

R. 3.940

T.D.
A/9
Tomo I

" LA ACCION DE LAS ALTAS DOSIS DE CORTISONA SOBRE LAS
GLANDULAS DE SECRECION INTERNA DEL CONEJO"

~~R. 463~~

Tesis doctoral de

Maria Luisa Arambarri Zuricalday de Otaola. Licenciada en

Medicina y Cirugia.

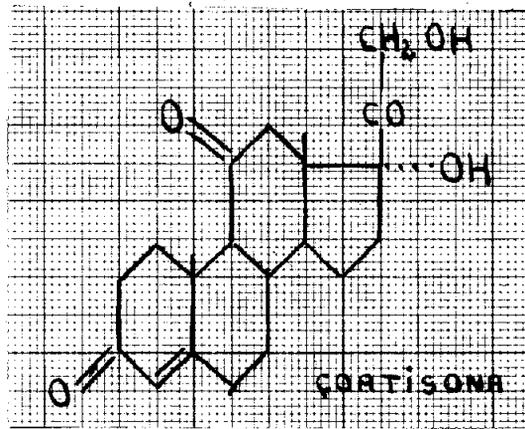
Sevilla, Octubre de 1955

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

En esta era en que los descubrimientos científicos se suceden vertiginosamente parecía que nada nuevo podría ser catalogado de sensacional. Sin embargo llamo extraordinariamente la atención la comunicación de HENCH, KENDALL, SLOCUMB y POLLEY en el verano de 1949 sobre los prodigiosos efectos curativos de la cortisona y la corticotropina en la artritis reumatoide. El descubrimiento de la reacción de alarma por SELYE y el del efecto de la cortisona han puesto de relieve el papel tan primordial que juega el sistema hipofisario-suprarrenal en las reacciones defensivas del organismo. La importancia vital de las suprarrenales se conoce desde 1855 (Addison) pero solo a partir de 1930 se consiguió obtener extractos corticales que mantenían en vida a los animales adrenalectomizados. Desde 1933 - 1940 una serie de laboratorios experimentales compitieron en el aislamiento y síntesis química de productos hormonales de origen cortical. Es preciso citar aquí a E. C. KENDALL de la Clínica Mayo, a O. WINTERSTEINER y PFIFFNER de la Columbia University y a REICHSTEIN y col. de Zurich y Basilea. En conjunto, se aislaron 29 derivados esteroideos pero solo una mínima parte de ellos se han mostrado activos biológicamente. El término esteroide es un nombre genérico que se aplica a ciertos compuestos de tetracíclicos. Los compuestos esteroideos corticales fueron designados por KENDALL con letras del abecedario. Al 11-dehidrocorticosterona se le denomina compuesto A, a la corticosterona compuesto B, a la cortisona compuesto E, a la hidrocortisona compuesto F siendo la 11-desoxizorticosterona la sustancia S de REICHSTEIN. Por estas investigaciones se les concedió el Premio Nobel de Medicina a KENDALL y REICHSTEIN en el año 1950.

La cortisona se segrega en pequeñas cantidades por la corteza suprarrenal y se elimina por la orina en forma de 11-oxiesteroideos. La corticotropina o ACTH es segregada por las células basófilas del lóbulo anterior de la hipófisis y determina la producción por la corteza tanto de cortisona como de los otros compuestos corticales, de

ahí que los productos de su metabolismo que se recogen en la orina sean 17-cetosteroides y 11-oxiesteroides.



Los efectos fisiológicos y farmacológicos de la cortisona los resumire a continuación.

1º - Efectos metabólicos:

Retención de sodio, cloruros y agua. Aumento de la eliminación de K, Ca y P. Favorecimiento de la neoglucogenesis y del depósito de glucógeno en hígado. Mayor absorción y tendencia al depósito de las grasas; hiperglucemia por acción contrainsular y disminución del dintel renal para la glucosa; aumento del catabolismo proteico y mayor excreción urinaria de N, ácido úrico y creatinina.

2º - Efectos endocrinos:

Depresión de la función cortical, del tiroides y del ovario y aumento del requerimiento de insulina. Sobre estos efectos mencionados y sobre la acción sobre otras glándulas se insistirá más adelante en los capítulos correspondientes.

3º - Efectos enzimáticos:

Disminución de la actividad de la hialurodinasa y de la lisozima y aumento de la actividad peptica y triptica.

4º - Efectos inmunológicos y serológicos:

Disminución de las globulinas séricas, de la reacción a la tuberculina y de la reacción local a las infecciones y del título de anticuerpos; aumento de las albuminas séricas.

5º - Efectos citológicos:

Disminución de linfocitos y eosinófilos en sangre; estimulación de la serie roja y blanca en médula ósea; involución del tejido linfático; perturbación de la mitosis en tejidos de gran actividad de crecimiento e inhibición de la reacción fibroblástica secundaria.

De todos estos efectos de la cortisona se aprovechan en terapeutica algunos efectos fisiologicos y otros farmacologicos. Claro que por la administracion prolongada pueden surgir resultados no deseados. Han pasado ya años de la incorporacion de esta hormona a la terapeutica para que se haya perdido la esperanza de haber encontrado una panacea y se haya llegado a la conclusion de que en determinados casos y sin un estudio perfecto del organismo enfermo la cortisona es un arma de dos filos. Solo hay que recordar la aparicion de ulceras gastricas, de psicosis en individuos predispuestos, de activaciones de tuberculosis latentes o de otras infecciones. De gran interes son las repercusiones sobre el sistema endocrino. Síndromes que recuerdan al Cushing sobrevienen por tratamientos prolongados y constantemente al suprimir la medicacion, Addisonismos funcionales.

Se han establecido ya hoy plenamente las indicaciones absolutas o eventuales del tratamiento por cortisona. Se obtienen resultados espectaculares en endocrinopatias (insuficiencia suprarrenal, panhipopituitarismo, hipoglucemia espontanea). En las llamadas enfermedades del grupo reumatico (reumatismo cardioarticular agudo, artritis reumatoide, lupus eritematoso, periarteritis nudosa). Procesos alergicos (enfermedades del suero, reacciones de hipersensibilidad dermica), En enfermedades oculares (iritis, queratitis, uveitis, coroiditis),

Efectos beneficiosos pero variables se obtienen en el asma bronquial, fiebre del heno, gota, dermatomiositis, silicosis, y sarcoidosis, nefrosis. Tambien se consiguen efectos favorables en leucemias, Hodgkin linfosarcoma, glomerulonefritis aguda.

En muchos de estos procesos de naturaleza cronica se precisa un tratamiento prolongado y en estos casos la actuacion persistente sobre determinadas glandulas de secrecion interna podria representar una grave complicacion del tratamiento. Afortunadamente se sabe que el síndrome de Cushing es reversible, es decir, que desaparece al poco tiempo de suspender la medicacion, pero mas cuidado exige el tratamiento del addisonismo funcional que resulta de la supresion brusca de la hormona en un momento en que la corteza se halla en un estado de atrofia.

Es, pues, de considerable interes el estudio experimental de la repercusion de la cortisona sobre las glandulas de secrecion interna. A contribuir a dilucidar este problema tiende este trabajo que me fue encomendado por el Profesor E. UEHLINGER, catedratico y director del Instituto de Patologia de Zurich.

A mi llegada al Instituto estaba candente este problema, ya que un caso de síndrome adrenogenital congénito producido por tumores testiculares bilaterales, desaparecieron estos completamente bajo la acción de la cortisona. Ya que histológicamente no pudo decidirse si se trataba de un tumor de células de LEYDIG o ^{de} un tumor de tejido suprarrenal ectópico, se inició una serie de experiencias en animales para ver si la administración de cortisona conducía a la atrofia de las células de Leydig. Esta es la explicación del mayor interés y extensión que apliqué al capítulo de la acción de la hormona sobre el aparato genital masculino y de que para llegar a una solución definitiva del problema recurriese al estudio planigráfico testicular, para así obtener valores cuantitativos además de los cualitativos recogidos en el examen histológico.

El trabajo se realizó en conejos jóvenes y adultos. Glandulas de secreción interna, aparatos anejos genitales, se consideraron en capítulos aparte.

Al principio se hace referencia a la metodología general y a las modificaciones del peso. El trabajo concluye con un resumen final.

El estudio detenido de pancreas bajo la influencia de un tratamiento por cortisona fue encomendado a otro asistente del Instituto, que realiza las experiencias con animales de diverso tipo. Es esta la razón de que no se incluya aquí un capítulo dedicado a pancreas ya que dichos trabajos aun no han sido publicados.

METODICA:

La experiencia se lleva a cabo con un numero de 13 conejos de los cuales 7 son animales jovenes (4 - 5 meses de edad y con un peso medio de 1.710 - 2.380 grs). Este es el grupo I. El segundo grupo consta de seis animales adultos con edad media de 6 - 7 meses y peso de 2.680 - 4.910 grs. Es el grupo II .

De cada uno de los grupos son tratados 4 animales con cortisona CIBA y el resto queda como controles.

Ambos grupos, I y II, de animales tratados reciben durante 28 dias consecutivos 5 mlgs de cortisona por Kg de peso en forma de inyeccion intramuscular.

Los controles no reciben nada.

La alimentacion es en todos los conejos la misma, pero hubo de cambiarse a los diez dias debido a que 2 de los animales del grupo I tratados y uno del grupo II, tambien tratado, murieron de gastroenteritis.

Se pesaron los conejos cada dos dias observando la curva ponderal de cada uno de ellos.

A los 28 dias se les vuelve a pesar y se sacrifican todos los animales, pesando cada organo y fijandolos en formol-sublimado para poder hacer el estudio de cada organo.

Al hablar de las diferentes **glandulas** se explicaran los cortes y tinciones practicados en cada una de ellas. En todos los organos, menos en los que se deseaba teñir con Sudan III, se efectua la parafinizacion. Asi mismo las tinciones mas empleadas son las corrientes de hematoxilina-eosina y de v. Gieson, practicadas en todos los organos, quedando las coloraciones especificas reservadas al estudio de cada organo en particular.

PESO:

Hay que dedicar al peso corporal de los animales un capitulo aparte ya que en cada organo que se estudie se va a hacer mencion de el, por ser siempre los valores ponderales relativos los que mas interesan y dan los resultados correctos.

Al final de la experiencia los pesos corporales de los animales controles han sufrido un aumento considerable, al contrario de lo que ocurre en los animales tratados que han ido perdiendo peso a lo largo de la experiencia, aunque la perdida no sea muy acusada desde la primera semana.

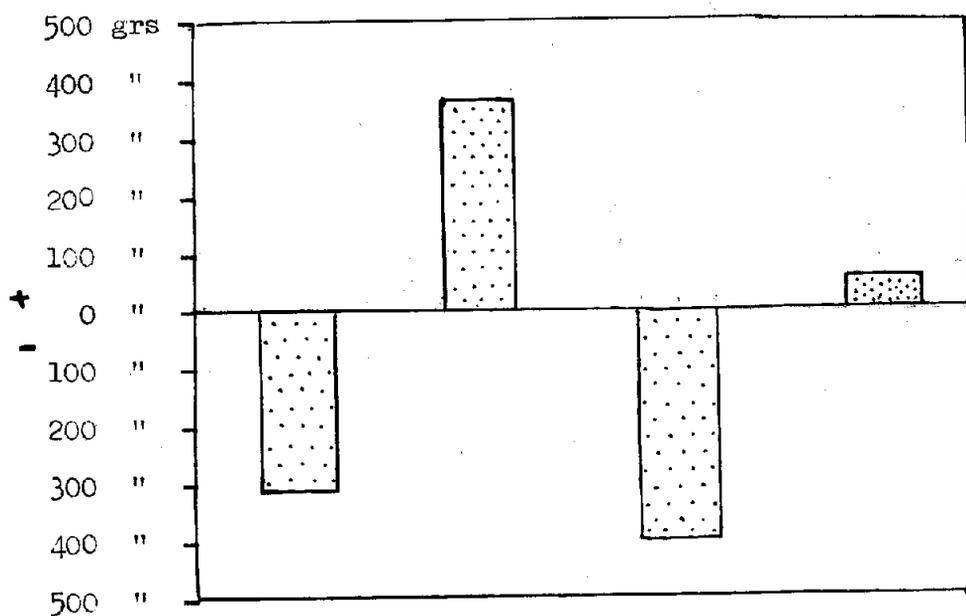
Los pesos medios al final de la experiencia son: Grupo I tratado 1.940 grs. grupo I control 2.403 grs. Grupo II tratado 2.680 grs, grupo II control 4.250 grs. (Tabla I).

PESO CORPORAL
Tabla I

		Al comienzo grs	Pesos me- dios grs.	Al final grs	Pesos me- dios grs	Diferencias grs
Cort. I	2	2.374	2.255	1.980	1.940	- 390
	4	2.140		1.900		- 240
Cont. I	5	2.130		2.430		+ 300
	6	2.270	2.033	2.500	2.403	+ 230
	7	1.710		2.280		+ 570
Cort. II	8	3.350		2.930		- 420
	9	3.210	3.080	2.780	2.680	- 430
	10	2.680		2.330		- 350
Cont, II	12	3.510	4.210	3.560	4.250	+ 50
	13	4.910		4.940		+ 30

Mientras que los controles, despues de un tiempo de experimentacion de 28 dias, aumentan de peso en un promedio de 50 - 570 grs, los animales tratados sufren un descenso de 240 - 430 grs. (Tabla 2)

TABLA II. Cortisona I Control I Cortisona II Control II



En la primera semana de tratamiento todos los animales aumentan de peso, es decir, tanto los que reciben cortisona como los controles.

Es este el momento en que mueren los dos animales del I grupo y 2 días después otro, tratado, del grupo de animales adultos. Se deben las muertes a una gastroenteritis y por lo tanto, y para evitar nuevas pérdidas, se cambia el pienso.

Los conejos tratados empiezan a perder peso, mientras que los controles siguen aumentando. Este procedimiento es el que siguen ambos grupos de animales hasta el final de la experiencia.

COMENTARIO

La pérdida de peso en animales de experimentación después de un tratamiento con grandes dosis de cortisona es un hecho admitido por la casi totalidad de los autores. Así ANTOPOL, MIGEON, MOORE, INGLE lo consignan en sus trabajos aunque no falta quien opine lo contrario.

Hay varias teorías que pretenden aclarar esta pérdida de peso.

WINTER dice que los animales tratados consumen una relativa cantidad mayor de pienso en relación con otros animales sometidos a dieta de hambre y que esto se parece a lo que ocurre en el hipopituitarismo que puede ser reversible con hormona somatotrópica (STH). En sus experiencias no se ven alteraciones ponderales o morfológicas de la hipófisis, pero una supresión de la producción de ACTH es una acción generalmente admitida de la cortisona. El efecto de la cortisona sobre el peso corporal - añade - puede ser debido a una supresión de la producción STH o bien a una acción periférica antagonista sobre la STH. BAUMANN en su trabajo quiere explicar esta pérdida de peso corporal por una acción directa sobre el metabolismo intermediario, ya que la cortisona facilita la neoglucogénesis y de esta manera impide el desarrollo tisular.

También podría explicarse teniendo en cuenta que la cortisona al no dejar que se produzca ACTH por la hipófisis, predominaría la acción de las células lipolíticas que se produciría en mayor cantidad y sería esta la causa del adelgazamiento.

En contra de todo esto está el aumento de peso hallado por algunos autores.

En esta experiencia la pérdida de peso no es uniforme a lo largo del tratamiento. En la primera semana se observa un aumento en todos

los animales, al cabo de ella empiezan a perder peso lentamente y al final del tratamiento se ve una brusca caída ponderal en todos los animales. Una curva analoga ha sido descrita por ANTOPOL.

La pérdida de peso corporal relacionada con el peso de los controles y por grupos en % es: Grupo I tratado - 19,27 % ; grupo II tratado - 36,9 %.

INFECCIONES

ANTOPOL describe que durante sus experiencias se mojaron algunos de los animales tratados y controles. Los controles resistieron el enfriamiento y los tratados, a pesar de ser sometidos a grandes cuidados murieron. También MOJAB relata como se influencia la resistencia a las infecciones y como se retarda la curación de las heridas en los animales tratados.

La cortisona ataca al tejido linfático por lo tanto se forman menos anticuerpos y se producen más infecciones. Se inhibe la fagocitosis. No hay reacción antígeno-anticuerpo y la infección no se encapsula. Esto explicaría las gastroenteritis de los 3 animales fallecidos en el curso de la experiencia, los tres pertenecían a los tratados. La reacción fue más fuerte en los animales jóvenes que sufrieron dos pérdidas mientras que de los adultos solo se perdió uno.

H I P O F I S I S

Se ha visto en el hombre que la administración prolongada de cortisona produce alteraciones morfológicas y biológicas análogas a las de la enfermedad de Cushing. Se trata de ver ahora las alteraciones que en el campo experimental se desarrollan por el tratamiento con grandes dosis de dicha hormona.

Los protocolos de autopsias no revelan hallazgos uniformes que hagan pensar en una etiología única de la enfermedad de Cushing. Los dos órganos que se afectan más comúnmente son la corteza suprarrenal y la hipófisis. Cushing en su descripción original atribuía el proceso al adenoma basófilo de la hipófisis o al basofilismo difuso. Posteriormente se ha visto que las lesiones son más frecuentes en la corteza suprarrenal, encontrándose hipertrofia y hiperplasia bilaterales y adenomas o carcinomas corticales. El síndrome hay que considerarlo desde el punto de vista endocrinológico, como expresión de un aumento de la producción y secreción de un grupo de esteroides corticales, luego en los casos en que no aparece lesión morfológica hay que pensar en un trastorno bioquímico invisible al microscopio (KENYON, KEPLER y col.). La clínica confirma también el origen suprarrenal, la linfopenia y eosinopenia de los enfermos, atribuible a la acción de los oxi-esteroides, al igual el estado diabético insulínresistente. En los casos de adenoma unilateral la extirpación quirúrgica conduce a la restitución clínica y humoral. Hay pues muchos argumentos en pro de una etiología suprarrenal. Sin embargo, es posible que la corteza reciba su estímulo original del L.A.H. por medio del ACTH. Abona esto el hallazgo casi invariable de alteraciones hialinas y aumento de tamaño de las células basófilas de la hipófisis (alteraciones de CROOKE) que al parecer segregan ACTH, aunque no se sabe aun si estas lesiones son realmente respuestas secundarias al alto nivel de cortisona o en realidad representan disminución de la elaboración y secreción de ACTH. Un aumento de ACTH podría explicar aquellos casos de hiperplasia bilateral cortical.

Numerosos autores se han dedicado a investigar la presencia de alteraciones hipofisarias en los animales de experimentación. Así WINTER no encuentra alteraciones de los basófilos de la hipófisis según describió CROOKE en sus pacientes afectados de enfermedad de Cushing.

METODICA :

Las hipofisis se aislan, no se pesan. Se fijan en formol-sublimados y se procede, a las 24 horas, al proceso de inclusion en parafina. Una vez terminado se practican cortes horizontales (Fig 1) a tres alturas diferentes, tiñendose cada corte con hematoxilina-eosina, Mallory-azan y la reaccion de PAS.

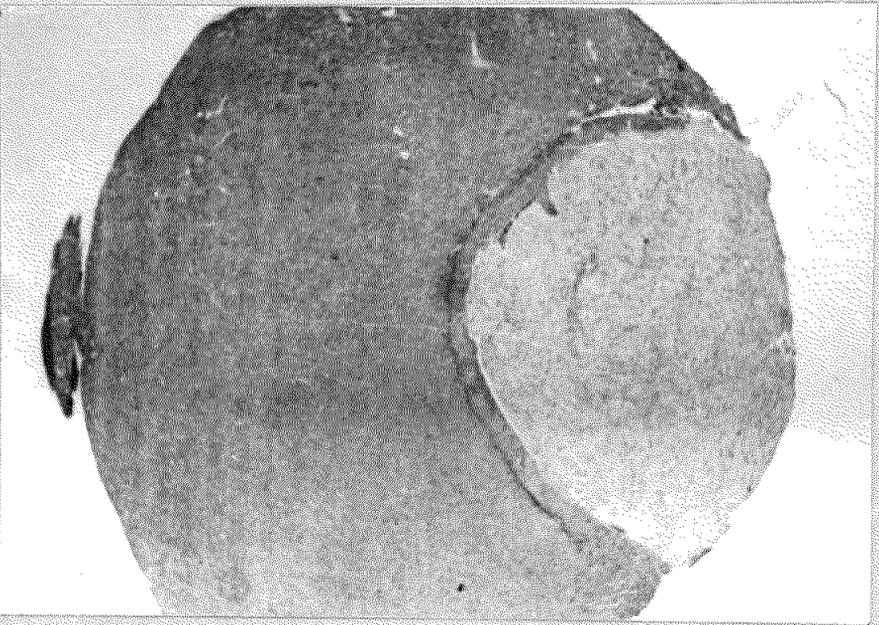


Fig. 1--Hipofisis. Corte horizontal medio. PAS. 1 x 20

Se estudia cada corte y despues, del mismo area topografica, mediante el objetivo de inmersion, en la coloracion de Mallory-azan, se cuentan 100 celulas de cada capa. Este metodo esta naturalmente expuesto a errores por la diferente agrupacion de las celulas, pero se ha elegido de cada corte el mismo area, del centro de la preparacion, ya que el contar todas las celulas de cada preparacion habria sido un trabajo practicamente irrealizable. Se miden los diametros maximos hipofisarios.

RESULTADOS

Los porcentajes admitidos como normales por los diversos autores de las diferentes clases de celulas hipofisarias varia notablemente de unos a otros, y asi mismo de la zona donde se haya practicado el examen.

Para ROUSSY el tanto por ciento celular en la zona media hipofisaria del hombre adulto es de 44 % de celulas cromofobas, 35 % de eosinofilas y 21 % de basofilas. Contadas en la zona subcapsular la proporcion varia y encuentra unos porcentajes de 38%, 26 % y 36 % respectivamente y si por ultimo el contaje se realiza en la zona lateral el resulta-

do es de 18 - 70 - 12 % respectivamente.

Segun RASMUSSEN despues de contar 100 hipofisis humanas el termino medio que halla es de 52 % de cromofobas, 37 % de eosinofilas y 11 % de basofilas, cifras que tambien acepta MAXIMOW como normales.

BERBLINGEN da como cifras normales 45,8 - 30,8 - 23,4 % .

Asi mismo se observan alteraciones con la edad y en los niños se ha descrito un aumento de eosinofilas.

En las ratas varía algo el porcentaje, asi : 63 - 32,5 - 5% y en las cobayas es de 65-70 % de cromofobas, 25 - 30 % de eosinofilas y 10 % de basofilas.

Todo esto hay que tenerlo en cuenta al valorar los hallazgos y recuentos realizados.

En este trabajo conté 300 celulas de cada hipofisis, o sea, 100 de cada una de las capas elegidas al efectuar los cortes. En ellas se hizo el recuento en zonas topograficas analogas de la zona media. (TABLA III)

PORCENTAJE CELULAR
Tabla III

		Capa I									Capa II			Capa III			Valores medios individuales		
		a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c			
Cort. I	2	32	18	50	34	12	54	32	8	60	32	12	55						
	4	45	21	34	36	14	50	40	12	48	40	16	44						
Cont I	5	29	13	58	33	12	55	35	14	51	32	13	54						
	6	43	12	45	28	11	61	35	13	52	35	12	53						
	7	40	8	52	44	13	53	32	12	56	38	11	50						
Cort. II	8	44	10	46	32	15	53	42	10	48	39	12	49						
	9	23	22	55	34	9	57				28	15	56						
	10	30	11	59	37	6	57	23	30	47	30	16	54						
Cont. II	12	30	10	60	30	6	64	33	14	53	31	10	59						
	13	26	10	64	39	10	51	38	11	51	34	10	55.						

Los valores medios de cada tipo celular por grupos de animales son:

I grupo tratado : 36 % eosinofilas, 14 % basofilas, 50 % cromofobas.

I grupo control : 35 " " 12 " " 53 " "

II grupo tratado: 33 " " 14 " " 53 " "

II grupo control : 33 " " 10 " " 57 " "

Por estas tablas se comprueba el comportamiento de cada tipo celular

y podemos estimar como normal una cantidad que varia entre los valores dados como normales para el hombre por RASMUSSEN y los porcentajes normales del cobaya.

Las alteraciones observadas en la experiencia despues de la administracion de cortisona varian en una proporcion minima sin valor alguno, a pesar de ello debe quedar expuesto que las variaciones se efectuan a expensas de un aumento de las celulas basofilas, en ambos grupos igual, y que rebasan algo la cifra aceptada como normal.

HISTOLOGIA

La hipofisis es uno de los organos mas importantes del cuerpo. Es la rectora del complejo sistema de glandulas de secrecion interna y en ella se producen las mas diversas hormonas estimuladoras de las secreciones especificas de otras glandulas asi como tambien la hormona del crecimiento, y la ~~vasopresora~~ y oxitocica.

Esta constituida la hipofisis por un lobulo anterior y un lobulo posterior, separados ambos por un rudimentario lobulo medio. Se denominan pars distalis, pars nervosa y pars intermedia respectivamente. La pars distalis esta cubierta por la pequena pars tuberalis. En la pars distalis, la que ~~ahí~~ vamos a estudiar detenidamente, existen cordones de celulas epiteliales sostenidas por delgado reticulo conectivo. Aproximadamente la mitad de las celulas son cromofobas y la otra mitad cromofilas. De estas se distinguen las eosinofilas y basofilas o tambien celulas alfa y beta, de diferentes apetencias tintoriales como su nombre ya indica. En el conejo y en el gato se ha descrito otro tipo de celulas acidofilas que se tiñen con el azocarmin del metodo de Mallory-azan mientras que las corrientes se tiñen con el naranja G de la mezcla.

Los nucleos son similares en todas, algunos son vesiculosos y otros mas pequenos y con cromatina.

Las celulas cromofobas o principales contienen poca cantidad de protoplasma. Hay transiciones con las cromofilas y algunos autores las consideran como cromofilas que han perdido sus granulos.

Las celulas alfa estan homogeneamente repartidas por toda la pars distalis.

La pars tuberalis es analoga a la distalis, las celulas son sin granulos y existen vesiculas llenas de coloide.

La pars intermedia es reducida en el hombre. Contiene células basófilas más pequeñas que las de la pars distalis. Hay cavidades con materia hialina, coloidal.

La pars nervosa contiene entre las fibras nerviosas células fusiformes con granulos. Son de origen endodermico. Puede haber células basófilas.

Animales jóvenes controles:

Nº 5 - En la periferia se observa un predominio de células eosinófilas. Células basófilas repartidas por toda la pars distalis, más hacia la parte posterior.

Nº 6 - Eosinófilas en acumulo (Fig 2). Pars intermedia con células basófilas y algunas vesículas, su tamaño es de 28-40 micras.

Nº 7 - Gran predominio de células eosinófilas. Tamaño celular igual en todas, granulos bien marcados. Pars intermedia de 40 - 100.

En la zona posterior y en las preparaciones teñidas con PAS se ven coloraciones rosadas, acumulos de mucopolisacaridos.

Animales jóvenes tratados :

Nº 4 - Predominio de células cromóforas en algunas regiones, más hacia la pars distalis. En el lobulo anterior el acumulo eosinófilo es muy reducido. Se observan las formaciones rosadas de mucopolisacaridos.

Las células en general parecen de menor tamaño y los nucleos lo mismo.

Nº 2 - Destacan mucho las células eosinófilas uniformemente repartidas.

En algunas regiones células basófilas en acumulos. El tamaño celular está disminuido. (Fig 3.)

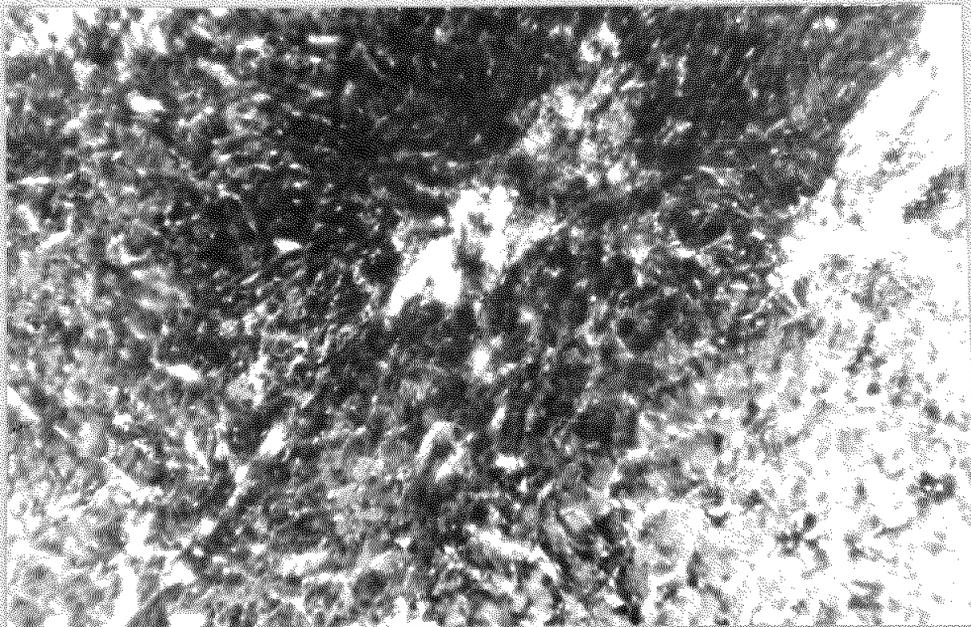


Fig.2-Hipofisis,acumulo de eosinofilos.Azen.1x200

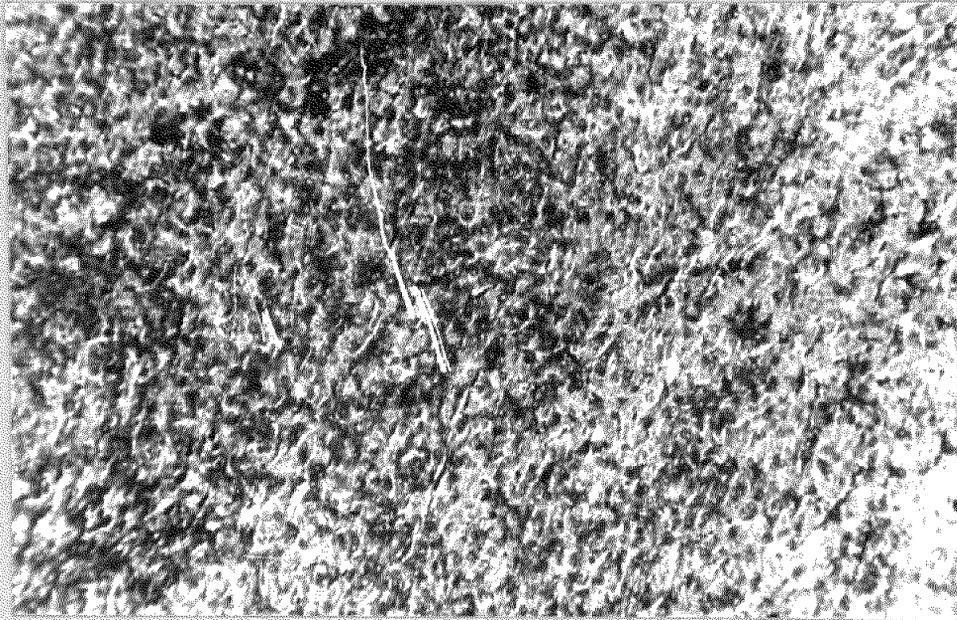


Fig. 3.- Hipofisis. Mallory-azan. 1x200.

Animales adultos controles:

Nº 12 - Celulas eosinofilas bien distribuidas y acumuladas mas hacia la periferia. Junto a la pars intermedia y en su porcion inferior aumento de basofilas. Celulas cromofobas de 16 - 20 micras. Cordon de la pars intermedia de 40 - 80 micras. con celulas basofilas y algunas cromofobas. (Fig. 4.)

Nº 13 - Gran predominio de eosinofilas en el polo anterior, diseminadas por todo el resto de la glandula. Basofilas en la porcion posterior. Pars intermedia de 28 micras.

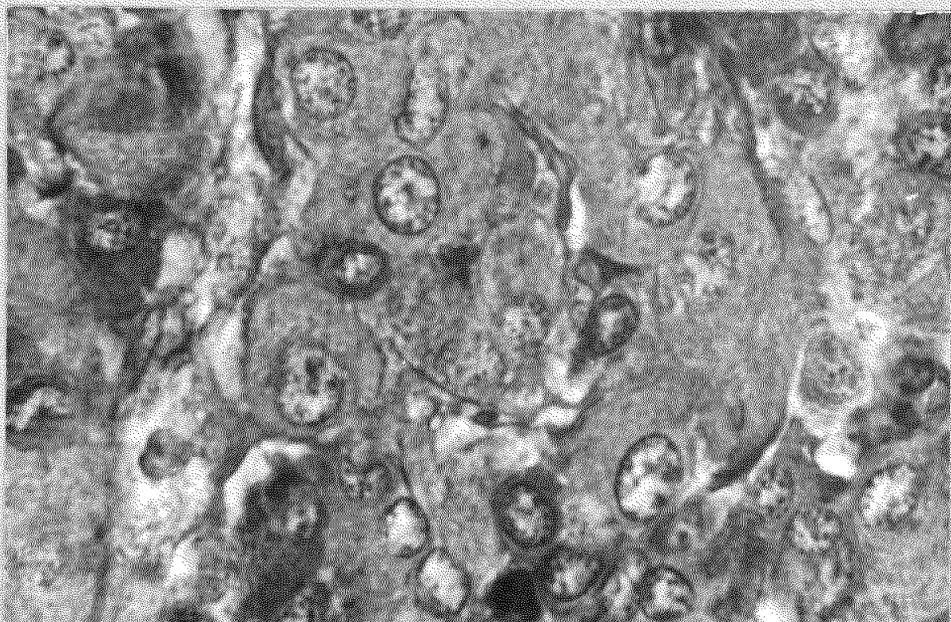


Fig. 4 -Hipofisis. Celulas cromofobas, eosinofilas y basofilas. Azan. 1 x 720

Animales adultos tratados:

Nº 10 - En un polo acumulo de celulas eosinofilas (la tercera parte), en el resto de la glandula islotes y regueros. En la parte posterior nodulos de basofilas .Las celulas cromofobas tienen un diametro de 8 - 10 micras. La pars intermedia mide 28 micras. Las celulas a su nivel son mas pequeñas y mas claras.

Nº 9 - En el extremo posterior celulas exclusivamente basofilas..Focos eosinofilos repartidos en todo el espesor y en la porcion inferior predominio de cromofobas. Las celulas tambien se encuentran disminuidas.

Nº 8 -En el polo posterior celulas cromofobas, en la parte media y anterior gran predominio de eosinofilas. Junto a la pars nervosa eosinofilas y basofilas.

El tamaño de las hipofisis contando sus diametros maximos esta expresado en el cuadro siguiente. (TABLA IV)

TAMAÑO HIPOFISARIO EN MICRAS					
Tabla IV					
		Diametro anteroposterior	Diametro transversal	Valores medios A-P T	
Cortisona I	2	1.650	1.050	1.950	1.275
	4	2.250	1.500		
Control I	5	2.250	2.700	2.350	2.250
	6	2.550	2.250		
	7	2.250	1.800		
Cortisona II	8	2.325	1.875	2.300	1.725
	9	2.625	1.950		
	10	1.950	1.350		
Control II	12	2.550	3.900	2.100	3.487
	13	1.650	3.075		

Se observa que las hipofisis de los animales tratados son de menor tamaño que las de los controles.

Ya que no tenia los pesos hipofisarios recurri a establecer un indice relacionando la superficie en mm² de la hipofisis en el corte medio horizontal y el peso corporal en gms. Se toman siempre las medias de cada grupo.

La superficie en mm² del corte horizontal medio de la hipófisis por Kg. de peso del animal, se reduce de 2,1 de índice medio en los jóvenes controles a 1,2 en los tratados, mientras que el índice en los adultos es de 0,26 en los controles y pasa a 1,4 en los tratados. Lo que quiere decir que en igualdad de condiciones en los tratados jóvenes la relación sección hipófisaria/peso, es menor, lo que equivale a decir que existe una atrofia hipófisaria. En los adultos el índice es mayor en los tratados dependiendo de que la atrofia hipófisaria es menor que la corporal, hecho que viene a confirmar otros hallazgos.

COMENTARIO :

Tanto en los conejos jóvenes como en los adultos disminuyen los diámetros anteroposterior y transversal del corte horizontal medio; ya a simple vista se observa una disminución del tamaño hipófisario. No se controló el peso pero la relación superficie de sección a peso del cuerpo y los datos anteriores indican que la cortisona a grandes dosis conduce a una reducción del tamaño de la hipófisis que es mucho más marcada en los animales jóvenes. Aunque el estudio histológico comprobó la variabilidad en el reparto de las diferentes células del lóbulo anterior en distintas regiones de cada corte el recuento celular demostró que prácticamente la fórmula citológica no varía por el tratamiento. Ni en las acidófilas, basófilas ni cromóforas hallé otra alteración que la disminución de tamaño. No se comprueban las alteraciones que describe MOJAE, que por cierto son tan difíciles de diferenciar - dispersión y mayor soltura y disminución de los granulos de las células basófilas - y de interpretación muy subjetiva. No hallé hialinosis ni vacuolización en las basófilas, la llamada degeneración de CROOKE. En los dos grupos la pars intermedia tenía menor extensión en los animales tratados y ni en las formaciones tubulares con coloide ni en las células existían alteraciones. La reacción de PAS pone de manifiesto la existencia de mucopolisacáridos. Zonas PAS positivas aparecían en los acumulos coloides de la pars intermedia y en algunas células de esta región, además y en escasas proporciones en la sustancia intersticial. Ciertos granulos de las células acidófilas eran PAS positivos lo que parece estar en relación con la existencia de la hormona del crecimiento. No hallé alteraciones llamativas ni en el reparto ni en la concentración del material PAS positivo. En conjunto, la cortisona conduce durante su administración a la hipotrofia celular acompañada seguramente de hipofunción.

TIROIDES

Con respecto al comportamiento del tiroides bajo la accion del tratamiento por grandes dosis de cortisona, halla ANTOPOL epitelio de reposo y abundante coloide. STUDER advierte que la cortisona no influye sobre las mitosis de los tejidos ecto-endodermicos en reposo. La cortisona no consigue inhibir la produccion del bocio experimental por tiouracilo en las experiencias efectuadas en ratas. Al disminuir el contenido en tiroxina de la sangre por la administracion de tiouracilo, se produce, por la accion de la hormona tireotropica, una hiperplasia del tiroides con desaparicion de coloide, aumento de mitosis, hiperhemia y proliferacion del epitelio. Segun GOEBEL y col. en el criterio morfologico de la funcion del tiroides, ni la altura del epitelio, ni la cantidad y colorabilidad del coloide, ni la formacion de vacuolas ni el diferente tamaño de estas, ni el numero de vesiculas por mm² es un dato de suficiente valor, siendo siempre lo mejor la impresion de conjunto de todos estos datos. VERZAR realizo en 1953 un estudio sobre la absorcion del I radioactivo ¹³¹I, en ratas vivas, y observo que la cortisona inhibe la funcion tiroidea de los animales normales deprimiendo tanto la captacion como la suelta del I por la glandula. Este efecto esta tambien presente en el animal hipofisectomizado aunque se le trate ademas con hormona tireotropica, lo que equivale a decir que la cortisona tiene su punto de ataque directamente sobre el tiroides. VANNOPTI y CLOSUIT comprobaron en dos enfermos de Cushing inhibicion de la fijacion del I por el tiroides y HILL y col. encontraron disminucion de la fijacion del radioiodo en el tiroides por el tratamiento con ACTH y cortisona. WINTER afirma que los tiroides de los animales tratados pesan algo mas que los de los animales controles, habiendo realizado sus experiencias en ratas, y no encuentra ninguna alteracion histologica.

METODICA

Se aislan y pesan los tiroides. Se efectua el proceso de inclusion en parafina y se practican los cortes de la parte superior y media de ambos lobulos laterales. Se tiñe cada preparacion con los metodos de hematoxilina-eosina y v. Gieson.

Se intentò contar y medir todos los foliculos de cada corte, pero se desistiò debido a no apreciarse una ventaja del metodo y a ser por demàs engorroso y no conducir a resultado practico alguno como indica GOEBEL. Tambien, y por medio del ocular micromètrico, se mide de cada corte la altura epiteliar.

RESULTADOS

El peso absoluto del tiroides disminuye en los animales tratados. Lo mismo que en otros organos recurro al peso relativo del organo, ya que es el que proporciona datos valorables. (TABLA V)

TABLA V		peso corporal en grs	peso tiroideo absoluto en mlgrs.	peso relativo en mlg %	Valores medios
Cortisona I	2	1.980	300	15,1	25,9
	4	1.900	700	36,8	
Control I	5	2.430	800	32,8	33,7
	6	2.500	1000	40,0	
	7	2.280	650	28,4	
Cortisona II	8	2.930	500	17,0	24,6
	9	2.780	750	26,9	
	10	2.330	700	30,0	
Control II	12	3.560	950	26,6	26,9
	13	4.940	1350	27,3	

El peso de los tiroides por 100 grs de peso total del animal ha sufrido una disminucion en los animales jovenes tratados con respecto a los controles de su mismo grupo. En los valores medios se observa una clara disminucion mientras que ^{en} los valores individuales las alteraciones varian tanto hacia mas como hacia menos de la media control. Tambien los animales adultos tratados presentan una disminucion del peso tiroideo, aunque esta no es tan marcada como en los conejos del primer grupo. Las diferencias mayores corresponden a los numeros 2 y 8, representantes cada uno de un grupo de animales tratados, que son por termino medio los conejos que mas reaccion presentan en todos los organos, despues del tratamiento prolongado por cortisona.

Histologia

En el tiroides humano hay ademas de las vesiculas, que varian de tama-

ño y numero segun las regiones y edades,formaciones epiteliales maci-
zas y tubulos sobre todo en las personas jovenes.Las vesiculas tienen
un epitelio monoestratificado de celulas cubicas o aplanadas.El epi-
telio asienta directamente sobre los capilares.El contenido de las
vesiculas es la llamada sustancia coloide rica en I.No todas las ves-
siculas entran en actividad al mismo tiempo,asi que la morfologia es
variada.La fig 6. de un animal tratado es lo que podria darse como
una glandula humana normal.

Animales controles jovenes:

Nº 5 -Foliculos muy pequeños,desde 4 elementos hasta 20.Pequeñas lu-
ces foliculares con coloide ausente o escaso,eosinofilo,con retraccio-
nes.Protoplasmas ligeramente basofilos,nucleos bien dibujados,red cá-
pilar marcada aislando los foliculos.Arterias y venas tiroideas nor-
males.En el v.Gieson coloide amarillo ocre,escaso conectivo intersti-
cial.

Nº 6 -En la coloracion por hematoxilina-eosina se observan solamente
en la periferia hacia traquea y en la cara anterior foliculos irregu-
lares,alargados,llegando a contar 50 celulas de contorno con coloide
ausente y epitelio cubico.Por lo demas foliculos de 6-8 elementos de
luz cerrada con vestigios en flecos de coloide ligeramente eosinofi-
lo y en la porcion central vesiculas casi cerradas.(Fig. 5).En el
v.Gieson se aprecia abundante vascularizacion y moderada presencia de
conectivo.El coloide practicamente no se tiñe.

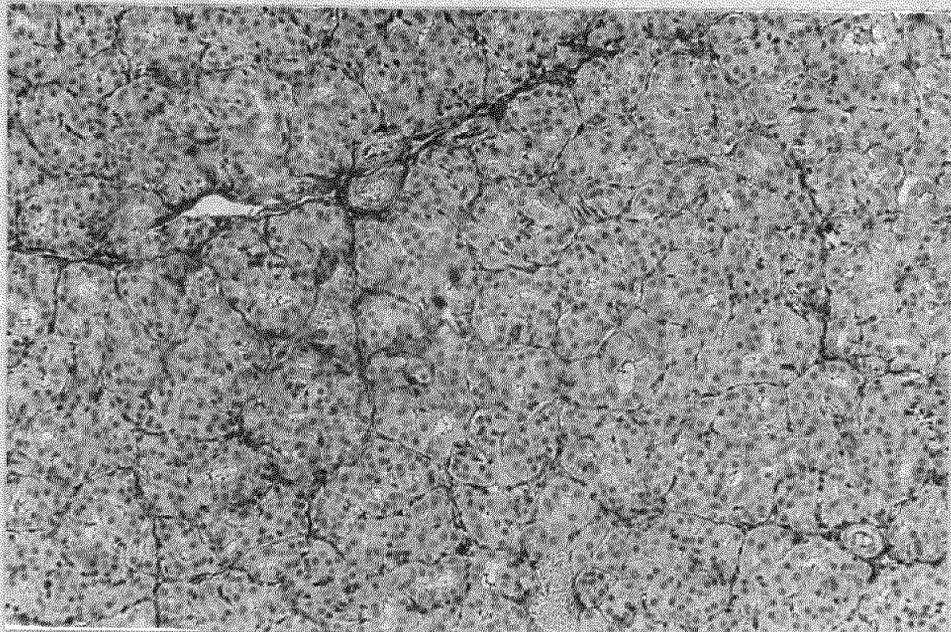


Fig. 5 -Tiroides control joven.v.Gieson. 1 x200

Nº 7 -A traves de todo el corte foliculos predominando los que tienen poco coloide sobre los que tienen la luz muy reducida o nula. Contorno celular de 10 elementos por termino medio. Coloide eosinofilo, vacuolado, esta unido por bridas gruesas y finas a la pared. Celulas cubicas, protoplasma ligeramente eosinofilo. En el v. Gieson se ve el coloide ocre amarillento con vacuolas.

Animales tratados jovenes

Nº 2 -Al corte existen formaciones foliculares de un tamaño muy aproximado de unas 30 celulas por termino medio, de contorno. El coloide llena los foliculos (Fig. 6) pero con vacuolas cerca del epitelio, coloide de tonalidades unas veces eosinofilas, otras basofilas, claras e intermedias. En el v. Gieson se nota , en comparacion un aumento de conjuntivo sin vascularizacion paralela. Coloide ocre claro. Algunos nodulos extensos, solidos con gran predominio de nucleos.

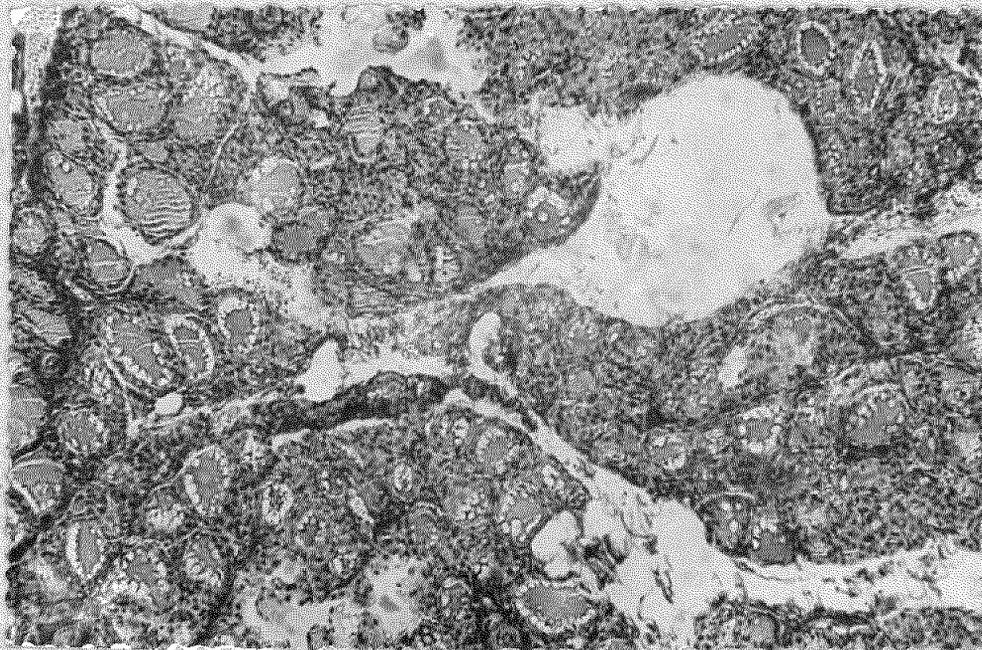


Fig. 6 -Tiroides tratado, joven. v. Gieson . 1 x 200

Nº 4 -Predominan los foliculos de tamaño mediano y pequeño, de cerca de 20 celulas de contorno, epitelio cubico, coloide rosa claro en el HE que llena el foliculo excepto en la periferia. En algunas porciones perifericas el coloide rellena por completo los foliculos que tienen epitelio cubico bajo. Asi mismo en este caso se observan nodulos adenomatosos, solidos, de gran riqueza nuclear (Fig. 7). En la coloracion por el metodo de v. Gieson se tiñe el coloide unas veces ocre, otras amarillento. Estasis vascular.

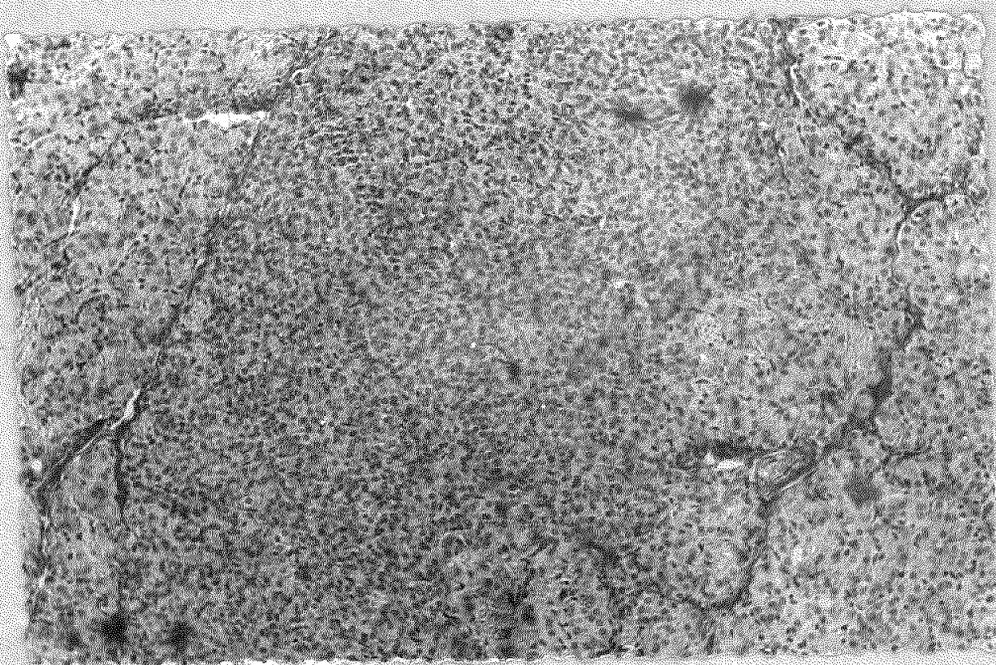


Fig.7 -Tiroides.Nodulo de adenoma.V.Gieson.lx200

Animales adultos controles:

Nº 12 -Dispersos por las preparaciones algun que otro folículo de mediano tamaño y alguno de talla mayor completamente relleno de coloide eosinofilo y otros mas pequeños con vacuolas perifericas. Los folículos mayores se encuentran en la periferia y presentan un epitelio cubico alto.Todo el resto de la preparacion esta ocupada por folículos pequeños de 5-6 elementos de contorno con muy escaso coloide eosinofilo claro o ausente de el.Las celulas altas(cilindricas bajas).En el v.Gieson:ligero estasis venoso en ciertas regiones centrales de aspecto nodular solido.

Nº 13 -El aspecto es casi trabecular y entre ello folículos pequeños de 4-5 elementos de epitelio cubico alto,casi sin luz(Fig 8)con coloide eosinofilo generalmente escaso.Al lado de esto,pero sobre todo en la periferia,folículos grandes de epitelio plano y sin coloide o rellenos de coloide eosinofilo muy claro y vacuolado.

Animales adultos tratados:

Nº 8-Destacan los folículos medianos de coloide entre basofilo y eosinofilo abundante y con vacuolizaciones.El epitelio,por lo general,cubico bajo pero otras veces de aspecto endotelial.Entre ello todas las transiciones hasta los folículos con muy escasa luz y coloide.(Fig 9).

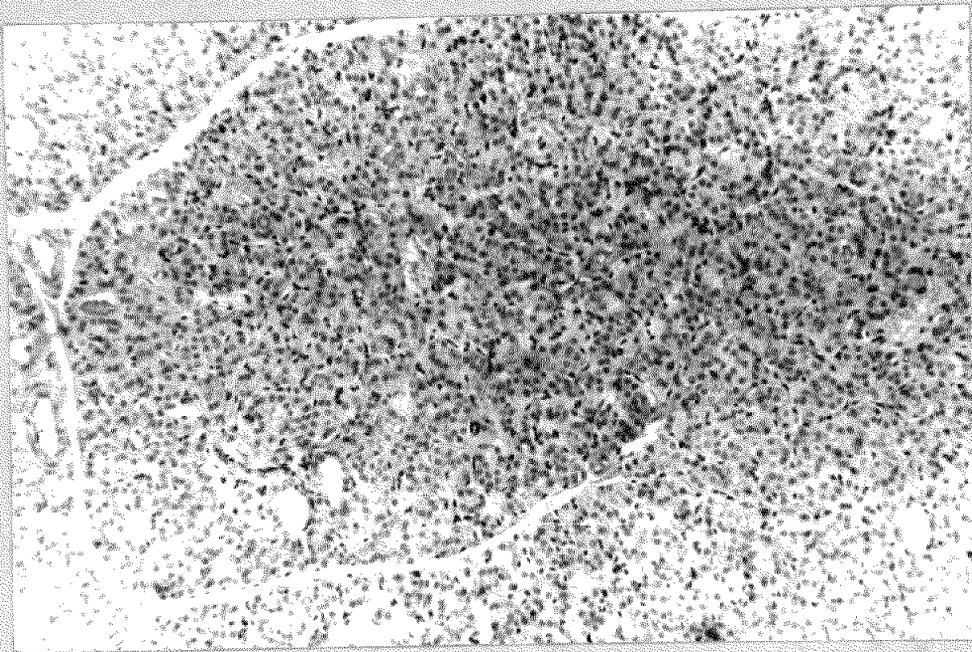


Fig. 8 -Tiroides control adulto.Hematoxilina-eosina.1 x 200

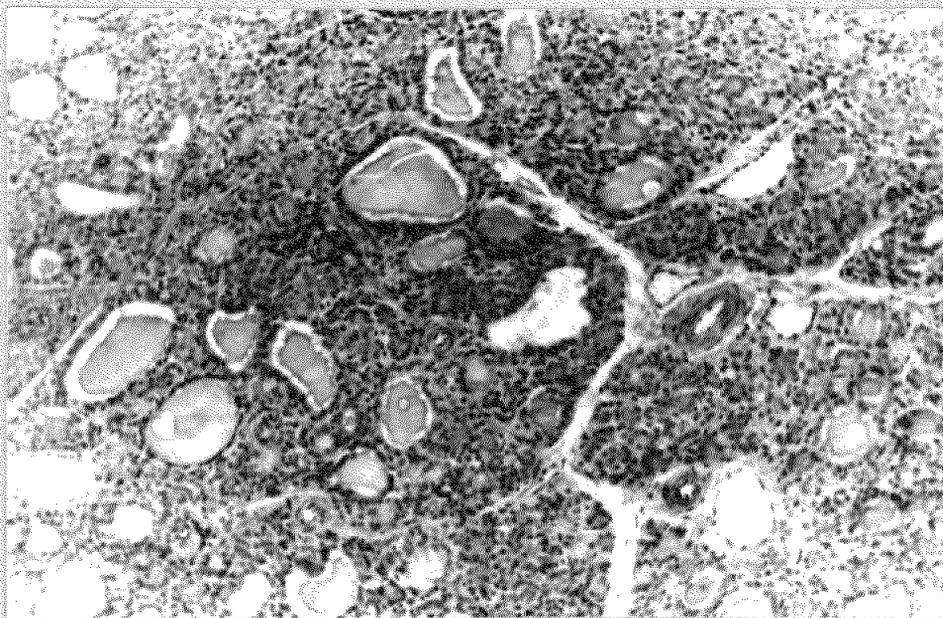


Fig. 9 -Tiroides tratado, adulto.hematoxilina-eosina.

1 x 200

Nº 9- Foliculos pequeños con muy escaso coloide o sin el, de 4-5 elementos y celulas cubicas altas..En el v.Gieson el aspecto es generalmente solido, solo muy rara vez se ve un foliculo de tamaño mediano, la mayoría con restos estrellados, eosinofilos de sustancia coloide.

Nº 10 - Casi todo solido con pocas vacuolas. Epitelio cubico alto. Foliculos por termino medio de 4-5 elementos o mas.

TABLA VI

	COLOIDE				CELULAS		
	cantidad	basof,	eosinof,	número	cúb.al.	cúb.baj.	
Cortisona I	2	+	+	B	E	30	"
	4	+	+		E	20	"
Control I	5	+	-		E	4 - 20	"
	6	+	-		E	6 - 10	"
	7	+	-		E	10	"
Cortisona II	8	+	+	B	E	20	"
	9	+	-		E	4 - 5	"
	10	+	-		E	5 - 6	"
Control II	12	+	-		E	5-6	"
	13	+	-		E	4 - 5	"

Al intentar contar todos los foliculos de un corte se eligio al azar el nº 5 contando de el 150 foliculos y midiendolos al mismo tiempo. Se calculo la proporcion del tamaño folicular en micras y se vio que la mayoría de vesiculas oscilaban entre 6 a 10 micras, fluctuando a ambos lados, desde vesiculas de 24 micras de diametro maximo hasta algunas de luz completamente cerrada. Llevandolo a una grafica nos da una curva de Gauss, como casi todos los procesos biologicos.

COMENTARIO

En contra de lo descrito por WINTER, la disminucion porcentual de peso es manifiesta en los animales tratados, ya sean animales jovenes o adultos. Esta disminucion de peso se debe a una hipotrofia celular, a un aumento de coloide y a una hipofuncion, hechos, todos ellos ya observados por ANTOPOL en las ratas.

Dos de los conejos del grupo de los adultos pierden peso en menor proporcion y asi mismo sus caracteristicas histologicas difieren escasamente de las de los controles de su misma edad y peso. Esto indi-

ca claramente la menor respuesta que ofrecen los animales adultos a la acción de la cortisona, hecho este bien sabido pues la cortisona ejerce una acción inhibitoria sobre las mitosis y tiene un efecto marcado sobre los tejidos en crecimiento. Esto explica el diferente comportamiento de un grupo, en el que la respuesta es para todos los animales igual, y el grupo II en que se aprecian divergencias considerables.

El epitelio alto y la falta de luz glandular son signos de hiperactividad según MAXIMOW, así por lo tanto el epitelio cubico bajo de los animales tratados y la riqueza en coloide son signos de una hipofunción glandular.

Los datos aquí reseñados vienen a fortalecer los hechos descritos por ANTOPOL, VERZAR, VANNUCCI y CLOSUIT, divergiendo de la opinión de WINTER, tanto en lo que se refiere al peso como en los hallazgos histológicos.

SUPRARRENALES.

La administracion de grandes dosis de cortisona elimina la necesidad de producir estas hormonas por la glandula suprarrenal y por lo tanto se atrofia la corteza (ANTOPOL). Este es un hecho generalmente admitido. Segun JAFFE el peso de las suprarrenales del conejo representa del 0,14 % al 0,28 % del peso total del cuerpo. MOJAE obtuvo por la cortisona a grandes dosis en 13 casos de 16, un peso proporcional menor del 0,14 %. La atrofia de la corteza a resultas del tratamiento por extractos totales adrenocorticales, cortisona o DOCA, ya hemos dicho que es un hecho aceptado por la mayoria de los autores, pero aun no esta claro como se comporta el contenido lipideo y las diferentes zonas corticales por el tratamiento. Todos los investigadores opinan, con ligeras discrepancias, que la corteza pierde espesor debido a la reduccion de las zonas fasciculada y reticular. La zona glomerular permanece intacta, al revés de lo que ocurre en el tratamiento por DOCA en que la zona glomerular es la que se atrofia. Las dos zonas primeramente citadas pierden mucho contenido lipideo (INGLE, STEBBENS, WINTER, O'DONNELL, CAVALLERO). TILLODSTON en cambio comprueba en los conejos de sus experiencias tratados, un aflojamiento de la estructura compacta de la zona glomerular en su parte mas externa y la formacion de estructuras tubulares sueltas; los mismos hallazgos han sido relatados por WHITE.

MOJAE ha realizado un estudio, detallado histologicamente de manera minuciosa, de las suprarrenales de conejos tratados con grandes dosis de cortisona. Confirma una vez mas la atrofia y la perdida de lipoides. La zona glomerular, normalmente lisa, aparece dislocada, en determinadas regiones, las celulas dan la impresion de ser mas pequeñas y estar unidas las unas a las otras. Las celulas ovoides de la glomerular se han hecho tubulares y han perdido la grasa. En la fascicular la arquitectura de los tractos celulares aparece desordenada y es aqui donde se observa la menor reduccion del material sudanofilo. En los animales controles la zona reticular esta poco delimitada de la medula, mientras que en los casos tratados por cortisona las celulas corticales terminan bruscamente en una linea y el contenido graso es menor.

METODICA:

Se aíslan ambas glándulas y se pesan juntas. Una se fija en formol para hacer los cortes por congelación y la tinción del Sudan III. La otra se incluye en parafina y se hacen luego cortes transversales de ambas. Del bloque de parafina se hacen preparaciones para teñirlas con van Gieson y hematoxilina-eosina..

Por medio del ocular micrométrico se calcula el espesor de cada una de las capas o zonas corticales, del corte transversal medio de la glándula.

RESULTADOS:

En la serie estudiada por mí disminuye el peso absoluto de las suprarrenales de los animales tratados, de modo considerable, tanto el de los jóvenes como el de los adultos. No es este sin embargo un procedimiento libre de objeciones, solo los valores relativos de un órgano en relación con el peso total del animal tienen un valor positivo. (Tabla VII)

TABLE VII

		peso corporal en grs	peso suprarre. absoluto en mlgs	peso suprar. relativo en %	valores medios en %
Cortisona I	2	1.980	200	0,10	0,10
	4	1.900	200	0,10	
Control I	5	2.430	300	0,12	
	6	2.500	500	0,22	0,18
	7	2.280	500	0,21	
Cortisona II	8	2.930	400	0,14	
	9	2.780	400	0,13	0,14
	10	2.330	400	0,17	
Control II	12	3.560	500	0,14	0,14
	13	4.940	700	0,14	

La disminución del peso relativo (relación del peso del órgano al peso total del animal) es evidente en los animales jóvenes, en los adultos permanece dentro de lo normal en un caso, disminuye en otro y aumenta en otro, aunque en ninguno, las alteraciones sean muy marcadas.

Con objeto de aclarar en lo posible la acción de la cortisona sobre las diversas capas corticales, realice la medida con el ocular micrométrico de cada una de las capas, en el corte transversal medio de cada glándula. (Fig. 10).

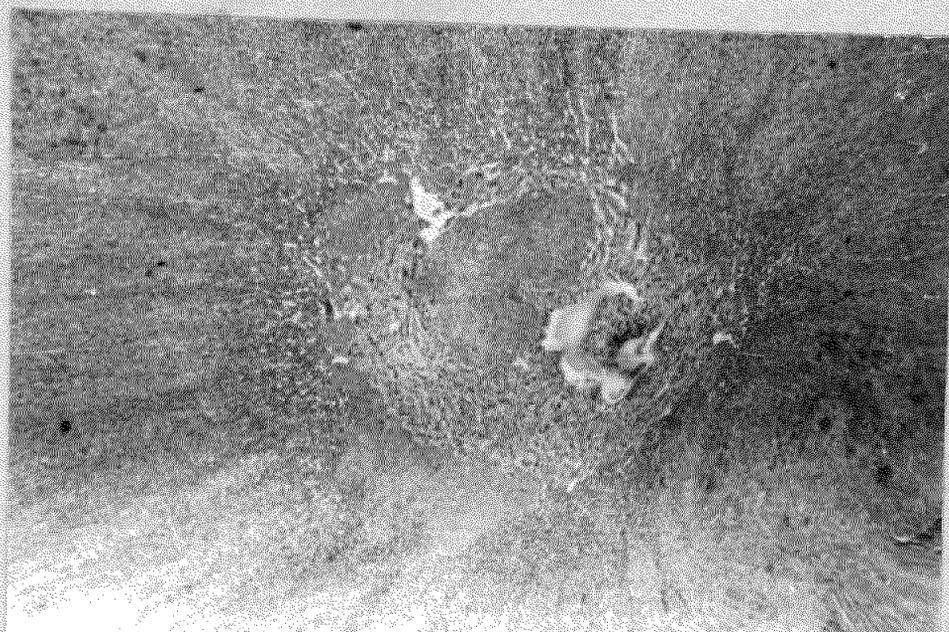


Fig. 10 - Suprarrenal. Hematoxilina-eosina. 1 x 20

Los valores medios de los animales tratados presentan una disminución considerable del espesor de la cortical, tanto los animales adultos como los juvenes. Los controles del grupo I difieren entre si en muy escasa medida, los tratados del mismo grupo presentan algunas diferencias que se acusa en una mayor perdida de anchura para el numero dos. Ambos son mas pequeños que los controles de su grupo. En los conejos adultos dos de los tratados tienen dimensiones muy parecidas entre si y el numero 8 mayores dimensiones totales, mientras que los controles divergen en sus medidas ,pero ambos son mayores que los tratados. (Tabla VIII).

TABLA VIII.		ESPESOR DELAS ZONAS CORTICALES EN MICRAS					valores medios
		z. glomerular	z. fasciculada	z. reticular	espesor total		
Cortisona I	2	290	232	232	754	1015	
	4	348	580	348	1277		
Control I	5	406	580	348	1334	1393	
	6	232	696	464	1394		
	7	232	870	348	1450		
Cortisona II	8	522	928	174	1624	1275	
	9	348	580	174	1102		
	10	290	638	233	1160		
Control II	12	348	1160	290	1798	1996	
	13	348	1450	403	2201		

Se expresa tambien en las tablas los porcentajes de las capas entre si, con lo que se facilita mucho la lectura de los valores. En el grupo primero es patente el predominio de la zona fasciculada de los animales controles, sobre las capas limitrofes, observandose que este predominio desaparece por el tratamiento. (Tabla IX.)

Tabla IX PORCENTAJE DECADA ZONA CORTICAL

		z. glomerular		z. fasciculada		z. reticular		
Cortisona	I	2	38,4	32,8	30,8	38,2	30,8	
		4	27,2		45,6		27,2	
Control	I	5	30,4		43,51		26,1	
		6	16,5	20,7	49,81	51,1	33,7	27,7
		7	16		60		24	
Cortisona	II	8	32,2		51,9		15,9	
		9	31,5	27,8	52,6	53,2	15,9	16,7
		10	25,9		55		19,1	
Control	II	12	19,3	17,5	64,5	65,1	16,2	
		13	15,7		65,8		18,5	

Luego puede afirmarse, que la cortisona conduce a una disminucion de tamaño de la zona media. En el segundo grupo se advierte tambien la preponderancia de la zona media sobre las dos que la limitan y en los tratados se observa tambien la accion inhibidora de la cortisona sobre la capa fasciculada, aunque en menor grado que en los animales jovenes.

Se nota en los tratados un aumento a favor de la zona glomerular.

Histologia:

La glandula suprarrenal esta constituida por dos partes que se diferencian desde la embriologia naciendo la corteza del endodermo y la medula del ectodermo. En el hombre y en el conejo se unen en el curso del desarrollo estas dos porciones para constituir una sola glandula. La estructura y la funcion de ambas partes es por lo tanto diferente: La corteza esta constituida por celulas de protoplasma claro que se disponen en tres zonas, en la capa mas externa lo hacen en acumulaciones redondeadas, es la zona glomerular. En la zona media las celulas se convierten en cordones cilindroideos dispuestos radialmente, zona fasciculada. La zona cortical interna contiene granulos de pigmento y

y esta constituida en forma de red. La medula esta formada por elementos poliedricos ,cuyo protoplasma es abundante y finamente granuloso.

Animales jovenes controles.

Nº 5,6 y 7. En los tres animales que constituyen este grupo no se aprecian diferencias entre si y la estructura histologica de los elementos concuerda como lo que se ha dado como normal. Los lipoides se presentan en forma de gotas finas en las zonas glomerular y reticular y en gotas gruesas en la zona fasciculada. Protoplasma claro y deficiente delimitacion de la zona reticular con la medula. (Fig. 11)

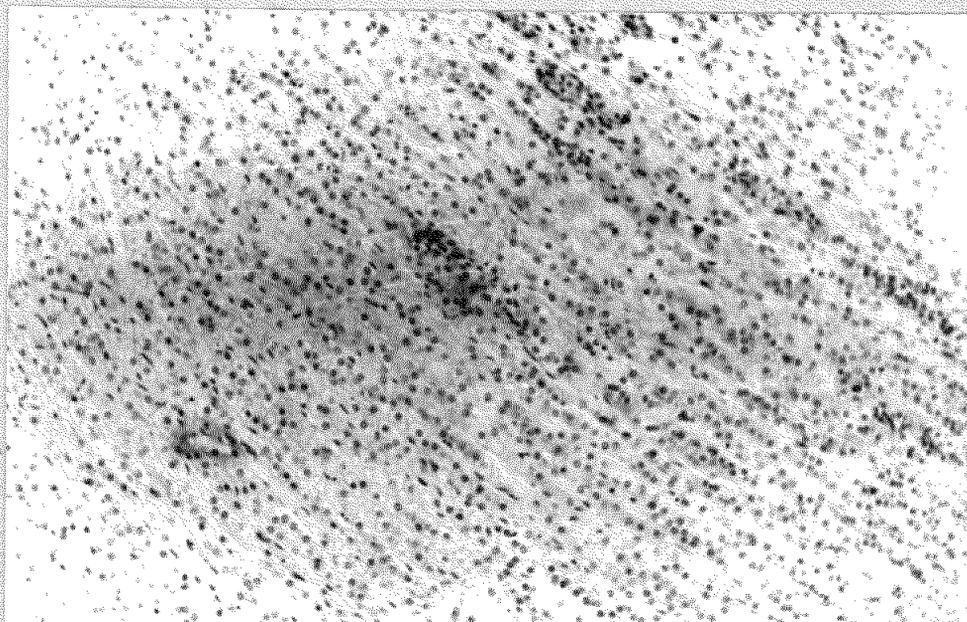


Fig. 11 -Suprarrenal control (nº 7). HE .1x200

Animales jovenes tratados

Nº 2 y 4. Tampoco estos dos animales presentan diferencias acusadas en su comportamiento histologico despues del tratamiento por la cortisona. La zona glomerular tiene una disposicion en haces, mas acusada en el nº4 ,se presenta ademas esta zona casi exenta de grasa. La zona fascicular contiene lipoides de grano fino y la reticular presenta escasa cantidad de lipoides en forma de punteado fino. La totalidad de la corteza ha disminuido como puede apreciarse en las fotografias 11 y 12 en que con el mismo aumento se ven en el caso del nº 2, tratado, la totalidad de la corteza y de la medula, mientras que en el control, escasamente se llega a enmarcar toda la corteza. (Fig. 12)

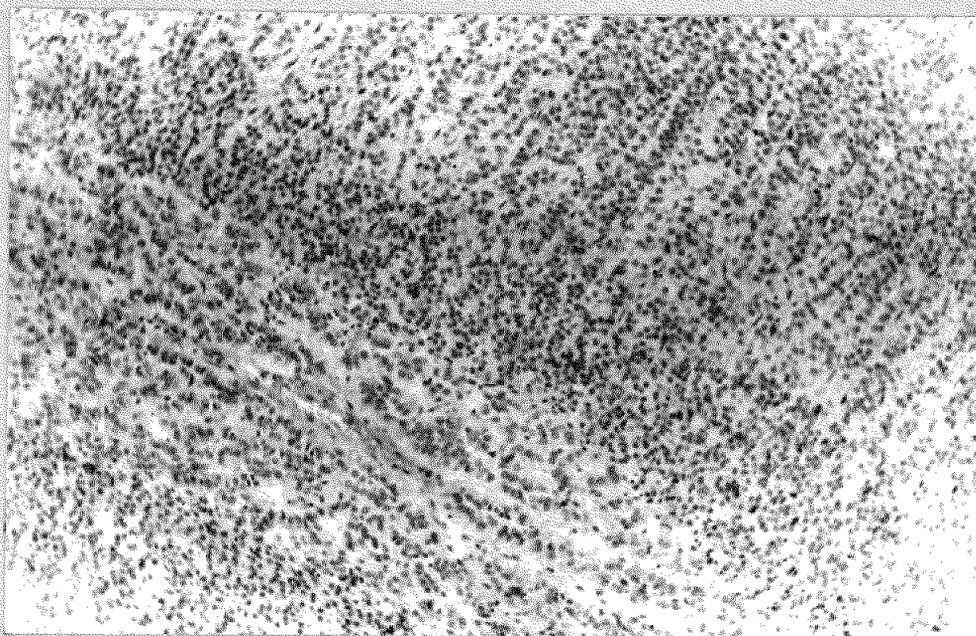


Fig. 12- Suprarrenal. Animal tratado (nº 2). HE. 1x200

La fotografía siguiente pertenece a un animal tratado. Se hizo de la coloración Sudan III, para ver el contenido en lipoides. (Fig. 13) La comparación con un control no se incluye por dar este último una imagen toda en negro debido a la riqueza en lipoides.

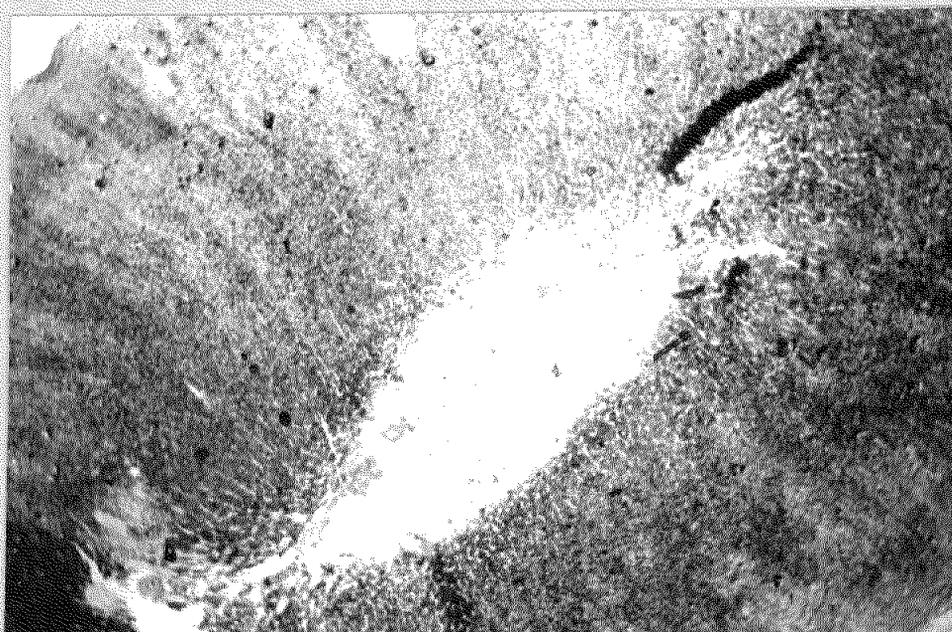


Fig. 13 -Suprarrenal conejo tratado. Sudan III 1x20

Animales adultos controles:

En esta serie la histología es completamente normal. La disposición de las células en cada zona concuerda con las descripciones hechas al principio en el resumen histológico. El protoplasma es claro y los núcleos bien marcados. Las células son grandes. La grasa se presenta en forma de gota gruesa en la zona fasciculada y en forma de gota fina en las limitrofes.

Animales adultos tratados :

A primera vista, en la coloración por Sudan III se advierte que la riqueza en lipoides está conservada en todos los animales e incluso en el nº 8 parece haber una mayor cantidad de este elemento. El tamaño de las gotas de cada zona concuerda con el de los controles.

En la coloración por hematoxilina-eosina se aprecia sin embargo una disminución de la corteza en conjunto. La disposición en tubulos de la zona glomerular se hace bien patente en el nº 10, y en los tres casos que componen el grupo se nota una disminución de la zona fascicular, ya comprobada por las medidas efectuadas. (Ver tablas). El tamaño celular, es aquí, lo mismo que en los animales jóvenes, mas pequeño aunque los núcleos son bien marcados en ambos grupos y tampoco se aprecian alteraciones protoplasmáticas.

En los números 2, 4 y 10 se aprecian nodulos de adenomas en la capsula, sin comunicación directa con la glandula y de tamaño variable con un diametro mayor de 240 micras para el primero, 150 micras para el segundo y de 700 micras para el terdero. Este ultimo, el numero 10, es el que exhibia un mayor peso relativo de la glandula, mayor que el de los animales controles. La presencia de este nodule adenomatoide accesorio quizas pudiera explicar la discrepancia. Histologicamente se observan al parecer las tres capas corticales, si bien su ordenacion es un tanto irregular y faltando casi la zona mas interna. El protoplasma es claro y vacuolado en las coloraciones de v. Gieson y HE. Los nucleos estan bien dibujados.

COMENTARIO:

El aumento de nivel de cortisona en sangre inhibe la producción de ACTH e impide la formación normal y secreción normal de los glucocorticoides. Se atrofian en consecuencia las zonas fascicular y reticular, y al no excitarse la producción hormonal por el ACTH se hacen las células mas pequeñas y de menor contenido lipideo.

En la experiencia realizada por mi se comprueba una disminucion acentuada de la zona cortical y a expensas de la zona fasciculada que disminuye y pierde lipoides salvo en un animal del grupo adulto. Este acumulo de grasa en dicho animal puede ser debido a una falta de excrecion impedida al alterarse el funcionamiento normal glandular.

La zona glomerular se dispone en formaciones tubulares como tambien reseñaron TILLODSON y MOJAE.

Los animales jovenes reaccionan en conjunto mucho mas intensamente que los adultos a la administracion de cortisona.

La disminucion de peso se explica por la hipotrofia celular marcada que existe en ambos grupos, y volvemos a repetir, mas acentuada en los animales jovenes.

TESTICULOS

En el año 1954 publico HEDINGER (Instituto de Patologia de ZURICH) un caso de síndrome adrenogenital congenito por tumores testiculares bilaterales que desaparecieron completamente bajo la acción de un tratamiento con cortisona. No pudo decidir la biopsia practicada si se trataba de un tumor de células de Leydig o de un tumor aberrante, ectópico de tejido suprarrenal, ya que la diferenciación morfológica no era posible, se le ocurrió a este autor realizar un tratamiento prolongado con cortisona. Ya anteriormente PRADER y WILKINS habian conseguido frenar síndromes congénitos adrenogenitales por la terapéutica con cortisona. La cortisona inhibe la producción de ACTH de la hipófisis y con ello se frena la función de las suprarrenales hiperfuncionantes. De los datos bibliográficos no es conocido, sin embargo, que la cortisona inhiba las células de Leydig o su función. En el caso de HEDINGER la hormona hizo desaparecer el síndrome adrenogenital y la hiperplasia tumoral bilateral, que se interpretó como de origen suprarrenal ectópico.

Vemos pues como puede diagnosticarse un proceso mediante el tratamiento por cortisona donde no era posible llegar a una diferenciación cierta meramente por el estudio histológico.

El caso de HEDINGER plantea a su vez el problema de si el nuevo compuesto aislado por KENDALL y REICHSTEIN de la corteza suprarrenal tiene acción específica o no sobre las células de Leydig, toda vez que no existen aun amplias investigaciones experimentales sobre esta cuestión y los datos de la literatura son en parte contradictorios dependiendo de la dosis empleada y del animal de experimentación.

Se investiga el peso testicular y los resultados recogidos son altamente contradictorios. Así, por ejemplo, ANTOPOUL e INGLE encuentran una marcada pérdida de peso. WINTER y FRIEDMAN, en ratas, no encuentran alteraciones. MOORE también lo investiga en ratas y encuentra un reducido aumento de peso, pero no claramente manifiesto en todos sus animales.

LEROY efectúa sus experiencias en aves y encuentra un aumento considerable que en algunos gallos llega hasta el sextuplo del peso primi-

tivo. A MIGEON le corresponde en sus hallazgos un puesto intermedio entre los dos grupos de autores anteriormente citados. En sus experiencias en ratas no encuentra alteraciones cuando considera el peso testicular absoluto, pero encuentra un aumento de peso en alguno de sus animales cuando emplea el peso testicular relativo.

La investigación histológica presenta los mismos resultados diversos. ANTOPOL encuentra un retardo de la espermatogénesis y aparición de células gigantes por transformación de los espermatoцитos de II orden. WINTER afirma que la cortisona inhibe el crecimiento de las zonas reproductivas solamente en la misma proporción que inhibe el crecimiento corporal, pero que no produce atrofia.

MIGEON, MADDOCK y MOORE no encuentran alteraciones. LEROY encuentra una relación directa entre la cortisona y la espermatogénesis y asegura que la hormona activa este proceso. En sus animales tratados, aves y mamíferos, el diámetro tubular de los canaliculos seminales es doble que en los controles. Se pueden reconocer claramente todos los estadios de la espermatogénesis normal.

Sobre las células de Leydig solamente se han realizado escasas observaciones cualitativas. Según LEROY parece ser que la actividad de las células de Leydig es igual en los animales tratados que en los controles. Sin embargo el tamaño celular apreciase mayor en los animales tratados. MADDOCK y MOORE no encuentran alteraciones. Según WINTER: "Entre otros hallazgos de menor importancia se encuentra la aparición de gruesas granulaciones en el, protoplasma de las células de Leydig, granulaciones estas que se tiñen metacromáticamente."

Voy a intentar una valoración cuantitativa de las células de Leydig ~~en~~ tratamiento con cortisona. El animal elegido es el conejo. Esta misma experiencia ha sido llevado a cabo por BAUMANN (Instituto de Patología de Zurich) en ratas, no pudiendo demostrarse que la cortisona ejerza una acción selectiva sobre dichas células, ya que la disminución observada se atribuye por el a la hipotrofia y disminución ponderal general de los animales.

METODICA :

A los 28 días de tratamiento se disecan los testiculos, se pesan junto con la albuginea, se fijan en formol-sublimado durante 24 horas al ca-

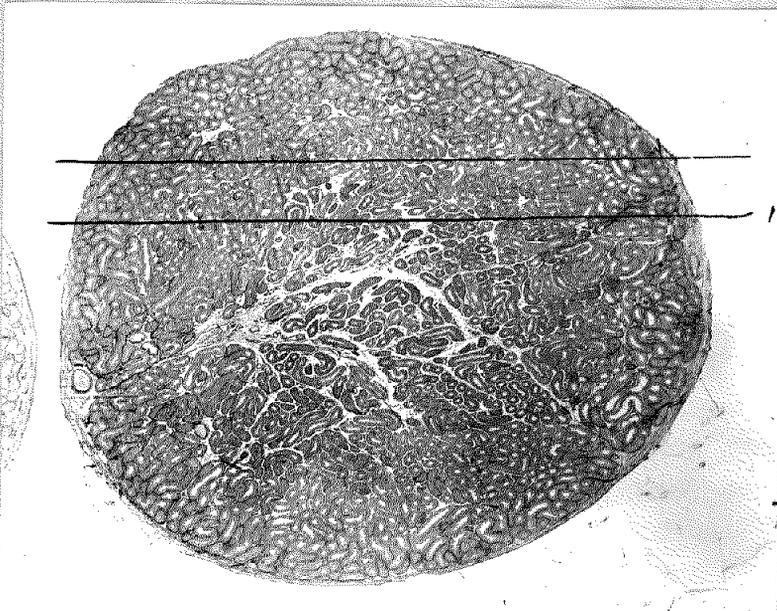


Fig.14-Testículo.Entre las dos líneas franje
planimetrada. PAS.

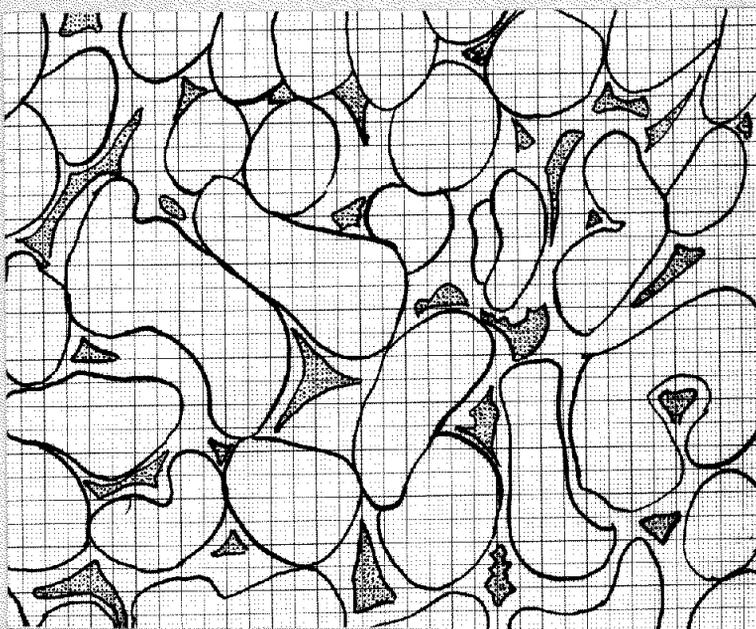


Fig.15 -Dibujo de una zona planimetrada.En pun-
teado el intersticio.Las áreas enmarca-
das por trazos continuos corresponden a
los canaliculos seminales.

bo de las cuales se cortan en 4 trozos semejantes y se incluyen en parafina.

Una vez terminado todo el proceso de parafinización, se cortan de cada uno de los trozos unas finas capas de 4 micras de espesor y se tiñen con ~~un~~ Gieson, hematoxilina-eosina, reacción de PAS, azul de toluidina y de uno de los testículos fijado solo en formol se practica la tinción por el SUDAN III. Cada una de estas tinciones específicas se realizan para facilitar el estudio de las diversas partes a investigar.

De cada uno de estos cortes se proyecta, por medio de un aparato especial de dibujo, una franja equivalente de cada corte, sobre papel milimetrado y se dibuja la imagen proyectada. (Fig. 14 y 15).

El área de los canaliculos seminales se calcula por medio de un planimetro, la del intersticio contando las casillas de papel milimetrado. Los vasos mayores no se cuentan.

Se determina un total de 4.032 cm² por cada conejo, en papel milimetrado (Ver láminas al final del trabajo).

Para determinar el número de células de Leydig por mm² se cuentan todas las células intersticiales de cada uno de los cortes y se calculan por mm² de superficie testicular total y por mm² de intersticio. Para lo primero se miden las superficies de los cortes y se hace la proporción. Para lo segundo se emplea el tanto por ciento hallado entre canaliculos seminales e intersticio, para cuyo cálculo se aprovechan los datos recogidos de las áreas planimetradas.

RESULTADOS:

Los pesos testiculares absolutos de los animales tratados están en promedio por debajo de los valores ponderales de los animales control. Sus pesos medios son: Grupo I cortisona: 2,85 grs; grupo I control : 4,8 grs. Grupo II cortisona : 5,23 grs; grupo II control : 7,25g. (Tabla X).

Estos valores no son sin embargo aprovechables, ya que al final de la experiencia los pesos corporales de los distintos animales eran muy dispares.

Por lo tanto me valgo del peso testicular relativo, es decir, la relación del peso testicular al peso corporal. El valor de peso así hallado sufre en el segundo grupo tratado una elevación con respecto a

los controles de su mismo grupo. El grupo I de cortisona permanece en la misma relacion que cuando se consideraba el peso testicular absoluto, esto es, que los valores son para los animales tratados mas pequeños. Los valores medios son : Grupo I tratado 0,146 grs %, grupo I control 0,199 grs %. Grupo II tratado 0,194 grs %, grupo II control 0,174 grs %.(Tabla XI).

Tabla X

PESO TESTICULAR ABSOLUTO

		peso de ambos testiculos en grs.	valores medios
Cortisona I	2	2,9	2,85
	4	2,8	
Controles I	5	3,2	4,8
	6	6,0	
	7	5,2	
Cortisona II	8	5,1	5,23
	9	6,5	
	10	4,1	
Controles II	12	7,2	7,25
	13	7,3	

Tabla XI

PESO TESTICULAR RELATIVO

		peso corporal en grs	peso testicu- lar en grs	relacion grs %	valores medios
Cortisona I	2	1.980	2,9	0,146	0,146
	4	1.900	2,8	0,147	
Controles I	5	2.430	3,2	0,131	0,199
	6	2.500	6,0	0,240	
	7	2.280	5,2	0,228	
Cortisona II	8	2.930	5,1	0,174	0,194
	9	2.780	6,5	0,233	
	10	2.330	4,1	0,175	
Controles II	12	3.560	7,2	0,202	0,174
	13	4.940	7,3	0,147	

El tejido intersticial testicular ocupa una mayor area en ambos grupos tratados, tanto si se considera la totalidad del area del papel milimetrado empleado como si se relacionan solamente area del intersticio con el area de los canaliculos seminales. Los valores medios son : 1º relacionado con la totalidad del area : Grupo I tratado 4,5 % grupo I control 4 %. Grupo II tratado 3,61 % , Grupo II control 3,17 % . 2º - relacionando las areas de intersticio y canaliculos : grupo I tratado 5,07 % , grupo I control 4,99%. Grupo II tratado 4,23 % , grupo II control 3,95 % . (Tabla XII).

TABLA XII

		<u>PORCENTAJE DEL INTERSTICIO</u>					
		Area total cm2	canaliculos seminales en cm2	Intersticio en cm2	Relacion can/inter en %	Relacion inter/area total en %	
Cort. I	2	4.032	3.434,0	148,63	4,14	5,07	3,7 4,5
	4	4.032	3.358,1	214,83	6,01		5,3
Contr. I	5	4.032	3.110,4	193,06	5,84		4,8
	6	4.032	2.896,1	117,43	3,89	4,99	2,9 4,0
	7	4.032	3.109,4	172,96	5,26		4,3
Cort. II	8	4.032	3.443,6	147,90	4,11		3,65
	9	4.032	3.067,6	135,64	4,23	4,23	3,35 3,61
	10	4.032	3.384,8	154,78	4,37		3,85
Contr. II	12	4.032	3.071,1	162,9	5,03	3,95	4,05 3,17
	13	4.032	3.165,4	93,79	2,87		2,3

La importancia de hallar estos dos valores es debido a que cada uno de ellos se aplica a distintos calculos. Sabido es que por efectos de fijacion se producen retracciones y dehiscencias tisulares que varian para cada corte y cada organo. Asi quedan espacios vacios por retraccion, areas que por lo tanto no se han planimetrado en este caso.

La relacion en % entre canaliculos e intersticio es mayor a favor de este ultimo que si se relaciona la totalidad del area que un principio trato de medirse. Para hallar un peso se emplearan pues los valores de intersticio/canaliculos ya que dichas retracciones no molestan para ello. En cambio para el calculo del area se empleara el valor hallado en relacion a la totalidad, ya que en esta si interviene la mayor o menor cantidad de espacio que se tome en consideracion.

Cuando a partir del peso testicular y del tanto por ciento del área hallado para el intersticio, buscamos el peso de este último, tenemos que ambos grupos controles tienen un peso más elevado que sus respectivos grupos de animales tratados. Los valores medios son: Grupo I tratado 14,44 ctgrs, grupo I control 23,95 ctg. Grupo II tratado 22,12, grupo II control 28,63 ctgs. (Tabla XIII)

TABLA XIII

PESO INTERSTICIAL

	Peso testicular absoluto en ctg	Área del inter- sticio en %	Peso inters- ticial en ctg
Cortisona I	285	5,07	14,44
Controles I	480	4,99	23,95
Cortisona II	523	4,23	22,12
Controles II	725	3,95	28,63

Para calcular las células de Leydig se cuentan todas las que aparecen en la superficie de un corte y se mide dicha área. Así se procede en todos los cortes de cada animal. Para transformar este valor en células por mm² se emplea el tanto por ciento hallado en los cálculos planimétricos. Así se obtiene un resultado en que si bien disminuyen algo las células de Leydig en los animales tratados lo hacen en tan pequeña cantidad que pueden darse casi como nulas las diferencias. Los valores medios son: grupo I tratado 2,314 células/mm²; grupo I control 2,575 células/mm². Grupo II tratados 2,079 células/mm², grupo II control 2,595 células/mm². (Tabla XIV).

CELULAS DE LEYDIG

	I	II	III	IV	V	VI
Corti. I 2	41	3,7	1,51	4.344	2.876	2.314
4	44	5,3	2,33	4.084	1.752	
Control I 5	52	4,8	2,49	6.077	2.440	
6	55	2,9	1,59	5.350	3.364	2.575
7	71	4,3	3,05	5.837	1.923	
Corti II 8	59	3,65	2,15	4.917	2.286	
9	70	3,35	2,34	5.023	2.146	2.079
10	56	3,85	2,15	3.883	1.806	
Control II 12	87	4,05	3,52	7.918	2.249	2.595
13	72	2,3	1,65	4.855	2.942	

I = Area del corte en mm²

II= % de la relacion intersticio /area total

III= mm² de intersticio que corresponden a 3,7 %

IV=numero de celulas de Leydig contadas en toda la superficie de la preparacion

V =Numero de celulas por mm² de intersticio

VI= Valores medios por grupos

HISTOLOGIA :

El testiculo es una glandula tubulosa compuesta. Esta constituida por los tubos seminiferos dispuestos en lobulillos y por tejido intersticial rico en vasos y donde se encuentran las celulas intersticiales o de Leydig. Dichas celulas son elementos redondeados, de protoplasma abundante con granulos de lipoides, glucogeno y pigmento. Son las celulas productoras de la testoterona.

Los canaliculos seminales tienen un epitelio complicado, cuya estructura varia segun se encuentre el testiculo en reposo o en actividad.

Es un epitelio poliestratificado, estando situadas en la parte mas externa las espermatogonias de las cuales por los sucesivas divisiones nacen los espermatoцитos de I y II orden y por fin los espermatozoides ocupando cada una de estas clases de celulas capas mas internas, hacia la luz del canaliculo.

El tejido de sosten dentro de los canaliculos esta formado por las celulas de Sertoli, elementos alargados con nucleos pobres en cromatina.

tina, distribuidas de modo irregular por las zonas profundas del revestimiento epitelial.

En los cortes testiculares de los animales jóvenes se ven desarrollados todos los estadios de la espermatogénesis. Una diferencia entre los tratados y los controles podría verse en los espermatozoides, a saber, en los animales tratados aparecen en menor cantidad y sus núcleos son ligeramente picnóticos. (Fig 16 y 17)

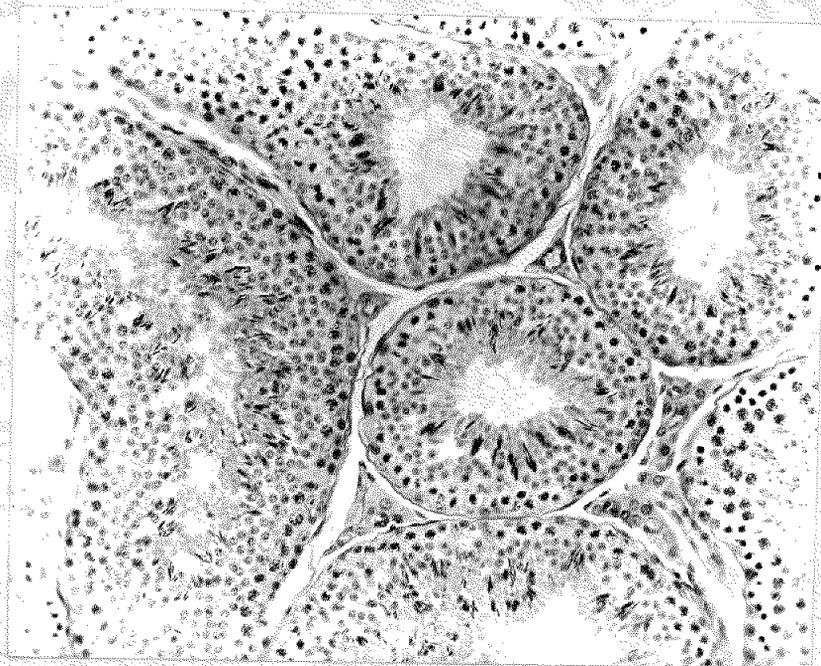


Fig.16 - Testículo control, joven. PAS. 1x250



Fig.17- Testículo tratado, joven. PAS. 1x250

En la luz de los canaliculos de los conejos tratados se encuentran o celulas gigantes, bien aisladas o como maximo en numero de 4 por luz. (Fig. 18) Son de forma redondeada con citoplasma homogneo, eosinofilo y con nucleos pequenos, redondos y ricos en cromatina, en un numero de dos hasta un maximo de 10 por celula. (Fig. 19 y 20).

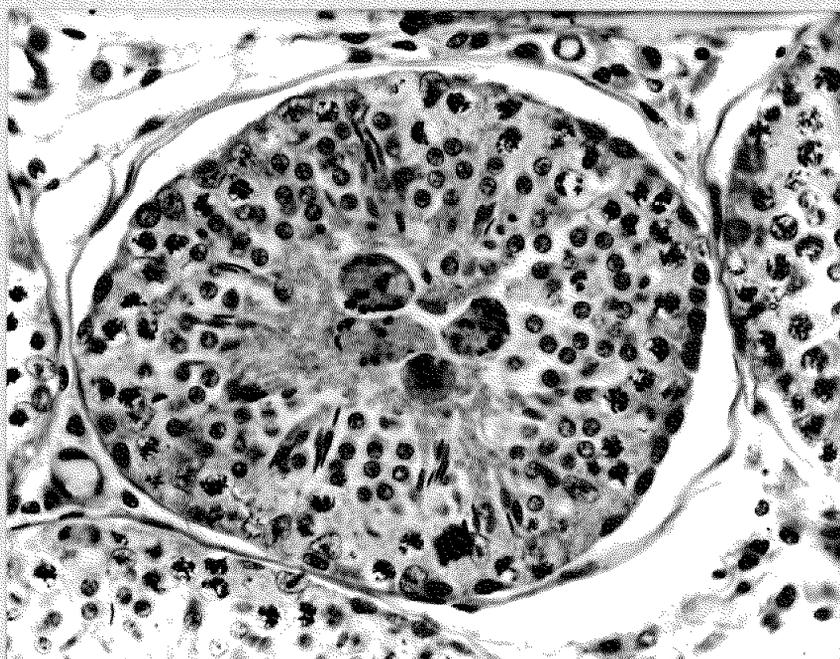


Fig.18- Canaliculo seminal con celulas gigantes.

PAS. 1 x 600

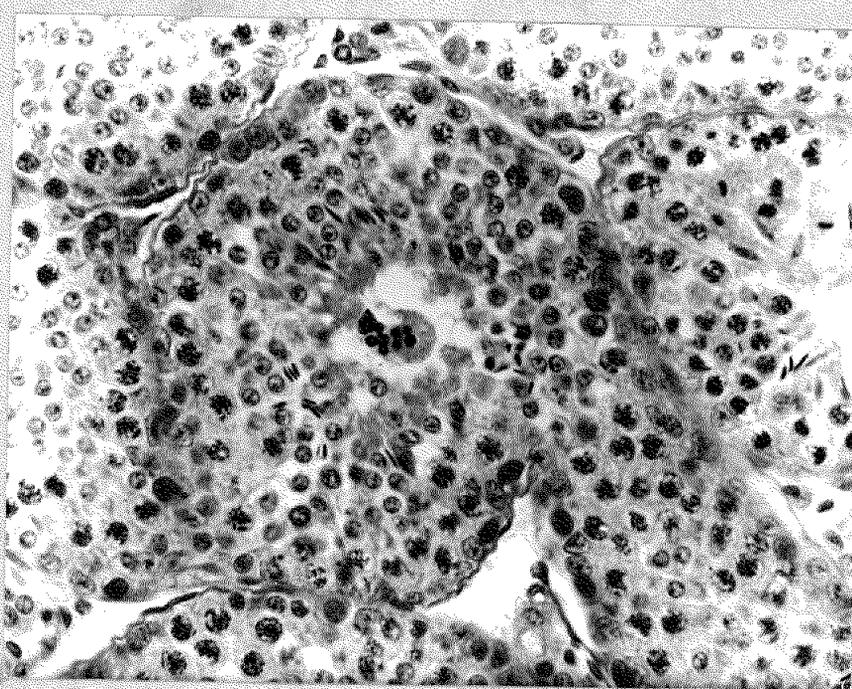


Fig.19- Canaliculo seminal con alteraciones de la
espermatogenesis. PAS. 1 x 500.

De acuerdo con ANTONOL creemos se tratan dichas células de transformaciones de los espermatocitos de II orden. En los controles de la misma edad y peso se observa muy raramente una de estas células aisladas.

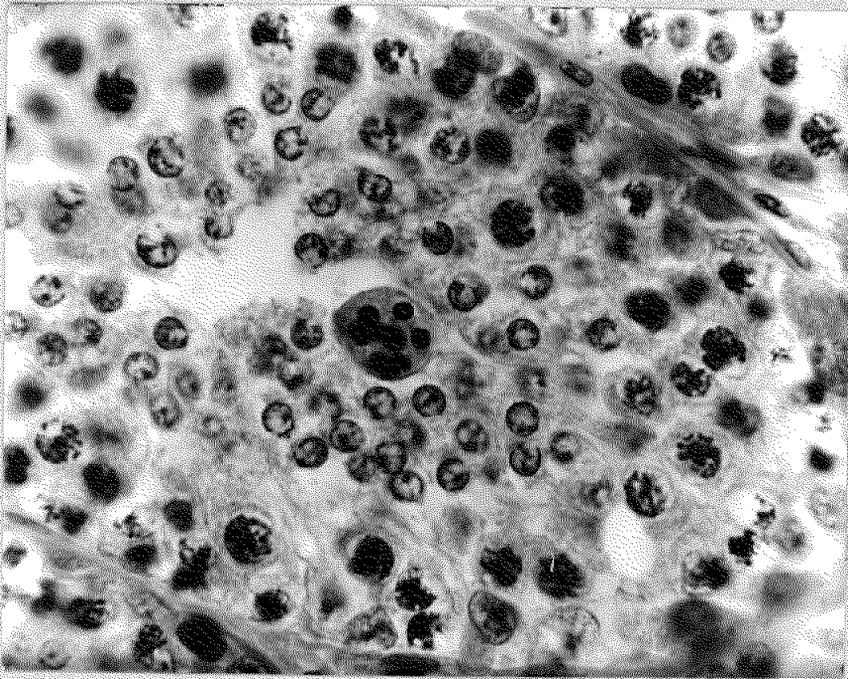


Fig. 20 -Célula gigante de 8 núcleos. PAS. 1x900

La membrana basal de los canaliculos es fina, no se halla engrosada. Las células de Leydig de los tratados no presentan respecto a los animales controles ninguna diferencia en la forma, aunque parecen un poco más pequeñas en los tratados.

En los cortes teñidos por el azul de toluidina no se encontraron las granulaciones con propiedades tintoriales metacromáticas que describe WINTER en su trabajo.

En los animales adultos también se observan todos los estadios de la espermatogénesis, pero parece ser que la maduración en los animales tratados ocurre con mayor lentitud que en los controles. (Fig. 21 y 22). Las células están más sueltas y presentan menos mitosis.

Células gigantes como en los animales jóvenes faltan en ambos grupos.

El intersticio no presenta diferencias, las células de Leydig son algo más reducidas de tamaño en los animales tratados,

En ambos grupos de animales, tanto en los jóvenes como en los adultos, no se observan histológicamente grandes diferencias de los animales tratados respecto a los controles.

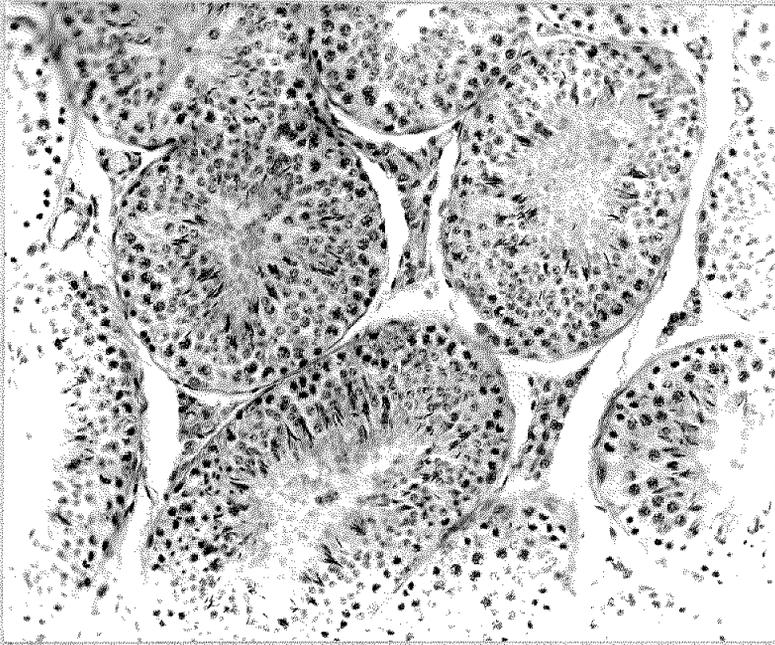


Fig.21- Testiculo control, adulto.PAS. 1x250

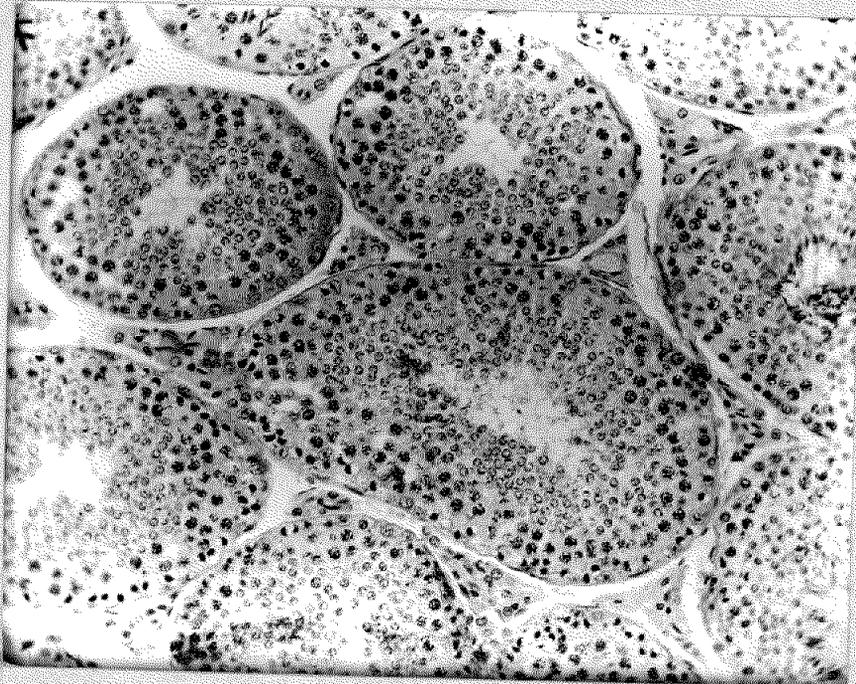


Fig.22- Testiculo tratado, adulto.PAS.1x250

COMENTARIO

La perdida de peso corporal relacionada con el peso de los controles y por grupos es : grupo I tratado $-19,27\%$; grupo II tratado $-36,9\%$

Los testiculos tambien pierden peso. Para averiguar si lo hacen en la misma proporcion o no que el peso corporal, se calculan los tantos por ciento de perdida ponderal y se obtiene el siguiente resultado: Grupo I tratado $-40,4\%$; grupo II tratado $-38,6\%$. En el grupo de animales juvenes la perdida ponderal en $\%$ es mayor a favor de los testiculos, mientras que en el grupo de adultos no hay alteracion.

Parecidos resultados encontraron tambien ANTOPOL, MIGEON e INGLE. en experiencias en ratas. Por el contrario LEROY y MOORE encuentran un aumento del peso testicular que en algunos gallos (LEROY) llega hasta el sextuplo del peso primitivo.

En lo referente al peso testicular relativo tenemos que los del grupo I tratado siguen perdiendo un tanto por ciento de $26,6$. El II grupo tratado aumenta en un $10,3\%$ sobre los controles. Esto quiere decir que al calcular este tanto por ciento, la perdida de peso testicular es para el II grupo menor que la perdida de peso corporal, mientras que para el I grupo la perdida de peso testicular es mayor. De aqui se deduce que la cortisona ejerce, al parecer, mas accion sobre los animales jovenes que sobre los adultos. Un aumento del peso testicular relativo tambien ha sido descrito por MIGEON en ratas.

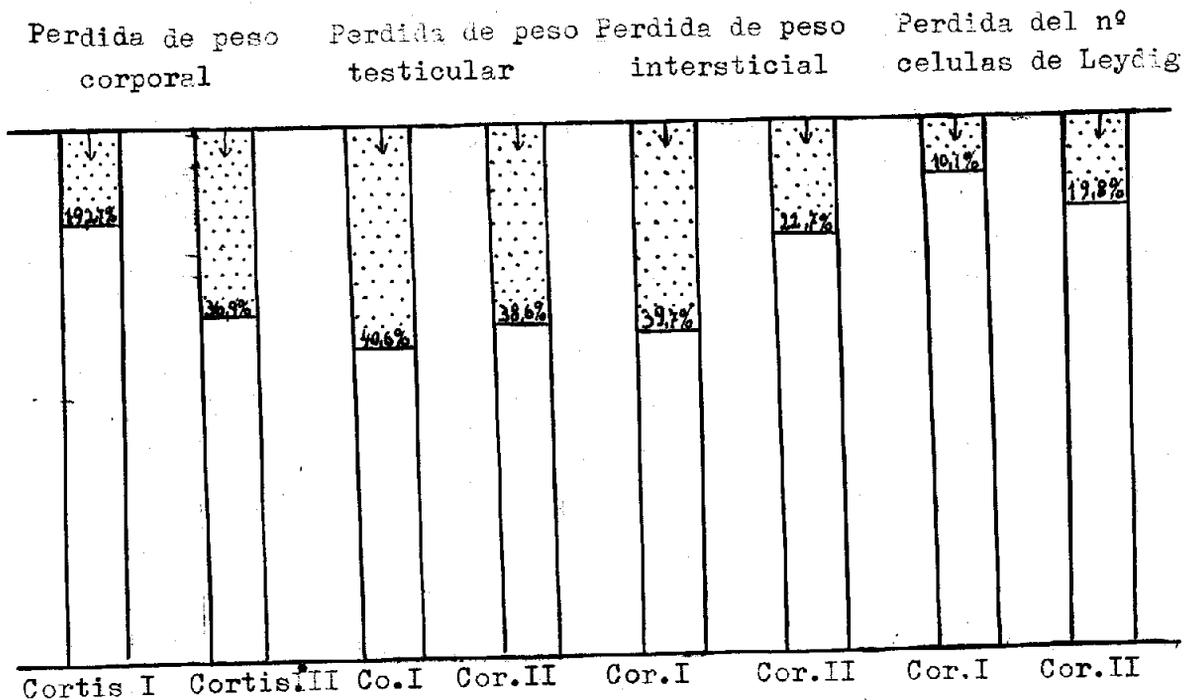
Los porcentajes de intersticio calculados en las bandas de papel milimetrado son mayores para los conejos tratados que para los controles. Calculando el peso del intersticio se observa una perdida de $39,7\%$ para el I grupo tratado y una perdida de $22,7\%$ para el II grupo tratado. La perdida de peso del intersticio es en el primer grupo de la misma magnitud que la perdida del peso testicular ($-39,7\%$; $-40,6\%$): En el segundo grupo la perdida de peso por el intersticio es algo menor que la perdida del peso testicular, pero tampoco es demasiado importante esta diferencia ($-38,6\%$; $-22,7\%$).

En relacion con el peso corporal, es decir, con la perdida de peso corporal, la perdida de peso intersticial es enormemente mayor ($-19,27\%$; $-39,7\%$), en el grupo de animales jovenes. En los animales dultos esta relacion es mayor a favor del peso corporal ($-36,9\%$ / $-22,7\%$).

De estos resultados no puede concretarse un influjo preciso y específico de la cortisona sobre estos tejidos. Lo mismo indican los resultados dispares que han obtenido los distintos autores.

Si el numero de celulas de Leydig por mm² de los controles lo hacemos igual a 100 % ,tendremos para el grupo I tratado una perdida de 10,1 % y para el segundo grupo una perdida de 19,8 %. (Tabla XV).

Tabla XV



Las celulas de Leydig o no disminuyen o lo hacen unicamente en la misma proporcion aproximadamente en que pierden peso los tejidos.

BACKER e INGLE han descrito una disminucion de celulas de Leydig despues de un tratamiento con ACTH. Backer describe asi mismo una disminucion del tamaño celular, observacion tambien recogida por mi. BAUMANN en su trabajo en ratas encuentra aproximadamente los mismos resultados. De todo esto se deduce que la cortisona no tiene un efecto específico sobre las celulas de Leydig y que por lo tanto el caso citado al principio del capitulo puede diagnosticarse con seguridad de tejido suprarrenal ectopico.

Los hallazgos histologicos ya han sido discutidos en la exposicion y al describir las preparaciones. Tampoco histologicamente se nota un efecto llamativo de dicha hormona sobre las celulas de Leydig ni sobre las zonas germinales salvo la aparicion de celulas gigantes en los animales jovenes tratados y que se explica por la accion inhibida

dora de la cortisona sobre los tejidos en crecimiento, e impediria asi la maduracion de toda la serie, no llegando a producir los espermatozoides transformandose los espermatoцитos de II orden en celulas degenerativas gigantes.

Tambien se observa esta accion frenadora de la hormona en los animales adultos en que la espermatogenesis parece desarrollarse con mas lentitud.

P R O S T A T A

Se discute la secreción interna de esta glándula, pero son muchas las experiencias realizadas en animales de laboratorio en las que se estudian todas las hormonas y su efecto sobre la estructura prostática.

La hipertrofia prostática difusa es frecuente en el perro viejo. Según HUGGINS a pesar de su volumen segrega menores cantidades que la próstata del perro adulto normal. Después de la orquidectomía disminuye el volumen y la secreción.

Las gonadotropinas no ejercen influencia sobre la próstata I del ratón y de las ratas (análoga a la glándula craneal humana), en cambio en la próstata II (lobulillos posterolaterales humanos) y III (lobulillo anterior humano), determinan proliferación epitelial en varios estratos, pliegues epiteliales y ensanchamientos glandulares.

En ratas y ratones jóvenes los andrógenos a grandes dosis ocasionan atrofia de las células de LEYDIG y aumento de vesículas seminales y próstata. Por la foliculina la próstata I adquiere mayor tamaño por mayor proliferación del conectivo y músculo, pliegues epiteliales y metaplasias escamosas. En la próstata II y III se observa regresión.

En la próstata del hombre viejo, según LINO, en la cápsula suprarrenal hay un predominio de las fibras reticulares y no aparece en los que presentan hipertrofia prostática. O sea que el prostático conserva una mayor actividad funcional.

WINTER encuentra después del tratamiento por grandes dosis de cortisona en ratas, que las próstatas de los animales tratados pesan más que las de los controles. Pero este resultado, dice él, no representa necesariamente un efecto androgénico de la cortisona, pues la edad y grado de la madurez sexual son también factores de peso en estos órganos, y estas estructuras son más pequeñas en los animales tratados. O sea que la cortisona no inhibe el crecimiento de los órganos reproductivos más que en el mismo porcentaje que el peso corporal. No produce atrofia.

ANTOPOL y col. encuentran disminución de tamaño después de un tratamiento prolongado por la hormona.

METODICA:

Se aislan las prostatas de los conejos juntamente con las vesiculas seminales. No se pesan. Se incluyen en parafina y se realizan cortes horizontales y transversales. Se mide la altura del epitelio por medio del ocular micrometrico. Las tinciones que se practican son las corrientes de hematoxilina-eosina y v. Gieson.

RESULTADOS:

Por no haberse pesado la glandula en estudio que se hace del organo se reduce a los hallazgos por el examen histologico detenido y comparativo de unas glandulas con otras.

Histologia:

Se puede hablar en realidad de un aparato prostatico comprendiendo asi todas los grupos glandulares que existen alrededor de la porcion prostatica de la uretra. Constituyen las glandulas periuretrales y la prostata en sentido estricto, que tambien representa a su vez un conglomerado de glandulas aisladas que desembocan en la uretra por conductos independientes. El epitelio es cilindrico de una o dos filas, las luces glandulares amplias con prominencias del epitelio en forma de pliegues. Protoplasma con granulos; la secrecion esta formada por masas grumosas, en algunos puntos por globos estratificados. Entre las glandulas tejido conectivovascular y abundantes fibras musculares lisas.

Animales jovenes controles .

Nº 5 y 6 -Ordenacion regular de las glandulas. En ambos animales la altura del epitelio es de 16 micras, con nucleo en la base, protoplasma granuloso con gotitas de secrecion que llegan a formar acumulos redondeados coloideos, algunos con iniciacion de disposicion concentrica, (Fig 23,) . Hacia la uretra las glandulas presentan una dilatacion quistica, las celulas tienden a aplanarse y a reducirse la proliferacion intraglandular, estando llenas de secrecion coloidea mas diluida.

Nº 7 -Glandulas tipicas que hacia uretra presentan dilataciones quisticas, desapareciendo las proliferaciones y haciendose el epitelio mas aplanado. Las celulas tienen una altura de 16 micras, estan en fase de secrecion que se acumula en las luces glandulares dilatadas donde existen tambien restos celulares. En determinados lugares las celulas aparecen en 2 y 3 capas.

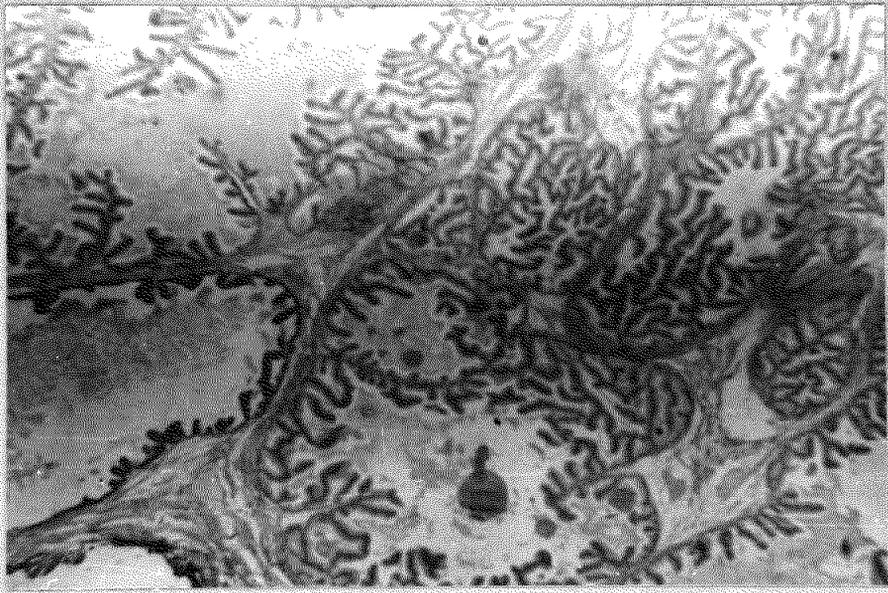


Fig. 23. Prostata de animal joven no tratado. Cuerpos amilaceos.
HE. 1 x 20 .

Animales jovenes tratados.

- nº 2.- Células de hasta 16 micras de diametro .Llama la atencion la irregularidad celular y nuclear. Hay lugares con nucleos picnoticos y protoplasmas mas delgados y formacion de gotitas finas o gruesas de coloide. Cerca de la uretra dilataciones glandulares .
- nº 4.- Células de 20 micras , con escasa secrecion y zonas en que los nucleos se hacen mas pequeños , hiper Cromaticos y se disponen en hileras. El protoplasma se hace basó-filo . Todo esto dá una impresion de gran actividad de crecimiento. (Fig.24)

Junto a la uretra dilataciones quisticas * (Fig.25)

Animales adultos controles .

Nº 12.- Prostata en general de morfologia y arquitectura normal , Celulas de 20 micras , protoplasmas amplios , nucleos centrales , moderada cantidad de secrecion en gotitas amarillentas , hasta manchas amorfas o cres en la coloracion de van Gieson . En determinadas regiones dilataciones quisticas no muy acentuadas .

Distribuidas irregularmente por la preparacion pero especialmente en las proximidades de la capsula multiples nodulos de celulas de protoplasmas vacuolados y limites poco precisos , nucleos de diferente tamaño , generalmente hiper Cromaticos con algunas mitosis y basofilia del protoplasma. Los nódulos toman su origen en el intersticio de los pliegues glandulares y en algunos lugares reemplaza al epitelio normal que se encuentra en vias de atrofia o desaparicion .Los



Fig.24 -Glandula prostatica en fase de crecimiento,HE.1x200.



Fig.25- Prostata.Dilataciones quísticas perirectales. HE. 1 x 20

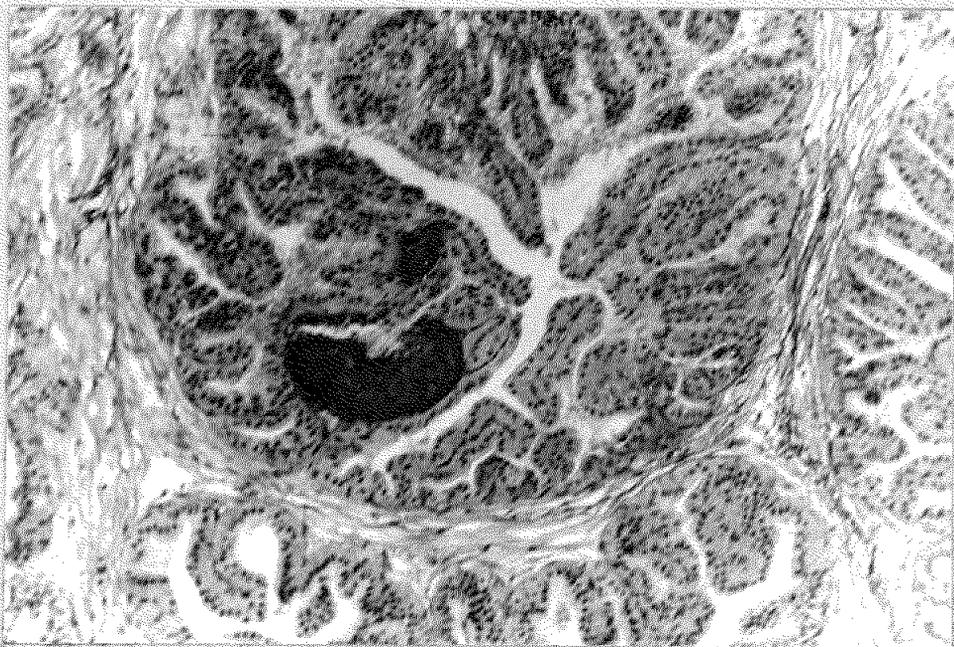


Fig.26- Nodulo carcinomatoso.V.Gieson.1 x 200

nodulos suelen estar rodeados por tenues filamentos conjuntivos. El mismo tipo celular aparece no en nodulos ,sino constituyendo el revestimiento epitelial de la glandula,pero resaltando por la diferente colorabilidad,existiendo transiciones casi imperceptibles con el epitelio normal.(Fig 27)y 28.)

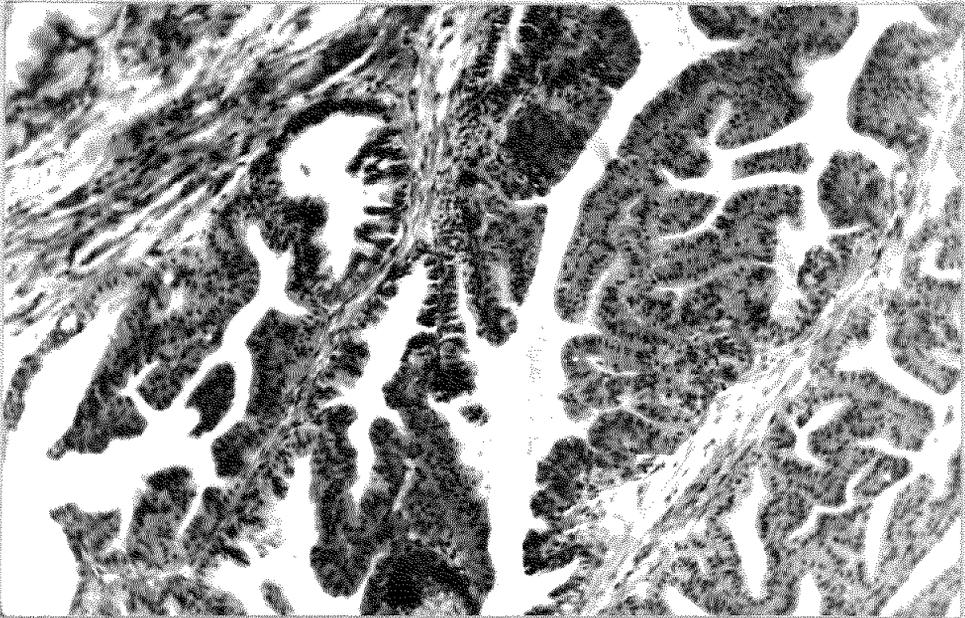


Fig.27 -Epitelio atipico.V.Gieson.1 x 200



Fig.28- Epitelio atipico.Hematoxilina-eosina.

1 x 200

Nº 13 - Las glándulas hacia la cavidad uretral presentan dilataciones de contenido eosinofilo, de 20 micras de altura celular con secreción en gotitas. Aspecto normal de la glándula en casi toda su extensión (Fig. 29).

Algunos nodulos en la glándula, cerca de la capsula, constituyendo el revestimiento epitelial, de protoplasma basofilo, límites celulares imprecisos, núcleos irregulares y tal cual mitosis. (Fig 30).

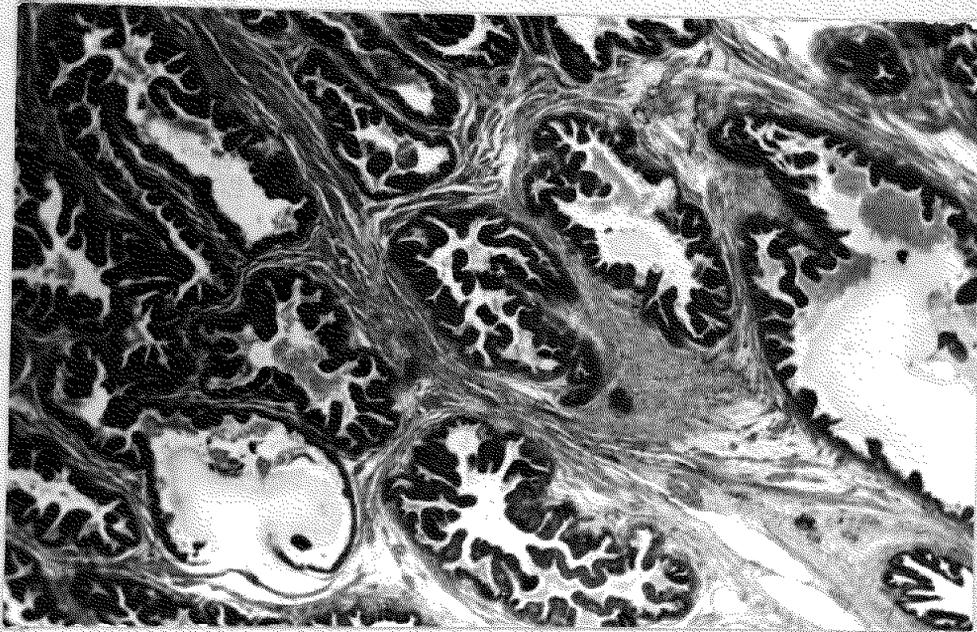


Fig. 29- Prostata conejo adulto. HE. 1 x 20

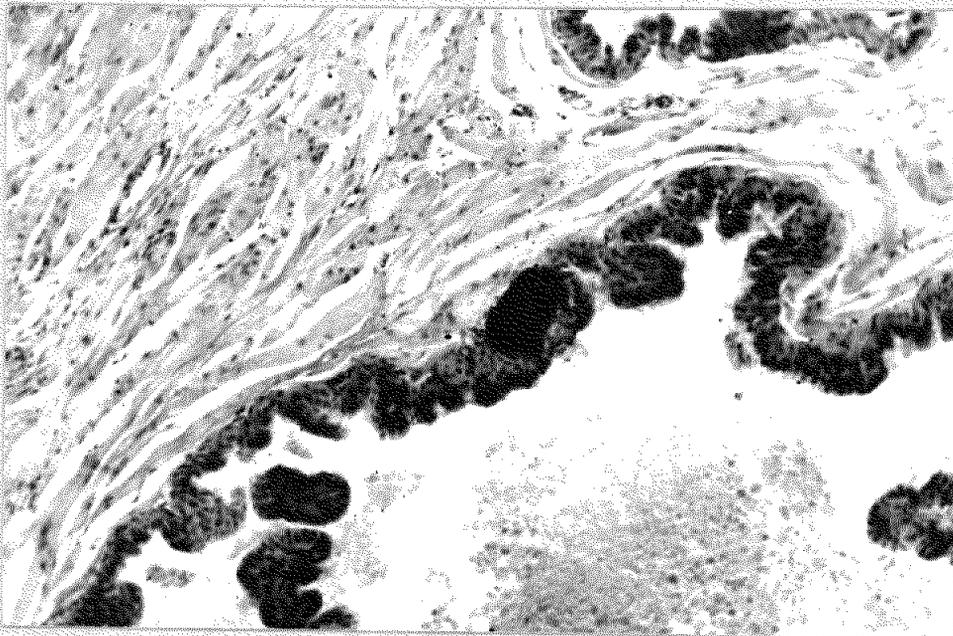


Fig. 30 -Nodulo carcinomatoso intraepitelial. HE. 1x200

Animales adultos tratados :

Nº 10 - Prostata de células de una altura de 20 micras, de disposición regular con dilataciones quísticas acentuadas cerca de uretra. (Fig 31).

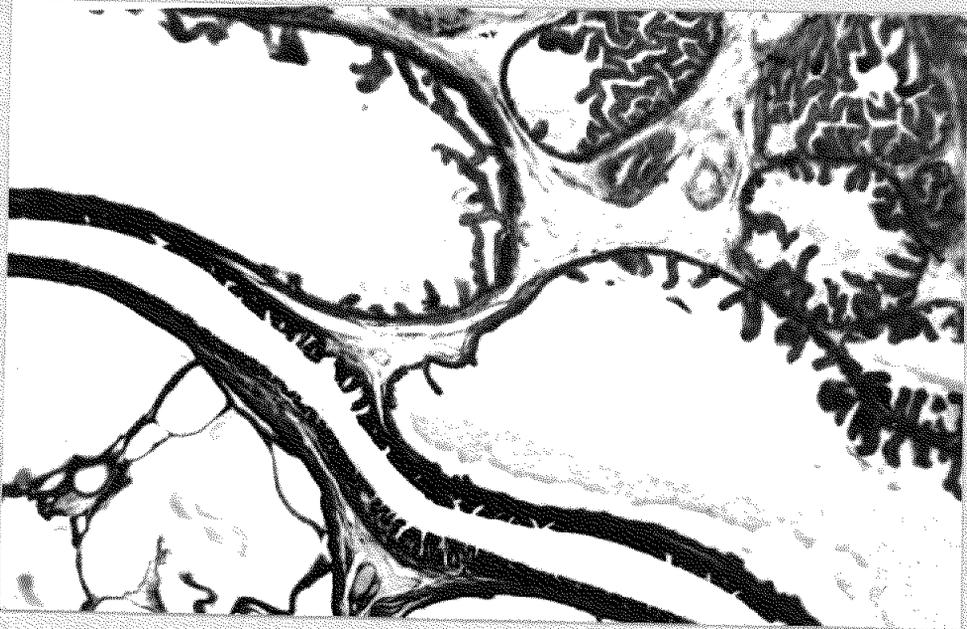


Fig 31 - Dilataciones glandulares periuretrales. HE. 1x200

Nº 9 - Células hasta de 24 micras con secreción granular y gutular, en general mas tendencia a la dilatación sin llegar a constituir degeneración quística.

Nº 8 - Glandula con expansiones quísticas mayores y mas frecuentes que en los otros animales. La secreción es abundante (Fig. 32). Células de 24 micras.

TABLA XVI

		<u>Altura celular en micras</u>	
Cortisona I	nº 2	16	18
	nº 4	20	
Control I	nº 5	16	
	nº 6	16	16
	nº 7	16	
Cortisona II	nº 8	24	
	nº 9	24	23
	nº 10	20	
Control II	nº 12	20	20
	nº 13	20	

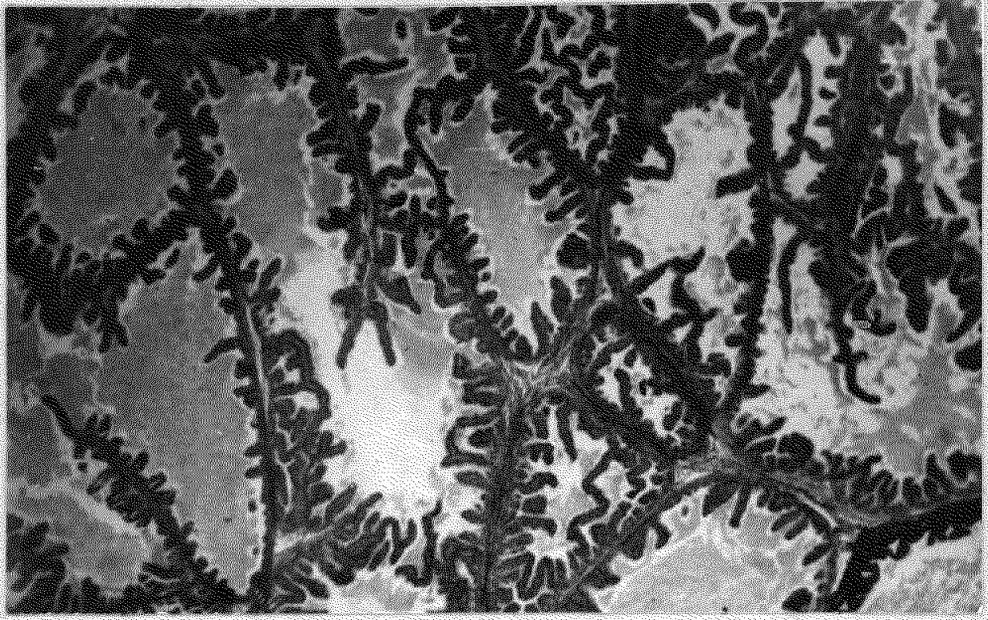


Fig. 32-Tendencia a la dilatacion quistica.Abundante secrecion.HE. 1 x 20

COMENTARIO:

En los animales tratados de ambos grupos se observa un aumento de tamaño de las células epiteliales. Este aumento ya fue descrito por LEROY en las aves. En el grupo de animales jóvenes se observa una hiperplasia celular activa, pero totalmente dentro de lo normal en una estructura en crecimiento.

La secreción parece disminuida en los tratados de ambos grupos, si bien el nº 8, perteneciente al grupo de conejos adultos, la secreción está muy aumentada. Según las experiencias de HUGGINS en perros, se aprecia una disminución de la secreción después de la orquidectomía. En estas experiencias se nota una atrofia testicular, que si bien no reproduce el cuadro de la orquidectomía, podría dicha atrofia ejercer una acción sobre la disminución de la secreción por la glándula prostática. En este caso podría ejercerse la acción de la cortisona sobre la próstata no directamente sino a través de la atrofia testicular.

Al no haberse medido ni pesado la glándula no se pueden criticar aquí los hallazgos de WINTER y ANTOPOL.

Las dilataciones quísticas periuretrales son un componente normal de la histología de la glándula prostática. En mi trabajo encuentro dichas dilataciones tanto en los animales tratados como en los controles de uno y otro grupo, conservándose por lo tanto en este aspecto la

arquitectura normal de la glandula.

Entre los conejos adultos se hallaron en los casos controles nodulos epiteliales con características celulares atípicas y algunas mitosis (Fig 26-30), nodulos estos mas numerosos en el nº 12 que en el 13. En ninguno de los conejos tratados de la misma edad se observaron nodulos similares ni señales de nodulos en regresion. Estos hechos plantean el problema de la presencia de nodulos carcinomatosos asintomaticos en la prostata de conejos adultos y de la posible influencia inhibidora de las grandes dosis de cortisona. En la literatura revisada por mi no he hallado observaciones del mismo tipo que las aqui reseñadas, pero en la patologia humana la cuestion de la existencia de formaciones cancerosas latentes ha sido ampliamente estudiada en estos ultimos años.

Ya a finales del siglo pasado se ocuparon HALLE y ALBARRAN del problema de la degeneracion maligna de la hipertrofia de prostata y encontramos en el 14 % de las hipertrofias prostaticas estudiadas, degeneracion maligna. Hallazgos confirmados por TANLER y ZUCKERKANDL quienes encontraron proliferacion atípica en el 10 % de los prostaticos operados. MELLER y NEUBENBERGER hallaron en 1936 proliferacion atípica en el 17,5% de las prostatas seniles estudiadas y hallaron todas las transiciones entre los nidos epiteliales circunscritos hasta los carcinomas indiscutibles. Gaynor en 1938 sin embargo, en un estudio necropsico sobre 1.040 casos de prostata, encontro una proporcion mucho mas reducida. MAYENBURG hizo notar que estos carcinomas "ocultos" se ven frecuentemente en material de autopsias y que se desarrollan siempre en la prostata externa o en la denominada capsula quirurgica. Conviene aclarar desde ahora que el anatomopatologo tiene un concepto de la capsula quirurgica de la prostata muy diferente del cirujano. Capsula quirurgica es la porcion de la prostata comprimida por la porcion interna hipertrofica, mientras que capsula anatomica es la capsula rica en vasos y nervios que envuelve por completo la glandula.

FASTJE encontro carcinoma de prostata histologicamente en el 7,5% de individuos de mas de 40 años: RICH en el 14 %: WALTERD en el 30 % de individuos de mas de 50 años. BARON y ANGRISD en el 46 %. Resumiendo estos trabajos, puede decirse que los histologos hallan un carcinoma en un tercio de las prostatas de individuos de mas de 50 años, pero

el porcentaje en relación con el número total de autopsias es de 0,44% para OBERNDORFER, 0,5 % para GEBELE; y 0,56% para WALTHER entre 27.000 autopsias. Existe pues una gran discrepancia como indica BAUER entre el 30 % de los carcinomas de prostata encontrados en fallecidos por otras causas y el 0,5 % de los fallecidos por cancer. ~~de prostata~~. Cabe dos posibilidades, que este tipo de carcinoma quede latente incluso durante toda la vida ~~en~~ un gran %, al igual que los nodulos carcinomatosos de los bocios (CRILLE), o que no se tratase de verdaderos carcinomas sino de proliferaciones glandulares atípicas y que se comporten como los polipos intestinales, carcinoides e hiperqueratosis. Un trabajo reciente de ALLEMANN ha podido demostrar que el cancer de prostata crece en individuos de 70-80 años muy lentamente y ha observado casos de hasta 11 años de supervivencia, lo que conduce a afirmar con MAYENBURG que hay que distinguir entre el carcinoma como hecho anatómico y el carcinoma como enfermedad.

Resumiendo:

En el 30 % de las necropsias humanas se encuentran nodulos de carcinomas en prostata. Es posible que la misma proporción se de en los conejos. De 5 animales adultos estudiados se dio este fenomeno en 2 o sea en una proporción muy analoga. Aunque es muy escaso el número de casos observados y no se pueden sacar conclusiones definitivas es curioso el hecho de que tales formaciones atípicas solo aparecieran en los animales no tratados. Esto unido al hecho de la acción inhibidora sobre las mitosis y los tejidos en crecimiento que posee la cortisona cabe pensar que la no aparición de nodulos atípicos en los animales tratados tenga alguna relación con la administración de la hormona. Queda así consignado el hecho que merece ser considerado en futuras investigaciones.

E P I D I D I M O

En la literatura estudiada no se hace mención a lo que ocurre en el epididimo después de una administración prolongada de cortisona.

METODICA :

Lo mismo que todos los órganos del sistema reproductor, se aísla el epididimo y una vez terminado el proceso de parafinización se hacen cortes de 4 micras de espesor y se tiñe con v. Gieson y hematoxilina-eosina. Se mide así mismo la altura del epitelio y se estudian las células y el contenido.

HISTOLOGIA :

El epididimo es un conducto tortuoso de una longitud de 4-6m. en el hombre. Está rodeado de tejido conectivo y se continúa con el conducto deferente. En la parte proximal del conducto del epididimo la luz está tapizada por un epitelio cilíndrico pseudoestratificado. Los cortes transversales tienen un borde circular irregular. Posee membrana y células basales provistas de gotas de grasa. Las células cilíndricas poseen largas estereocilias que juegan un importante papel en el arrastre de la secreción hacia la luz. La secreción está compuesta por granulos de grasa, inclusiones pigmentarias y a veces ciertas células degeneradas que se descaman en la luz. En la parte distal del conducto el epitelio se hace más bajo.

Animales jóvenes controles.

Nº 5, 6 y 7 - Células cilíndricas altas que varían desde 20 micras para el primero, 28 para el segundo y 18 para el tercero. Secreción abundante en la superficie y abundantes espermatozoides. El tamaño medio de las luces glandulares es de 120 - 160 micras. (Fig 33).

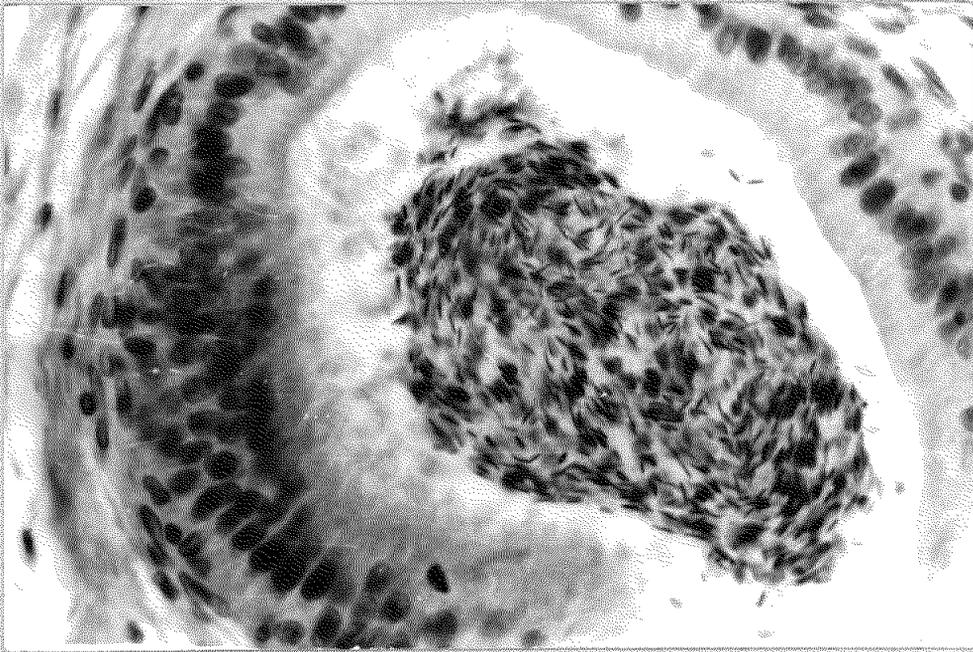


Fig 33-Epididimo normal. HE. 1x320

Animales jóvenes tratados

Nº 2 -- Altura celular de 24 micras. Secreción abundante.

En el contenido vesicular hay células de 6-8 micras, de protoplasma eosinófilo, núcleo oval con vacuola central. Otras células del contenido llegan a tener de 16-20 micras con núcleos de cromatina densa de hasta 12 micras. Otras con múltiples núcleos pequeños, iguales hasta un número de 12 y todos los fenómenos intermedios hasta llegar a las cariorrexis más extremas. (Fig 34 y 35).

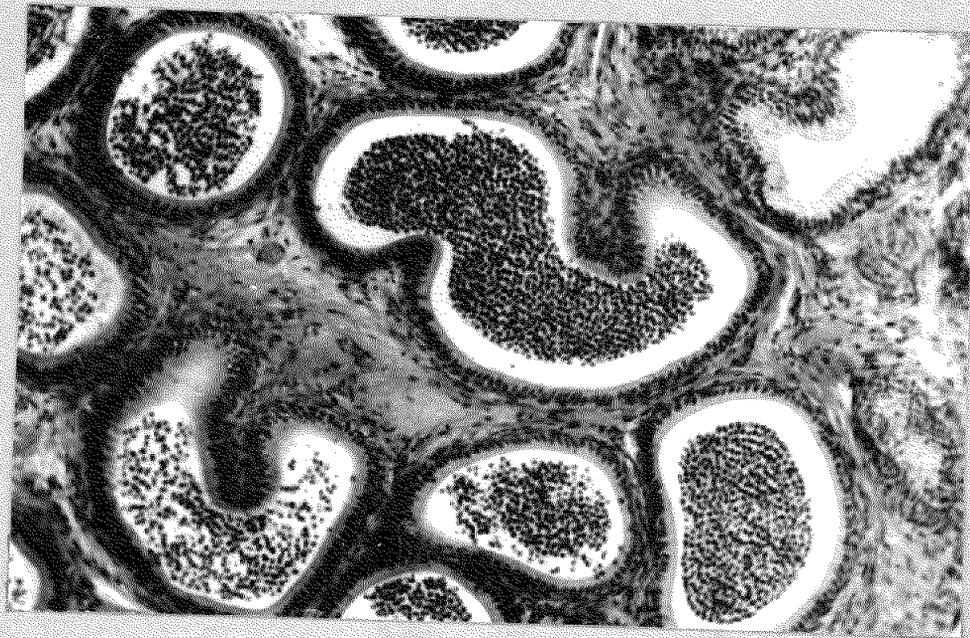


Fig. 34. Epididimo bajo la acción de la cortisona. HE. 1x200

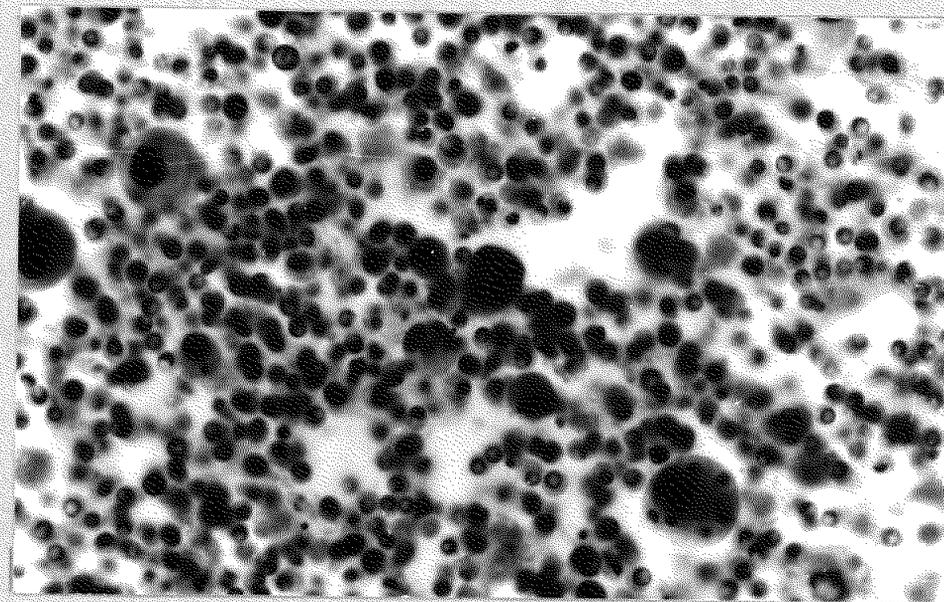


Fig. 35-Contenido de los conductos del epididimo. HE. 1x720

Nº 4 - Epididimo de epitelio cilindrico alto hasta de 24 micras,conteniendo muy escasos espermatozoides y celulas de 6-8 micras iguales a las del numero 2 aunque las celulas gigantes aparecen en mucha menor proporcion.

Animales adultos controles

Nº 12 y 13 - Celulas de 24 micras de borde bien delimitado y contenido de las vesiculas con gran cantidad de espermatozoides y moderada de células de hasta 10 micras de protoplasma eosinofilo,nucleo excéntrico,cromatina granular o con nucleo pionotico o con vacuolizacion central.(Fig 36)



Fig.36 -Epididimo y contenido en un conejo adulto.HE.1x320

Animales adultos tratados

Nº 10 - Celulas de 16 micras con secrecion coloidea escasa.Espermatozoides aunque en menor proporcion que en los conejos normales y celulas redondeadas quizas mas abundantes que en los controles,con nucleos algunas veces multiples.

Nº 9 - Celulas de 32 micras,cilindricas altas.Espermatozoides en discreta cantidad y abundantes celulas.

Nº 8 - Celulas de 20 micras.Espermatozoides moderadamente abundantes Mayor cantidad de celulas gigantes de varios nucleos o de nucleos anormales.

COMENTARIO

Las diferentes alturas del epitelio de unos animales a otros no pres-

ta luz al comportamiento de las estructuras del epididimo bajo la accion de la cortisona..Asim la media de los animales jovenes tratados es de 24 micras y las de los no tratados de 22.Unm mayor tamaño a favor de los tratados.En los animales adultos el tamaño celular medio de los controles es de 24 micras y el de los tratados de 23 micras. Un minimo aumento a favor de los controles,

La secrecion parece algo mas abundante en los animales tratados,si bien no puede afirmarse con seguridad.

El contenido de espermatozoides es abundante en los controles mientras que en los tratados su numero disminuye considerablemente e incluso llega a desaparecer.Confirmacion de lo ya descrito en testiculos de la accion frenadora de la cortisona sobre la espermatogenesis.

Las celulas en parte son las normales descamadas del epitelio y aparecen en la luz vesicular de todos los animales tratados ^{y controles} pero las celulas atipicas de nucleos anormales y multiples ,aparecen en los animales tratados y en especial en el numero 2.Su significacion es la que se ha dado al hablar de otras estructuras y pueden considerarse repetimos como degeneraciones y transformaciones de los espermatozoides de II orden.Efecto bien patente de la cortisona.

VESICULAS SEMINALES

Son pocos los autores que se han dedicado a ver el efecto de la cortisona sobre las vesiculas seminales. Asi WINTER encuentra un aumento de tamaño, pero añade que lo mismo que para la prostata, esto no equivale a asegurarle a la cortisona un efecto androgenico, ya que interviene la edad y el grado de madurez sexual de los animales; y las estructuras de los animales tratados son mas pequeñas. ANTOPOL encuentra disminucion de tamaño. GROSS y MAIER observan que la hipertrofia de las vesiculas seminales desencadenada por la testosterona en ratas no es inhibida por la cortisona.

METODICA

Se aislan junto con la prostata y se incluyen en parafina y tiñen al mismo tiempo que esta glandula, Se mide la altura del epitelio.

HISTOLOGIA:

Son organos huecos alargados con una luz muy irregular y ramificada. Su pared esta constituida por una capa externa de tejido conectivo con fibras elasticas, una muscular media y un epitelio que presenta grandes diferencias individuales. Por lo general es pseudoestratificado y esta constituido por una capa basal de celulas redondeadas y otra de celulas cubicas o cilindricas bajas. Tambien se han descrito bandas de cierre. Las celulas contienen granulos numerosos que son eliminados a la luz en forma de pequeñas gotas. Despues de la castracion el epitelio se atrofia.

Animales jovenes controles.

Nº 5 y 6 - Celulas de 12 micras de altura, escasas celulas de 8 micras de protoplasma eosinofilo con uno o dos nucleos piconoticos en la luz vesicular.

Nº 7 - Altura de las celulas de 18-20 micras. Se encuentran abundantes espermatozoides y celulas con nucleos piconoticos y gotitas de secrecion coloides.

Animales jovenes tratados

Nº 2 y 4 - Vesiculas de 8 micras de altura celular. Contenido de escasos espermatozoides y esas celulas atipicas, algunas de ellas gigantes con multiples nucleos pequeños iguales y todos los fenomenos de degeneracion nuclear hasta los de cariorrexis. En el numero 2 las celulas del epitelio tienen hasta una altura de 16 micras y su con-

tenido esta casi absolutamente compuesto de estas células. Muy raramente se observan espermatozoides típicos.

Animales adultos controles

Nº 12 y 13 - Vesículas con revestimiento cúbico bajo o aplanado de 6 - 8 micras de altura celular con secreción coloidal. Abundantes espermatozoides.

Animales adultos tratados

Nº 10 - Vesículas cuyas células alcanzan una altura de 6-8 micras, de contenido grumoso entre basófilo y eosinófilo.

Nº 9 - Células de 6 micras con protoplasma vacuolado.

Nº 8 - Células de 8 micras y secreción eosinófila. Contenido de escasos espermatozoides y mayor cantidad de células gigantes.

COMENTARIO

En los animales jóvenes tratados la altura del epitelio es discretamente más bajo que en los controles. Podría deberse esta hipotrofia celular a la acción secundaria de la hormona, ya que produce en testículos una regresión y al producirse menor cantidad de hormona gonadal repercutiría en la estructura epitelial de las vesículas seminales. (MAXIMOW). En los animales adultos no se observan diferencias. La secreción tampoco añade ningún dato para observar el comportamiento de estas estructuras por la administración de cortisona.

El contenido de las vesículas varía siendo igual al hallado en epidídimo. Los animales tratados jóvenes y en especial uno de los adultos tratados presentan muy escaso número de espermatozoides y gran cantidad de células gigantes. Queda dicho para estas células lo mismo que se ha descrito en testículos y epidídimo.

Así pues no se observa una acción específica de la cortisona sobre las estructuras de las vesículas seminales.

En el conducto deferente la pared se engruesa, el tejido conectivo de la mucosa esta provisto de redes elasticas muy numerosas. La muscular se encuentra muy desarrollada. El epitelio es mas bajo que el del epididimo y tiene una disposicion pseudoestratificada con dos filas de nucleos. A nivel de la ampolla presenta la mucosa una serie de pliegues ramificados delgados e irregulares. Existe secrecion.

HISTOLOGIA.

Escasa diferencias de unos animales a otros. El contenido es en todos los casos el mismo que en las vesiculas seminales y en el epididimo. Metaplasia celular escamosa en el numero 12 (Fig 37).

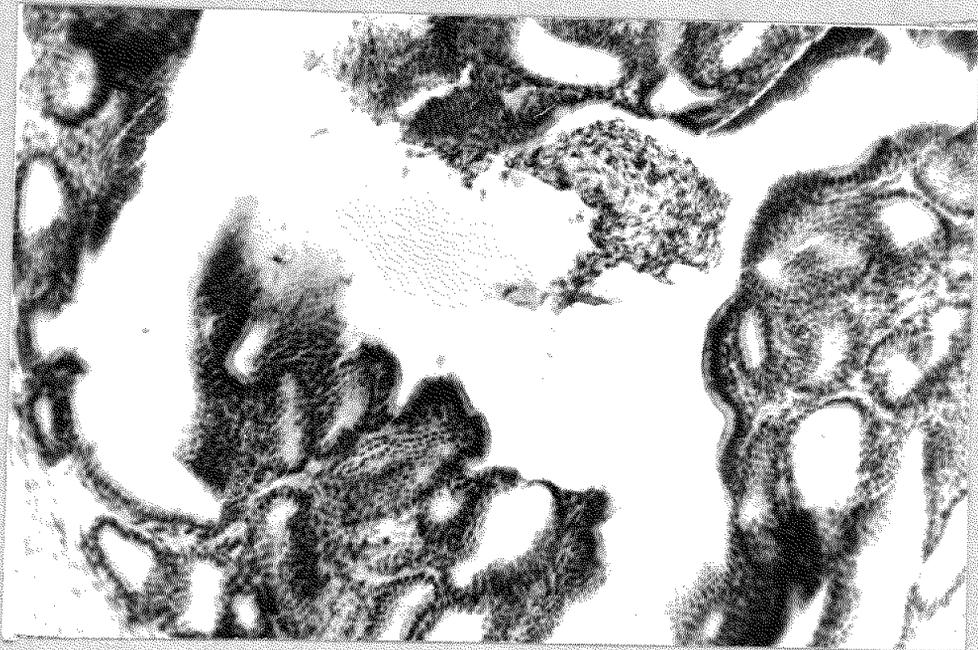


Fig.37 - Ductus deferens con metaplasia escamosa. HE. 1x200

RESUMEN Y CONCLUSIONES.

El fin de este trabajo es la investigación histológica de la acción de las altas dosis de cortisona sobre las glándulas de secreción interna del conejo.

Se lleva a cabo la experiencia con 13 conejos, siete de los cuales son jóvenes y seis adultos. En el curso de la investigación fallecieron de gastroenteritis tres de los tratados, confirmando así la perturbación de la reacción antígeno - anticuerpo, la atrofia linfática y la falta de inmunidad que son propias de esta hormona. Se fijó la cantidad diaria de cortisona administrada en 5 mg. por kilo de peso del animal, en inyección intramuscular y durando el tratamiento 28 días consecutivos. Los conejos recibieron unas dosis totales que oscilaron entre los 250 y los 400 mg. de cortisona. Proporcionalmente corresponderían en un hombre de 70 kilos a una dosis diaria de 350 mg., con una dosis total de 9.800 mg. de cortisona, dosis que está muy por encima de la dosis terapéutica habitual.

Al término de la experiencia se sacrificaron los conejos y se procedió al estudio de los órganos endocrinos, utilizando la inclusión en parafina y las tinciones de hematoxilina-eosina, van Gieson, P.A.S., Mallory-azan para hipofisis y azul de toluidina. Además se hicieron cortes por congelación y coloración con Sudan III para lipoides.

Una franja de cada testículo se planimetró para obtener el área de canaliculos e intersticio y el número de células de Leydig.

Los principales hallazgos obtenidos se refieren a continuación:

PESO: En todos los animales tratados se aprecia una disminución considerable del peso corporal que llega, en relación con los controles, al 19,2% en los animales jóvenes y al 36,9% en los adultos. La disminución del peso corporal se interpreta como consecuencia de la exageración de la neogluco-genesis a partir de los aminoácidos propia de la cortisona, con ello se llega a la destrucción tisular y movilización de las reservas.

HIPOFISIS:

1º.- Reducción del tamaño glandular.

2º.- Disminución de los diámetros anteroposterior y transversal del corte horizontal medio.

- 3º - Reduccion del indice de relacion superficie de seccion del corte horizontal medio a peso del cuerpo en los animales juvenes.
- 4º - Reduccion de los diametros de la ~~pars~~ intermedia en el corte horizontal medio.
- 5º - Ausencia de modificaciones en la proporcion entre celulas cromofilas y cromofobas del lobulo anterior de la hipofisis.
- 6º - Ausencia de modificaciones en el reparto del material PAS positivo.
- 7º - Disminucion de tamaño del las celulas del lobulo anterior.

Todos estos datos indican la existencia de una hipotrofia glandular desencadenada por la administracion de grandes dosis de cortisona. La normalidad en el reparto proporcional entre celulas cromofobas y cromofilas y la ausencia de alteraciones hialinas y vacuolares en las celulas basofilas, tal como se ve en la degeneracion de CROOKE, no dan pie para pensar en una repercusion funcional de la cortisona sobre estas celulas, aunque puede existir inhibicion funcional sin traducirse con los medios de investigacion histologica hoy usados. La hipotrofia hipofisaria es pues consecuencia de la disminucion correspondiente del peso corporal y efecto de la repercusion de la cortisona sobre el metabolismo intermediario y no de un antagonismo hormonal de accion inhibidora.

TIROIDES :

En los animales tratados se observa:

- 1º - Manifiesta disminucion del peso absoluto y del porcentual.
- 2º - Formacion de vesiculas mas amplias y ricas en coloide.
- 3º - Tendencia al aplanamiento del epitelio.
- 4º - Tendencia a la basofilia del coloide.

Todas estas manifestaciones son mas marcadas en los animales juvenes. Es logico que la accion de la cortisona se marque mas en un organo en plena actividad de crecimiento.

La cortisona determina en el tiroides no solo hipotrofia, fenomeno que se da tambien en la mayoria de los organos, sino asi mismo hipofuncion como indican los hallazgos histologicos. La hipofuncion puede estar en relacion con la falta de secrecion de hormona tireotropica aunque no existen signos en hipofisis que hagan pensar en esta po-

sibilidad. Mas bien hay que admitir con VERZAR que la cortisona ataca directamente al tiroides deprimiendo tanto la captacion como la suelta de I por la glandula.

SUPRARRENALES:

El tratamiento por cortisona determina :

- 1º - Disminucion de tamaño de la zona cortical.
- 2º - Disminucion de ~~espesor~~ de la zona fasciculada,
- 3º - Disminucion del peso de la glandula
- 4º - Menor proporcion de lipoides en las capas fascicular y reticular.
- 5º - Reduccion de los diametros celulares en todas las capas.
- 6º - Aparicion de formaciones tubulares en la zona glomerular.

Es en este organo donde se marca mas intensamente la accion de la cortisona. Se puede hablar aqui no solo de paralelismo entre la disminucion de peso del animal y de la suprarrenal, sino ademas de una accion inhibidora directa, como lo demuestra la menor extension de la capa fasciculada. Los altos niveles de cortisona en sangre ~~que~~ impiden la formacion y secrecion de glucocorticoides. A esto se debe la disminucion de lipoides en esta capa. Las formaciones tubulares de la zona glomerular que tambien encontro TILLODSTON no tienen hoy en dia una explicacion satisfactoria al menos que se trate de fenomenos hiperplasicos compensadores que lleven a una mayor secrecion de DOCA ya que es en esa capa cortical donde se segrega.

TESTICULOS:

- 1º - Disminucion del peso absoluto y relativo de las glandulas.
- 2º - Disminucion del peso intersticial.
- 3º - Reduccion comprobada por planimetria del area de canaliculos mas acentuada que la correspondiente del intersticio.
- 4º - Inhibicion de la espermatogenesis.
- 5º - Disminucion en relacion con la perdida de peso de las celulas de Leydig.
- 6º - Reduccion del tamaño celular de las celulas de Leydig.
- 7º - Trastorno del proceso normal de maduracion de las celulas germinales con transformacion de los espermatoцитos de II orden en celulas gigantes multinucleadas.

Tambien participa el testiculo de la disminucion de peso de todo el organismo. La perdida de peso corporal en los adultos es del 36,9 %

y la del testículo del 38,6 % .En los animales jóvenes el peso disminuye en un 19,2 % y el de los testículos en 40,6 % o sea en mucha mayor proporción. La disminución del número de células de Leydig por ser proporcional a la reducción de peso corporal no indica una acción específica de la cortisona y si en cambio la inhibición de la espermatogénesis. Esta inhibición cabe explicarla bien por actuación local, bien por supresión de la secreción de hormonas gonadotrópicas sin embargo no existen datos morfológicos en hipófisis que indiquen esa falta de secreción. La explicación más plausible es la de la acción directa de la hormona ya que la cortisona inhibe la carioquinesis. Expresión de esta influencia es la aparición de células gigantes producidas por trastornos de la maduración de los espermatoцитos de II orden.

PROSTATA

El estudio de la próstata pone de manifiesto:

- 1º - En los conejos adultos controles aparición de nódulos múltiples de carcinoma intersticiales o intraepiteliales (cáncer in situ) en la porción periférica de la próstata.
- 2º - Tales nódulos no se observaron nunca en los animales tratados con cortisona.
- 3º - En los conejos jóvenes tratados se observa aumento de tamaño de las vesículas, disminución de la secreción y zonas de hiperplasia epitelial.
- 4º - En los adultos tratados hay tendencia a la dilatación quística de las glándulas periuretrales con mayor acumulo de secreción intraglandular.

Los nódulos neoplásicos y las zonas de carcinoma in situ tienen categoría de carcinoma desde el punto de vista histológico aunque les falte el carácter invasivo. Se puede hablar, si se quiere, de estados precancerosos. El problema está en si la no aparición en los tratados se debe específicamente a la cortisona, dado el poder inhibitorio sobre la mitosis, (STUDER y FREY y DAUGHERTY) o si se trata en los controles de una aparición fortuita. Solo un estudio que comprenda un gran número de animales podrá dar la solución. La acción sobre las glándulas prostáticas y la tendencia a la dilatación quística indican intervención direc-

ta de la cortisona o indirecta a traves de su influencia sobre las gonadas (HUGGINS).

EPIDIDIMO, VESICULAS SEMINALES Y CONDUCTO DEFEARENTE

En ninguno de estos organos se observaron alteraciones de la estructura achacables a la cortisona.

Ya que las dosis empleadas en estos animales han sido extremadamente altas, no es de temer que la administracion de las dosis hoy en uso en terapeutica humana conduzcan a trastornos graves de la secrecion interna, tanto mas cuanto que las lesiones suelen ser reversibles al suprimir la medicacion.

Queda por ultimo hacer constar mi agradecimiento al Profesor E.UEHLINGER del Instituto de Patologia de Zurich, por la direccion, consejo y ayuda que han hecho posible este trabajo de tesis doctoral, al Profesor SOPEÑA del Instituto de Fisiologia de Sevilla por la ayuda, consejo y amabilidad al patrocinar este trabajo, al Profesor TOENDURY del Instituto de Anatomia de Zurich por facilitarme el planimetro y a la firma CIBA de Basilea por haber puesto gentilmente a mi disposicion la cantidad de cortisona requerida para el trabajo.

Trabajo de tesis doctoral terminado en Sevilla a 30 de Octubre de 1955

M. Luisa Arambatri

Maria Luisa Arambatri

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

- ALLEMANN : Schw.Med.Wo. 7 147,1952
- ANTOPOL : Proc.soc.Exper.Biol.Med. 73 262,1950
- BAKER Bl. SCHAIRER MA, INGLE DJ : Anat. Rec. 106 ,345,1950
- BAUMANN : " Die Wirkung von hohen Cortisondosen auf den Ratten"
- BIBUS : Schw.Med.Wo. 16 ,373,1953
Schw.Med.Wo. 17 ,395.1953
- CAVALLERO, SALA y BALLABIO : Bull.d.Schw. Akad. 1 - 2 ,116,1952
- FRIEDMANN S, FRIEDMAN C=NAKASHIMA : Ame: J. of Physiol. 163,319,1950
- GOEBEL : Bei.z.pathl.Anat.und all.Pathl. 114,Vol 1,136,1954
- GOLDBERG : J.Cli.End. 14 ,389,1954
- HEDINGER CHR.: Schw.Zeit.für allg.Pathol.und Bakt. 17 , 6,1954
- INGLE DJ.: J.Clin.End. 10 ,54-~~2~~312,1952
- LEROY : Annales d'endocrinologie 13 ,991,1952
- LOEFFLER W: Bull.d.Schw.Akad. Vol 8, 4 ,325,1952
- MADDOCK WO, CHASE JD, NELSON WO : J.Lab.Clin.Med. 41 ,608,1953
- MARAÑÓN G, RICHT : "Estudios de fisiopatología hipofisaria" Edit.Sudamericana, Buenos Aires, 1940
- MIGEON CL : Proc.Soc.Exp.Biol. 80 ,4 ,1952
- MOJAE : Beit.z.pathol.Anat.und allg.Pathol.114,Vol 1, 136,1954
- MOOREC CP : J.Clin.End. 13 330,1953
- REICHSTEIN T: "Chemie der Nebennierenrinden-Hormone. Bull.d.Schw.Akad.Vol 7
5/6 ,359,1951
- ROUSSY, MOSSINGER : Traité de Neuroendocrinologie .Massuet C.Paris 1946
- SALA, CAVALLERO: Milano 1952
- STUDER : Zeit.für gesam.exper.Med. 121 ,287,1953
Bull.d.Schw.Akad. Vol 8, 1/2 ,60,1952
(Gross y Meier) Exper. 7 ,74,1951
- SYMPOSIUM: " Ueber die Beeinflussung des reaktiven Geschehens durch
Hypophyse und Nebennierenrinde." Bull.Schw.Akad.Vol 8 1/2 ,1-228
1952
- VANNUTTI y CLOSUIT: Bull.Schw.Akad. Vol 8, 5/6 ,477,1952
- VERZAR: Bull.Schw.Akad.Vol 9, 2 ,121,1953
- WILKINS, CARA: J.Cli. End. 14 ,287,1954
- WINTER CA, SILBER RM, STOERK : Endocrinology ,47 ,60,1950