

DR. TOMÁS ORTEGA SAMPER**

DR. SERGIO ROSALES QUINTANA**

ESTUDIO DE LAS CELULAS YUXTAGLOMERULARES

EN EL GATO

BIADRENALECTOMIZADO

TRABAJO PRESENTADO EN EL IV CONGRESO NACIONAL DE ANATOMIA, celebrado en la Escuela Nacional de Medicina de Toluca, Mex.

El estudio anatómo-fisiológico de las células del aparato yuxtglomerular, ha adquirido creciente interés en la actualidad, en virtud de su estrecha relación con la liberación de mineralocorticoides adrenales, así como por la posibilidad de establecer el diagnóstico diferencial en diversas situaciones de hiperaldosteronismo, mediante la titulación de resina, enzima liberada por las células yuxtglomerulares.

INTRODUCCION

CORRESPONDE A RUYTER¹ en 1925, la primera descripción de las células yuxtglomerulares, en la arteriola aferente del glomérulo renal de la rata. En 1927, Oberling² las describió en la arteriola aferente de glomérulos humanos. Les dio el nombre de "cubierta neuromuscular de la arteriola aferente", por una supuesta semejanza con los glomos.

En 1932, Goormaghtigh³ sugiere el nombre de "segmentos neuromioarteriales yuxtglomerulares" para estas células, en las que describió granulaciones acidófilas intracitoplásmicas. En el espacio de-

jado entre las arteriolas glomerulares y la mácula densa del túbulo distal, el autor señaló la existencia de un grupo de células conocidas como "células pseudomeissnerianas", llamadas así por guardar una supuesta semejanza morfológica con los corpúsculos táctiles de Meissner.

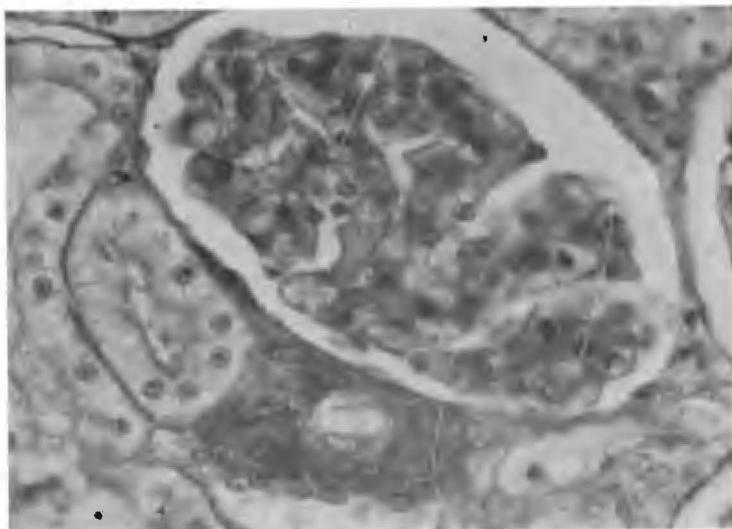
En 1933, Zimmermann⁴ describió la mácula densa. Se trata del grupo de células alojado en la pared del túbulo contorneado distal, casi siempre en el sitio donde éste pasa entre las arteriolas glomerulares aferente y eferente.

En 1939, Goormaghtigh y Grimson describen la hipertrofia, hiperplasia e hipergranulación de las células yuxtglomerulares en perros con hipertensión arterial inducida por oclusión parcial de la arteria renal, según el método descrito en 1937, por Goldblatt⁶. Se planteó entonces la posibilidad de que las células

* Agradecemos al Departamento de Anatomía Humana de la Facultad de Medicina de la UNAM, su colaboración para la conclusión de este trabajo.

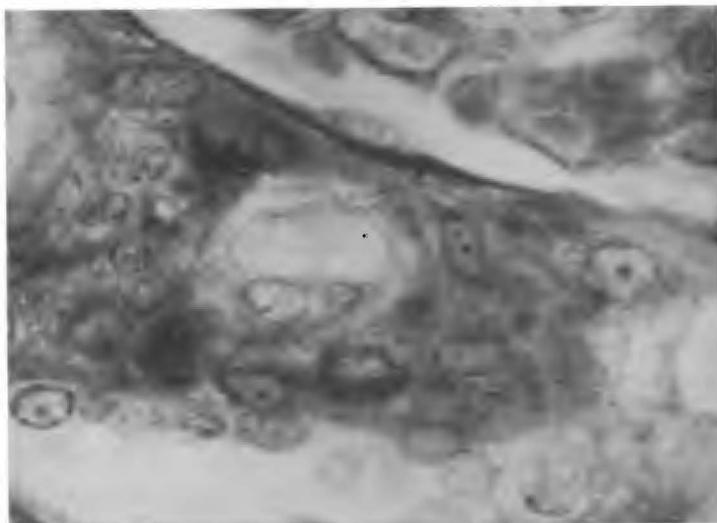
** Departamento de Anatomía Humana, Facultad de Medicina, UNAM.

Figura 1



Microfotografía del riñón de un gato con tres semanas de biadrenalectomía. La arteriola aferente (a.a.) del polo vascular del glomérulo ha sido cortada transversalmente. Su pared está muy engrosada por la hiperplasia severa de las células yuxtaglomerulares de su capa media. La arteriola aferente de este campo se aprecia con más detalle en la Fig. No. 2. Técnica: P.A.S. Amplific : 400 X.

Figura 2



Microfotografía de la arteriola aferente glomerular del riñón de un gato con tres semanas de biadrenalectomía. Es la misma arteriola aferente que se aprecia en la Fig. No. 1. Adviértase el gran desarrollo de la pared arteriolar por la severa hipertrofia e hiperplasia de las células yuxtaglomerulares de la capa media. Las granulaciones acidófilas en el citoplasma de estas células, son muy abundantes. El aspecto epitelial de las células yuxtaglomerulares es también evidente. Técnica : P.A.S. Amplific : 1 000 X

yuxtaglomerulares podrían secretar una substancia vasopresora, responsable de la hipertensión arterial provocada por ese método. La idea de que el riñón produjera una substancia vasopresora había sido sugerida desde 1898 por Tigerstad y Bergman⁷. Los trabajos posteriores de Goormaghtigh (1939; 1940a; 1940b)^{8, 9, 10} proporcionaron más bases para atribuir una actividad endocrina a las células yuxtaglomerulares, proponiendo el autor a la hipovolemia a nivel de la arteriola aferente como el estímulo para la liberación de renina al torrente circulatorio.

En 1946, Dunihue¹¹ demuestra que la extirpación bilateral de las suprarrenales en el conejo, el mono y el perro, provoca una hipergranulación de las células yuxtaglomerulares. Estos cambios son bien aparentes una semana después de practicada la biadrenalectomía.

En 1963, Barajas y Latta¹² demostraron por microfografías electrónicas que las células de la capa media de la arteriola eferente también contienen granulaciones y miofibrillas intracitoplásmicas, como acontece en la arteriola aferente. Esto ha sido razón para considerar a la arteriola eferente como parte del aparato yuxtaglomerular, al igual que la mácula densa y las células pseudomeissnerianas.

En 1963, Dunihue y Boldosser¹³ propusieron también a las células mesangiales como integrantes del aparato yuxtaglomerular. Estas células se encuentran entre los capilares glomerulares y constituyen una entidad diferente de los podocitos y de las células endoteliales. El estudio con microscopía electrónica de Farquhar y Palade¹⁴ en 1962, describe detalladamente las características de las células mesangiales, entrevistas por Zimmermann⁴ desde 1933. Dunihue y Boldosser¹³ sostienen que estos elementos tienen miofibrillas y desarrollan granulaciones intracitoplásmicas 6 semanas después de practicar biadrenalectomía en el gato.

El presente trabajo es un estudio de las células yuxtaglomerulares en un grupo de gatos, 3 semanas después de practicada la biadrenalectomía. La dificultad en la adquisición de preparaciones que muestren con claridad las células yuxtaglomerulares y sus granulaciones para fines de enseñanza, ha sido parte de la motivación de esta experiencia.

Se utilizaron diez gatos de ambos sexos, cuyo peso osciló entre 2.900 y 4.800 Kg. Cinco animales fueron tomados como controles, para comparación de la morfología de las células yuxtaglomerulares en

animales normales con el otro grupo de gatos biadrenalectomizados.

La adrenalectomía se hizo bajo anestesia barbitúrica, utilizando Nembutal, a razón de 35 mg. por Kg. de peso, por vía i.v., disuelto en agua. En condiciones asépticas se practicaron incisiones paramediales en la región lumbar, sobre el área donde se palpan los riñones. Sobre éstos se identificó la suprarrenal correspondiente. Siempre se tuvo cuidado de extirpar la glándula sin fragmentar. El intervalo entre la extirpación de una glándula y la siguiente, fue de un mes en promedio, para dar tiempo a una recuperación adecuada antes de la siguiente intervención.

Los animales biadrenalectomizados fueron sostenidos con aplicaciones diarias de hidrocortisona liofilizada a razón de 10 mg. por vez, empleando la vía subcutánea.

Tres semanas después de extirpada la segunda suprarrenal, los animales fueron sacrificados. De los riñones se tomaron trocitos con corteza y médula, de donde se obtuvieron cortes que se tiñeron siguiendo la técnica del P.A.S. Para examinar en cada corte glomérulos diferentes, sólo se utilizaron cortes tomados a intervalos de unas 150 micras, hasta obtener un mínimo de diez preparaciones histológicas de cada animal. De manera similar se procedió con los cortes procedentes de gatos normales.

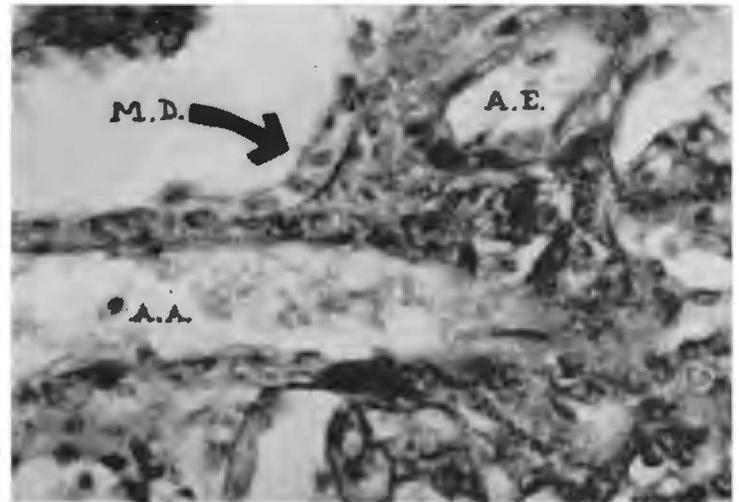
RESULTADOS

Gatos de control: el examen microscópico de los cortes reveló estructuras normales. Las células yuxtaglomerulares de la capa media de ambas arteriolas forman una capa simple y su aspecto epitelial es aparente sólo en algunos cortes. En algunas arteriolas aferentes las células yuxtaglomerulares tienen una cantidad apreciable de granulaciones acidófilas intracitoplásmicas pequeñas. En las células de la capa media de la arteriola eferente no se apreciaron granulaciones.

La mácula densa se identificó en preparaciones en que el sentido del corte fue favorable. Está constituida por una capa de células altas con núcleo apical, esférico. La membrana basal en que descansa la mácula densa es gruesa, muy acidófila y de aspecto fragmentado.

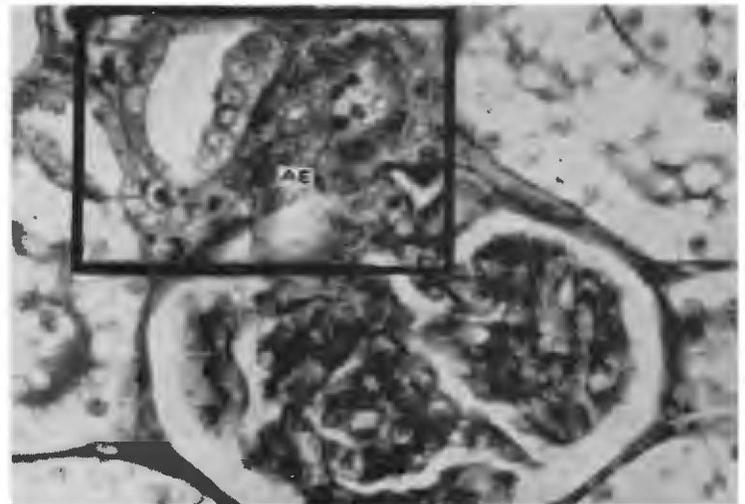
En el espacio dejado entre ambas arteriolas y la mácula densa se identificaron las células pseudomeissnerianas. Son células cuyo contorno semeja a

Figura 3



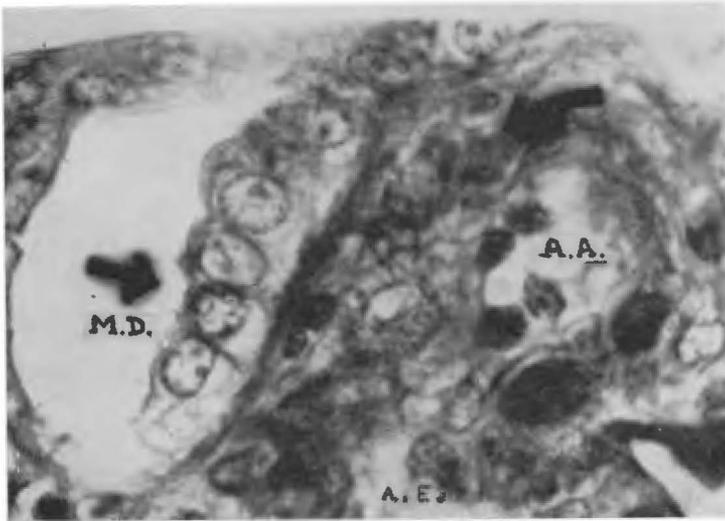
Se aprecia con claridad la dilatación de la arteriola aferente (A.A.), cuyas células en la capa media muestran granulaciones intracitoplásmicas, particularmente notorias en las células que están al final de la luz del vaso. La arteriola eferente (A.E.) muestra células granuladas en su pared. El grupo de células que ocupa el espacio comprendido entre la arteriola aferente, la arteriola eferente y la mácula densa (M.D.), corresponde a las células pseudomeissnerianas que también muestran algunas granulaciones intracitoplásmicas. La microfotografía proviene de un corte de riñón de gato biadrenalectomizado. Técnica : P.A.S. Amplific. : 400 X.

Figura 4



Polo vascular en el riñón de un gato biadrenalectomizado. Se distinguen: la arteriola aferente (a.a.) y la arteriola eferente (a.e.) cuyas paredes están muy engrosadas por la hiperplasia yuxtaglomerular. La mácula densa, (MD) del túbulo contorneado distal se aprecia con claridad, localizada junto a ambas arteriolas. El área encuadrada se ilustra a mayor ampliación en la Fig. No. 5. Técnica : P.A.S. Amplific. : 400 X.

Figura 5



Microfotografía del área encuadrada en la Fig. No. 4. La mácula densa (M.D.) muestra células altas con núcleo en posición apical, descansando sobre una banda de material amorfo oscura que las une al resto de las células yuxtaglomerulares. En el centro de la figura se aprecia una célula de núcleo claro y con citoplasma hipergranulado. La pared de la arteriola aferente (A.A.) y la pared de la arteriola eferente (A.E.) están muy hipertrofiadas. Técnica: P.A.S. Amplific.: 800 X.

un rombo, con núcleo esférico central; esto les confiere un aspecto epitelial que resulta más evidente por su disposición en varias capas. La semejanza morfológica de estas células con los corpúsculos de Meissner es muy discutible.

Gatos biadrenalectomizados: los cinco gatos desarrollaron intensa astenia, anorexia, pérdida de peso y severa poliuria. En cuatro gatos los hallazgos microscópicos en los riñones fueron muy similares y constantes. Se describen enseguida.

Arteriola aferente. Las células de la capa media muestran severa hipertrofia, hiperplasia y contienen numerosas granulaciones acidófilas intracitoplásmicas. Lo anterior confiere a la arteriola gran espesor en sus paredes. El lumen del vaso es considerable por la dilatación de la arteriola. Los cambios citados son ostensibles en numerosos campos microscópicos. (Ver Figs. 2 y 3).

Arteriola eferente. Sólo se consideró la presencia de esta arteriola en glomérulos en que ambas arteriolas fueron identificadas. Las células de la capa media presentan hipertrofia, hiperplasia y numerosas granulaciones acidófilas. (Ver Figs. 3 y 5).

Mácula densa. En varias preparaciones en que

el corte fue favorable, la mácula densa se identifica sin dificultad. Consta de una capa simple de células altas, que recuerdan un epitelio cilíndrico simple. Los núcleos celulares son esféricos y de localización apical. La capa de células descansa sobre una membrana basal muy gruesa, fragmentada e intensamente acidófila, que le separa del grupo de células pseudomeissnerianas. En ningún caso se demostraron granulaciones intracitoplásmicas en las células de la mácula densa; su citoplasma es claro, con algunas vacuolas dispersas.

Células pseudomeissnerianas. Entre las arteriolas glomerulares y la mácula densa, el grupo de células pseudomeissnerianas se identifica fácilmente. Cada célula tiene un contorno de 4, 5 ó 6 caras y en su interior un núcleo esférico central, que le confiere un aspecto epitelial. En su citoplasma se desarrollaron numerosas granulaciones acidófilas, muy semejantes a las descritas en las células yuxtaglomerulares de la capa media de las arteriolas aferente y eferente. La semejanza de este grupo de células con los corpúsculos táctiles de Meissner nos parece inaceptable.

Hallazgos en el gato No. 5. Este gato hubo de ser sacrificado al décimoséptimo día después de extirpada la segunda suprarrenal, por la severa astenia, anorexia, pérdida de peso y poliuria que no le hubieran permitido vivir las tres semanas previstas. En ambos riñones se demostró intensa vacuolización de los túbulos renales, numerosos cilindros hialinos, signos de atrofia y degeneración glomerular. Las células yuxtaglomerulares sólo demostraron hiperplasia en algunas arteriolas. No se demostraron granulaciones intracitoplásmicas.

DISCUSION

El presente trabajo comprueba que las células yuxtaglomerulares aumentan su actividad tres semanas después de extirpar ambas suprarrenales en el gato.

La exacerbación de la actividad granular de las células yuxtaglomerulares en gatos sometidos a biadrenalectomía, puede explicarse en base a la interrelación que existe entre el aparato yuxtaglomerular y las glándulas suprarrenales.

La extirpación de ambas glándulas produce natriuresis con intensa poliuria. Lo anterior condiciona una disminución del volumen circulante. Las células yuxtaglomerulares responden a la hipovolemia, incrementando la producción de renina.

La renina es una enzima proteolítica que actúa sobre un substrato específico: el angiotensinógeno. Se trata de una alfa globulina producida en el hígado; mediante la renina es transformada en un deca péptido conocido como angiotensina I.

Mediante la acción de una enzima convertidora, la angiotensina I es transformada en angiotensina II.

De la angiotensina II se han descrito varias acciones entre las que destacan: acción vasoconstrictora, estimulación suprarrenal para la producción de mineralocorticoides y aumento del débito cardíaco.

Se tiene la certeza de que la renina es producida en las células yuxtglomerulares. Las experiencias con inmunofluorescencia reportadas por Hartroff¹⁵ son muy demostrativas; el autor reporta el desarrollo de anticuerpos antirrenínicos marcados con fluoresceína, que reaccionaron de manera específica con las granulaciones intracitoplásmicas de las células yuxtglomerulares.

Por otra parte, los estudios de Lindauer¹⁶ y Bryan¹⁷, Tobian¹⁸ y otros, demuestran un paralelismo entre el índice de granulación yuxtglomerular y los niveles de renina plasmática.

La determinación de la actividad de las células yuxtglomerulares es útil para establecer el diagnóstico diferencial entre el hiperaldosteronismo primario y secundario. En el primario se demuestra una disminución en la producción de renina, en tanto que en el secundario sucede lo opuesto.

La actividad de la renina plasmática se demuestra por diversos métodos de laboratorio, según las técnicas descritas por Hass¹⁹ y Boyd.²⁰ Una unidad de renina provoca un aumento de 30 mm. de Hg en la tensión arterial del perro sin anestésicar. En el hombre, una unidad de renina provoca un aumento de 14 mm de Hg en la tensión arterial, en condiciones normales, según las experiencias de Bryan.¹⁷

RESUMEN

Un grupo de cinco gatos fue sometido a biadrenalectomía con el propósito de aumentar la actividad del aparato yuxtglomerular. Tres semanas después de la biadrenalectomía fueron sacrificados observándose en cuatro de ellos severa hipertrofia, hiperplasia e hipergranulación acidofílica de las células yuxtglomerulares. Es un buen método para demostrar con facilidad las células yuxtglomerulares.

SUMMARY

A group of five cats were subjected to biadrenalectomy in order to increase the Juxtglomerular activity. Three weeks later the animals were killed and in four cats the Juxtglomerular cells developed severe hypertrophy, hyperplasia and numerous acidophilic intracytoplasmic granules. This is a good method to demonstrate easily the Juxtglomerular apparatus.

REFERENCIAS

1. RUYTEK, J. H. C.: *Ueber einen merkwürdigen Abschnitt der Vasa afferentia in der Mäuseniere*. Z. Zellforsch. U. Mikroskop. Anat., 2: 242, 1925.
2. OBERLING, C.: *L'existence d'une housse neuro-musculaire au niveau des artères glomérulaire de l'homme*. Compt. rend. Acad. d. sc., 184: 1200, 1927.
3. GOORMAGHTIGH N.: *Les segments neuro-myoarteriels Juxtglomerulaires du rein*. Arch. Biol., 43: 575, 1932.
4. ZIMMERMANN K. W.: *Über den Bau des Glomerulus des Säugerniere*. Z. Mikroskopischanat. Forsch., 32: 176, 1933.
5. GOORMAGHTIGH, N., GRIMSON, K. S.: *Vascular ... Changes in Renal Ischemia Cells Mitosis in the Media of Arteries*. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 42: 227, 1939.
6. GOLDBLATT, H.: *Experimental Hypertension induced by Renal Ischemia*. Harvey Lect., 33: 237, 1937.
7. TIGERSTADT R., BERGMAN P. G.: *Scand. Arch. f. Physiol.*, 8: 223, 1898.
8. GOORMAGHTIGH N.: *Existence of an Endocrine Gland in the Media of the Renal Arterioles*. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 42: 688, 1939.
9. GOORMAGHTIGH N.: *Le Cycle glandulaire de la Cellule Endocrine de l'arteriole Renal du Lapin*. Arch. Biol., 51: 293, 1940.
10. GOORMAGHTIGH N.: *Histological changes in the ischemic Kidney with special references to the juxtglomerular apparatus*. Am. J. of Path., 16: 409, 1940.

11. DUNIHUE F. W.: *The effect of bilateral adrenalectomy on the juxtaglomerular Apparatus*. Anat. Rec., 96: 536, 1946.
12. BARAJAS L., LATTA H.: *A three dimensional study of the juxtaglomerular apparatus in the rat*. Lab. Invest., 12: 3, 1963.
13. DUNIHUE F. W., BOLDOSSER W. G.: *Observations on the similarity of Mesangial to Juxtaglomerular Cells*. Lab. Invest., 12: 1228, 1963.
14. FARQUHAR M. G., PALADE G. E.: *Functional evidence for the existence of a third cell type in the renal glomerulus. Phagocytosis of filtration residues by a distinctive "third cell"*. J. Cell Biol., 13: 55, 1962.
15. HARTROFT, P.: *Hahnemann Symposium on Edema*, Philadelphia. 1959.
16. LINDAUER, M. A., ITSKOVITZ, H. D.: *Renal Biopsy in Hyperaldosteronism*. Am. J. of Cardiol., 14:553, 1964.
17. BRYAN, G. T., KLIMAN, B., BILL, J. R., BARTER, F. C.: *Effect of human renin on aldosterone secretion rate in normal man and in patients with the syndrome of hyperaldosteronism, juxtaglomerular hyperplasia and normal blood pressure*. J. Clin. Endocr., 24: 729, 1964.
18. TOBIAN, L., JANECEK, J., TOMBOULIAN, A.: *Correlation between granulation of juxtaglomerular cells and extractable renin in rats with experimental hypertension*. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 100: 94, 1959.
19. HAAS, E., GOULD, A. B., GOLDBLATT, H.: *Estimation of Endogenous Renin in Human Blood*. The Lancet, 1: 657, 1968.
20. BOYD, G. W., ADAMSON, A. R., FITZ, A. E., PEART, W. S.: *The Radioimmunoassay Determination of Plasma Renin Activity*. The Lancet, 1: 213, 1969.