia la base celular, no está claro con el actual conocimiento de las organelas de la célula basal, por lo menos un transporte unilateral a través de la membrana no puede ser explicado por la presión hidrostática dentro del laberinto basal, ya que este, está situado entre el citoplasma distal de la célula (cerrado) y abierto hacia la membrana basal celular permeable, la presión del laberinto puede sobrepasar la presión capilar y ser la causa final de reabsorción; además las mitocondrias participan, al exudar agua en presencia de baja concentración de ATP contra un gradiente osmótico (Chappell y Perry, 1954) ²⁴.

2° TRANSPORTE DE ELECTROLITOS

Se estima que aproximadamente entre el 80 y el 90% de la reabsorción de Na ocurre en el túbulo proximal. Esto es aceptado

como el resultado de la difusión del Na desde la luz del túbulo a través de la membrana plasmática apical al interior de la célula, seguida de su salida de la célula hacia el fluido peritubular por un mecanismo activo asociado con la membrana plasmática del polo basal del citoplasma.

Experimentos de microperfusión de túbulos de rata indican que el túbulo proximal intacto de la rata, puede reabsorber el Na contra una concentración de gradiente, por lo tanto, la energía que se necesita para ello probablemente esté localizada en las mitocondrias basales; por ello el cloro y el Na probablemente difunden desde la luz hasta la célula, esto, es, seguido de la excreción activa del Na hacia la base de la célula, mientras que el cloro y el agua la atraviesan pasivamente.

Varios rasgos morfológicos pueden correlacionarse con estas hipótesis: las estructuras de la célula probablemente relacionadas con esta excreción activa de Na, son las mitocondrias, muy numerosas y orientadas en relación con los procesos basales interdigitales.

3° TRACTO DIGESTIVO INTRACELULAR

Las células de la nefrona son capaces de tomar materiales por pinocitosis y transferirlos a lugares específicos de la célula en donde son almacenados, digeridos o excretados. Estas propiedades están muy desarrolladas en el túbulo contorneado proximal. Los elementos estructurales que están relacionados específicamente con este tracto digestivo intracelular, son la membrana plasmática apical, los túbulos apicales, vesícula y vacuolas, los

citomas, los citosegresomas, el aparato de Golgi y los cuerpos multivesiculares. Además las células de todas las partes integrantes de la nefrona, parecen participar dentro de ciertos límites en la autofagocitosis. Estos procesos son conocidos como:

a) Endocitosis.- El camino seguido por materiales como proteínas, colorantes vitales y partículas coloidales, son similares: el primer paso parece ser la unión de las partículas al plasmalema y el movimiento de las mismas dentro de la célula por medio de los túbulos apicales, de ellos pasan a las vacuolas apicales, entrando en ellas o bien por continuidad o por fusión de membranas. Las vacuolas apicales que parecen poder moverse hacia el centro de la célula, se funden allí con citomas; en este estado el material fagocitado se supone es transportado en contacto con partículas que contienen enzimas. Aunque la fuente de estas enzimas en los citomas aún no está determinada, hay hipótesis que suponen su síntesis en el retículo endoplásmico, después de la cual serían transferidas por el Golgi, cuyas vesículas se fundirían con los citomas formando citosegresomas.

b) Exocitosis.- Parece que los citomas se llenan con desechos de material no digerible, emigran hacia el apex celular, en donde sus membranas se fusionan con las del apex celular, y el contenido no digerible es expulsado hacia la luz tubular; estos restos a veces se observan entre los microvilllis del borde en cepillo.

c) Autofagocitosis.- Parece ocurrir en extensiones limitadas a los túbulos proximales. Estos focos, llamados citosegreso-

mas, representan cuerpos limitados por una única o doble membrana y que contienen organelas reconocibles como mitocondrias, microcuerpos o retículo endoplásmico.

d) Transporte de material orgánico.- Esto constituye una parte interesante del desarrollo de la fisiología renal; incluye el transporte de ácidos orgánicos y base. Hay dos mecanismos activos secretores, uno para el transporte de ácido orgánico y otro para el transporte de bases; ambos mecanismos dependen de la producción de energía por la célula, presumiblemente de la síntesis mitocondrial de ATP.

¿ Cual es la especialización morfológica en relación con estos sistemas de transporte ?. Wasserman y cols. diferencian en sus experiencias dos estadios. El primero dependería de la concentración del ion potasio y comprendería el transporte desde el medio hasta el interior de la célula; el segundo estadio, dependiente del ion calcio, comprendería el transporte desde el interior de la célula hasta la luz.

En estudios con microscopio electrónico de este sistema, se observa según estos autores, que en los túbulos incubados en medios desprovistos de calcio se observa una marcada desorganización del apex celular, con desaparición de los complejos de unión, indicando que un apex intacto es necesario para el buen transporte desde el interior de la célula a la luz. Cuando los túbulos se incuban en medios desprovistos de potasio, se observan marcadas alteraciones de la base de la célula que afectan a los procesos interdigitales, sugiriendo que estas estructuras

son de importancia en el transporte del material orgánico desde el medio hasta la luz.

PARS RECTA DEL TUBULO PROXIMAL

Es difícil la correlación entre estructura y función en esta región. Únicamente está descrito como seguro su papel en la digestión intracelular, por medio de la endocitosis, si bien en mucho menor grado que el representado por las células epiteliales de la pars convoluta.

Asa de Henle

Producción de orina concentrada.

La concentración de orina resulta de una acción concertada de tres tipos de sistemas: un multiplicador de contracorriente, un intercambio osmótico y un intercambio de contracorriente.

El asa de Henle funciona como un multiplicador de contracorriente, creando un aumento de gradiente de las concentraciones de solutos desde el cortex hasta la medular externa. Según el tubo colector pasa a través del intersticio de esta región, actúa como un intercambiador osmótico y el agua abandona la luz tubular, haciéndose como consecuencia la orina hipertónica (Dimitrios, 1974) ²⁸. Las asas capilares forman el tercer elemento de este sistema, el intercambiador de contracorriente que permite a la sangre fluir sin cambios en el gradiente.

El brazo delgado del asa de Henle se encuentra únicamente en aquellas especies que son capaces de producir orina concentrada. Se supone que funciona como parte del sistema multiplicador de la contracorriente renal, ayudando a la producción de un

gradiente de presión osmótica desde el cortex a la papila. De acuerdo con la hipótesis del multiplicador de contracorriente, sólo la parte ascendente del asa de Henle funciona excretando activamente el Na desde la luz tubular hasta el intersticio; morfológicamente sin embargo el asa ascendente consiste tanto del segmento delgado ascendente como del brazo ascendente grueso.

Las células del brazo ascendente grueso poseen numerosos procesos interdigitales y orientación mitocondrial, siendo su morfología similar a las células cuya función principal es transportar electrolitos.

Las células del brazo delgado carecen de las numerosas mitocondrias que se suelen ver en otros tejidos, cuyas células transportan activamente iones, con lo cual la correlación morfológica y funcional es difícil. Sin embargo, la energía metabólica en la papila es dependiente de la glicolisis, con lo cual pueden no ser necesarias numerosas mitocondrias en células que poseen la energía necesaria a través de esta glicolisis.

Endocitosis y exocitosis.

La endocitosis de proteína ocurre en el brazo delgado, pero con una extensión limitada. La exocitosis no ha sido observada en esta región.

La función de la porción gruesa del brazo ascendente no está definitivamente establecida.

B) DE SUS MODIFICACIONES EN EL HIPOTIROIDISMO

La ausencia o déficit de hormona tiroidea determina una serie de repercusiones funcionales y morfológicas en el riñón; sobre la interrelación funcional entre estos dos órganos existe un limitado número de trabajos, que comenzaron a publicarse hace unos 40 años.

Leblond y Hoff en 1944⁶⁵, encontraron ya lesiones bien establecidas en el túbulo proximal. Kochakian y col. en 1954⁶¹ señalaron también la disminución del contenido en arginasa y en fosfatasa alcalina en el riñón de la rata hipotiroidea, unido a una marcada atrofia renal, y sugirieron la importancia de encontrar lesiones morfológicas superponibles a los cambios funcionales.

En 1946 Cachera y Gerbaux¹⁵, describieron glomeruloesclerosis y edema intersticial, éste último por acúmulo de ácido hialurónico en el intersticio renal, y producido por aumento de fijación de agua en el tejido conectivo, como consecuencia del mixe dema generalizado.

En 1959 Stephan⁹¹ y sus colaboradores, demostraron que la insuficiencia tiroidea en la rata daba lugar a un aumento en la excreción urinaria de agua, sodio y potasio, así como a una disminución de la concentración urinaria de urea. Estos mismos autores entre 1961 y 1963, demostraron que tales perturbaciones funcionales eran consecuencia de alteraciones renales determinadas por el hipotiroidismo. Esta hipótesis es acertada, puesto que la insuficiencia tiroidea altera intensamente la estructura renal, lo que se comprueba indirectamente cuando se demuestra que tanto

la tiroidectomía como el empleo de antitiroideos determina atrofia renal.

Describieron estos autores atrofia y degeneración del epitelio de los túbulos proximales y distales, siendo estas lesiones tan profundas que era imposible distinguir los distintos segmentos tubulares.

Estos trastornos no son frecuentes en el hombre mixedematoso, lo que Stephan explica por el hecho de que la rata concentra mucho más su orina que el hombre, y de que su riñón tiene necesidades energéticas también más elevadas, las cuales exigen un mayor aporte de la hormona tiroidea.

Sin embargo, no encontraron alteración morfológica alguna a nivel de los glomérulos, y lo que es más sorprendente, hacían especial énfasis en remarcar la no existencia de lesiones a ningún nivel del tejido conjuntivo y en especial en la total normalidad de las membranas basales tubulares, a las que describen como "finas e intactas". Los vasos también eran normales.

Estos autores fueron los primeros en demostrar la reversibilidad de esta tubulopatía degenerativa, después de la administración de tiroxina a dosis fisiológicas, restaurándose la normalidad tanto funcional como histológica.

Naeye en 1962⁷³, publica un trabajo sobre las alteraciones capilares y venosas en el mixedema en diversos órganos, entre ellos el capilar del glomérulo renal, en los que describe la existencia de una sustancia hialina situada bajo el endotelio (esta sustancia tiene las características tintoriales de los mucopolisacáridos ácidos) y su presencia da lugar a un engrosamiento axial

que rara vez afectaba a la luz del capilar glomerular. Este mismo material lo encuentra depositado en las paredes de los alveolos pulmonares, correlacionando la insaturación de oxígeno que aparece en el mixedema, con la hipoventilación pulmonar consecutiva a estos cambios de la pared alveolar; todo esto tiene como consecuencia la disminución del filtrado glomerular al disminuir el aporte sanguíneo del capilar glomerular.

En 1964 Cassano y Fabbrini ¹⁶, estudiaron biopsias renales con microscopía óptica y electrónica procedentes de enfermos con mixedema que no habían recibido tratamiento, encontrando como cambios iniciales acúmulos de material proteico en los lisosomas de las células de las áreas intercapilares y engrosamiento de las bases glomerulares, que podían dar lugar en estadios avanzados de hipotiroidismo a obliteraciones de la luz capilar, e incluso hialinosis del glomérulo.

En menor cantidad podía encontrarse también depósitos de ese material proteico en las células tubulares.

También en la década de los 60, concretamente entre 1963 y 1966, Porte y Cussac ⁷⁷, por un lado, y Cassano y su grupo ¹⁶ por otro, comenzaron a utilizar el microscopio electrónico para el estudio de las alteraciones renales en el hipotiroidismo.

Porte y Cussac en 1966 ⁷⁷, observan como el hipotiroidismo crónico en la rata, da lugar a una disminución del poder de concentración del riñón y a un aumento de la excreción del Na; comienzan entonces a plantearse una correlación entre estos cambios funcionales con las modificaciones ultraestructurales

por ellos observadas. No encuentran alteraciones significativas en las estructuras glomerulares, ni intra ni extracelulares, a las que describen como "dentro de la normalidad"; así, en sus series, las mitocondrias no presentan alteraciones ni en su número, ni en su disposición ni en su morfología. En los túbulos las membranas basales están conservadas al igual que el borde en cepillo y el laberinto basal, encontrando sin embargo aumentado el número de lisosomas sobre todo a nivel de las células del túbulo proximal.

Las únicas modificaciones descritas por estos autores a nivel de la cortical, consisten en aumento de los espacios intercelulares por una ligera proliferación fibroblástica, y esto ya sucede en estadios tardíos (más de ocho meses de experimentación).

En la medular sin embargo, las alteraciones encontradas por ellos son constantes y precoces, destacando sobre todas, aquellas que alteran el estroma intersticial; entre los capilares y los túbulos encuentran una sustancia fundamental muy abundante y rica en fibras colágenas, que sería la responsable de las alteraciones en los fenómenos de difusión en la región medular al frenar el paso del agua y de la urea desde los túbulos colectores hacia otras estructuras medulares. En algunos de los túbulos se observan irregularidades en su contorno que explican como secundarias a las modificaciones del estroma. En resumen, las lesiones epiteliales por ellos descritas, atrofia del epitelio tubular fundamentalmente, no serían por lo tanto resultantes de una degeneración progresiva de las células sino secundaria a las modificaciones del estroma.

En el mismo año de 1966, Salomon y Di Scala⁸⁵, publican otro estudio basado en biopsias renales de enfermos hipotiroideos y apoyan con sus hallazgos las descripciones de Cassano del año 1964, encontrando también engrosamientos de las membranas basales y de la matriz mesangial, acompañadas de notables engrosamientos de las basales tubulares. Describen estos autores por vez primera, la presencia de inclusiones variadas intracelulares.

En 1972, Porte y Cussac, vuelven a publicar un estudio ultraestructural del riñón en la rata hipotiroidea, en el que se reafirman en los hallazgos publicados en 1966, insistiendo nuevamente en que las alteraciones fundamentales serían las modificaciones del estroma, siendo esta alteración de las relaciones tróficas epitelio/estroma, la causa de la alteración en la difusión del agua y la urea.

Desde este año hasta la actualidad, no se ha modificado con nuevas publicaciones la situación del problema, encontrándonos así, como hasta el momento, tres teorías pretenden correlacionar las lesiones anatómicas con las alteraciones funcionales en el hipotiroidismo:

La primera sustentada por Naeye y cols. en la que se sugiere que la disminución del filtrado glomerular, sería secundaria, por un lado al depósito de una sustancia amorfa (que él interpreta como mucopolisacáridos) que rodea a los capilares glomerulares disminuyendo la luz, y por otro, a la hipoventilación pulmonar cuya consecuencia sería una disminución del aporte sanguíneo del capilar glomerular con disminución subsiguiente del filtrado.

La segunda teoría, defendida por Cassano y cols. (y que cuenta entre sus fundamentos la observación por estos autores de la existencia en cretinos adultos de glomérulos con apariencia inmadura semejantes a los de los niños, considera la dependencia directa de las células renales a la tiroxina, cuyo efecto sería la estimulación del metabolismo renal.

Por último, Porte y Fonck-Cussac, correlacionan la alteración en la difusión de agua y urea con los cambios de las relaciones tróficas entre epitelio y estroma, siendo esta la causa primaria de la disminución del poder de concentración del riñón.

Como hemos visto, aunque escasa, la bibliografía disponible en la actualidad acerca de la acción del hipotiroidismo sobre el riñón en la rata, abre un interrogante no sólo sobre cuáles son las lesiones morfológicas que nos vamos a encontrar en los distintos niveles de la nefrona, sino, y dados los contrapuestos hallazgos de los autores que hasta aquí hemos analizado, sobre cual es la causa última que determina estas lesiones.

M A T E R I A L Y M E T O D O S

A) MODELO EXPERIMENTAL

El objeto de éste trabajo es la reproducción experimental de los dos procesos fundamentales con que se manifiesta el hipotiroidismo en el hombre, es decir, el cretinismo (acción del déficit de las hormonas tiroideas sobre el organismo en desarrollo) y el mixedema (hipotiroidismo instaurado en el adulto), para estudiar la acción de ambos sobre el riñón.

Hemos elegido la rata como animal de experimentación, por su fácil manejo y mantenimiento y por sus características biológicas, sobre todo la rapidez con que se desarrolla su ciclo vital (gestación de 22-23 días, capacidad reproductora a los 2'5-3 meses de edad, senectud a los 2 años de vida), lo que permite cubrir largos periodos vitales con experiencias relativamente cortas (Dohler, 1979) ³⁰.

Utilizamos la rata Wistar procedente del Instituto Central de Animales de Laboratorio (Daganzo, Madrid), criadas en el estabulario del Departamento Central de Anatomía Patológica, según las normas alimentarias y cuidados higiénicos y ambientales prescritos por Lane-Petter (1963) ⁶⁴.

B) TIROIDECTOMIA

Existen, fundamentalmente, tres métodos para provocar deficiencia funcional del tiroides: quirúrgico, químico y radioactivo.

1º- El método quirúrgico, el más antiguo de todos, fue usado por Horsley en 1884 ⁵⁸, basado en los trabajos de Kocher

(1883) ⁶², sobre el efecto de la extirpación del tiroides en enfermos portadores de bocio (ver revisión histórica). Con esta técnica, Horsley reprodujo el mixedema en un mono a los 54 días de haberle extirpado la glándula. Sin embargo, este proceder tiene varios inconvenientes. Por un lado, es difícil la realización, sobre todo en las ratas recién nacidas, y conlleva el riesgo de extirpar la paratiroides, con sus graves consecuencias. Por otro lado, pueden quedar restos glandulares que regeneran fácilmente e impiden el desarrollo del hipotiroidismo.

2°- El método químico se basa en la acción inhibitoria de algunos compuestos sobre la acción tiroidea. Eayrs y Taylor (1951) ³² usaron metiluranilo, Escobar del Rey y cols. (1968) ⁴⁴ clorato potásico y dieta pobre en iodo, y Clos y Legrand (1969) ¹⁹ propiltiouranilo. Pero, como ya señalan estos últimos autores, aunque remota no puede descartarse la posibilidad de que los fármacos actúen de manera nociva sobre el riñón. Además se trata en general de productos poco solubles y para asegurar su exacta dosificación, hay que administrarlo por sondaje gástrico, lo cual es inviable en experiencias largas.

3°- El método más simple es la radiotiroidectomía con I_{131} . Su dosificación y manejo fueron estandarizados para la rata por Goldberg y Chaikoff (1949) ⁴⁹ y Goldberg y cols. (1959) ⁵⁰. Asimismo, estos autores demostraron la inocuidad de su radiación sobre el resto de los órganos, incluso sobre las cercanas paratiroides y sobre los nervios recurrentes laríngeos. Sin embargo, la acción del I radiactivo sobre el tiroides es prácticamente

inmediata, pues si bien la destrucción completa de la glándula no se alcanzó hasta el final de la primera semana, su función cesa en los primeros días, como lo demuestran las curvas de captación de I en estos animales (Doniach y Shale, 1976) ³¹ (Goldberg y cols. 1950) ⁵⁰.

Las dosis utilizadas han sido de 100 microCu. para las ratas recién nacidas, y 500 microCu. para las adultas, ambas en inyección única intraperitoneal, siguiendo las pautas de los autores citados.

El I_{131} nos fue proporcionado por el Dr. Durán Escribano del Departamento de Medicina Nuclear (Director, Dr. Del Olmo).

Para la comprobación de la efectividad de la radiotiroidectomía, además de tener en cuenta los signos y síntomas clínicos que los animales pudieron presentar, realizamos cortes histológicos seriados de la región del cuello, con el fin de demostrar la ausencia de parenquima tiroideo. Además, en los animales adultos determinamos los niveles de T_3 y T_4 en sangre periférica, valiendonos de una variante de la técnica de Hamolsky (Lynch y cols., 1969) ⁶⁶ por absorción de resina en vez de hematies como en el método original. Para ello, se utilizan los Kits comerciales de Abbot (las determinaciones fueron realizadas en el Departamento de Medicina Nuclear, Director Dr. Del Olmo).

C) PLAN GENERAL DE LA EXPERIENCIA

Para la realización del cretinismo experimental, utilizamos ratas hembras preñadas, mantenidas durante la segunda mitad

de la gestación (unos 12 días) con agua destilada y dieta pobre en iodo, variante de Remington (Escobar del Rey y cols., 1968) ⁴⁴ cuya proporción es la siguiente:

Harina de maíz..... 6 kg.
Gluten de trigo..... 2'5 kg.
Levadura seca..... 1 kg.
Cloruro sódico..... 150 gr.
Carbonato cálcico... 150 gr.

Todos estos componentes se mezclan, añadiendo agua destilada hasta que se obtiene una masa espesa que debe conservarse en nevera para evitar su desecación. Esta dieta se suplementaba con yoduro potásico a razón de 1 microgramo/gr. de pienso seco.

En las primeras 24 horas post-natales, se dejó a cada hembra con cuatro crías para evitar competencias alimentarias entre ellas, y por tanto posibles efectos sobreañadidos debido a la hipoadministración (Clos y Legrand, 1969) ¹⁹.

A cada una de las crías, se les inyectó intraperitonealmente con una solución que contenía 100 microCu de I_{131} . La dieta pobre en Iodo y el agua destilada, se mantuvieron durante toda la experiencia. A los animales reservados para controles de cada camada, se les inyectó una cantidad equivalente de suero salino, y fueron alimentados con la misma dieta, suplementada en este caso con yoduro potásico (1 microgr./gr. de pienso seco).

Hemos utilizado en este grupo un total de 45 ratas recién nacidas, 25 machos y 20 hembras, que fueron sacrificadas en gru-

pos de 9 (5 machos y 4 hembras cada lote) a los 2-4-6-8 y 10 meses de edad, junto con un control de la misma edad para cada lote.

Todas ellas se pesaron y midieron para ver el grado de desarrollo corporal alcanzado.

El grupo de ratas adultas (mixedema experimental) comprende 18 animales, 10 machos y 8 hembras, a los que se inyectaron intraperitonealmente 500 microCu de I_{131} a los 5-6 meses de edad. Desde un mes antes de la inyección se mantuvieron con dieta pobre en Iodo y agua destilada; con ello hemos pretendido potenciar el efecto de Iodo radioactivo el cual sería captado con avidéz por un tiroides sometido previamente a escasez del mismo.

Estos animales fueron sacrificados divididos en dos lotes de 9 (5 machos y 4 hembras cada uno) a los 6 y 9 meses después de la inyección del Iodo radioactivo, o sea, a los 11 y 14 meses de edad. Los controles (2 por cada lote) de la misma edad y sexo, se mantuvieron con la misma dieta, suplementada con ioduro potasico y agua corriente.

A todas las ratas se les controló el peso y la talla, y una vez anestesiadas, se les extrajo sangre que se heparinizó y remitió para determinaciones de T_3 y T_4 .

D) RECOGIDA DEL MATERIAL Y PREPARACION DEL MISMO

Para el estudio del riñón y tras la anestesia general con éter, se procede a la extracción de uno de los riñones con el animal todavía vivo; lo seccionamos inmediatamente a nivel del hilio. De uno de los hemi-riñones, se tomaba una pequeña cuña

perpendicular a la superficie de sección, que interesaba papila, medular y cortical, introduciéndole en el líquido fijador para microscopía electrónica durante 15 minutos, después de los cuales, se fragmentaba en microbloques, tomándose una muestra de papilas, dos de la zona cortico-medular y dos de la zona cortical; se dejaban fijar en glutaraldehído tamponado con tampón Millonig durante 90 minutos.

El resto del material procedente de este riñón, así como el procedente del riñón contralateral extraído cuando el animal ya había muerto, debido a la profunda hemorragia producida por la sección de la arteria renal del primer riñón, se fijaba para microscopía óptica en líquido de Dubosq-Brazil o solución modificada de Bouin, preparada de la siguiente manera:

Alcohol 80% 150 c.c.
Formol 40% 60 c.c.
Acido picrico..... 1 gr.

La solución se conserva a temperatura ambiente.

En el momento de su utilización:

Tomar 700 c.c. de la solución anterior.

Añadir 5 c.c. de ácido acético glacial.

Fijación durante 24 horas, después pasar las piezas a formol al 15%, en donde ya pueden permanecer varios días.

E) TECNICAS REALIZADAS

a) Histológicas

Sobre el material incluido en parafina, hemos realizado las siguientes técnicas: Hematoxilina-Eosina, P.A.S., Tricrómico

de Masson, P.A.S.- Azul Alcian, Plata Metelnamina.

1° Hematoxilina-Eosina (H.E.)

2° P.A.S.:Tiñe los mucopolisacáridos neutros y el glucógeno (éste unicamente previa fijación en alcohol).

El fundamento de este técnica es: con el ácido peryodico se oxidan los radicales alcohólicos en posiciones 1 y 2 formando aldehidos, los cuales reaccionan con el reactivo de Schiff, dando un color púrpura.

3° Azul-Alcian: Tiñe los mucopolisacáridos ácidos.

4° Tricromico de Masson: modificación al verde luz.

Tiñe el colágeno en verde.

5° Plata Metalamina de Gomory:

Tiñe las membranas basales en negro marrón (fondo amarillo o verde).

No especificamos los pasos de las técnicas histológicas utilizadas, por ser de uso común en los laboratorios de Histología y Anatomía Patológica.

b) Electromicroscópicas

Una vez seleccionado el material según indicabamos en el apartado anterior, procedimos a su procesado, según técnica habitual de inclusión en araldita.

Los cortes fueron realizados con un ultramicrotomo LKB y contrastados con una solución de citrato de plomo.

Para el estudio ultraestructural se utilizó en primer lugar, un microscopio Electrónico de Transmisión, marca Zeiss EM-GS, que trabaja a un potencial de aceleración de 60 kw, y en una fase posterior en un Microscopio Electrónico Hitachi, HU-12A que trabaja a 100 kw. de potencial de aceleración.

RESULTADOS

Con objeto de seguir un orden en la enumeración de los hallazgos, describiremos en primer lugar los tres tipos de comprobaciones encaminadas a poner de manifiesto la efectividad de la tiroidectomía, para posteriormente, pasar a describir los hallazgos histológicos por un lado y los ultraestructurales por otro.

COMPROBACION DE LA EFECTIVIDAD DE LA TIROIDECTOMIA

a) Comprobación clínica

En el lote A, correspondiente a las ratas tiroidectomizadas al nacimiento, se observó un marcadísimo déficit de desarrollo, con un peso entre seis y siete veces menor que el de los controles, y una talla reducida aproximadamente a la mitad (Figs. 1 y 2). Igualmente existía una desproporción entre el tamaño de los miembros y el del tronco, y éste último mostraba en todos los casos una evidente cifosis. La piel estaba arrugada y fría, y sin aumento aparente del tejido celular subcutáneo, observándose una importante alopecia difusa que fue aumentando conforme lo hacía la edad de los animales; existía, además, un enlentecimiento progresivo de los movimientos, de tal manera que los que alcanzaron los 10 meses de edad, tuvieron que ser sacrificados por tener temblores y síntomas objetivos de intenso frío. Todos estos datos los hemos recogido en el Cuadro I.

El lote B, integrado por ratas tiroidectomizadas en la edad adulta, mostraba una disminución de tamaño, que aunque evidente, no era muy marcada; sin embargo, el peso había descendido



Fig. 1.-Hipotiroidismo neonatal. Rata de 6 meses.

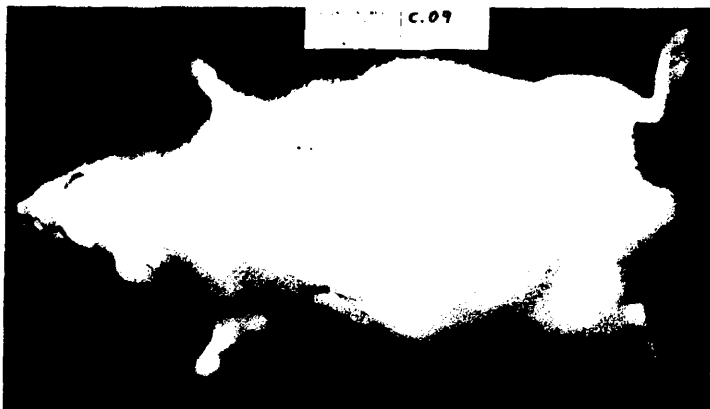


Fig. 2.- Control de seis meses de edad.

considerablemente (aproximadamente en un tercio). La piel aparecía, igual que en el lote A fría, y la alopecia no era tan intensa como en dicho lote, aunque igualmente, se acentuaba conforme aumentaba la edad del animal. Los movimientos eran también lentos. Los datos están recogidos en el Cuadro II.

b) Comprobación bioquímica

Hemos realizado determinaciones hormonales (T_3 y T_4) sólo en el lote B, ya que únicamente en estos animales era posible obtener la cantidad de sangre suficiente. Los resultados mostraron, aunque de forma variable, una evidente disminución de los niveles hormonales comparados con los de los controles (Cuadro II).

c) Comprobación histológica

En ambos lotes recogimos la región del cuello, que una vez incluida en parafina, se cortó seriadamente. El resultado era similar en ambos grupos de animales: el tiroides había desaparecido en su totalidad, y en su lugar existía un tejido conjuntivo laxo muy poco celular, con escaso componente vascular, y cuyos elementos celulares mostraban en forma constante un pigmento pardo, granular en el citoplasma. En las Figs. 3 y 4, se comparan estos hallazgos con los controles.

La mucosa traqueal presentaba un epitelio atrófico, con infiltrados linfoplasmocitarios en el corión y atrofia parcial de las glándulas.

70

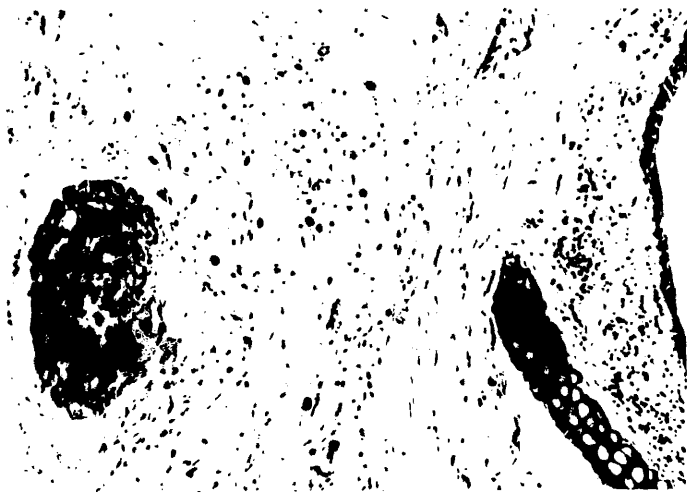


Fig. 3.- Zona previamente ocupada por el tiroides. Preservación de la paratiroides. 500 x.



Fig. 4.- Visión panorámica de la región del cuello. A ambos lados de la tráquea aparecen los lóbulos del tiroides. 50 x.

71

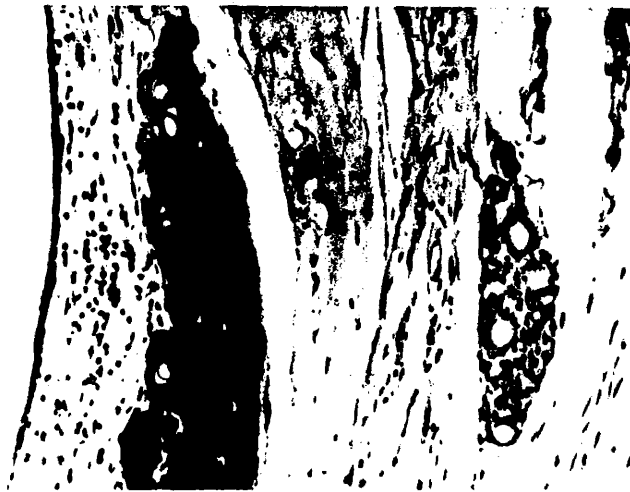


Fig. 5.- Restos de parenquima tiroideo con folículos atróficos.
500 x.

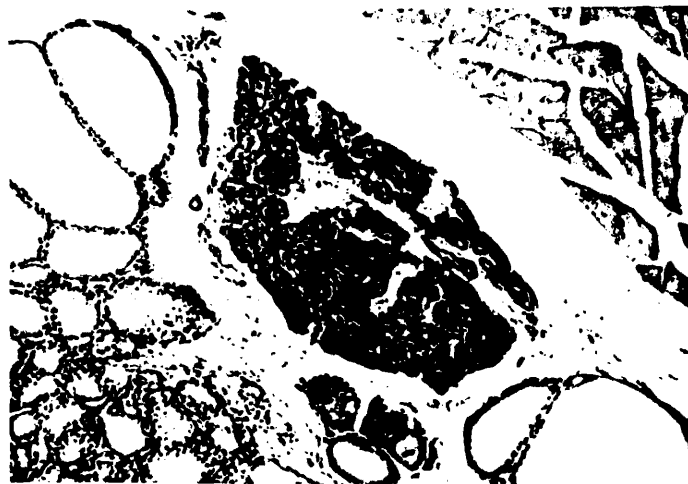


Fig. 6.- Detalle de una paratiroides junto a folículos tiroi-
deos y músculo esquelético. 500 x.

En algún caso encontramos grupos de acinos tiroideos en número nunca superior a cuatro o cinco, que eran de pequeño tamaño, con epitelio aplanado y escaso coloide (Fig. 5).

Las paratiroides eran normales, así como el resto de los tejidos de la vecindad (músculo liso de la pared bronquial, cartílago traqueal, etc.). Igualmente los paquetes vásculo-nerviosos no mostraban alteraciones (Fig. 6).

C U A D R O - I

73

LOTE A : RATAS RECIEN NACIDAS						
GRUPO	RATAS	EDAD (meses)	CRECIMIENTO		ALOPECIA DIFUSA	MOVIMIENTOS LENTOS
			PESO MEDIO (gr)	TALLA MEDIA (cm)		
1	R.1 a 9	2	20-30	8-10	+	+
	CONTROL 1	2	200	16	-	-
2	R.10 a 18	4	35	10'5	++	++
	CONTROL 2	4	300	21	-	-
3	R.19 a 27	6	37	10'5	+++	+++
	CONTROL 3	6	300	23'5	-	-
4	R.28 a 36	8	50	12'5	+++	+++
	CONTROL 4	8	360	24	-	-
5	R.37 a 45	10	55	12'5	++++	++++
	CONTROL 5	10	400	25	-	-

-: No síntomas; +: Alteraciones leves; ++: Alt. moderadas; +++ y ++++: Alt. intensas

LOTE B : RATAS ADULTAS

RATA	SEXO	EDAD (meses)	TIEMPO TRAT. (meses)	CRECIMIENTO		TALLA M	SINTOMAS		DETERMINACIONES HORMONALES		
				PESO M	TALLA M		ALOPECIA DIFUSA	MOV. LENTOS	% T ₃	% T ₄	I
46-50	M	11	6	220 gr.	19'5 cm.		+	+	34	2'5	0'85
51-54	M	11	6	200 gr.	19 cm.		+	+	32	2'5	0'8
CONTROL 6	M	11	-	450 gr.	24 cm.		-	-	52	8'6	4'47
CONTROL 7	H	11	-	420 gr.	23 cm.		-	-	53	8'6	4'55
55-59	M	14	9	250 gr.	20'5 cm.		++	+	39	3'6	1'08
CONTROL 8	M	14	-	520 gr.	24'5 cm.		-	-	48	6'2	2'97
60-63	H	14	9	230 gr.	20 cm.		++	+	37	3'2	1'11
CONTROL 9	H	14	-	530 gr.	24 cm.		-	-	-	-	-

- Asintomáticas + Alteraciones leves

++ Alteraciones moderadas

+++ y ++++ Alteraciones graves

T₃: expresado en %T₄: expresado en microgramosI : expresado por el cociente $\frac{T_3 \cdot T_4}{100}$

ESTUDIO HISTOLOGICO

Histológicamente los hallazgos comenzaron a encontrarse en los riñones pertenecientes a las ratas del grupo 3 del lote A (tiroidectomizados al nacimiento y con 6 meses de vida), y en los dos grupos del lote B (tiroidectomizados en la edad adulta y con un tiempo de establecimiento del hipotiroidismo entre 6 y 9 meses).

I - CORTICAL

Glomérulos

Suelen ser mayores que los observados en los controles y de aspecto más sólido (Fig. 7), en forma ocasional es posible encontrar algunos hialinizados. La cápsula de Bowman y el espacio urinario, suelen estar conservados, si bien no es infrecuente encontrarlos con engrosamientos moderados de la primera.

El mesangio está aumentado, principalmente a expensas de la matriz mesangial (Fig. 8). Los ejes mesangiales aumentados confieren un aspecto rígido al penacho vascular (Fig. 9 y 10). El capilar glomerular aunque permeable muestra unas luces disminuidas, las paredes capilares son prominentes y con grandes aumentos; en todos los glomérulos se pueden reconocer engrosamientos e irregularidades de sus paredes (Fig. 11). El número de células mesangiales no parece estar aumentado.

La membrana basal capilar, presenta frecuentes engrosamientos focales de intensidad variable, mandando proyecciones hacia las células endoteliales (Fig. 12).

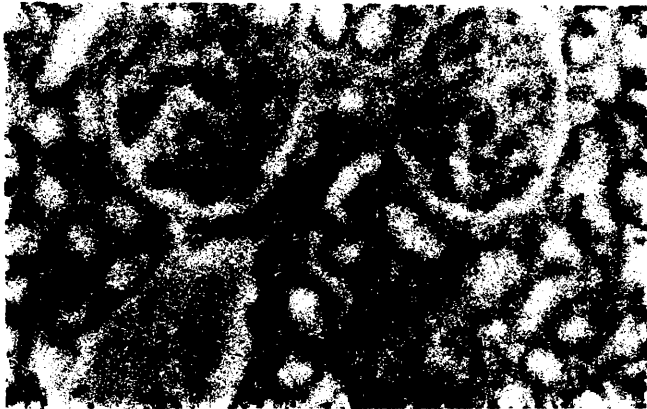


Fig. 7.- Masson 160 x. Glomérulos de aspecto sólido, uno en vías de hialinización.



Fig. 8.- Glomérulo. 160 x. con mesangio aumentado. Capsula de Bowman engrosada.

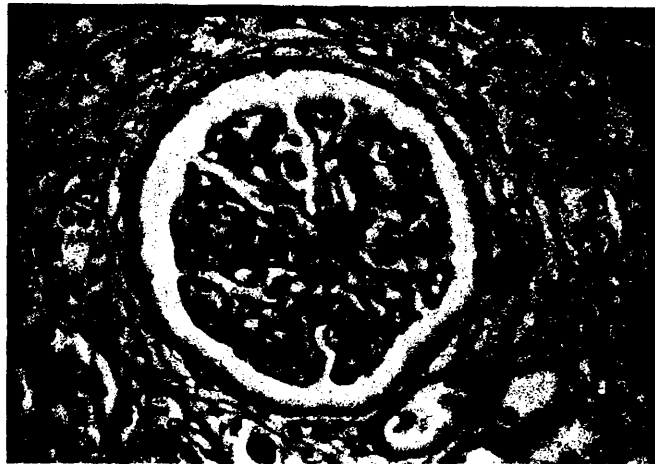


Fig. 9.- P.A.S. 400 x. Aspecto rígido del penacho glomerular por aumento de los ejes mesangiales.



Fig. 10.- Plata metenamina 400 x. ejes mesangiales rígidos con engrosamientos focales.



Fig. 11.- Masson 1.600 x. Irregularidades de las membranas basales glomerulares.



Fig. 12.- Masson. 1.600 x. Engrosamientos focales de la membrana basal capilar.

Se observa asimismo, la existencia de un material amorfo, parecido morfológicamente con técnicas de hematoxilina-eosina, a la sustancia amiloide, irregularmente depositado por debajo del endotelio del capilar (Fig. 13). Este material amorfo, no comprime ni oblitera la luz, da negativas las técnicas de tinción específicas para sustancia amiloide, es sin embargo PAS positivo, lo que sugiere que puede estar compuesto por mucopolisacáridos neutros. Este depósito se ha encontrado en aproximadamente un 80% de las ratas adultas hipotiroidectomizadas, no apareciendo en ninguno de los casos control en animales de edad inferior a los 11 meses de vida, si bien se pueden ver en escasa cantidad y en escaso número de glomérulos en ratas del grupo de 14 meses de edad. En este último lote de ratas, los riñones presentaban además de las lesiones descritas anteriormente, una discreta proliferación de las células mesangiales y endoteliales, lo que junto con el aumento del tamaño de las células del epitelio visceral (en cuyo citoplasma es muy frecuente encontrar pequeñas gotas hialinas, que se tiñen con el PAS y con la plata metalamina), da lugar a frecuentes obliteraciones de la luz capilar, y a la presencia de mayor número de hialinosis glomerular que en el resto de los lotes.

En casos aislados, hemos encontrado pequeños acúmulos PAS y metenamina positivos, similares por su morfología a los que encontramos en los citoplasmas de las células epiteliales viscerales, pero localizado en el mesangio.



Fig. 13.- Masson. 400 x. Glomérulos con amplios depósitos subendoteliales.

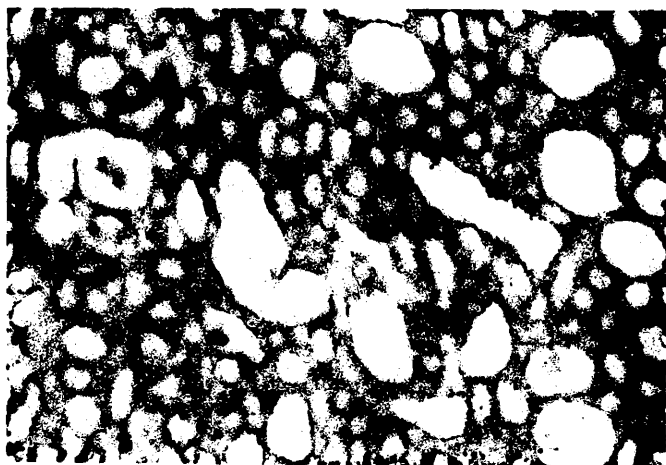


Fig. 14.- Masson. 100 x. Focos de atrofia tubular.

Túbulo contorneado proximal

Es donde aparecen lesiones de forma más constante, si bien la intensidad de las mismas es variable de unos campos a otros, y dentro de un mismo túbulo, de unas células a otras.

Los túbulos en general están bien conservados, aunque no es infrecuente encontrar pequeños focos de atrofia (Fig. 14). Las membranas basales tubulares, fundamentalmente las de los túbulos atróficos (aunque también se encuentra en los túbulos bien conservados) se presentan irregularmente engrosados (Fig. 15).

Sin embargo, el hallazgo óptico más constante, es la presencia de vacuolas ópticamente vacías (no grasa, no PAS), generalmente de localización basal y de diferentes tamaños, algunas voluminosas, localizadas sobre todo, en las células epiteliales (Fig. 16). Estas vacuolas se tiñen con la plata metenamina (Fig. 17).

El ribete en cepillo está bien conservado, excepto en algunas zonas donde ha desaparecido, observándose entonces, desca-mación parcial del citoplasma hacia la luz.

En otras áreas, el epitelio del túbulo proximal, aparece tumefacto, hinchado, ocupando casi totalmente la luz (Fig. 18).

Túbulo contorneado distal

Describimos conjuntamente, por su similitud, el túbulo distal propiamente dicho y la porción gruesa del asa de Henle.

Tanto en uno como en otro, su luz está dilatada y en ocasiones el epitelio es muy prominente, sobre todo a nivel del

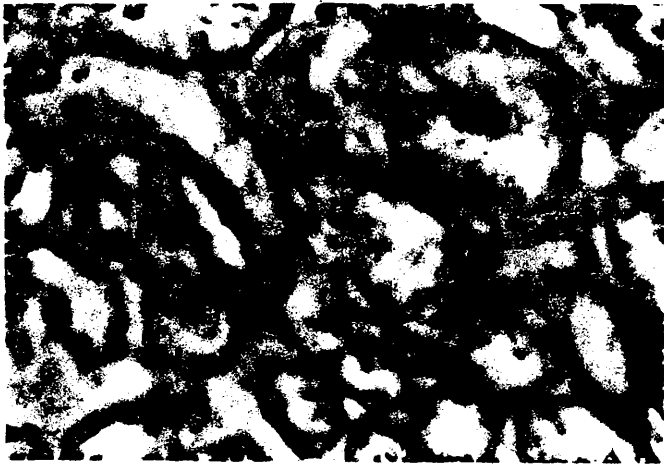


Fig. 15.- Masson 160 x. Túbulos con basales engrosadas.



Fig. 16.- Masson 400 x. Túbulo proximal. Vacuolas basales ópticamente vacías.

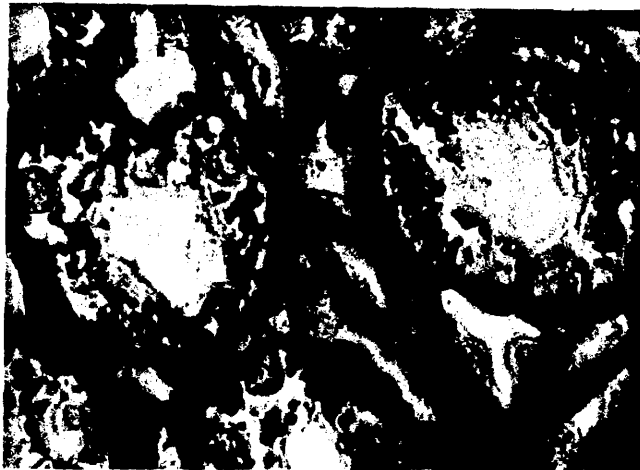


Fig. 17.- Plata metenamina. 400 x. Túbulo proximal.
Vacuolas teñidas con plata.



Fig. 18.- Masson. 400 x. Túbulo proximal con epitelio
tumefacto.

polo apical, donde toma un aspecto translúcido. Con menos frecuencia, pueden encontrarse también, como en el túbulo proximal, vacuolas ópticamente vacías de localización basal, pero estas son de menor tamaño y menos numerosas.

II - MEDULAR

Las mismas lesiones descritas en los túbulos proximal y distal, se han encontrado en la porción más superficial de la medular, en donde están localizadas la porción recta de los túbulos proximales y distales, en los que se observa también dilatación de la luz y aplanamiento del epitelio, como lesiones más frecuentes

Porción delgada del asa de Henle

Su luz aparece distendida, en el epitelio, normalmente de escasa altura, se aplana hasta hacerse en muchos casos inaparente.

Túbulos colectores

El epitelio formado por células de citoplasma muy claro, suele estar conservado, pero en ocasiones existe aplanamiento o descamación parcial hacia la luz.

Papila

En todos nuestros casos presentaba una normalidad histológica absoluta.

III - INTERSTICIO

Inicialmente el intersticio muestra escasas lesiones, consistentes en un discreto edema; en estadios más avanzados

existe una marcada fibrosis, siempre de distribución focal, sustituyendo a los túbulos atrofiados (Fig. 19).

IV - VASOS

Las lesiones a nivel de los capilares glomerulares, ya fueron descritas junto a los otros componentes glomerulares.

La única lesión destacable a nivel de arterias y venas renales, ha sido un discreto engrosamiento de la basal en las pequeñas arterias, así como, y de forma no constante, engrosamientos focales de la íntima (Fig. 20).

Linfáticos sin alteraciones.

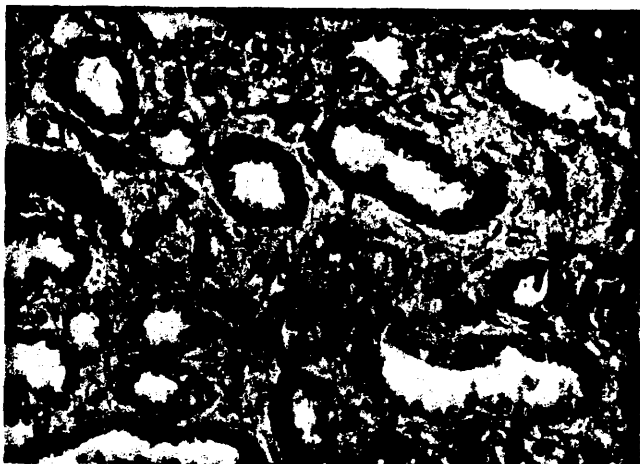


Fig. 19.- Masson. 160 x. Intersticio fibrosado.

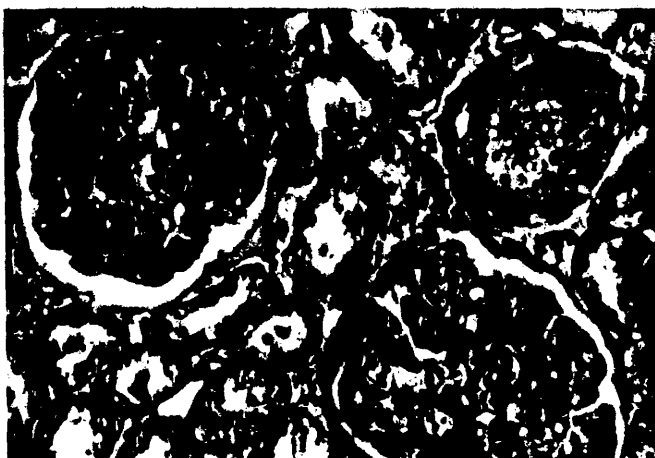


Fig. 20.- Masson. 160 x. Arteria de pared engrosada.

ESTUDIO ULTRAESTRUCTURAL

A) Glomérulo

~ Todos los tipos celulares del glomérulo renal de las ratas en las que se indujo el hipotiroidismo experimental, están afectadas en mayor o menor grado. En ellas hay un orden secuencial en la aparición de lesiones, que van desde un aumento de tamaño y vesiculización progresiva del aparato de Golgi, con acúmulo de un material electrodensito en el citoplasma celular, hasta la aparición de voluminosas inclusiones citoplasmáticas y modificaciones de las organelas (Figs. 21 y 21 a). Ahora bien, siguiendo un orden cronológico en el estudio del material, pudimos observar como las alteraciones que pasamos seguidamente a describir con detalle, no están reguladas de una manera estricta por el tiempo pasado desde que se produjo el hipotiroidismo hasta que se procesó el material, de manera que hay lesiones que se observan más frecuentemente al principio y otras que aparecen en períodos tardíos, generalmente después de los 8 meses de la tiroidectomía, y que estas últimas lesiones, si bien más tardías en su aparición, son más severas y también de evolución progresiva.

1) Células epiteliales

Son sin duda alguna, las que muestran los primeros cambios, que aparecen en las ratas tiroidectomizadas recién nacidas, y sobre todo, en las pertenecientes al Lote 3 A (6 meses de vida), con menos frecuencia en el Lote 1 B (ratas adultas,



Fig. 21.- Glomérulo. Panorámica. 5.200 x.

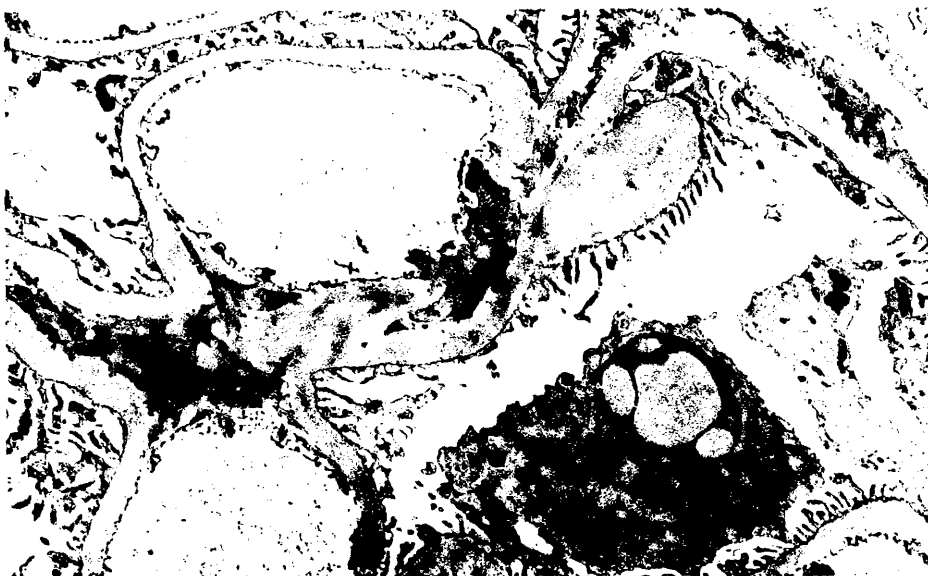


Fig. 21 a.- Glomérulo. Podocito con inclusión formando un retículo con áreas claras. 5.200 x.

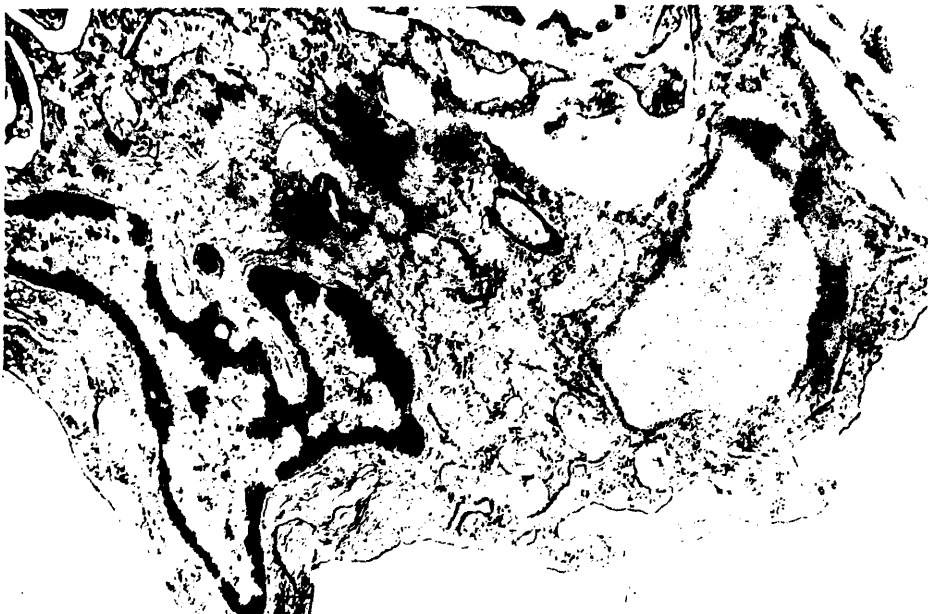


Fig. 22.- Glomérulo: célula epitelial con aumento del Golgi y voluminosa inclusión. 26.500 x.

con 6 meses de hipotiroidismo). Consisten estas lesiones, en un aumento del tamaño del aparato de Golgi, con presencia de pequeñas vesículas derivadas del mismo organoide, por dilatación de las cisternas. El citoplasma de la región vecina al núcleo y comparativamente con el de las células epiteliales de los controles, está ordenado en forma de haces densos y en él se observan pequeñas vesículas, mitocondrias, fragmentos de R.E.R. y además de un material floculento electrolúcido y libre en el interior de las pequeñas vacuolas (Fig. 22). Estas pequeñas vacuolas por fusión, dan origen a otras mayores.

En el material procedente de ratas adultas con hipotiroidismo inducido de 8 meses de duración, y a medida que la lesión progresa, se ha observado formaciones voluminosas, ovoideas, de estructura homogénea, granular formando un retículo con áreas claras (Figs. 22 y 21 a). Estas voluminosas inclusiones suelen estar delimitadas por retículo endoplásmico rugoso. Otras veces las inclusiones son altamente electrodensas y al mismo tiempo vacuoladas (Figs. 23 y 24).

Son frecuentes también en el citoplasma de los podocitos, la presencia de cuerpos mielínicos, que a veces alcanzan gran tamaño (Fig. 25) y suelen estar en relación con un material granular de densidad electrónica media, de límites poco precisos y sin que exista ninguna membrana que los delimite del resto del citoplasma.

También se encuentran inclusiones laminares, redondas, ovoideas o alargadas, constituidas por finas membranas de



Fig. 23.- Glomérulo. Célula epitelial con múltiples inclusiones electrodensas. Proliferación de células mesangiales.



Fig. 24.- Célula epitelial con inclusiones electrodensas de tamaño variable. 26.500 x.



Fig. 25.- Glomérulo. Célula epitelial. Cuerpos mielínicos. 82.000 x.

disposición más o menos concéntrica, rodeando a veces un cuerpo denso (Fig. 26); el tamaño es variable y se sitúan cerca del borde celular o próximos al aparato de Golgi (Fig. 25).

Al mismo tiempo que hacen su aparición estas inclusiones en el citoplasma del cuerpo de los podocitos y van haciéndose más y más voluminosas, las organelas citoplasmáticas van también desapareciendo en forma gradual.

Concomitante con estos cambios citoplásmicos, se observa un discreto edema nuclear con dispersión de la cromatina y aumento progresivo de la complejidad en la forma nuclear (Fig. 22).

A pesar de los cambios descritos en el citoplasma central, los pedicelos muestran escasas modificaciones: puede aparecer en ellos un discreto edema que en ocasiones se hace más intenso; observamos también la existencia de pequeñas vacuolas y, ocasionalmente, y en general, con localización en la membrana basal de las regiones axiales, puede observarse fusión total o parcial de procesos pedicelares vecinos (Figs. 27 y 31).

2) Células endoteliales

Son quizá las menos afectadas; encontramos generalmente un citoplasma edematoso, edema que hace tomar a la célula endotelial un aspecto voluminoso, por lo que este elemento celular hace prominencia en la luz capilar y la ocupa en gran parte. El aparato de Golgi, suele ser también como en las células epiteliales, muy prominente. Con menos frecuencia que en éstas, pueden aparecer inclusiones en su citoplasma en forma de vacuolas con inclusiones membranoides en su interior (Fig. 28).



Fig. 26.- Glomérulo. Células epiteliales. Cuerpos mielí-
nicos. 82.500 x.

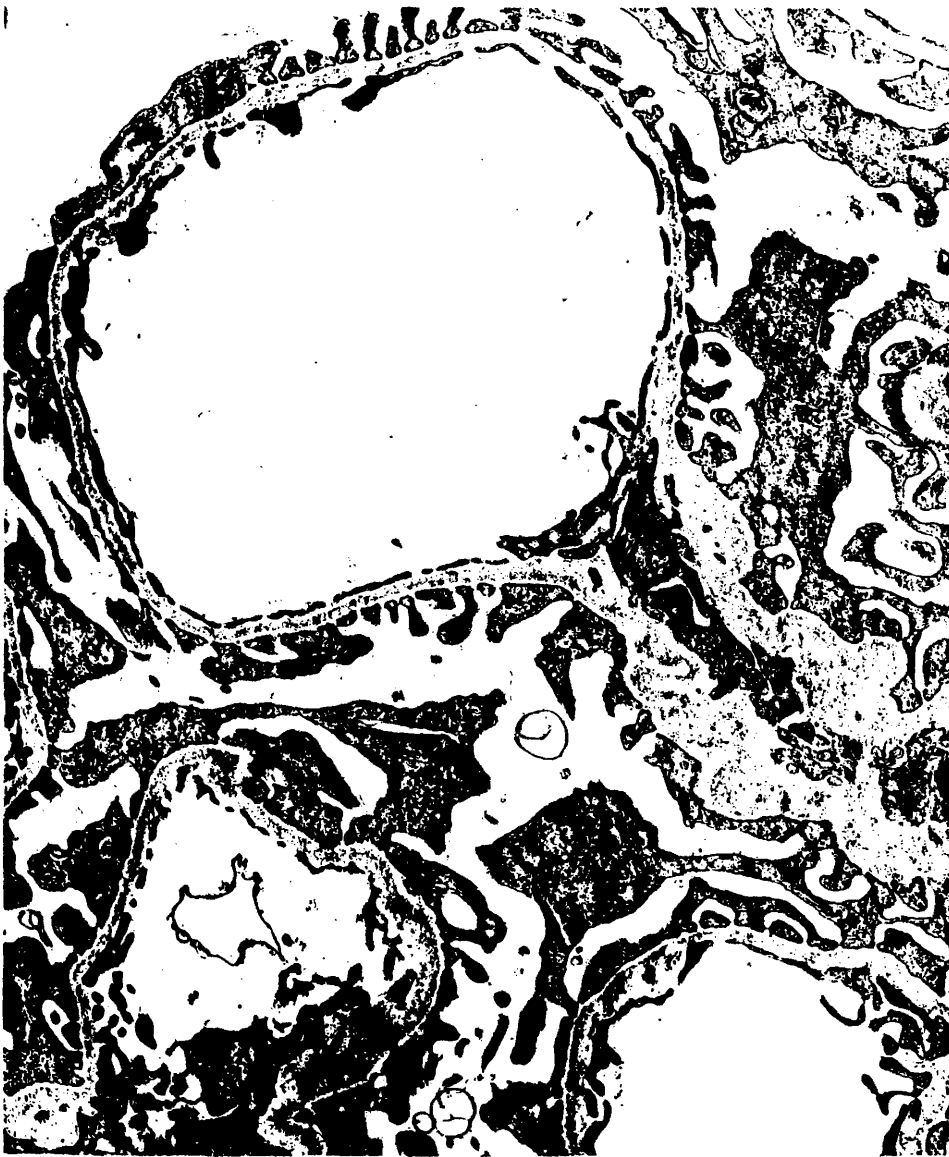


Fig. 27.- Glomérulo. Panorámica. Engrosamiento del mesangio y fusión de pedicelos. 48.000 x.

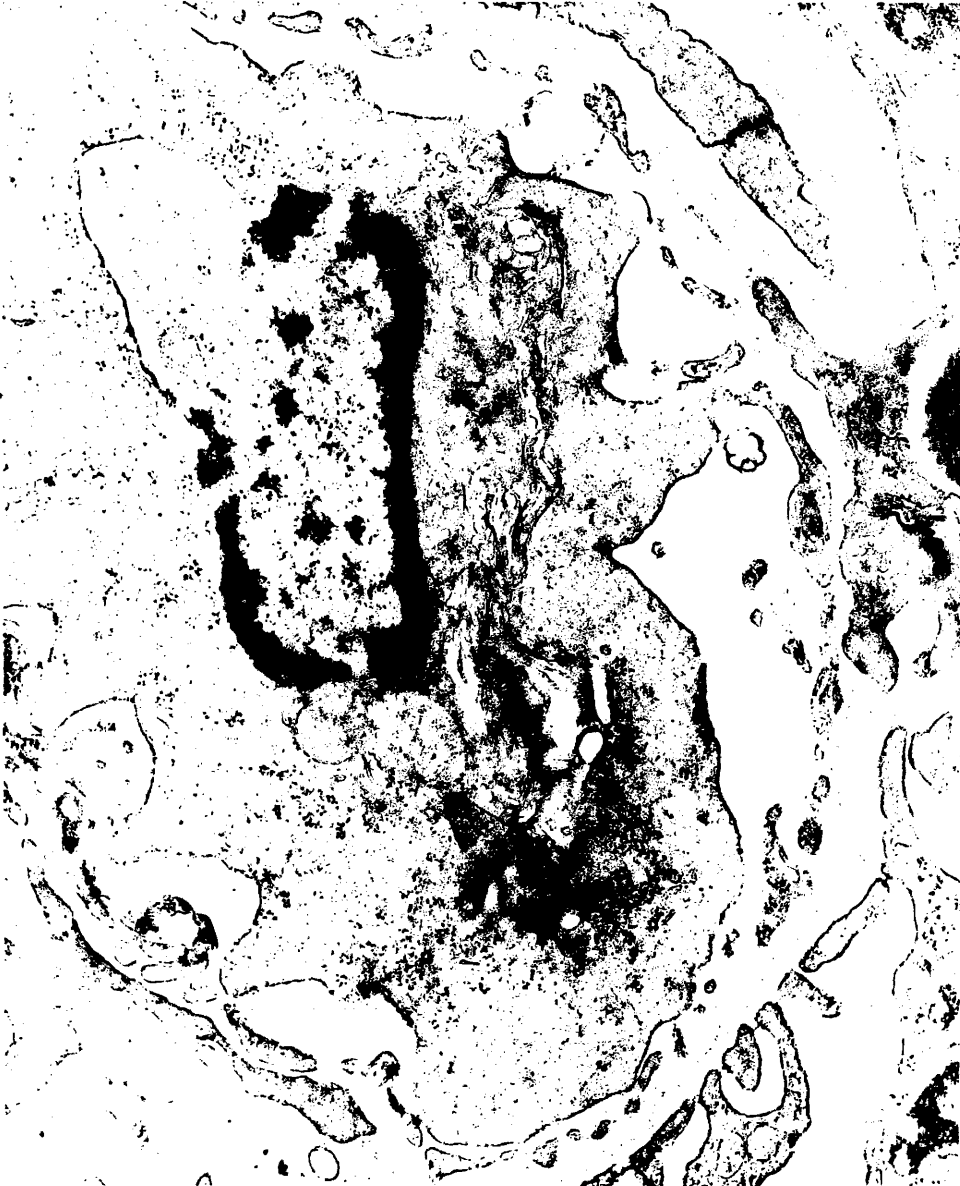


Fig. 28.- Glomérulo. Célula endotelial prominente. Golgi hipertrófico. 26.500 x.

3) Células mesangiales

Están afectadas muy frecuentemente, si bien la aparición de lesiones en las mismas, es más tardía que en las endoteliales y epiteliales (en ratas hipotiroideas con más de 8 meses de duración del proceso) y aumentan progresivamente. Sus núcleos presentan marcadas invaginaciones y el citoplasma se estira en numerosas prolongaciones (Fig. 29) ramificadas, que a veces rechazan el citoplasma de la célula endotelial hacia la luz capilar, englobando formaciones laminares de diferente tamaño y alta densidad electrónica, localizadas sobre todo en las áreas paramesangiales (Fig. 30).

Las células epiteliales parietales adyacentes a la cápsula de Bowman, algunas veces exhiben cambios citoplasmicos similares a los de las células del penacho glomerular.

B) Modificaciones extracelulares

Membrana basal glomerular

En todos los glomérulos de las ratas con un tiempo de hipotiroidismo post-tiroidectomía, superior a los 8 meses de establecimiento del mismo, e independientemente de que esta se practicara en animales recién nacidos o adultos (lotes 3A, 4A y 2B), es posible observar, en forma focal, irregularidades en el grosor de la membrana basal (Figs. 31 y 34), de tal manera, que en los estadios tardíos de la experimentación (por encima de los 10 meses de establecimiento del hipotiroidismo, lotes 5A y 2B) es posible encontrar membranas basales con un grosor doble o triple que el normal.

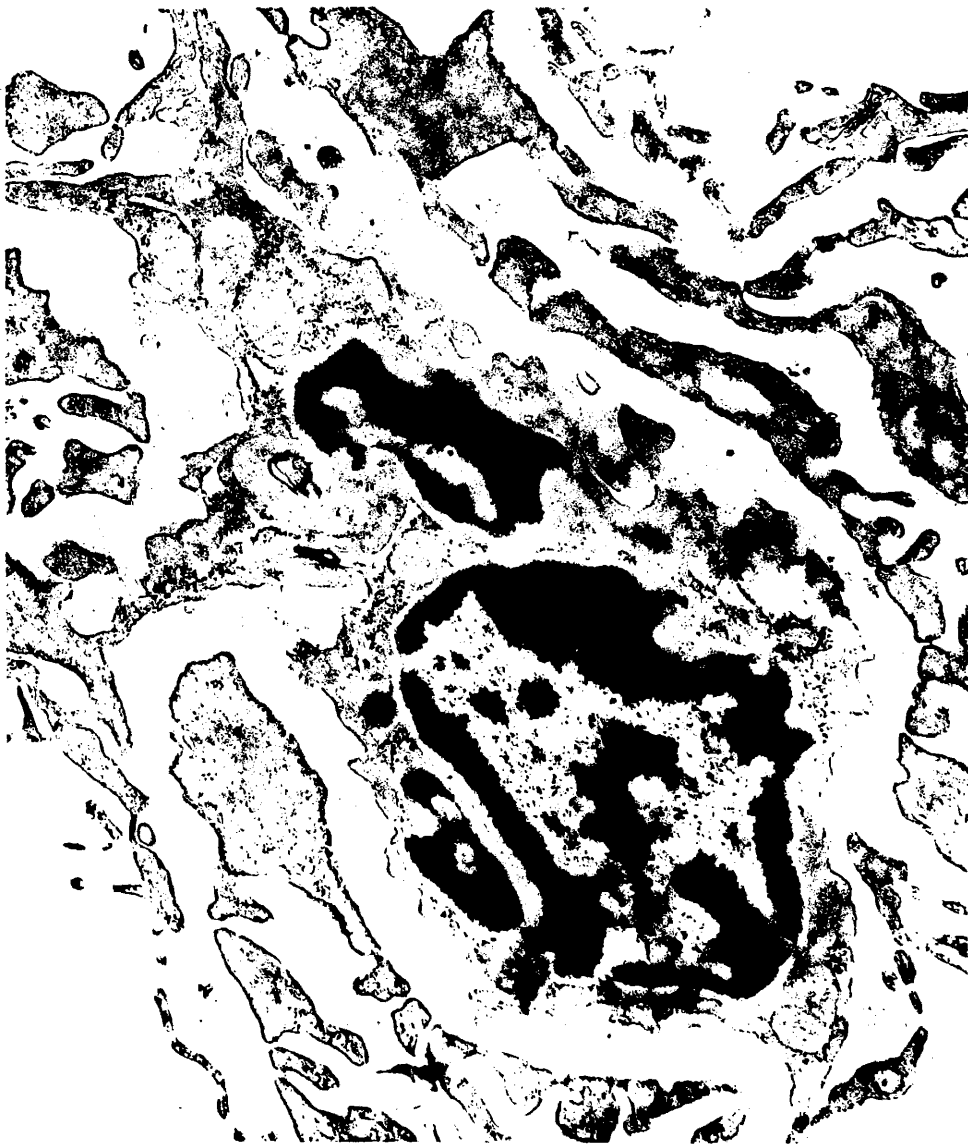


Fig. 29.- Glomérulo. Célula mesangial. Núcleos con marcadas invaginaciones y ramificaciones citoplasmicas. 26.500 x.

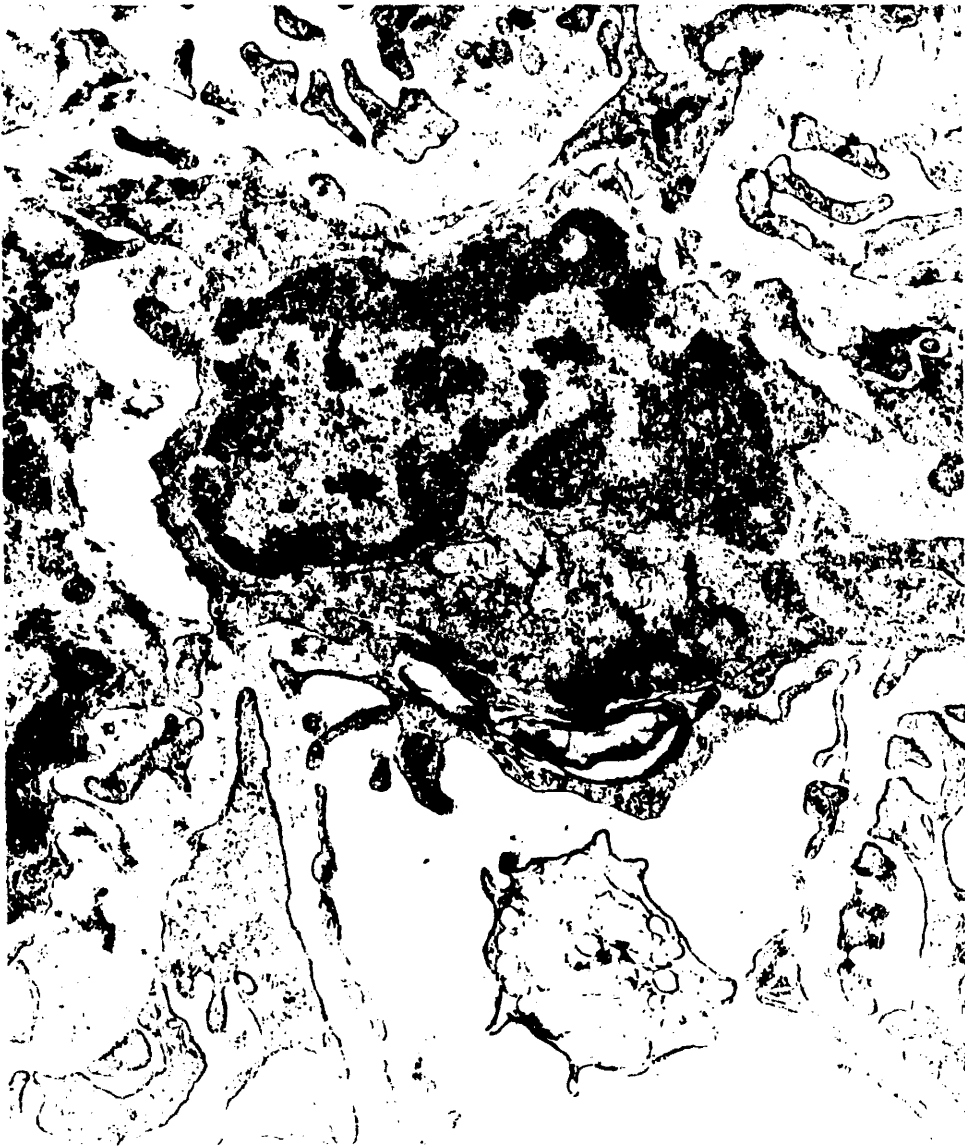


Fig. 30.- Glomérulo. Célula mesangial con inclusiones laminares. 26.500 x.

Esto es en parte debido al ensanchamiento de la lámina densa (Fig. 31) que además de presentar frecuentes irregularidades (Fig. 32), puede aparecer duplicada focalmente (dando lugar a la aparición de una zona electrolúcida entre las dos láminas resultantes) (Fig. 33), o bien ser consecuencia del engrosamiento de la lámina rara interna, bajo el endotelio (Fig. 34), que a veces puede resultar tan gruesa como la lámina densa original o incluso superarla, dando lugar a una estructura festoneada subendotelial.

Es muy característico el aspecto translúcido de estas áreas engrosadas de la lámina rara interna (Fig. 34).

Muy frecuentemente, la membrana basal engrosada no tiene una estructura uniforme, sino que engloba pequeñas vacuolas, fibrillas, minúsculas inclusiones sugestivas de ser restos de citoplasma, e incluso formaciones laminares que pueden ser interpretadas como restos de la propia membrana basal (material membranoide) (Fig. 35).

MESANGIO

Sus modificaciones comienzan a observarse hacia los seis meses de iniciada la experimentación (lotes 3A y 1B), consistentes estas en un ensanchamiento mesangial que se produce fundamentalmente a expensas de un incremento de la matriz. Esta, exhibe un aumento, tanto en el número como en el grosor, de sus fibras (Figs. 36 y 37) que presentan sin embargo menor densidad de la habitual; es frecuente encontrar entre ellas finas vacuolas.

102



Fig. 31.- Membrana basal glomerular marcadamente irregular y engrosada. Fusión y edema de podocitos. 26.500 x.



Fig. 32.- Membrana basal glomerular. Irregularidad focal de la lámina densa. 82.000 x.



Fig. 33.- Membrana basal glomerular. Duplicación de la lámina densa con zona electrolúcida entre las láminas desdobladas. 300.000 x.

104



Fig. 34.- Membrana basal glomerular. Engrosamiento de la lámina rara interna. 270.000 x.

105



Fig. 35.- Membrana basal glomerular: engrosamiento de la lámina rara interna englobando inclusiones variadas. Areas de rarefacción. 26.500 x.

106



Fig. 36.- Panorámica glomerular. Mesangio ensanchado por incremento de la matriz.

El citoplasma de las células mesangiales, con frecuencia discretamente edematoso, manda numerosas prolongaciones que por un lado empujan el endotelio vecino, y por otro se introducen entre las fibras de la matriz mesangial aislándolas (Figs. 37 y 29).

Es frecuente la presencia de inclusiones esferulares de densidad media (Fig. 37).

Cápsula de Bowman

Irregularmente engrosada y adoptando una clara disposición en capas, fundamentalmente a nivel de los glomérulos hialinizados o en vías de hialinización.

En resumen, los hallazgos ultraestructurales encontrados a nivel de los componentes glomerulares y que podemos resumir como engrosamiento de la membrana basal y de la cápsula de Bowman por un lado, proliferación mesangial y edema de las células endoteliales por otro, determinan una considerable estenosis en la luz de los capilares glomerulares.

TUBULOS

La intensidad de las lesiones es muy variable; son más manifiestas en el túbulo proximal y están irregularmente distribuidas dentro de los distintos sectores del mismo, y así junto a células lesionadas hay otras normales.

Túbulo proximal

La luz se encuentra dilatada y ocupada por abundante material descamado (Fig. 38) y que consiste en fragmentos de



Fig. 37.- Ensanchamiento mesangial con inclusiones esferulares.

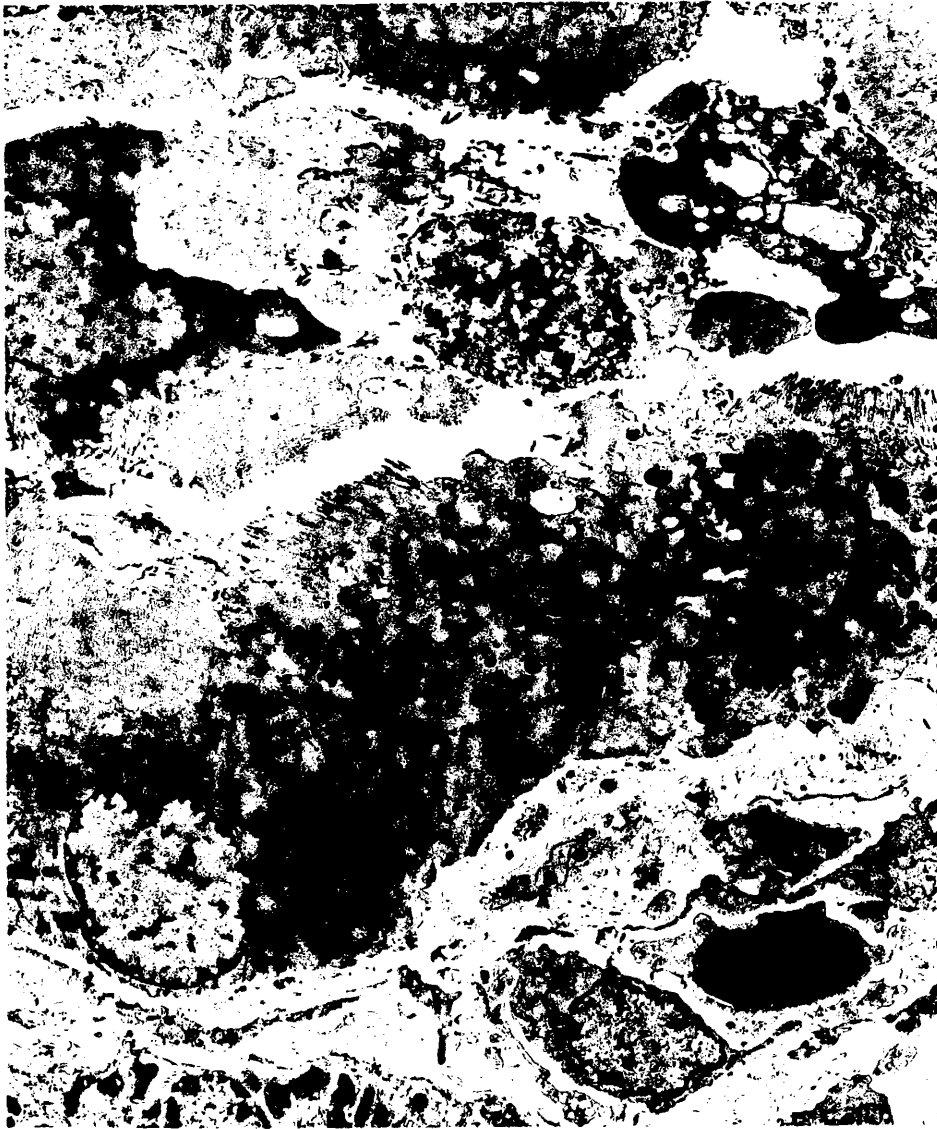


Fig. 38.- Túbulo proximal. Perdida focal de microvillis.
Luz ocupada por fragmentos de citoplasma. 5.100 x.

citoplasma y organelas aisladas, sobre todo mitocondrias alteradas, con abundantes gránulos densos y pérdida de crestas (Fig. 39).

Las células epiteliales muestran un importante grado de atrofia. En amplias áreas de su citoplasma se han perdido los microvillis, y estos, además de estas disminuidos en número y altura, aparecen distorsionados y elongados (Fig. 40).

La porción apical del citoplasma aparece edematosa, siendo posible encontrar en esta región, si bien de manera poco frecuente, vacuolas de talla mediana, aparentemente vacías (Fig. 41), similares pero más infrecuentes y de menor tamaño, que las que vamos a encontrar en la porción basal.

La vacuolización de la zona basal es quizá la lesión más frecuente encontrada en los túbulos (Figs. 42 y 43). Las vacuolas son de tamaño variable, ovales o alargadas, separadas por delgadas bandas de citoplasma (Fig. 44) y ópticamente vacías; de forma aislada pueden contener un material floculento o laminar. Todas están limitadas por una fina membrana (Fig. 45); la presencia de estas vacuolas da lugar, a menudo, a compresión y subsiguiente deformidad tanto del núcleo como de las mitocondrias vecinas, así como a dilatación de los repliegues basales con ensanchamiento subsiguiente del laberinto (Fig. 46). Las mitocondrias presentan pérdida de su orientación habitual. Las alteraciones mitodondriales no son constantes, pero sí muy frecuentes, y es posible encontrar en estas, homogeneización de

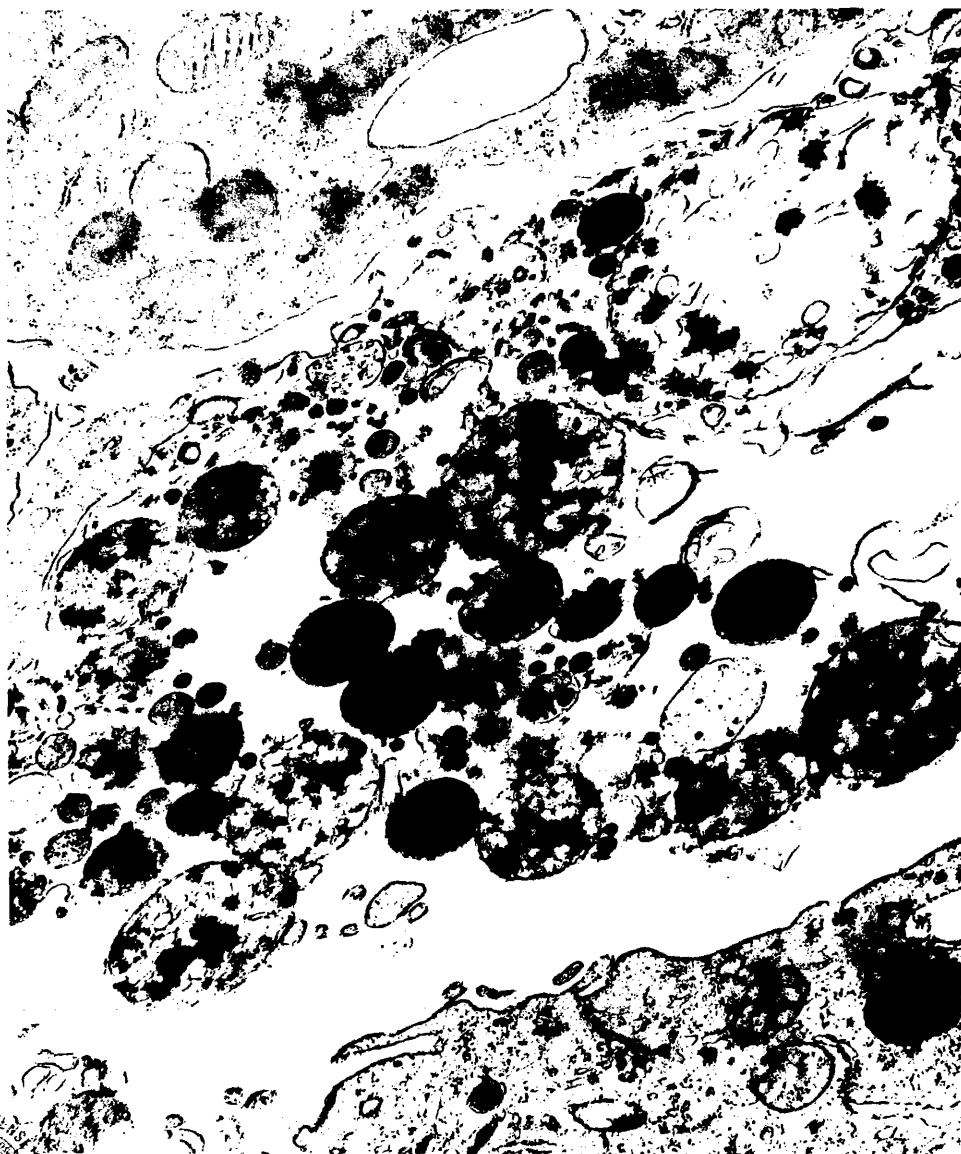


Fig. 39.- Túbulo proximal. Mitochondrias degeneradas con material electrodenso en la luz tubular. 26.500 x.



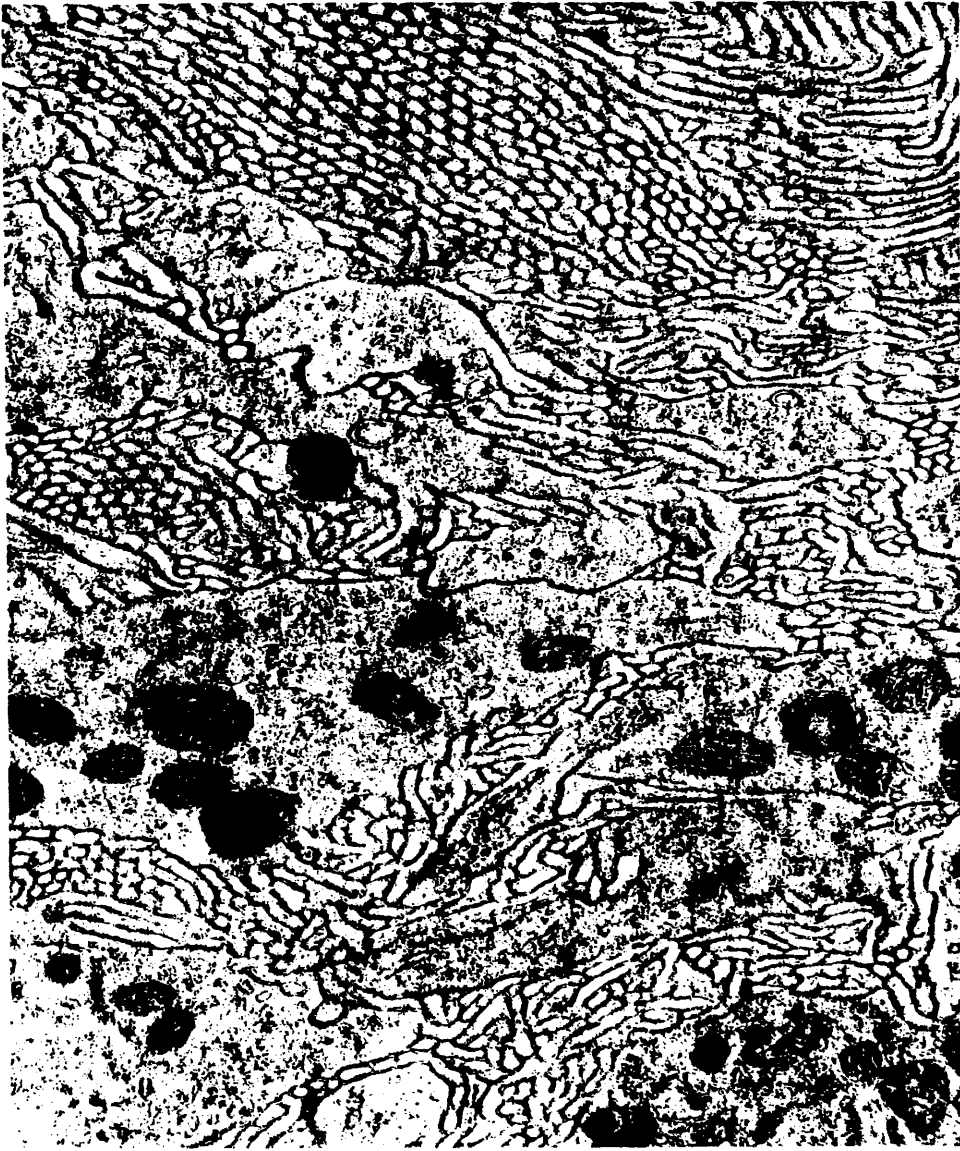


Fig. 40.- Túbulo proximal. Microvillis deformados. 26.500 x.

113

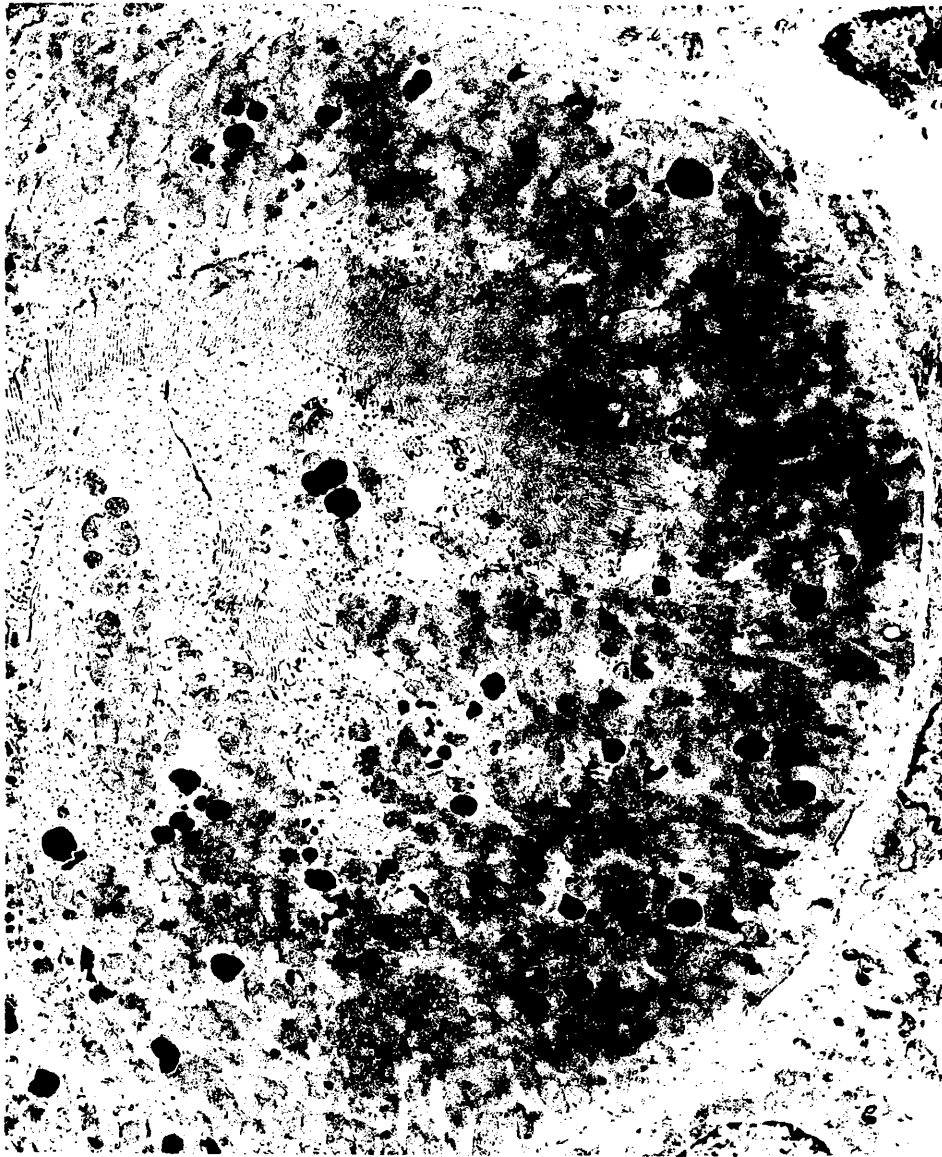


Fig. 41.- Túbulo proximal, material granular ocupando la luz. Vacuolas apicales. 5.100 x.

114



Fig. 42.- Panorámica de túbulos proximal y distal. Vacuolización de la zona basal. 5.100 x.

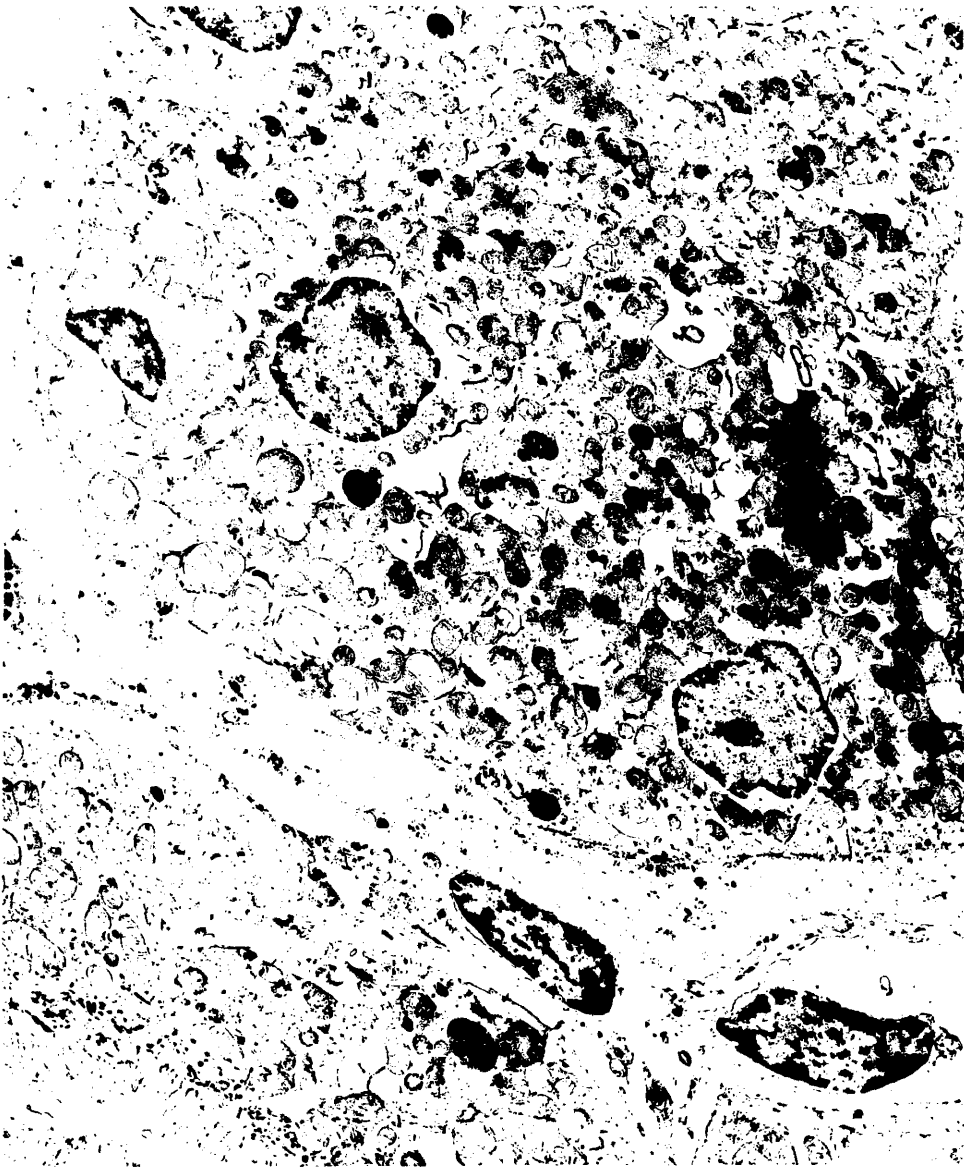


Fig. 43.- Túbulo proximal. Vacuolización basal y engrosamiento de membrana. 5.100 x.



Fig. 44.- Túbulo proximal. Microvacuolas basales. 26.500 x.

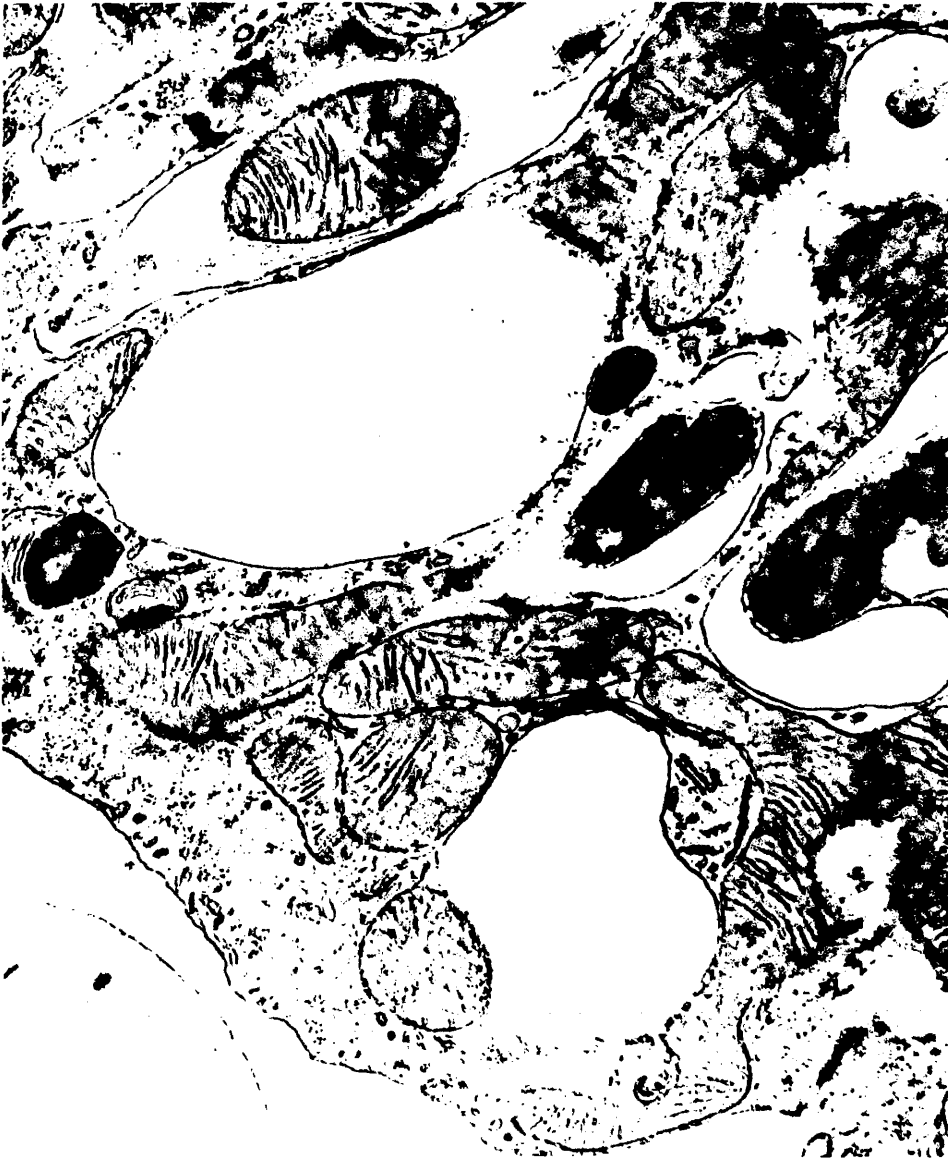


Fig. 45.- Túbulo proximal. Vacuolas basales limitadas por una fina membrana. 26.500 x.



Fig. 46.- Túbulo proximal. Dilatación de los compartimentos basales. 26.500 x.

la estructura interna con presencia de cuerpos mielínicos (Fig. 47) y fenómenos de cristolisis y concentración de crestas (Figs. 48 y 49). El retículo endoplásmico aparece dilatado (Fig. 49).

En el tercio medio y polo basal de la célula epitelial, existen gran cantidad de cuerpos densos, de contornos ovoides o poligonales, delimitados por una membrana, no siempre visible, y ocasionalmente doble; suelen estar en relación de vecindad con las mitocondrias. Su estructura interna es variable; unos son homogéneos y otros granulares, siendo estos gránulos densos y de situación central o periférica variablemente (Fig. 50). Otros elementos citoplasmáticos de aparición frecuente son los cuerpos laminares, situados en la proximidad de los anteriores y de contornos irregulares, delimitados por una poco neta doble membrana y constituidos por láminas paralelas orientadas desordenadamente (Fig. 51).

Se observan a veces en ellos, gránulos densos, similares a los descritos en los cuerpos densos, observándose imágenes de transición entre estos dos tipos de cuerpos (Fig. 52) y entre ambos y las mitocondrias de las que parecen derivar (Fig. 53). Las cisternas del retículo endoplásmico están muy frecuentemente dilatadas.

Las membranas basales tubulares se encuentran de forma constante engrosadas, bien de manera homogénea o bien desdoblándose en capas, adquiriendo en este caso, un aspecto autentic-

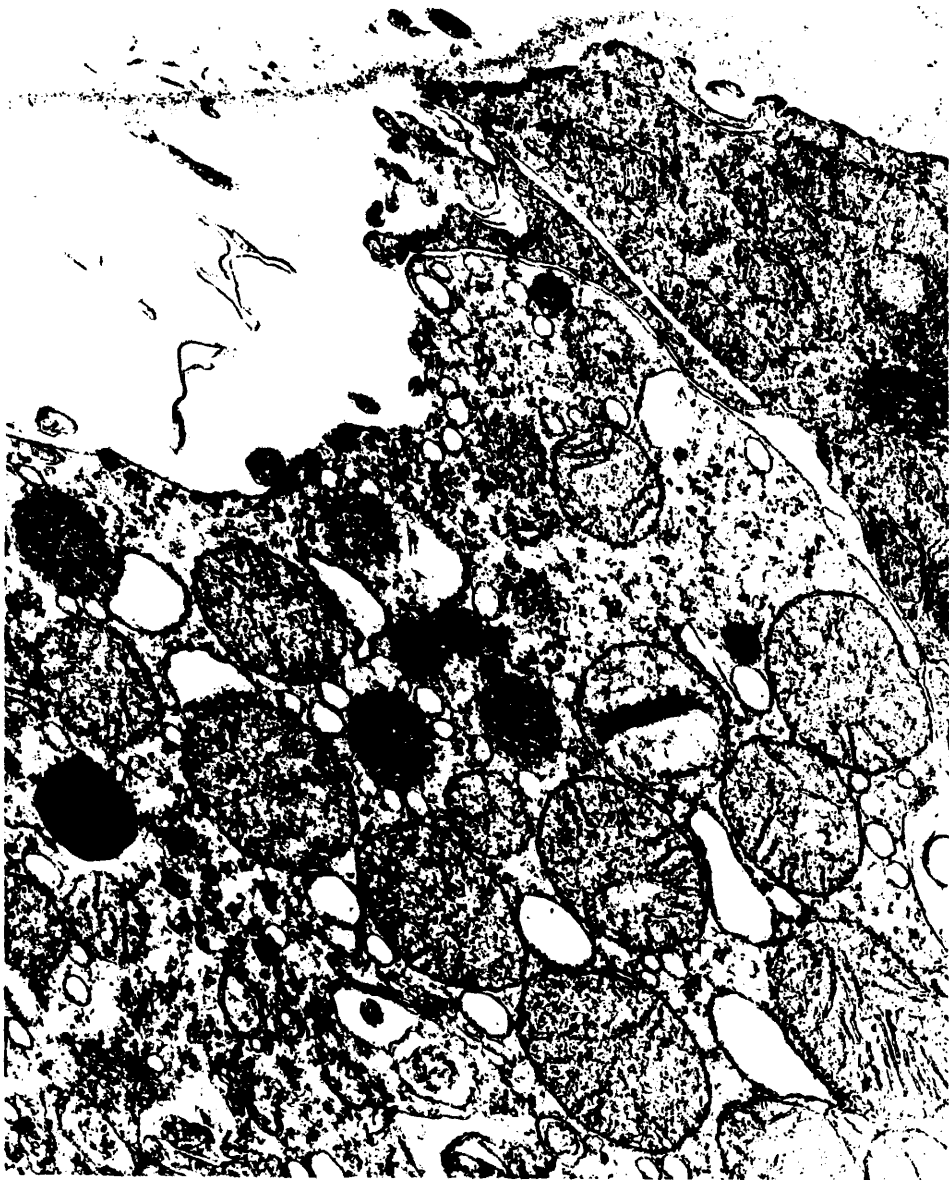


Fig. 48.- Túbulo proximal. Alteraciones mitocondriales.

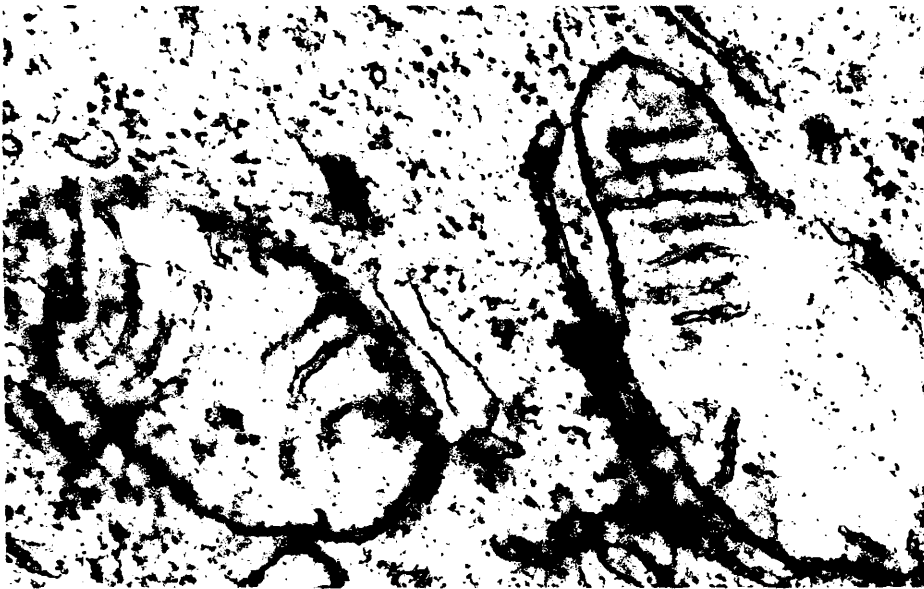


Fig. 47.- Túbulo proximal. Mitocondria con desaparición parcial de las crestas. 26.500 x.

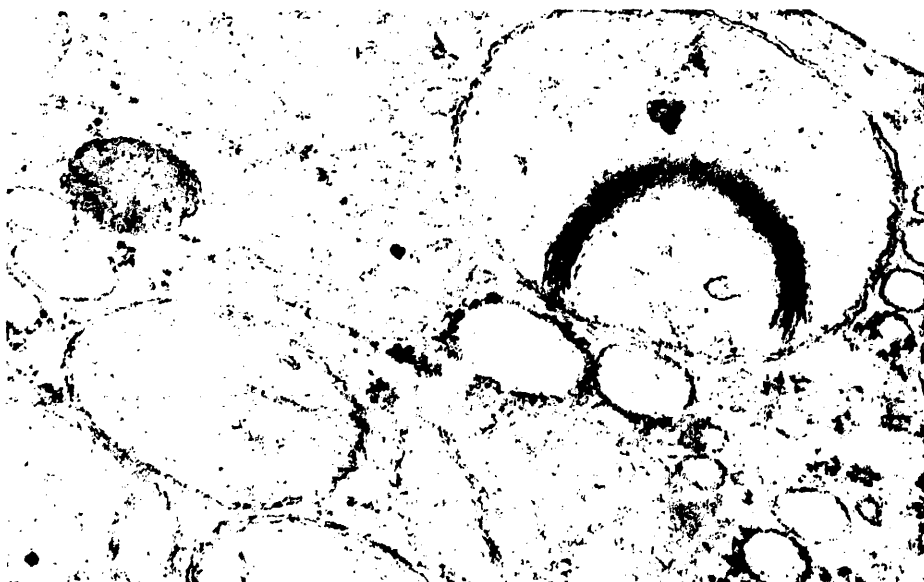


Fig. 49.- Túbulo proximal. Célula epitelial. Mitocondrias con concentración de crestas y cristolisis y R.E.R. dilatado. 82.000 x.

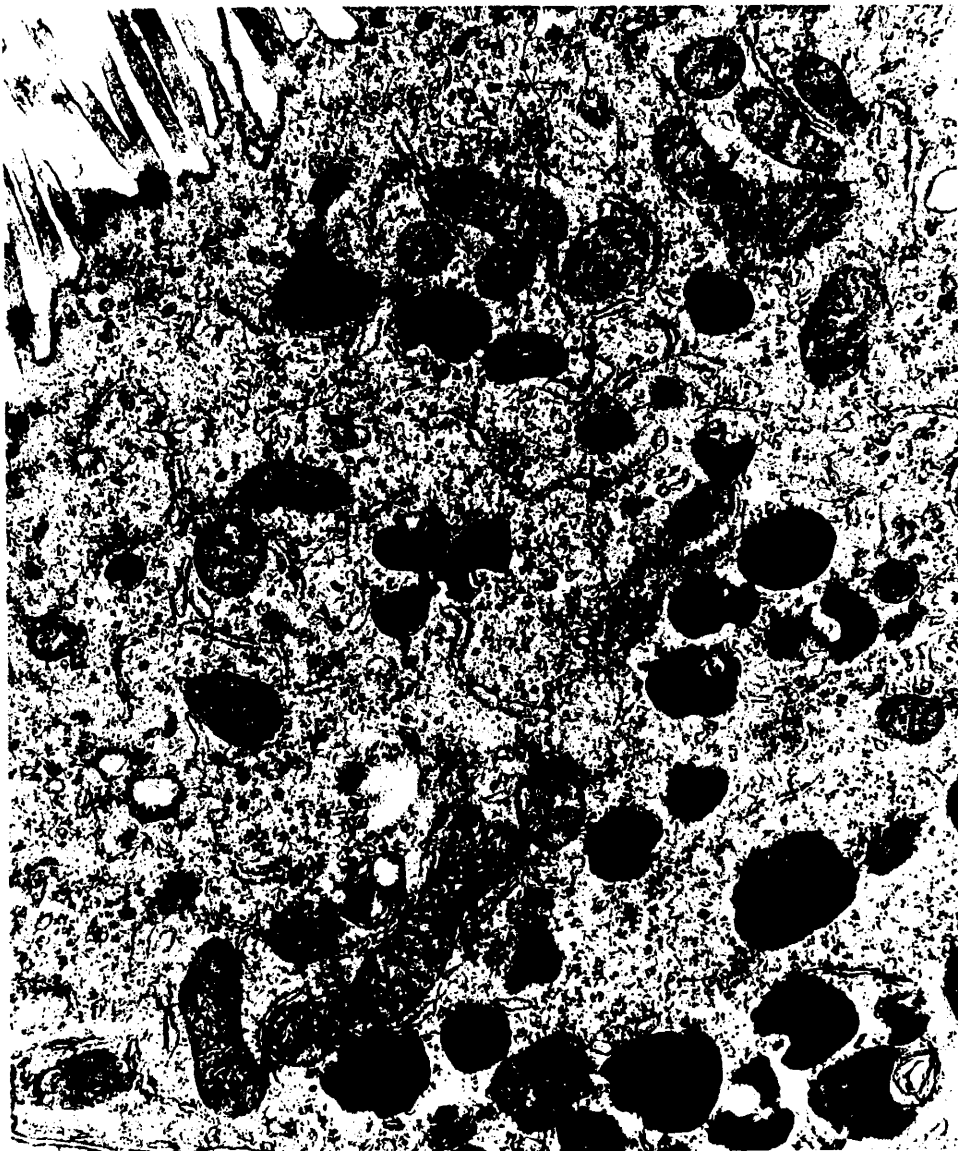


Fig. 50.- Túbulo proximal. Célula epitelial. Cuerpos densos y laminares. 26.500 x.

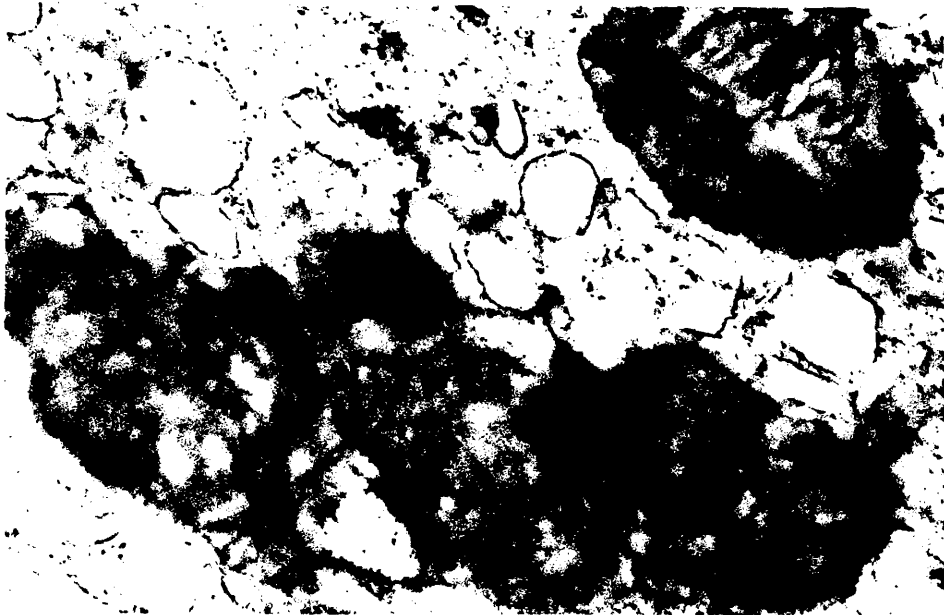


Fig. 51.- Túbulo proximal. Célula epitelial. Cuerpos laminares. 82.000 x.



Fig. 52.- Túbulo proximal. Cuerpo laminar y denso. 82.000 x.

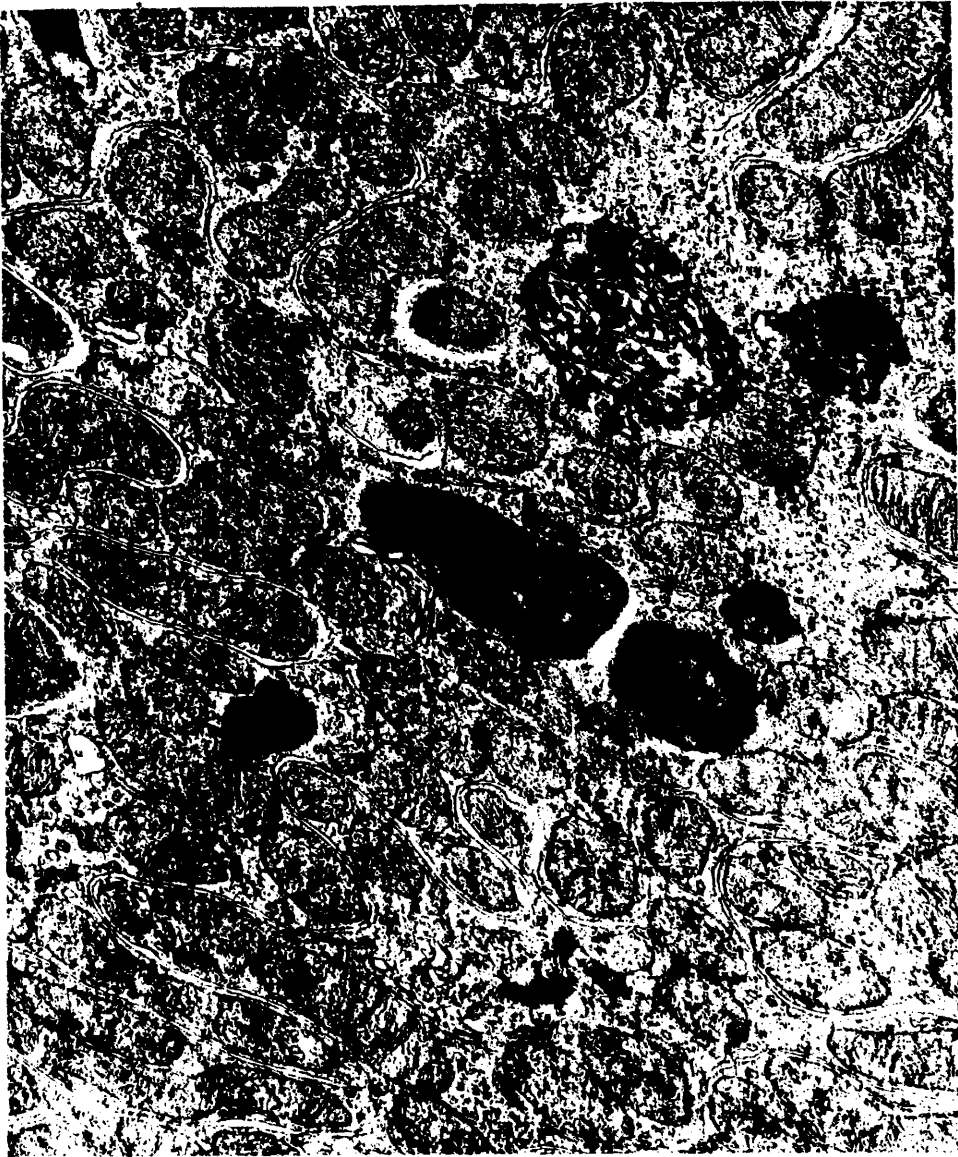


Fig. 53.- Túbulo proximal. Transición entre mitocondrias, cuerpo denso y cuerpo laminar. 5.100 x.

mente fibrilar; es frecuente entonces, encontrar entre las fibrillas esférulas de distinto tamaño (Fig. 54).

Este engrosamiento de las basales, da lugar a que la sustancia basal se introduzca entre las prolongaciones y repliegues de las células epiteliales, adquiriendo un aspecto festoneado. Los espacios perivasculares, pueden aparecer dilatados con proliferación de fibrillas colágenas y fibroblastos (Fig. 55).

En estadios hipotiroideos de más de 6 meses de inducción, es posible observar despegamiento de las basales y separación de las uniones intercelulares (Fig. 56). Estas dos lesiones son consecuencia de la dilatación de los espacios existentes entre los repliegues basales por un lado, y la dilatación, asimismo, de los espacios existentes entre células adyacentes.

Túbulos contorneados distales

Seguimos la pauta adoptada en microscopía óptica, y describimos conjuntamente las lesiones del túbulo contorneado distal y la porción ascendente del asa de Henle.

En ambos sectores de la nefrona, las alteraciones recuerdan a las observadas en el tubo proximal, si bien en menor grado de intensidad. Las luces tubulares están escasamente dilatadas, y el epitelio; tanto a nivel del túbulo distal como del asa de Henle, tiene un edema apical acusado (Fig. 57) con deflecamiento citoplásmico. Es frecuente también, la presencia de vacuolas, de localización basal que producen compresión y



Fig. 54.- Túbulo proximal. Membrana basal engrosada englobando fibrillar e inclusiones esferulares. 26.500 x.



Fig. 55.- Panorámica de túbulos: espacios perivasculares dilatados. 26.500 x.

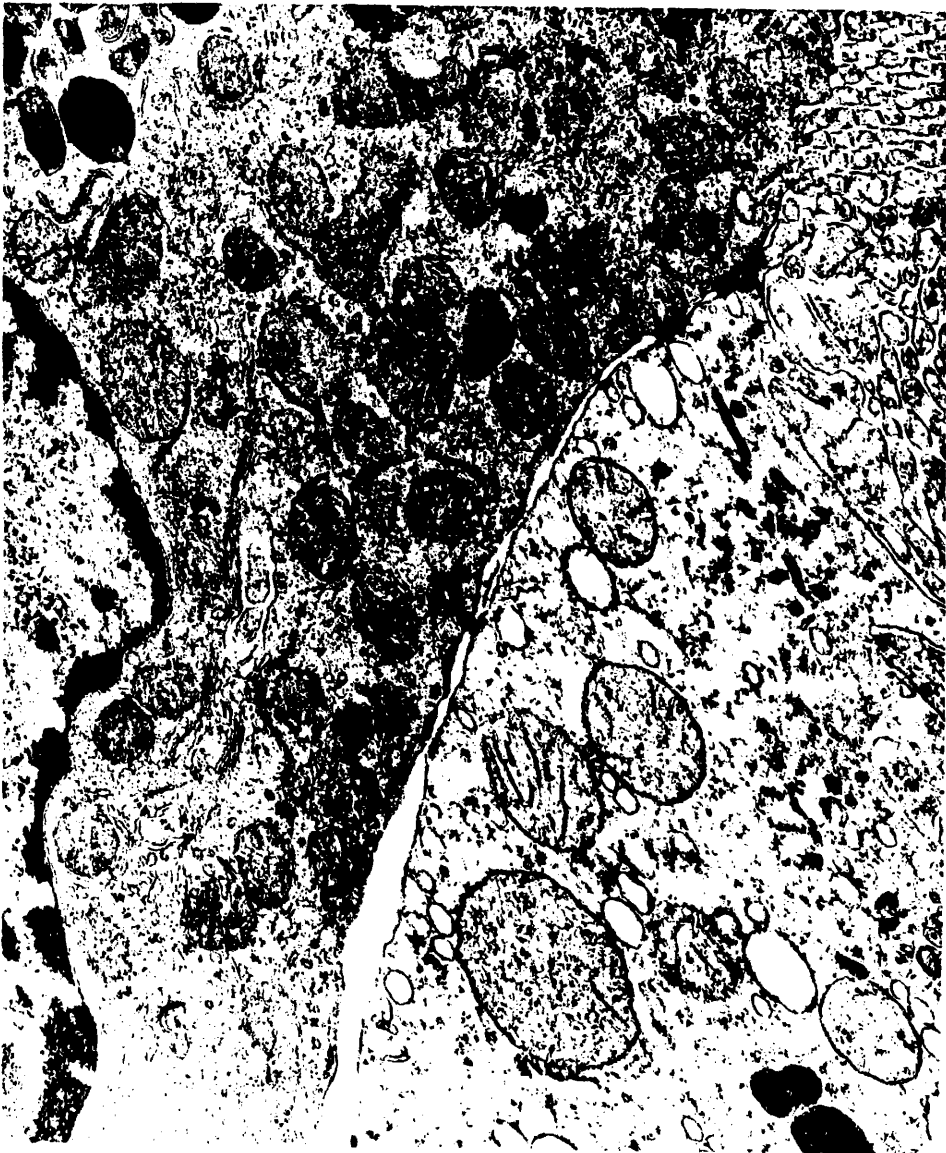


Fig. 56.- Túbulo proximal. Separación de uniones intercelulares. 26.500 x.

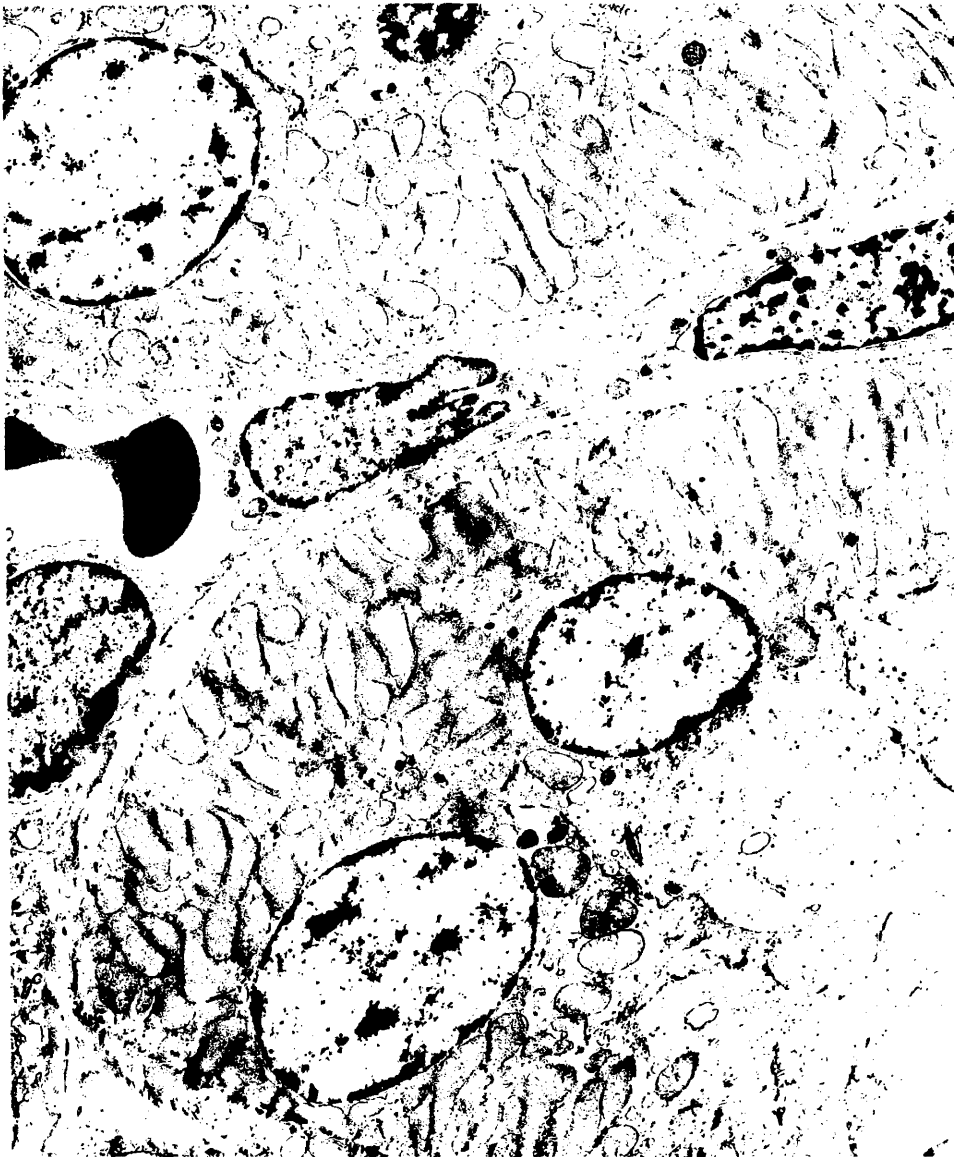


Fig. 57.- Túbulo distal: edema de la porción apical. 26.500 x.

deformidad, tanto del núcleo (Fig. 58) como de las mitocondrias, estas, con alteraciones tales como vacuolización, cristolisis, aumento de tamaño y formas patológicas. Entre estas últimas, destacan: estratificaciones concéntricas, formas tubulares y evidentes signos degenerativos (Fig. 59). A veces las crestas aumentadas en número, pueden adoptar una disposición discoidal en torno a un elemento central con evidentes signos de degeneración (Fig. 60).

Otra imagen, sino constante en todos los animales, si muy frecuente, es la presencia de inclusiones filamentosas mitocondriales, generalmente orientadas a lo largo del eje mayor de la organela (Fig. 61). Pueden ser únicas o múltiples (Fig. 63) y mostrar una clara estriación transversal por la alternancia de bandas claras y oscuras (Fig. 62), o ser ésta casi inaparente. Las crestas pueden estar simplemente desplazadas o destruidas.

Otros elementos observados en el citoplasma, corresponden a inclusiones representadas como cuerpos densos multiloculares mezclados con un material fina o groseramente granular. También son frecuentes los citosegresomas englobando orgánulos citoplasmicos degenerados (Fig. 64).

Las membranas basales aparecen discretamente engrosadas, con numerosos repliegues entre los que se observan proyecciones citoplásmicas y microesférulas.

INTERSTICIO

Sus modificaciones son inconstantes y tardías (después de los 9 meses del comienzo de la experimentación). La lesión

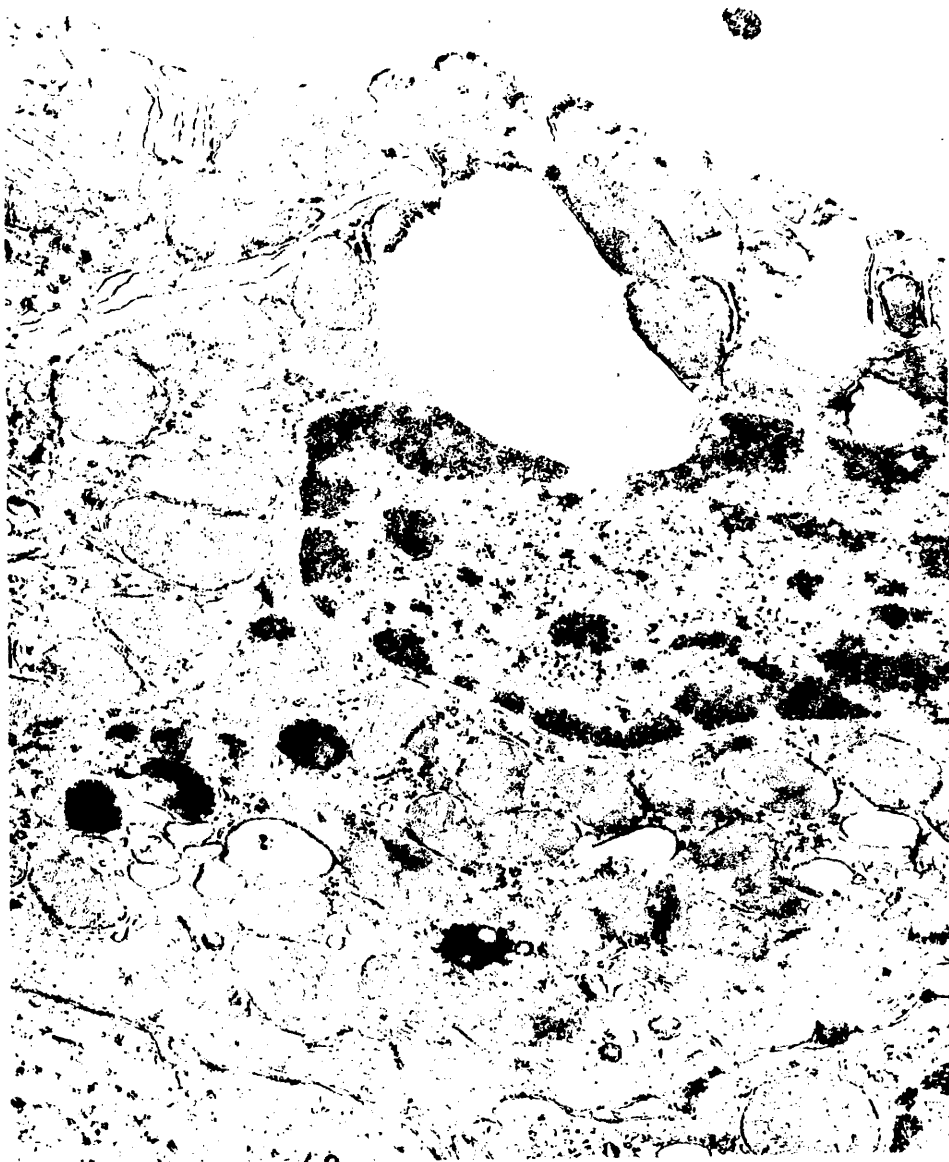


Fig. 58.- Túbulo distal. Vacuolas basales que distorsionan el núcleo. 26.500 x.

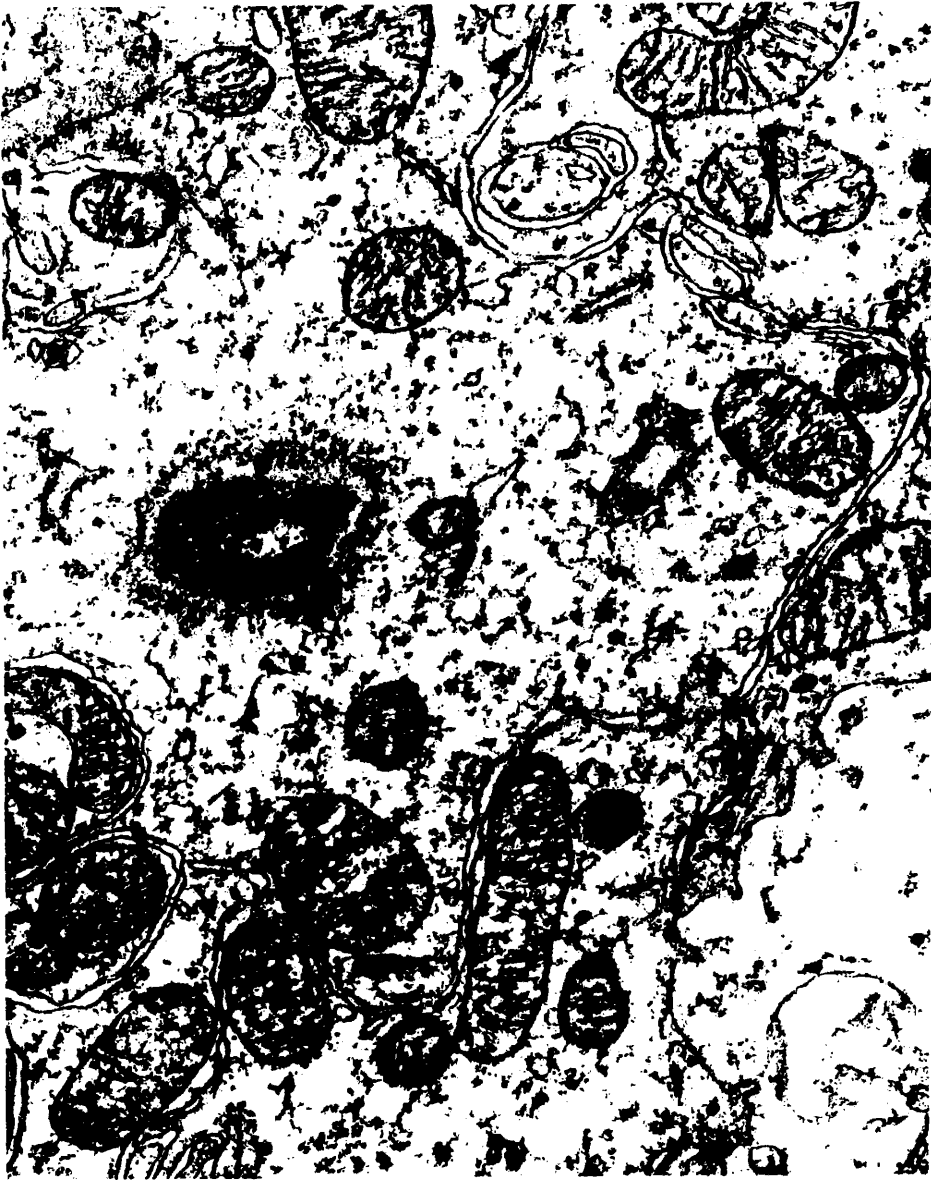


Fig. 59.- Túbulo distal: mitocondrias deformadas. 26.500 x.



Fig. 60.- Túbulo distal: mitocondria discoidal. 82.000 x.



Fig. 61.- Túbulo distal. Mitochondrias con inclusiones filamentosas longitudinales. 26.500 x.



Fig. 62.- Túbulo distal. Inclusiones mitocondriales con estriación transversal periódica. 82.000 x.



Fig. 63.- Túbulo distal. Inclusiones filamentosas intramitochondriales y cuerpos densos. 82.000 x.

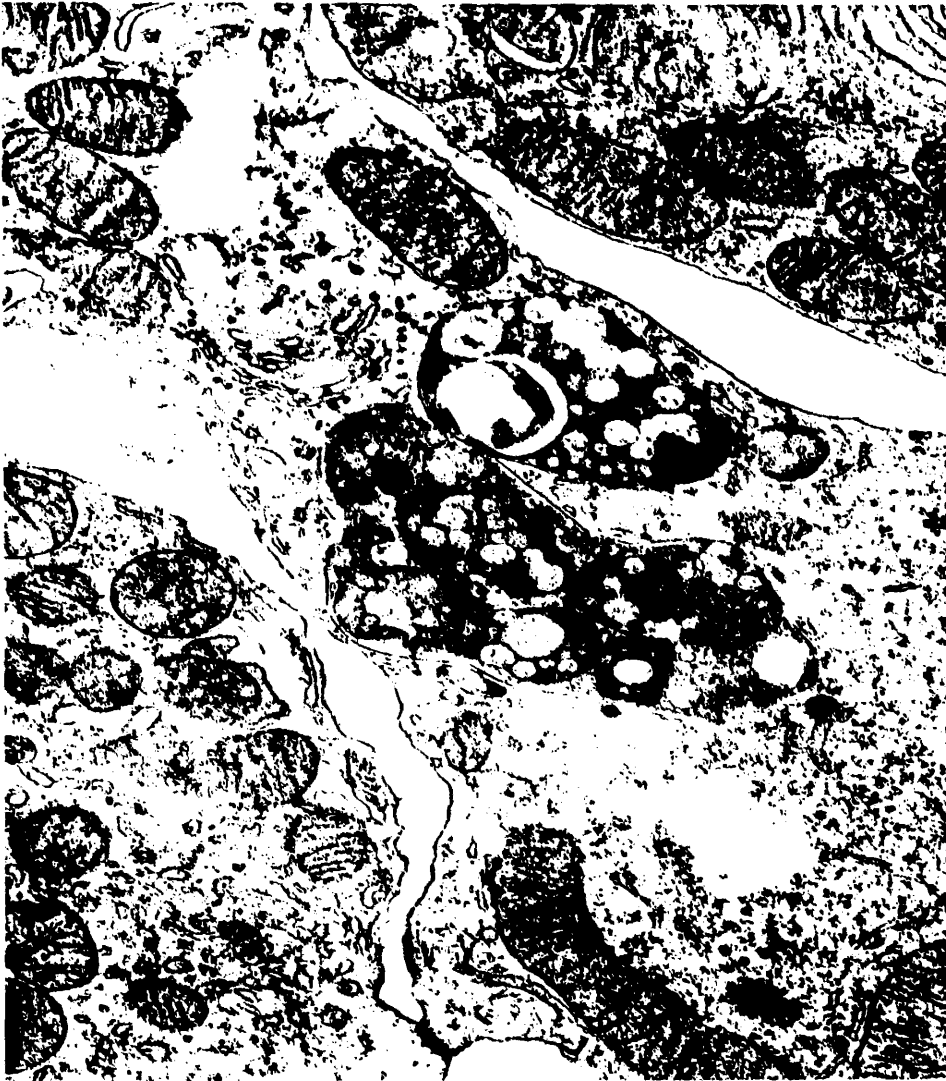


Fig. 64.- Túbulo distal. Citosegresomas englobando orgánulos degenerados. 26.500 x.

fundamental e inicial, consiste en un aumento del estroma intersticial por la aparición de un material muy pálido, electrotransparente, que puede corresponder a líquido de edema y cuya presencia da lugar a la separación de los haces colágenos (Fig. 65)

MEDULAR

Las modificaciones del estroma intersticial que hemos encontrado a nivel de la cortical en forma inconstante y como manifestación ya tardía del hipotiroidismo, aparece en forma sistemática y precoz a nivel de la médula, en riñones de las ratas (lotes 3A y 1B) que llevan seis meses tiroidectomizadas.

Porción delgada del asa de Henle

La luz se encuentra dilatada y ocupada por restos celulares y un material granular (Fig. 66). Las células epiteliales muestran lesiones variables de unas áreas a otras, y consisten en edema de la región apical, necrosis parcial del epitelio con descamación del mismo en la luz, y como hallazgo más frecuente, aplanamiento de las células epiteliales, tan acusado que a veces da la impresión de que la pared está formada sólo por la membrana basal (Fig. 66), que está ensanchada de manera considerable, y a veces desdoblada, por la existencia de proyecciones citoplasmicas.

Observamos asimismo (Fig. 66), la presencia de células intersticiales con marcada vacuolización.



Fig. 65.- Intersticio edematoso. Panorámica de túbulo proximal y distal. 26.500 x.



Fig. 66.- Túbulo colector: dilatación del citoplasma basal. Asa de Henle mostrando su epitelio descamado. Células intersticiales con vacuolización y gotas lipídicas. 26.500 x.

Los espacios perivasculares están aumentados, con depósitos en los mismos de una sustancia finamente fibrilar.

Tubos colectores

Muestran interdigitaciones laterales y escasos microvillios en la superficie apical. Gran número de los tubos tienen un epitelio de altura disminuida y presencia de células oscuras o intercalares (Fig. 67).

Al igual que en la porción delgada del asa de Henle, podemos encontrar restos celulares ocupando la luz, procedentes de la descamación del epitelio.

En el interior del citoplasma aparecen estructuras ovoideas o esféricas, rodeadas por una membrana o por varias láminas concéntricas, en cuyo interior se hallan microesférulas y material denso o granular (Fig. 69). Su tamaño es mayor que las mitocondrias próximas. Estas últimas, aparecen con frecuencia degeneradas, con densificación de la matriz y multiplicación de crestas, las cuales aparecen agrupadas en varios sentidos (Fig. 68). Son frecuentes las inclusiones mitocondriales, formando cuerpos densos de tamaño variable (Fig. 68).

Las basales están, por lo general, poco engrosadas, pero muestran irregularidades de contorno, mandando frecuentes prolongaciones al estroma, que aparecen como restos celulares.

Los espacios intercelulares aparecen muy discretamente dilatados, y al unirse con los de las células vecinas, dan lugar a la formación de vacuolas que no entran en contacto con la luz del tubo (Fig. 69).

141

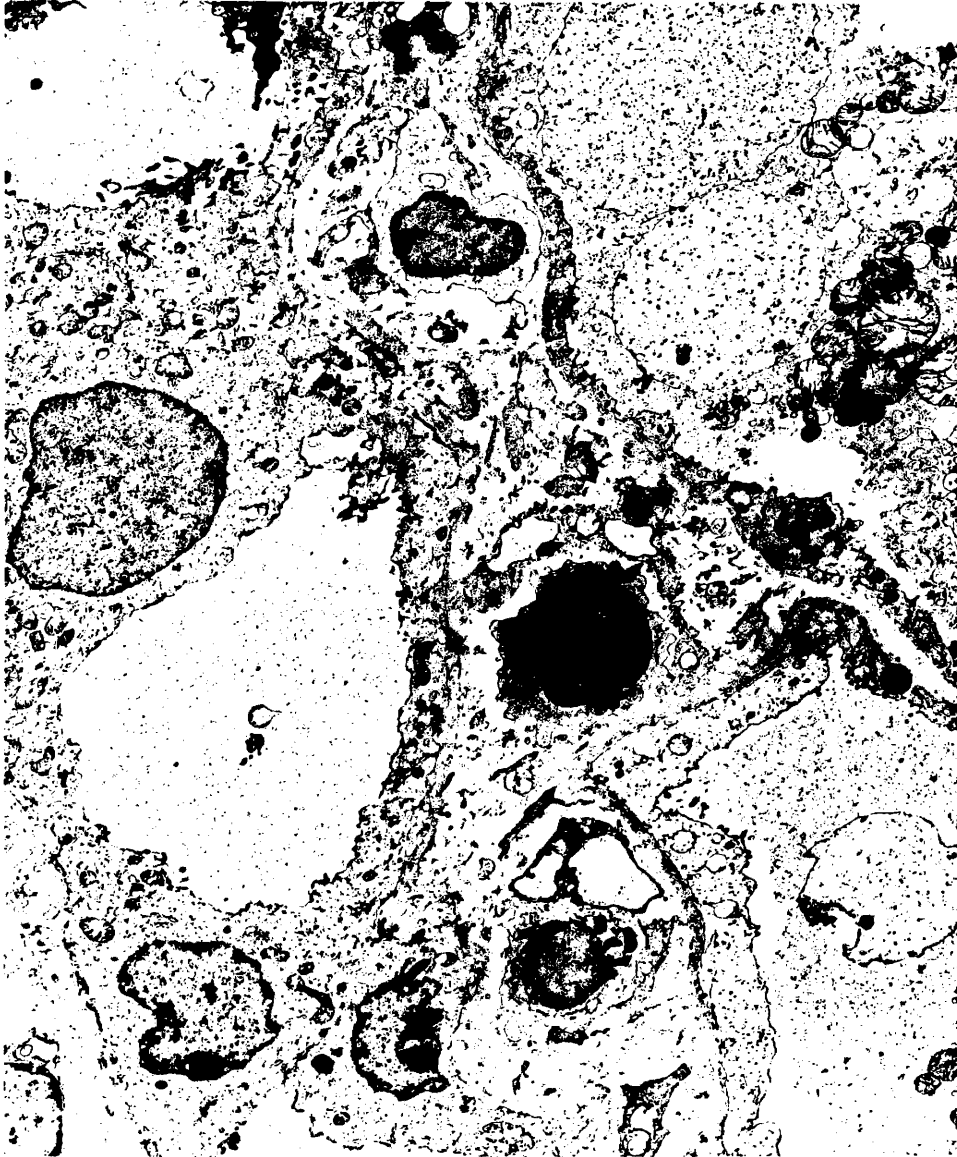


Fig. 67.- Túbulos colectores con epitelio descamado.

142



Fig. 68.- Túbulo colector. Mitocondrias con multiplicación de crestas. 82.000 x.

143

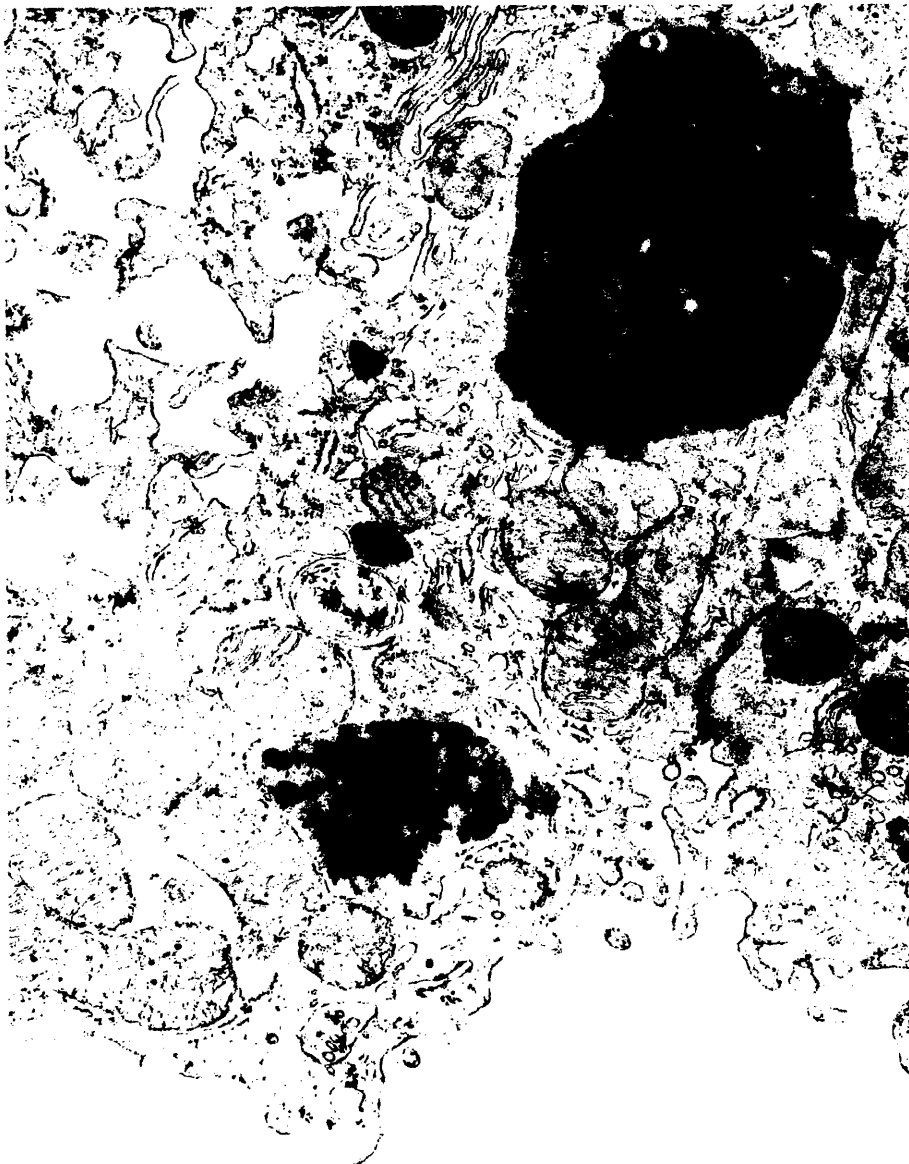


Fig. 69.- Tubo colector. Lisosomas de contenido complejo.
26.500 x.

144

DISCUSSION

Antes de pasar directamente a discutir los resultados obtenidos, haremos un apartado previo, con objeto de comentar en primer lugar, la elección de la técnica para provocar el hipotiroidismo.

I - ELECCION DE LA TECNICA PARA PROVOCAR EL HIPOTIROIDISMO

Al plantearlos que tipo de técnica sería el más adecuado para conseguir nuestro proposito, se nos presentaron tres alternativas.

En primer lugar, la tiroidectomía quirúrgica al modo usado por Tatum en 1913 ⁹⁶, y por otros autores (Den Hartog y cols. 1968) ⁵⁶, pero la descartamos por el peligro de producir simultáneamente paratiroidectomía (Goldberg y Chaikoll, 1949) ⁴⁹, así como por la alta mortalidad de la que la cirugía sería directamente responsable, y por la dificultad técnica que suponía someter a las ratas recién nacidas a esta intervención quirúrgica.

Por otro lado, existe la posibilidad de que pudiesen quedar pequeños fragmentos de parenquima tiroideo, capaces de regenerar rápidamente.

En segundo lugar, la administración de drogas antitiroideas, tales como el metil-tiouracilo (Eayrs y Taylor, 1951) ³², propil-tiouracilo (Clos y Legrand, 1969) ¹⁹, o clorato potásico (Escobar del Rey y cols. 1968) ⁴⁴, que descartamos debido a su escasa solubilidad, difícil dosificación, modo de empleo

engorroso (administración por sonda gástrica diariamente y durante largo tiempo) y la posible, aunque remota, acción nociva que estos fármacos pudieran tener sobre los diferentes tejidos, no bien conocidas en la actualidad.

Por fin en tercer lugar, la tiroidectomía por administración de Iodo radioactivo (I_{131}) que fue la técnica elegida, por la comodidad de la administración (dosis única), y la eficacia de su acción, como demuestran nuestros hallazgos clínicos, las determinaciones hormonales (T_3 y T_4) realizadas, y los estudios histológicos de la región del cuello que ponen de manifiesto la ausencia total de parenquima tiroideo, aunque en algunos casos quedan escasos folículos atróficos, que al contrario que con el método quirúrgico, son incapaces de regenerar.

Su acción es muy rápida, ya que a los tres días de la administración, la función tiroidea cesa (Goldberg y cols. 1950)⁵⁰. Por otro lado, su uso en materia experimental ha sido muy amplio, puesto que se ha utilizado tanto en ratas adultas, como en recién nacidas (Goldberg y Chaikoff, 1949)⁴⁹.

Además, Goldberg y cols., en 1950, analizan los posibles efectos que el material radioactivo pudiera tener en los diferentes tejidos, y tras estudiarlos, concluyen que no existen lesiones incluso en las paratiroides, como queda demostrado en el examen histológico del cuello realizado en nuestro material.

II - INTERPRETACION Y DISCUSION DE LAS LESIONES OPTICAS

La lesión más precozmente observada (hacia los seis meses de practicada la tiroidectomía), es un engrosamiento intercapilar del penacho glomerular, responsable del aspecto sólido observado en los glomérulos de las ratas hipotiroideas (siempre estableciendo una relación comparativa con controles de la misma edad).

Sin embargo, esta diferencia es más cuantitativa que cualitativa, ya que en nuestros controles adultos, el 50% de los glomérulos presentan un discreto engrosamiento intercapilar, en un 25% se pueden encontrar fusiones entre las asas capilares y en un 3% muestran glomérulos fibrosados.

En las ratas hipotiroideas por el contrario, a partir de los seis meses de practicada la tiroidectomía, e independientemente de que esta se haya realizado en animales recién nacidos o en adultos, únicamente un 20% de los glomérulos tienen un aspecto normal, mientras que el 78% presenta fusión de asas y el 2% restante aparece hialinizado.

Este ensanchamiento de la matriz mesangial, hemos comprobado que no es debido a un aumento de la reticulina (ya que no se advierte con técnicas de plata), mientras que es netamente visible con hematoxilina-eosina, y se tiñe con el PAS, lo que indica se trata de un depósito de mucopolisacáridos neutros.

Esto ha sido estudiado por Crispel en 1963²² y Wiener en 1953¹⁰⁴, relacionandolo con el aumento en sangre de muco-

polisacáridos como consecuencia del estado mixedematoso.

Hemos de establecer la diferencia entre este ensanchamiento mesangial y el depósito subendotelial en el capilar glomerular, de un material amorfo descrito en 1963 por Naeye⁷³ y por Baker en 1957³, que no es PAS positivo y cuya presencia da lugar a una considerable estenosis de la luz capilar. En nuestro material hemos tenido ocasión de observarlo muy raramente en las ratas hipotiroidectomizadas, mientras que por el contrario aparece en los controles de mayor edad (14 meses). El aspecto de este material amorfo con el microscopio óptico, es superponible al que se observa en algunos riñones seniles, sugiriendo se trate de una acumulación anormal de elementos tisulares que aparecen normalmente con el envejecimiento.

Hacia los ocho meses de la experimentación, y siempre con independencia de que se trate de animales tiroidectomizadas recién nacidos o de adultos, comienzan a observarse engrosamientos irregulares de las membranas basales del capilar glomerular, esto, como luego veremos al comentar las lesiones ultraestructurales, está íntimamente relacionado con las alteraciones de los componentes de los elementos celulares del glomérulo, que en esta época no son visibles todavía con el microscopio óptico.

Tatum en 1913⁹⁶, describió por primera vez en los glomérulos de los animales hipotiroideos, lo que él llamó "inhibición hidrópica del epitelio glomerular", cambio que por lo demás él observó también en cualquiera de los órganos de estos

animales y que consistía en una fina vacuolización del citoplasma.

En nuestro material, esta vacuolización epitelial aparece en fases tardías, nunca antes de los nueve meses después de la tiroidectomía. Las vacuolas son de talla pequeña y se tiñen con la plata metenamina, e insistimos en ello, siempre en animales con no menos de nueve meses de hipotiroidismo establecido.

En ambos casos, interpretamos su presencia como pequeños acúmulos de sustancias extrañas, indicativas de alteraciones del metabolismo celular.

Las lesiones observadas en los distintos segmentos de los túbulos con el microscopio de luz y variables en su intensidad de unos segmentos a otros de la nefrona, tales como atrofia y descamación del epitelio, pérdida parcial del borde en cepillo, edema de localización apical y áreas de necrobiosis, las consideramos como modificaciones ligadas a perturbaciones osmóticas.

El hallazgo más constante, observado sobre todo en las células epiteliales del túbulo proximal, es, sin duda alguna, la presencia de vacuolas ópticamente vacías situadas en la región basal, que pueden muy bien ser indicativas de daño celular y tener relación juntamente con las lesiones anteriormente descritas, tales como atrofia y degeneración del epitelio tubular, con la pérdida de poder de concentración para el Na K y la urea, y el consiguiente ingreso de agua y solutos en la célula,

que daría lugar a la dilatación y vesiculización de compartimentos celulares rodeados de membrana. En todo esto interviene de forma primordial, la compleja morfología de las células epiteliales del túbulo, cuyas modificaciones serán comentadas en la discusión de las lesiones ultraestructurales.

III - INTERPRETACION Y DISCUSION DE LAS LESIONES ULTRAESTRUC- TURALES

Centramos nuestra discusión fundamentalmente en los hallazgos ultraestructurales, por considerar en primer lugar que son mucho más numerosos y demostrativos, y en segundo lugar por creer que los hallazgos ópticos representan las mismas modificaciones estructurales, sólo que observadas con menor poder de resolución.

Basándonos, como decíamos en un párrafo anterior, en que los cambios morfológicos se localizan tanto a nivel celular, como en los compartimentos extracelulares, vamos a proceder a agrupar nuestros hallazgos en dos apartados: 1º, aquellos que afectan a las células y sus componentes, y 2º los que producen modificaciones extracelulares, independientemente en ambos, de su localización dentro de la nefrona; haremos sin embargo referencia a la misma, siempre que ello tenga una significación concreta.

A) LESIONES CELULARES

Todos los tipos celulares del glomérulo renal de las ratas hipotiroideas, muestran lesiones consistentes en dilatación de las cisternas del aparato de Golgi, vesiculización del retículo endoplasmico rugoso y acúmulo de material electrodens en el citoplasma (indicativo todo ello, de alteraciones del metabolismo celular) que, según Green (1974)⁵³, son consecuencia directa de la ablación por radioisótopos del tiroides y de

su consecuencia: ausencia de hormona tiroidea. Estas alteraciones no son visibles en nuestras series hasta los seis meses de la tiroidectomía.

El mecanismo por el cual ejercen su acción en el seno de las células estas hormonas, no está dilucidado; sin duda, el mejor establecido es su efecto sobre la oxidación y el consumo de O que resumen el aumento global de la actividad celular, dado que las mitocondrias son el principal asiento de las oxidaciones celulares y de la fosforilización, se plantea la posibilidad de que al estar disminuidas las hormonas tiroideas se produzca una deficiencia de este proceso de oxidación y fosforilización, que son el paso básico de la oxidación de la glucosa, y de que además el déficit de hormona tiroidea afecte a ésta organela, modificando su permeabilidad y sus funciones.

Esto explica, por lo tanto, las frecuentes y variadas alteraciones mitocondriales halladas en las distintas células de los componentes de la nefrona, entre las que destacan: 1°) aumento en su tamaño y en su número, 2°) aparición de formas anormales (anulares o discoidales), 3°) modificaciones de las crestas (proliferación de estructuras tubulares), y 4°) presencia de inclusiones en la matriz mitocondrial en forma de procesos filamentosos, idénticos a los descritos por otros autores (Suzuki y Mostofi, 1967) ⁹⁵ en ratas inyectadas con glicerina.

Sobre este último hallazgo, debemos recordar que aparecen en contadas ocasiones en el asa de Henle de la rata normal. Se-

gún los citados autores, se distinguen tres tipos de cuerpos intramitocondriales filamentosos, que dependen, o bien del tamaño, o de la situación longitudinal o transversal dentro de la organela y de la existencia de bandas claras, en alternancia periódica, lo que le confiere el aspecto estriado y cristalino característico, que recuerda vagamente al citoplasma estriado de las fibras musculares.

Los cuerpos mitocondriales hallados por nosotros, corresponden a los tipos II y III. Asimismo, hemos visto los cuerpos densos descritos en asociación con dichos procesos.

La naturaleza de tales cuerpos cristalinos es desconocida hasta el presente. Han sido descritos en varias especies animales y en diferentes enfermedades en el hombre (hepatopatías diversas, distrofias musculares en el hipotiroidismo, etc.). Entre las diversas teorías que explican este fenómeno, la más admitida es la que se basa en la procedencia de estos cuerpos, probablemente de naturaleza fosfolipídica, a partir de las crestas mitocondriales, como expresión de su actividad metabólica alterada. Es decir, un fenómeno degenerativo no específico.

Hoy se sugiere que el aumento en número y tamaño de las mitocondrias, guarda relación con intentos de reparación después de la lesión (Reznik, 1973) ⁷⁸.

Por otro lado, se piensa que los disturbios metabólicos juegan un importante papel en la producción de estos cambios, ya que se ha observado tanto aumento de su tamaño, como de su número, después de la administración de esteroides (Engel, 1968) ³⁴,

y también tanto en el hipo como en el hipertiroidismo (Gustafsson y cols. 1965) ⁴⁵. Para este último autor, la tiroidectomía provocaría, aparte de una reducción del crecimiento del animal, un enlentecimiento de la respiración y fosforilización mitocondrial, la cual se acompañaría, gracias a un mecanismo compensatorio, de un incremento en el número y el tamaño mitocondriales, ya observable en nuestro material a las seis semanas después de la tiroidectomía.

El aumento en el número de crestas mitocondriales fue descrito por Gustafsson y cols. en 1965 ⁵⁴, así como la aparición de crestas dispuestas irregularmente.

Las figuras degenerativas como cuerpos amiloides, laminares, etc., que aparecen con frecuencia a distintos niveles de la nefrona, tienen una génesis poco aclarada como veremos a continuación.

En muchos casos aparecen células cuyas mitocondrias son más electrodensas que las de las células vecinas, y similares a las descritas por Trump y cols. en 1971 ¹⁰⁰ en las células hepáticas sometidas a lesión letal; en su experiencia, las mitocondrias pasan por diversos estadios de lesión, y es en el estadio tres en el que se condensa el compartimento interno mitocondrial, que se hace más visible (más osmiofilo) y da lugar a que aumente el compartimento externo.

Quizá todos estos mecanismos de lesión mitocondrial, sean semejantes al descrito por Bullón Ramirez en 1964 ¹⁴, en

el proceso que Shulz llama transformación laminar de las mitocondrias, y que podría llegar en pasos sucesivos, a producir esas figuras degenerativas laminares que tan frecuentemente hemos encontrado en nuestro material. Inclusiones parecidas han sido descritas por Di Scala en 1967 ²⁹, en material humano, por Porte y Cussac en 1963 ⁷⁶ en la rata, y por Blanes y Martinez en el músculo y nervio de la rata hipotiroidectomizada (1977).

Es frecuente observar moderadas dilataciones del retículo endoplasmico rugoso, y que en general consisten sólo en un aumento en la anchura de las cisternas. Sin embargo, ocasionalmente puede ser marcada, hablandose entonces de auténtica vesiculización; este cambio, conocido como "hinchazón turbia", es escasamente visible en nuestro material, y está fundamentalmente relacionado con el ingreso de agua en sus cisternas con dilución del contenido del retículo endoplasmico, que por ello, aparece más electrolúcido de lo normal. Esta vesiculización del retículo endoplasmico, suele estar en relación con modificaciones mitocondriales iniciales, tales como perdida de crestas, por otro lado cambio poco frecuente en nuestro material.

Una vez hechas estas consideraciones, pasamos a comentar los fenómenos degenerativos. La presencia de productos de degradación celular, sugiere una estrecha relación con lisosomas en un intento de eliminación de ese material.

Los cuerpos mielinoideos, aunque pueden aparecer libres, generalmente se sitúan en la vecindad de mitocondrias, y se piensa que tienen estrecha relación con lisosomas. No obstante, no se encuentran datos que hagan suponer el origen de los mismos. Engel, en 1973 ³⁶, sugiere que estas estructuras se originan de más de un tipo de organela membranosa (Golgi y retículo endoplasmico).

Los cuerpos membranosos tienen asimismo un origen incierto, aunque algunos autores también los observan dentro de mitocondrias. Así, cuerpos similares se han descrito en animales sometidos a deficiencia de vitamina E (Howes y cols., 1964) ⁴⁵ y en animales tratados con vincristina (Anderson y cols., 1967) ².

Las vacuolas autofágicas (citosegresomas, autofagosomas, etc.), son cuerpos especiales con membrana única y restos celulares, productos de la degradación celular en su interior (mitocondrias, fragmentos de retículo endotelio, etc.). Engel en 1970 ³⁵, tras estudios citoquímicos en casos de deficiencia en maltasa ácida, demuestra que tienen abundante fosfatasa ácida, la cual sería transferida a las vacuolas autofágicas en diversos procesos patológicos.

Los cuerpos densos multivesiculares, tan abundantes en las células epiteliales glomerulares, en las mesangiales y en el área paramesangial, son también observables en menor número, en el epitelio tubular, sobre todo en el distal, y probablemente contienen lípidos o mezcla de lípidos, lípidos que no

fijan el ósmio, desaparecen del tejido durante el proceso de inclusión y dejan espacios ópticamente vacíos; similares estructuras pueden encontrarse en pacientes con síndrome nefrótico y alto contenido de colesterol en sangre, en pacientes con diabetes mellitus, etc.. En estos casos sin embargo, su número es menor, en contraste con su abundancia en pacientes mixedematoso. Esto sugiere que estamos, probablemente, en presencia de un trastorno en el metabolismo lipídico, más que de que se trate de una secuela de la elevación de los lípidos en sangre.

La vacuolización de la basal, observada con tanta frecuencia en el citoplasma de las células epiteliales tubulares, preferentemente en el túbulo proximal (y cuya aparición comienza ya a los seis meses de la tiroidectomía, si bien se va haciendo progresivamente más intensa según avanza la experiencia), pensamos sea debida a una disminución de la función del túbulo proximal descrita ya por Ford y cols. en 1961⁴⁷, en pacientes hipotiroideos.

Observamos al describir la estructura de los laberintos basales de las células epiteliales del túbulo proximal, la existencia de espacios intercompartimentales entre la membrana basal celular y la membrana basal del túbulo. La importancia de esta organización morfológica es grande, ya que la aparente vacuolización basal es debida a la dilatación de estos compartimentos extracelulares por separación de la membrana basal plasmática, presumiblemente por acúmulo de fluido extracelular.

Esta vacuolización puede ser la expresión morfológica de la disminución del paso de fluidos desde las células a los capilares peritubulares, por fracaso del mecanismo de bombeo del Na. La interferencia en la actividad de este bombeo, es consecuencia del estado hipotiroideo e indica, según nuestra opinión, un daño celular presumiblemente por descenso en el consumo de O ligado a la falta de tiroxina, de manera que los cambios metabólicos pueden provocar una deficiencia energética que modifica la reabsorción activa del Na y tiene como consecuencia el aumento en la reabsorción del agua por estar elevado el Na intracelular, y como consecuencia hay una dilatación de los compartimentos basales con acúmulo de fluido y alteración subsiguiente del equilibrio físico-químico de las membranas basales celulares.

Esta vacuolización basilar, no es específica del estado hipotiroideo, sino que aparece en distintos estados patológicos como la intoxicación por uranio (Stone, 1961)⁹⁴, o en las lesiones que se observan en el riñón humano en la hipopotasemia (Biava, 1963)⁷, ambas capaces de interferir con los mecanismos básicos localizados en la membrana celular.

La fusión de los pedicelos, la interpretamos como alteraciones inespecíficas debidas a modificaciones localizadas en la membrana basal, unidas a modificaciones en la permeabilidad del capilar glomerular, que permite pequeñas pérdidas focales de proteínas (tenemos en cuenta la coincidencia de

que la fusión pedicular es asimismo una lesión focal), nunca lo suficientemente importante como para dar lugar a una proteinuria..

El discreto edema intersticial y el aumento de la sustancia fundamental en el intersticio, pueden ser reflejo del estado general mixedematoso en el curso del hipotiroidismo establecido.

B) CAMBIOS EXTRACELULARES

Son los siguientes: engrosamiento generalizado de las membranas basales glomerulares por ensanchamiento, tanto de la lámina densa como de la lamina rara interna; dilatación y vesiculización del mesangio, con aumento de la matriz mesangial y un variable engrosamiento y disociación en capas de las membranas basales tubulares.

De todos ellos, son para nosotros de primordial importancia, los cambios que acontecen en el mesangio por considerar que son no sólo los primeros en aparecer cronológicamente, sino que sus modificaciones morfofuncionales son en nuestra opinión, las causantes del resto de las lesiones que encontramos a nivel extracelular.

Decíamos al explicar nuestros hallazgos, que el ensanchamiento mesangial comenzaba a hacerse patente a los 6 meses de ser tiroidectomizados nuestros animales, coincidiendo cronológicamente con las alteraciones iniciales de las células epiteliales y endoteliales. Estas alteraciones del mesangio consis-

ten en primer lugar, en un aumento en el número y grosor de las fibras de la matriz, con aparición de pequeñas vesículas. Si tenemos en cuenta que por esta misma época comienzan las lesiones en las células endoteliales, consistentes en edema y consiguiente dilatación de los poros de su membrana celular (Yamada, 1955) ¹⁰⁶, es razonable pensar que el material procedente del filtrado glomerular, atravesaría la célula endotelial y pasaría a la matriz mesangial, desencadenando en ella un estímulo flogógeno, dado el contenido en lípidos del filtrado, como sabemos sucede siempre en el hipotiroidismo.

Al mismo tiempo, estos lípidos serían quizá los responsables de la fina vacuolización observable en la matriz mesangial.

El acúmulo de este material procedente del filtrado glomerular, rico en lípidos, por un lado, y el estímulo flogógeno por el desencadenado, a nivel del mesangio, serían los responsables primarios del resto de las alteraciones.

Además, hemos de tener en cuenta la situación topográfica especial del mesangio dentro del glomérulo; al ocupar éste el espacio que separa las dos arterias aferente y eferente, el túbulo distal y la mácula densa, esta posición puede constituir por un lado una base morfológica para explicar su función como sistema regulador del flujo sanguíneo al servir de relación entre el capilar glomerular y las arteriolas de la base del polo vascular del glomérulo (relación que se altera al acumularse un material extraño a su nivel) y por otro, y sobre todo, en las

células mesangiales contiguas a las ramas de las arteriolas, y en las que según describimos en la histología, existen una serie de filamentos similares a los del músculo liso de las arteriolas (Yamada, 1955) ¹⁰⁶. Posteriormente Faquhar (1954) ⁴⁵ demostraron que las células mesangiales tienen un aspecto morfológico común con sus vecinas yuxtaglomerulares. Han sido consideradas desde entonces por muchos autores, como fibras musculares lisas modificadas y poseedoras de capacidad contráctil.

Uniendo esta acción contráctil con la existencia de anastomosis entre los lóbulos glomerulares (Hall, 1955 ⁵⁵, y Boyer 1956 ¹²), se puede concebir que la contracción del mesangio podría cerrar los capilares periféricos de los lobulos y producir un shunt de la sangre a través de las anastomosis.

Por otro lado, el papel contráctil de las células mesangiales, puede estar relacionado con su importante acción fagocitaria y de eliminación de restos celulares, a través de una regulación del movimiento de la membrana celular; su actividad se expresa morfológicamente por la proliferación y formación de pseudópodos.

Nosotros pensamos que el depósito de mucopolisacáridos en los estadios hipotiroideos, activa la capacidad contráctil del mesangio, altera su actividad fagocitaria normal, y sobre todo y mediante su capacidad flogógena, modifica las relaciones entre el capilar glomerular y las arteriolas del polo vascular, dando como resultado una respuesta celular mesangial que

se traduce en una discreta proliferación de estos elementos y formación de prolongaciones o pseudópodos hacia la luz capilar, acompañada de fibrosis progresiva de la matriz, teniendo todo ello como resultado una modificación del filtrado glomerular.

La causa del engrosamiento de las membranas basales, podría ser consecuencia de un trastorno en su formación o remodelación por células alteradas previamente. Si tenemos en cuenta que las células mesangiales tienen capacidad de sintetizar material para su formación, y que la aparición de los cambios notables en el grosor de estas membranas (con ensanchamiento tanto de la lámina densa como de la lámina rara interna) es tardío (en nuestros animales comienza a los ocho meses de la experimentación), vemos como coinciden cronológicamente estos cambios de membrana, con la aparición de lesiones en las células mesangiales que también comienzan en esta época.

Volvemos aquí a hacer hincapié en la capacidad fagocitaria de las células mesangiales, a las que nos referimos en párrafos anteriores. Si esta capacidad se altera por causas allí aducidas, los desechos celulares se acumulan, tanto en el espesor de las membranas basales, como en la matriz mesangial; si a esto unimos la pérdida de la capacidad para intervenir en la remodelación de la membrana basal, tendremos como consecuencia un notable engrosamiento de la misma.

Por otro lado, las células epiteliales, participan también en la síntesis de la membrana basal, fundamentalmente de la lamina densa, a expensas sobre todo del retículo endoplasmático rugoso, en el que son tan ricas las células epiteliales y que como es sabido, es un importante productor intracelular de proteínas; al estar compuestas las membranas basales por proteínas y mucopolisacáricos, su mantenimiento está estrechamente relacionado con la actividad del retículo endoplásmico rugoso, el cual como ya comentábamos, sufre un proceso de dilatación y vesiculización, por pérdida parcial de su función.

Como las lesiones de las células epiteliales son más precoces (comienzan a observarse a los seis meses) que las que tienen lugar en las células mesangiales, podrían ser ellas las que iniciaran el proceso, superponiéndose posteriormente su acción, cuyo resultado final será el engrosamiento de estas estructuras.

También es presumible que los engrosamientos focales y la separación en capas de esta membrana, sean consecuencia del acúmulo de fluido en los espacios extracelulares.

La elaboración de estos materiales por las células, puede ser considerada como una reacción epitelial a un cambio de su medio humoral inmediato, tratándose por lo tanto de una reacción de orden trófico que depende del estado de diferenciación de los elementos epiteliales, y que estarían a su vez sujetos a modificaciones según agentes variados, entre los que

podemos encontrarlos de carácter hormonal, como la tiroxina. Esta podría ser también la causa del engrosamiento de las membranas basales tubulares estrechamente relacionada con el depósito de edema y posterior fibrosis en el intersticio que modifica la normal relación epitelio/estroma.

165

C O N C L U S I O N E S

En la presente tesis, hemos estudiado el efecto de la deprivación hormonal tiroidea sobre el riñón de la rata, mediante la administración de Iodo radioactivo (I_{131}). Para ello seleccionamos dos grupos de animales a uno de los cuales le provocamos tiroidectomía neonatal (Lote A) y al otro en la vida adulta (Lote B). Tras el estudio histológico y ultraestructural de los riñones, llegamos a las siguientes conclusiones:

1) El método más idóneo para provocar el hipotiroidismo en la rata es la tiroidectomía, por administración de I_{131} , primero por la eficacia de su acción, como demuestran los hallazgos clínicos, determinaciones hormonales y estudios histológicos de la región del cuello que demuestran la desaparición total del parenquima tiroideo; segundo por su rápido efecto sobre la función tiroidea, que cesa a los 3 días de su administración; tercero, por su falta de efectos secundarios en los órganos vecinos, y cuarto, por la comodidad de administración en dosis única.

2) Las lesiones comienzan a observarse a los seis meses de practicada la tiroidectomía y están presentes en todos los animales, ya se trate de ratas recién nacidas o adultas.

3) Los cambios morfológicos afectan tanto al parenquima como al intersticio renal.

4) No todas las células se afectan con la misma intensidad ni las lesiones tienen un tiempo de aparición uniforme, si bien hay alteraciones iniciales y otras de aparición más tardía, en cuyo caso su evolución es más severa y progresiva.

5) Las alteraciones más precoces aparecen (con el microscopio electrónico a los seis meses de la tiroidectomía) en dos tipos de células glomerulares: epiteliales y endoteliales. En ambas se observa dilatación de las cisternas del retículo endoplasmico rugoso y vesiculización del Golgi, edema, y depósito de un material electrodense en el citoplasma, propias todas ellas de alteración en el metabolismo celular.

6) La primera lesión demostrable en microscopía ordinaria, es un ensanchamiento intercapilar mesangial, cuya aparición coincide cronológicamente con las lesiones celulares anteriormente citadas.

Tal alteración es consecuencia del paso de fluido glomerular, rico en lípidos, a través de las células endoteliales previamente lesionadas.

7) Las alteraciones tubulares variables en intensidad de unos segmentos a otros de la nefrona, consisten en: atrofia y descamación del epitelio, pérdida parcial del reborde en cepillo, edema de localización apical y áreas de necrobiosis, todas ellas consecuencia probable de perturbaciones osmóticas.

8) Las variadas y frecuentes lesiones de las mitocondrias son fenómenos degenerativos localizados en esta organela y simple consecuencia del déficit de hormona tiroidea sobre la misma.

Algo análogo sucede con las llamadas inclusiones lamelares o cuerpos mielínicos.

9) Las voluminosas inclusiones intracitoplasmicas observadas en las células epiteliales, y en menor grado en las endoteliales, cuya aparición tiene lugar a los ocho meses de la anulación de la función tiroidea, no son otra cosa que acúmulos de distintas sustancias procedentes del metabolismo celular alterado en el mixedema.

10) El aumento de cuerpos densos multivesiculares es probablemente consecuencia del trastorno en el metabolismo lipídico secundario al proceso mixedematoso.

11) El descenso del consumo de O₂ ligado al déficit de tiroxina, provoca una deficiencia energética que modifica la reabsorción activa del Na en el túbulo proximal. Pensamos que las alteraciones intracelulares en el recambio de sodio y agua, con aumento de la concentración intracelular de este soluto, serían las responsables de la degeneración vacuolar.

Análogo mecanismo patogénico da lugar a acúmulo de fluido en los compartimentos basales epiteliales del túbulo, cuya expresión morfológica es una intensa dilatación de los mismos.

12) Las células mesangiales son, dentro de las glomerulares, aquellas en las que aparecen más tardíamente las alteraciones morfológicas, sin duda determinadas por la acción flo-gógica desencadenada por el paso del fluido glomerular al espacio mesangial; la consecuencia es una modificación en su función que es en gran parte responsable de las alteraciones extracelulares.

La proliferación de estos elementos y la formación de pseudopodos en su citoplasma, es la expresión de su actividad patológica.

13) El engrosamiento de las membranas basales de los capilares glomerulares es secundario a un trastorno en su remodelación por células previamente alteradas. En este proceso participan en los primeros momentos las células epiteliales y más tarde (pasados los ocho meses de la experiencia) las mesangiales, ya que ambas gozan de capacidad para sintetizar los materiales que integran las membranas basales.

14) La modificación de la membrana basal de los capilares glomerulares, consistente en duplicación de la lámina densa con aparición de una zona central de menor densidad a los electrones que destaca entre las dos zonas periféricas más oscuras, se debe igualmente a un trastorno en la síntesis y remodelación del material basal.

15) La fusión de los pedicelos que aparece en las células epiteliales del glomérulo, es una consecuencia del filtrado anormal de proteínas que tiene lugar en determinadas zonas de las membranas basales lesionadas de los capilares glomerulares.

16) La aparición de inclusiones (detritus celulares) tanto en el espesor de las membranas basales como en el mesangio, lo interpretamos como hecho secundario a la pérdida de la capacidad fagocitaria de las células mesangiales.

17) El engrosamiento de la membrana basal de los túbulos, lo interpretamos como consecuente a una alteración trófica en la relación entre epitelio y estroma, al acumularse en este, líquido de edema rico en mucopolisacáridos, como consecuencia del hipotiroidismo.

18) Las lesiones descritas aparecen en todos los animales de la experimentación (recién nacidos y adultos) lo que indica que hay un factor decisivo causante de estos procesos, que no puede ser otro que la carencia de hormona tiroidea.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Ahmed, R.: Hypothyroidism. J. Indian Med. Assoc. Jul 173,1: 9-17, 1979.
- 2.- Anderson, P.J., Song, S.K. y Seotwiler, P.: The fine structure of spheromembraceous degeneration of skeletal muscle induced by virucristine. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 26:15-24, 1967.
- 3.- Baker, S.M., Hamilton, J.D.: Capillary changes in myxedema. Lab. Invest. 6:218-226, 1957.
- 4.- Bargmann, W.: Uber Struktur und Speichernnhsvermogen des Nieren Glomerulus. Z. Zellforsch. 14:73, 1932.
- 5.- Benda, C.: Anat Auz. 23:123, 1903.
- 6.- Bergstrand, A.: Electron microscopic investigations of the renal glomeruli. Lab. Invest. 6:191-204, 1957.
- 7.- Biava, CH.G., Dyrda, I., Genest, I., Beaucosme, S.A.: Kaliopenic Nephropathy. A correlated light and electron microscopic study. Lab. Invest. n°4, 12:443-453, 1963.
- 8.- Blanco, J.: Ultraestructura del Síndrome Nefrótico congénito tipo finlandés. XII Cong. Nac. de Anat. Pat. Jaca, Mayo, 1981.
- 9.- Blanes, A., Martínez, A., Cajal, S., Torrado, J., Bujol, : Morphological changes in experimental hypothyroid myopathy. Vith Congr. Europ. Soc. Path., Londres, 1977.
- 10.- Bloomer, M.A., Canary, J.J., Kyle, L.H.: Renal concentrating ability in patients with myxedema. Metabolism. 10:469, 1961.
- 11.- Bohle, A., Herfarth, CH.: Zur Frage lines intercapillaren Bindegewebes in Glomerulum der Niere der Menschen. Virchos Arch. Pat. Anat. 331:573, 1958.

- 12.- Boyer, C.C.: The vascular pattern of the renal glomerulus as revealed by plastic reconstruction from serial section. *Anat. Rec.* 125:422, 1956.
- 13.- Brewer, D.B.: Histological and polarization studies of the brush border of the proximal convoluted tubules of the rat kidney. *Quarterly. J. Microscop. Science*, 95:23, 1954.
- 14.- Bullón Ramirez, A.: Ortoplogía y patología del condrioma. *Arch. Fac. Med. Madrid*, VI, 5:277-298, 1964.
- 15.- Cachera and Gerbaux: Les anasarques myxoedemateuses, les nephrites hydropigenes de l'hypothyroidien. *Ann. Endocr. (Paris)*, 7:152, 1946.
- 16.- Cassano, C., Fabbrini, A., Andres, G., Cinotti, G.: Functional, light and electron studies of the kidney in myxedema. *European Rev. Endocr.* 1:1, 1964.
- 17.- Caulfield, J.B., Trump, E.: Correlation of ultrastructure with function in the rat kidney. *Cancer Research*, vol. 40, n°2: 199-211, 1962.
- 18.- Caulfield, J.B.: Application of the electron microscope to renal diseases. *New England J. Med.* 270:183, 1964.
- 19.- Clos, J., Legrand, D.J.: Influence de la deficiencia thyroidienne et de la sonsalimentation sur la croissance et la myelinisation des fibres nerveuses de la moelle cervicale et du nerf sciatique chez le jeune rat blanc. *Arch. Anat. Microsc.* 58:339-354, 1969.
- 20.- Cohn, Z.A.: XII Int. Congr. Cell Biol. Brussels. *Exp. Med. Int. Cong. Sci.* 166:6, 1968.

- 21.- Crispell, K.R., Williams, G., Hollifield, G., Parson, N.: Alteration of protein metabolism in myxedema. *J. Chronic Diseases* 14:507, 1961.
- 22.- Crispell, K.R. (ed.): *Current Concepts in hypothyroidism.* Pergamon Press Oxford- London, Paris, 1963.
- 23.- Cussac, Y., Stoebner, P., Porter, A.: Modifications ultrastructurales du sein chez le rat hypothyroïdien. *R.C. Soc. Biol. Seance du 26 Fevrier*, 397-399, 1966.
- 24.- Chappell, J.B., Perry, S.V.: *Nature*, 173:1094, 1954.
- 25.- Churg, J., Di Scale, V.A., Salomon, :Renal Structure in hypothyroidism. 6th International Congress Electron Microscopy. Kyoto, 665-665, 1966.
- 26.- De Robertis, E.D.P., Nowinski, W.W., Saez, F.A.: *Biologia celular.* VIII ed. El Ateneo. Buenos Aires, 1970.
- 27.- Dick, B.W., Kurtz, S.M.: Ferritin uptake from Bowman's space by the visceral glomerular epithelial cell of *Necturus maculosus*. *Fed. Proc.* 25:428, 1966.
- 28.- Dimitrios, S., Marshall, D., Adrian, I., Katz, : Mechanismes of Impaired water Excretion in the Hypothyroid rat. *The Journal of Clinical Investigation*, 54:926-934, 1974.
- 29.- Di Scala, V.A., Salomon, : Renal structure in myxedema. *Arch. Path.* 84, 1967.
- 30.- Dohler, K.D. et al.: The rat as model for the study of drug effects on thyroid function: consideration of methodological problems. *Pharmacol. Ther (B)* 5 (1-3):305-18, 1979.
- 31.- Doniach, Y., Shale, D.J.: Biological effects of I₁₃₁ and I₁₂₅ isotopes of Iodine in the rat. *J. Endocr.*, 71:1-9-114, 1976.

- 32.- Eayrs, J.T., Taylor, S.H.: The effect of thyroid deficiency induced by methyl-thiouracil on the maturation of central nervous system. *J. Anat.* 85:350-358, 1951.
- 33.- Engel, A.: Thyroid function and myasthenic gravis. *Arch. Neurol.* 4: 663, 1961.
- 34.- Engel, A.G., Dale, A.J.D.: Autophagic glycogenosis of late onset with mitochondrial abnormalities: light and electron microscopic observations. *Proc. Staff.Meet. Mayo Clin.* 53: 233-279, 1968.
- 35.- Engel, A.G.: Acid maltase deficiency in adults. *Brain*, 93: 599-616, 1970.
- 36.- Engel, A.G.: Vacuolar myopathies: multiple etiologies and segmental structural studies. Williams-Wilkins Company. Baltimore, 1973.
- 37.- Ericsson, J.L., Trump, B., Weibel, J.: Electron microscopic studies of the proximal tubule of the rat kidney. *Lab. Invest.* 13:1427, 1964.
- 38.- Ericsson, J.L.: Electron microscopic studies of the proximal tubule of the rat kidney. *Lab. Invest.* Vol. 14. 7:1341, 1965.
- 39.- Ericsson, J.L.E.: Electron microscopic studies of the proximal tubule of the rat kidney (II). *Lab. Invest.*, 14:1341, 1965.
- 40.- Ericsson, J.L.E., Trump, B.F.: Electron microscopic studies of the epithelium of the proximal tubule of the rat kidney. *Histochemie*, 4:470, 1965.

- 41.- Ericsson, J.L.E., Trump, B.: Electron microscopic studies of the epithelium of the proximal tubule of the rat kidney. Lab. Invest., vol. 15, 10:1610-1633, 1965.
- 42.- Ericsson, J.L.E., Trump, B.F., Weibel, J.: Electron microscopic studies of the proximal tubule of the rat kidney. II Cytosegresomes and Cytosomes and to the lysosomes concept. Lab. Invest. , 14:1341, 1965.
- 43.- Ericsson, J.L.E.: Electron microscopic studies of the proximal tubule of the rat kidney (III). Lab. Invest. 15:1610, 1966.
- 44.- Escobar del Rey, F., Morreace de Escobar, G., Jolin, T., Lopez Quijada, C.: Effects of small doses of thyroid hormones on thyroid weight in hypothyroid rats. Endocrinology, 83: 41-50, 1968.
- 45.- Faquhar, M.G.: Ultrastructure of the nephron disclosed by electron microscopy. Proc. 10th ann. Conf. of the Nephrotic Syndrome, 1 vol. Nat. Kidney Found., ed. pag. 2, New York, 1959.
- 46.- Faquhar, M.G., Wissig, S.L., Palade, : Glomerular permeability. Ferritin transfer across the normal glomerular capillary wall. J. Exp. Med. 113:47, 1961.
- 47.- Ford, R.V., Owens, J.C., Curd, G.W., Moyer, S.H., Spurr, C.L.: Kidney function in various thyroid states. J. Clin. Endocr. 21:548, 1961.
- 48.- Gersh, L., Catchpole, H.R.: The organization of ground substance and basement membrane and its significance in tissue injury disease and growth. Am. J. Anat. 85:457, 1949.

- 49.- Goldberg, R.C., Chaikoff, I.L.: A simplified procedure for thyroidectomy of the new-born rat without concomitant parathyroidectomy. *Endocrinology*, 45:64-70, 1949.
- 50.- Goldberg, R.C., Chaikoff, I.L., Lindsay, S., Feller, D.D.: Histopathological changes induced in normal thyroid and other tissues of the rat by internal radiation with various doses of radioactive iodine. *Endocrinology*, 46:72-90, 1950.
- 51.- Goldbergs, M., Reivich, M.: Studies on the mechanism of hyponatremia and impaired water excretion in myxedema. *Ann. Intern. Med.* 56:120, 1962.
- 52.- Gordon, E.S., Heming, A.E.: The effect of thyroid treatment on the respiration of various rat tissues. *Endocrinology*, 34:353, 1944.
- 53.- Green Charles Kathryn, N.: Glomerular lesions in experimental hypothyroidism. *Arch. Pathol.*, 98:156-160, 1974.
- 54.- Gustafsson, R., Tata, J.R., Lindberg, O., Ernster, L.: The relationship between the structure and activity of the rat skeletal muscle mitochondria after thyroidectomy and thyroid hormonal treatment. *J. Cell Biol.* 26:555-572, 1965.
- 55.- Hall, B.V.: Further studies of the normal structure of the renal glomerulus. *Proc. of the 6th ann. Conf. on the Nephrotic Syndrome*. 1 vol. Nat. Nephrosis Found ed. pag. 1. New York, 1955.
- 56.- Hartog Jagger, W.A. Deu., Meijer, A.E., De Jong, J.M.: A dystrophy-like myopathy in thyroidectomized rabbits. *J. Neurol. Sci.*, 6:301-314, 1968.

- 57.- Herfindal, E.T., Hirschman, J.L.: Hypothyroidism. J. Amer. Pharm. Ass. N.S. 11:493-508, 1971.
- 58.- Horsley, V.: Artificial myxedema in monkey Meeting of the Path. Soc. London. The Lancet, 2:827, 1884.
- 59.- Howes, E.L., Price, H.H., Blumberg, J.M.: The effect of a diet producing lipochrome pigment (ceroid). Am.J.Path. 45: 599-631, 1964.
- 60.- Johnston, W.B.: A reconstruction of a glomerulus of the human kidney. Anat. Anz., 16:360, 1889.
- 61.- Kodrakian, B.A., Reed, Eischeid, A.M.: Am. J. Physiol. 4: 33-36, 1954.
- 62.- Kocher, J. : En Myxedeme. Meet Clin. Soc. London. The Lancet 2:951-953, 1883.
- 63.- Kurtz, S.M., Feldman, J.D.: Experimental studies on the formation of the glomerular basement membrane. J. Ultrastruct. Res. 6:9, 1962.
- 64.- Lane-Petter : Animal for research. Academic Press, London, 1963.
- 65.- Leblond et Hoff, H.E.: Endocrinol, 35:22, 1944.
- 66.- Lynch, M.J., Rapharez, S.S., Mellor, L.D., Spare, P.D., Inwood, M.J.: Medical Laboratory Technology and Clinical Pathology. Saunders, Philadelphia, 1969.
- 67.- Martinez, A., Blanes, A., Ramon y Cajal, S., Bujan, Torrado, J.: The effect of neonatal thyroidectomy upon sciatic nerve development in the rat. Vth Congr. Europ. Soc. Path., Londres, 1977.

- 68.- Mc-Manus, J.F.A.: The myoid nature of the cells covering the human renal glomerulus. Amer. Journal Patho., 30:640, 1954.
- 69.- Mc-Manus, J.F.A., Kurtz, S.: Two types of "endothelial cell in the human renal glomerulus". American J. Path., 35:706, 1959.
- 70.- Menefee, M.G., Mueller, C., Bell : Transport of globeus by renal glomerulus. J. Exp. Med. 120:1129, 1964.
- 71.- Mollendorf, W.: Uber Deckzellen und Bindgewebe ini Glomerulus der menschlichen Niere. Z. Zellforsch. 11:46, 1930.
- 72.- Murray, G.R., Brit, J. : ii 796, 1891, cited by R. Pitt-Rivers and J.R. Tata.: The thyroid hormones. Pergamon Press, London, 1959.
- 73.- Naeye, R.: Capillary and venous lesions in myxedema. Lab. Invest., 12:465-470, 1963.
- 74.- Nezelof, C., Galle, P., Hinglais, N.: Techniques microscopiques. Ed. Flammarion . Paris, 1972.
- 75.- Peter, K.: Untersuchungen uber Bau und Entwicklung der Niere. Jena, Fischer, 1909.
- 76.- Porte, A., Cussac, Y., Stobner, P., Zahnd, J.P.: Sur la formation et l'ultrastructure des "cellulas de regeneration" dans les tubes renaux de Souris intoxiquées par le nitrate d'uranyle. Societé de Biologie de Stransbourg, Seance du 16 Noubre, 1963.
- 77.- Porte, A.: Etude ultrastructural du rein chez le rat hypothy-toidien. Journal d'Urologie et Nefrol. 12:881-888, 1966.

- 78.- Reznik, M.: Current concepts of skeletal muscle regeneration. en: The striated muscle. International Academy of Pathology Monograph. The Williams-Wilkins Company. Baltimore, 1973.
- 79.- Rhodin, J.: Correlation of ultrastructural organization and function in normal and experimentally changed proximal convoluted tubule cells of the mouse kidney. Thesis. Carolinska Institute Stockholm. Aktiebolaget Godvil, 1954.
- 80.- Rhodin, J.: Electron microscopy of the glomerular capillary wall. Exp. Cell Res. 8:572, 1955.
- 81.- Rhodin, J.: Electron microscopy of the kidney. Amer. J. Med. 24:661-675, 1958.
- 82.- Rhodin, J.: Anatomy of kidney tubules. Internat. Rev. Cytol. 7:485-534, 1958.
- 83.- Rhodin, J.: The diaphragm of capillary endothelial fenestrations. J. Ultrastruc. Tec. 6:171, 1962.
- 84.- Ruska, M., Moove, D.H., Weinstock, J.: The base of the proximal convoluted tubule cells of rat kidney. J. Biophys and Biochem. Cytol., 3:249-254, 1957.
- 85.- Salomon, M.I., Di Scale, V.A.: Renal lesions in hypothyroidism A study based on kidney biops. Metabolism, 16:846-852, 1967.
- 86.- Sjostrand, F.S.; Rhodin, J.: The ultrastructure of the proximal convoluted tubules of the mouse kidney as revealed by high resolution electron microscopy. Exper. Cell Res., 4:426-456, 1953.
- 87.- Sakaguchi, H., Suzuki, Y.: Fine structure of renal tubule cells. Keio J. Med., 7:17-38, 1958.

- 88.- Sokoloff, J., Kennedy, C.H.: *Biology of brain dysfunction*. V.2 ed. por G.E. Gaull. Plenum Press. New York, 1973.
- 89.- Stephan, F.: *Effect de l'insuffisance thyroïdienne sur la concentration de l'urée, du sodium et du potassium dans les urines du rat*. C.R. Soc. Biol. 155: 1555, 1961.
- 90.- Stephan, F., Jahn, H., Metz, B.: C.R. Soc. Biol. 153:463, 1959.
- 91.- Stephan, F., Jahn, M., Reville, P.: C.R. Soc. Biol. 153:332, 1959.
- 92.- Stephan, F., Jahn, H., Reville, P.: *Tubulopathie dégénérative du rein au cours de l'hypothyroïdisme chronique du rat*. C.R. Soc. Biol. Paris, 155, 1961.
- 93.- Stephan, F., Jahn, H., Reville, P., Urban, M.: *Action de l'insuffisance thyroïdienne chronique sur la débit urinaire et le pouvoir de concentration du rein chez le rat*. Rev. Franc. Etude Clin. Biol., 8:890, 1963.
- 94.- Stone, R.S., Bencosme, S.A., Latta, H., Madden, S.C.: *Renal tubular fine structure studied during reaction to acute uranium injury*. Arch. Path. 71:160, 1961.
- 95.- Suzuki, I., Mostofi, F.K.: *Intramitochondrial filamentous bodies in the thick limbs of Henle of rat kidney*. J. Cell Biol. 33:605-623, 1967.
- 96.- Tatum, A.L.: *Morphological studies in experimental cretinism*. J. Exp. Med., 17:636, 1913.
- 97.- Trump, B.F., Smuckler, E., Benditt, E.P.: *A method for staining epoxy sections for light microscopy*. J. Ultrastruc. Res. 5: 343, 1961.

- 98.- Trump, B.F.: Electron microscopic studies of human renal diseases: observations of normal visceral glomerular epithelium and its modifications in disease. Lab. Invest. 11:753, 1962.
- 99.- Trump, B.F., Ericsson, J.L.E.: The effect of the fixative solution on the ultrastructure of cell and tissues. Lab. Invest., 14: 1245, 1965.
- 100.- Trump, B.F., Croker, B.P., Mergner, W.J.: The role of energy metabolism, ion, and water shifts in the pathogenesis of cell injury in cell membranes. Biological and Pathological aspects. Williams-Wilkins. Baltimore, 1971.
- 101.- Vana, S. et al.: Hypothyroidism after the elimination of the thyroid gland with radioiodine (I_{131}). Uniter Lek (aug) 25 (8) 768-75, 1979.
- 102.- Vimtrup, B.J.: On the number, shape structure and surface area of the glomeruli in the kidneys of man and mammals. Amer. J. Path. 41:123, 1928.
- 103.- Wasserman, K., Becker, E.L., Fishman, A.P.: Transport of phenol red in the flounder renal tubule. J. Cell Comp. Physiol. 92: 385, 1953.
- 104.- Wiener, B., Iannaccone, A., Eisenberg, T., Griboff, L.J., Ludwig, A.W., Soffer, L.J.: Influence of hormone therapy on body fluids, electrolyte balance and mucopolysaccharides in myxedema. J. Clin. Endocrinol. 15:1131, 1955.
- 105.- Wilmer, H.A.: The arrangement of the glomerular tuft in the human glomerulus. An injection study. Anat. Rec., 80:507, 1941.

- 106.- Yamada,E.: The fine structure of the renal glomerulus of the mouse. J. Biophys. Biochem. Cytol. 1:551, 1955.
- 107.- Zimmermann,K.W.: Zur Morphologie der Epithelzellen der Säugetier-Niere. Arch. Mikr. Anat. 78:199, 1911.
- 108.- Zimmermann,K.W.: Über den Bau des Glomerulus der menschlichen Niere. Z.Mikr. Anat. Forsch.18:250, 1929.
- 109.- Zimmermann,K.W.: Über den Bau des Glomerulus der Säugetier-Niere, Weitere Mitteilungen. Mikroskopische Anat. Forsch. 32: 176, 1933.

