

## ORIGINALES

### INVESTIGACIONES ULTERIORES SOBRE RIÑONES DE HIPERTONIA NEFROGENA

C. JIMÉNEZ DÍAZ, J. RAMÍREZ GUEDES  
y M. MORALES PLEGUEZUELO.

Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas, Madrid.

La hipertensión arterial, como es generalmente aceptado, puede acompañarse de simples lesiones de arterioesclerosis (elastosis + infiltración lipoide) en el riñón como en otros órganos, y entonces estas lesiones renales pueden reputarse como secundarias a la hipertensión prolongada. En otros casos las lesiones renales son sui géneris y ocupan un lugar destacado en el cuadro clínico y en la histología; esto ocurre en la llamada "hipertonía nefrógena", en la cual se acepta que lo primario es la enfermedad renal y la hipertensión arterial es su consecuencia. Los trabajos realizados en los últimos veinte años sobre producción de hipertensión actuando sobre el riñón, y la experiencia clínica de supresión de una hipertensión por extirpación de un riñón enfermo, confirman esta relación genética, aunque su mecanismo ofrezca numerosas oscuridades. La hipertensión puede, en efecto, obtenerse por isquemia o compresión del riñón, que se convierte así en una glándula hiperpresora, cuya extirpación, dentro de cierto tiempo, suprime la hipertensión; pero también por la extirpación bilateral de los riñones, en animales que se mantienen vivos por diálisis peritoneal, en cuyo caso ya no se trata de una sobreformación renal de sustancia hipertensora, sino del acúmulo en el organismo de una sustancia no dializable, hipertónógena, que debería ser normalmente eliminada o destruida en el riñón. Lo más difícil es decidir si en la hipertonía nefrógena se trata de una sobreformación o una hipodestrucción, o sea, respectivamente, del primero (GOLDBLATT) o el segundo (GROLLMAN) mecanismo.

La anatomía patológica de los riñones en enfermos con hipertensión nefrógena es muy variable. Corresponde en una parte de los casos a una nefritis subaguda o crónica o una esclerosis renal, o bien a una pielonefritis o nepropatía intersticial aislada o asociada a hidronefrosis, riñón poliquístico, etc. Otras veces predomina la lesión vascular necrótica, de tal modo que cabe pensar en su carácter primario (angeítis visceral, enfermedades del colágeno o de choque,

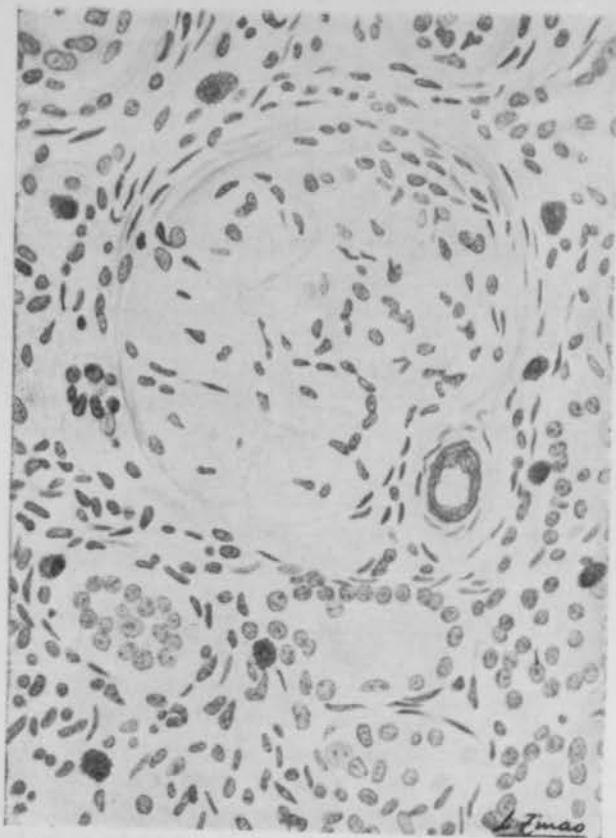
poliarteritis nodosa, lupus, arteriolonecrosis o esclerosis genuina o maligna). La experimentación animal ha permitido establecer la dificultad para separar claramente estos procesos de las nefritis, pues la isquemia renal puede determinar en el riñón opuesto lesiones similares a las de las nefritis y a las de las mencionadas angiopatías.

Dentro de esta variedad de lesiones, que demuestran cómo procesos renales diferentes pueden abocar a un mismo resultado, la hipertensión, es natural buscar qué hay de común en las lesiones de cada elemento estructural del riñón que sea lo relacionable con la hipertensión. Esto, como decíamos en un anterior trabajo<sup>1</sup> se suscita ante todo cuando se tiene en la mano un riñón extirpado en un hipertenso por lesión renal unilateral cuya presión se normalizó por la nefrectomía del riñón culpable. Lo más llamativo para nosotros en esos casos han sido<sup>1</sup> y<sup>2</sup> las modificaciones en las arteriolas y en el tejido conjuntivo. En aquéllas, que aparecen muy aumentadas en número, se observan las luces muy estrechadas con una gran hiperplasia de la íntima con depósito de alguna sustancia metacromática, violada al azul de toluidina, y aumento de células. Coincidiendo con ello, en el conectivo perivascular se advirtió un considerable aumento de células cebadas, grandes, con intensa metacromasia roja y gránulos voluminosos.

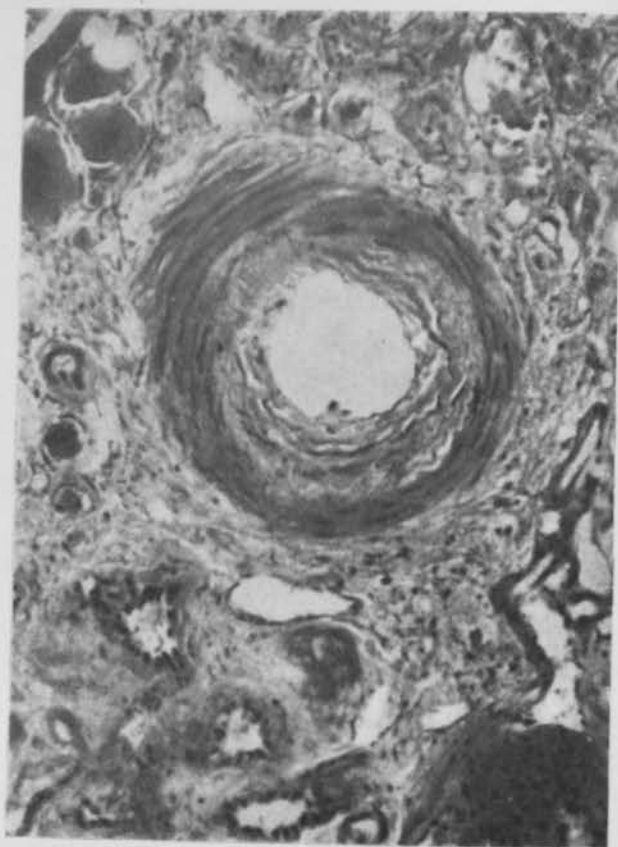
Posteriormente hemos confirmado estas alteraciones en riñones de hipertensos; y haciendo el recuento de células cebadas, que en el riñón normal son muy escasas, y en éstos son, en cambio, muy abundantes, vimos una indudable relación<sup>2</sup> entre la hipertensión y el número de éstas. Esta triada de hallazgos: metacromasia, engrosamientos vasculares y aumento de células cebadas, ha sido ulteriormente investigada en un amplio material por nosotros, comunicándose aquí los resultados obtenidos en esta observación.

#### MATERIAL Y MÉTODOS.

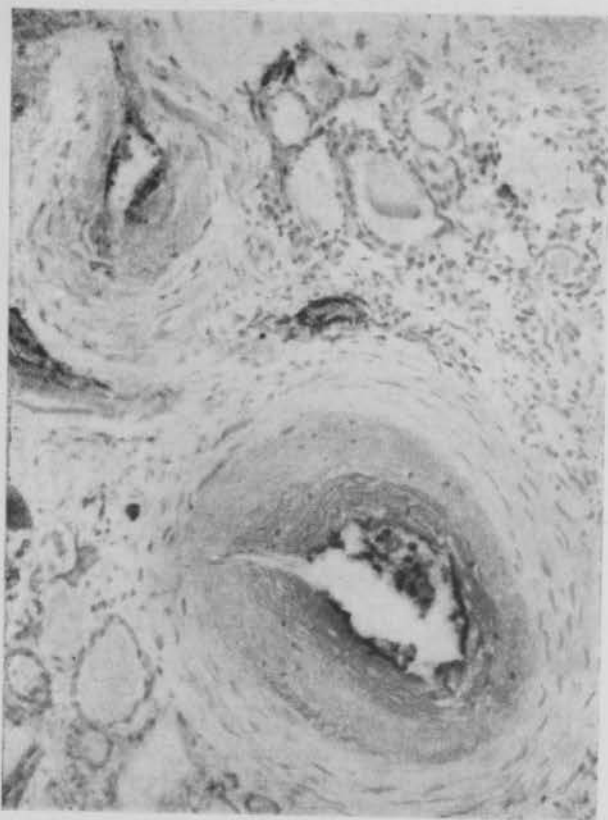
Se ha hecho el estudio de seis riñones extirpados por hipertensión derivada de enfermedad unilateral y de 11 riñones procedentes de enfermos muy hipertensos fallecidos con el cuadro de insuficiencia renal. Los métodos de tinción empleados han sido hematoxilina-eosina, v. Gieson Gallego para fibras elásticas, impregnación argéntica, Mallory-Heidenhain, Fontana y PAS. La metacromasia, investigada inicialmente con azul de toluidina, ha sido también estudiada con el new-methylen blue (NMB), con el que se obtienen tinciones muy buenas.



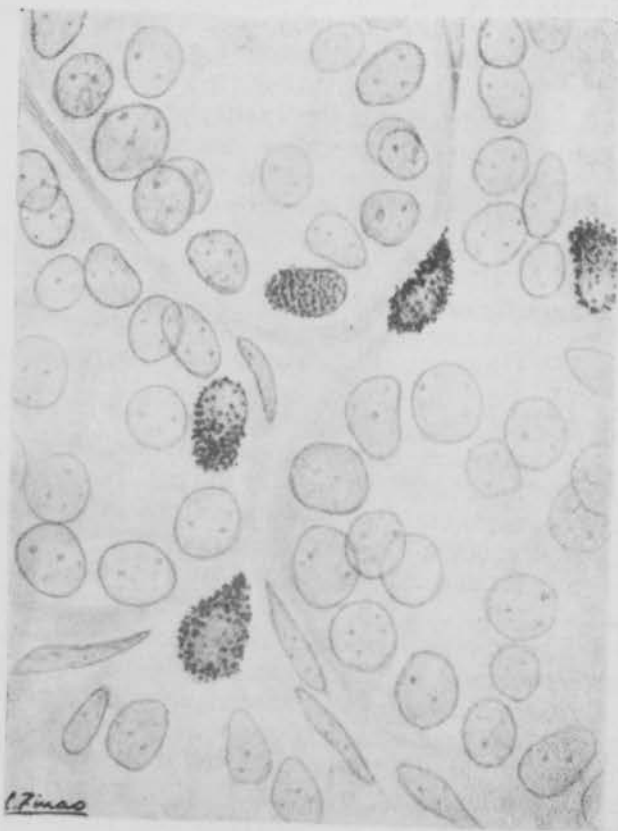
A.—Dibujo en el que se demuestra un glomérulo en fase de hialinización; arteriola con metacromasia de la intima y acúmulo de células cebadas periglomerulares. Riñón de hipertensión maligna. Tinción: Azul de toluidina.



B.—Microfotografía. Tinción con PAS. Depósito PAS-positivo en toda la pared arterial. Riñón de hipertensión maligna.



C.—Microfotografía. Tinción: Azul de toluidina. Depósito metacromático en la intima. Una célula cebada cerca de la adventicia. Riñón de hipertensión maligna.



D.—Dibujo demostrando acúmulo de células cebadas peritubulares y atrofia de células tubulares por la célula tubular. Riñón de hipertensión maligna. Tinción: Azul de toluidina.

## RESULTADOS.

Naturalmente que los riñones examinados ofrecían alteraciones estructurales distintas correspondiendo a la enfermedad básica, pero —como hemos dicho antes— esta exposición se

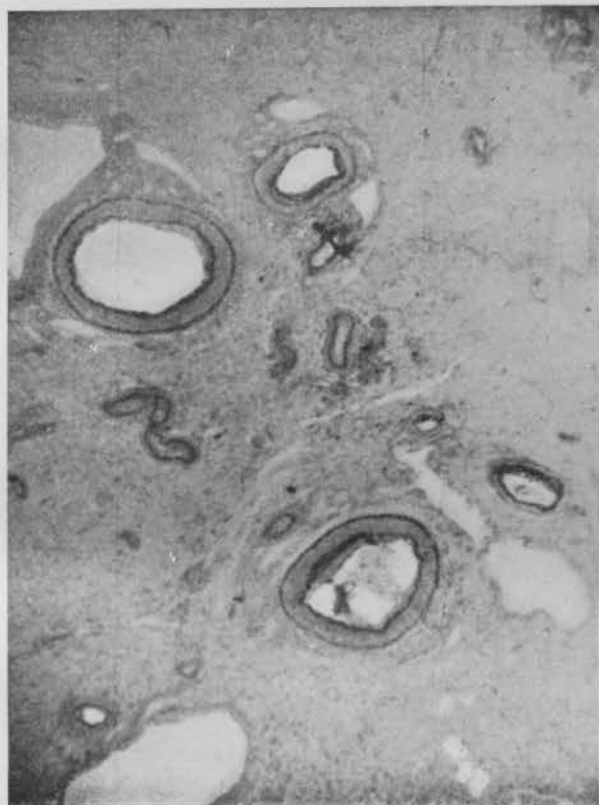


Fig. 1

refiere a los aspectos comunes, que por tanto pueden tener relación con la hipertensión. En este sentido, los hallazgos obtenidos pueden describirse en estos cuatro apartados.

## 1. Arteriolización.

En los cortes de los riñones se aprecian zonas más criboas conteniendo tubos dilatados e hiperfuncionales, y otras más opacas o densas, en las que las lesiones son más intensas. En grado variable, según la enfermedad inicial, aparecen destrucciones, invasiones, hialinización de glomérulos y sobreformación de tejido conjuntivo, como es propio de las escleroses renales, con un grado variable de infiltración por células redondas, que a veces constituyen grupos destacados muy celulares. Pero lo que sorprende siempre es la abundancia y disposición de los vasos arteriales finos. Es muy aparente en los cortes (fig. 1) el gran número de luces vasculares que aparecen; esto puede derivar simplemente del borde del parénquima, pues en estas zonas los tubos están atrofícos o extinguiéndose en el seno del conjuntivo fibroso. También puede ocurrir que sean más conspicuos por el

engrosamiento notable de sus paredes. De todos modos, se ven vasos que atraviesan glomérulos inútiles para ir a constituirse en vasos intertubulares. GOORMAGHTIGH<sup>3</sup>, a quien se deben tan brillantes y pacientes trabajos sobre las arteriolas del riñón, ha estudiado sus modificaciones en las nefritis crónicas y describe cómo un vaso aferente puede continuarse con el eferente en un glomérulo destruido a través de un asa que se dilata y arterioliza; asimismo en ocasiones un vaso eferente puede prolongarse convirtiéndose en el aferente de otro glomérulo en vías de oclusión, como si acudiera en su socorro. Las arteriolas pueden también obstruirse y su cabo distal experimentar cambios estructurales convirtiéndose en un verdadero muñón, en tanto que en zona más proximal aparecen los cambios celulares de que hablamos más adelante.

Estas modificaciones de disposición aseguran el aporte de sangre a los tubos, seguramente en mayor intensidad de lo normal, y acaso en relación con la hiperfunción de las nefronas aglo-

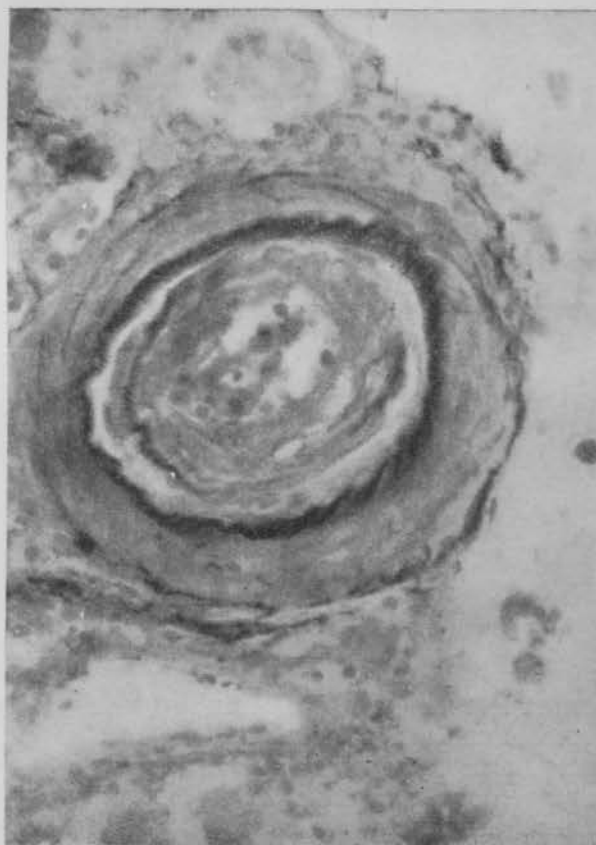


Fig. 2

merulares. Los vasos aparecen, como ya hemos descrito anteriormente<sup>1</sup>, con paredes muy gruesas, siendo el engrosamiento principalmente a expensas de la íntima, como se confirma en las tinciones argénticas o con el método de la elástica de Gallego (fig. 2). Puede discernirse con toda claridad con estos métodos cómo en parte hay un aumento de fibras y células y en parte un depósito aribilar, con apetencias tinteas especiales.



## 2. Depósitos de sustancias PAS positiva y metacromática.

En las coloraciones con el peryódico se ven depósitos positivos en los glomérulos y también en los vasos. En éstos está en todas las capas (figura B), aunque más en la íntima. En las tinciones con azul de toluidina o new-mehtylen blue se observa una intensa metacromasia que se limita a la íntima (fig. C). Esta diferente disposición es una de las razones para poder afirmar que se trata de dos sustancias distintas. Otra razón está en el efecto de la hialuronidasa; los cortes teñidos en una solución del fermento

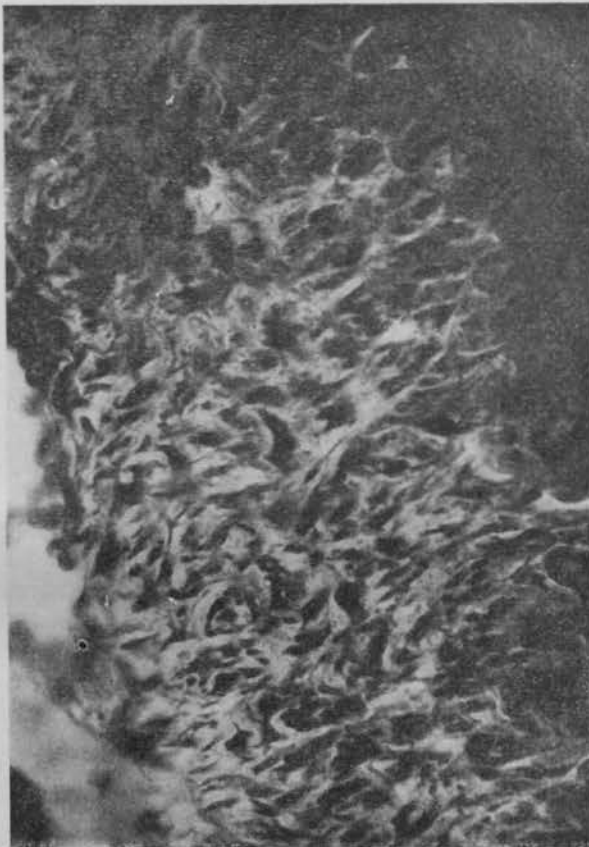


Fig. 3

pierden la metacromasia. También se ve metacromasia en las inmediaciones de las basales, y en los tubos entre las células o en su base, y no es raro encontrar zonas donde los epitelios tubulares contienen este material atrocitado en forma de gránulos o gotas gruesas en el protoplasma (fig. D). Las coloraciones combinadas con PAS y NMB permiten ver la disposición respectiva. Si se combinan en la tinción el azul de anilina y el NMB, se puede ver que el depósito en la íntima de los vasos es en esencia afibrilar (metacromasia rojo-violada) y en su seno están incluidas fibras que se tiñen en azul del conjuntivo, que también aparecen en la impregnación argéntica. Además de las fibras en el seno del depósito aparecen células, que se ven con la mayor nitidez utilizando el método de Fontana (fig. 3).

## 3. Formaciones celulares.

Como decimos, en la íntima pueden verse grupos de células, por lo general en su parte más

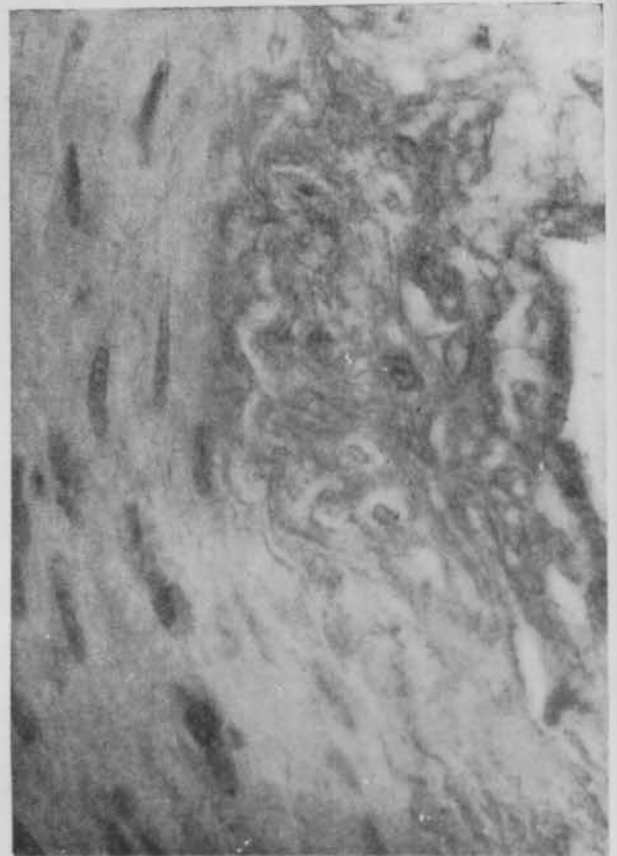


Fig. 4



Fig. 5

extensa, hacia la elástica, pero también subendoteliales. Estas células son principalmente de dos tipos: fibroblastos largos o con aspecto es-

trellado, con prolongaciones, y otras redondeadas, con gran núcleo y protoplasma, que lleva a veces granulaciones metacromáticas (figs. 4 y 5). En su conjunto, recuerdan a células semejantes visibles en los tubos.

Llaman poderosamente la atención la existencia de acúmulos celulares peri-paravasculares, que cuando se sorprende eventualmente un trayecto arteriolar suficientemente largo, se ve que están a zonas, dando al vaso un aspecto moniliforme, muy similar al que toman los vasos aferentes en la zona de los Polkissen. En vasos cortados longitudinalmente (fig. 6) se observan por encima de la capa muscular alineamientos celu-



Fig. 6

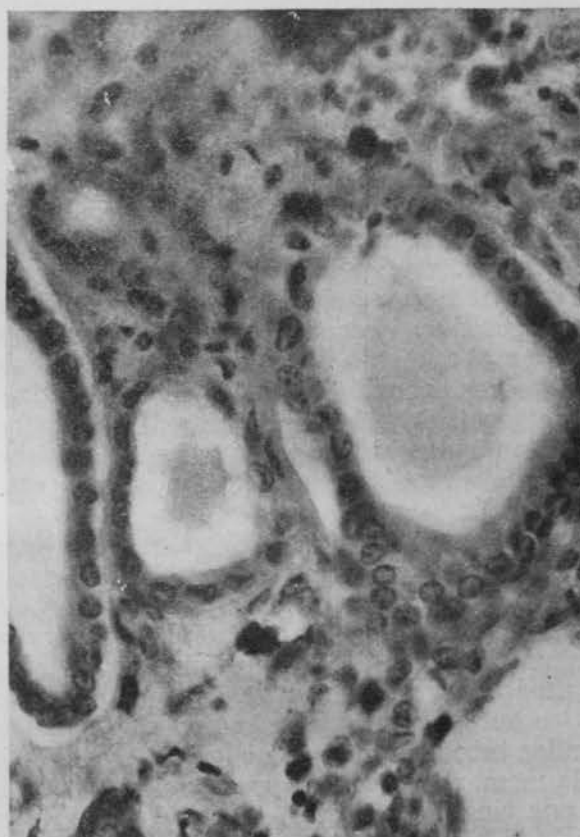


Fig. 8



Fig. 7

lares de aspecto epitelial, que con frecuencia constituyen varias capas superpuestas; por los caracteres de sus células, es muy difíciles distinguirlas de los epitelios de los tubos. Tales capas pueden estar separadas por finos haces irregulares que toman el PAS y vienen a formar como un retículo en cuyas mallas están las células.

Acentúan la dificultad de su distinción los cambios que aparecen en los tubos estrangulados en estas zonas densas, cuyos epitelios tienen un aspecto muy similar; están bien conservados, tienen en su protoplasma inclusiones metacromáticas con cierta frecuencia, su basal aparece reforzada y se emiten de ella fibras que separan las células, bien tinguibles con el PAS (figura 7). Con los grandes aumentos, y por su contenido, pueden diferenciarse tubos y esas zo-

nas celulares periarteriolas, que de otro modo se asemejan de modo considerable.

#### 4. El aumento de células cebadas.

Con el NMB, las mastzellen destacan aún más vigorosamente; en estas últimas observaciones sistemáticas hemos confirmado totalmente nuestras anteriores<sup>1</sup> y <sup>2</sup> observaciones del constante y notable aumento de células cebadas en estos riñones (figs. A y 8). Tienen además un aspecto muy vivaz, muy repletas de gruesos gránulos y de mayor tamaño de lo corriente.

#### COMENTARIOS.

En estos estudios se confirma la diferencia de la sustancia PAS positiva de la metacromática. Todo parece indicar actualmente que ésta es un polisacárido ácido (condroitin-sulfato, ácido glucurónico + condrosina), mientras aquella es una fracción neutra que contiene en su porción azúcar, grupos hidróxilo o hidroxilamino, que al oxidarse a aldehído dan la reacción de Schiff positiva. La coincidencia de estos depósitos con el aumento notable de células cebadas no debe ser casual. MEYER<sup>4</sup>, que ha estudiado los mucopolisacáridos de la pared arterial que contienen glucosamina y ácido urónico, piensa que posiblemente proceden de las células cebadas también.

Recientemente, MOWRY y MORARD<sup>5</sup> han estudiado los mucopolisacáridos en el riñón normal utilizando las tinciones con el azul alcian (AB) y su combinación con el PAS. El AB es similar en su apetencia al NMB empleado por nosotros, pero más seguro. Encuentra material metacromático en las células cebadas, en el conjuntivo y en los tubos, en muy fina cantidad; y también en la membrana basal glomerular por fuera de la zona tinguible por el PAS. En el conejo y en el cobaya, una delgada capa del mismo recubre la superficie luminal de la mácula densa. También, conforme a nuestras observaciones, se observa entre los tubos colectores.

El aumento notable de ambos mucopolisacáridos, pero destacadamente de la fracción ácida, metacromática, en los riñones de hipertensión nefrótica que no aparece, en esta intensidad, en los riñones con esclerosis que cursaron sin hipertensión, creemos que tiene una significación importante. Su procedencia puede relacionarse con las células cebadas (nosotros<sup>2</sup>, MEYER<sup>4</sup>, KELLY<sup>6</sup>, etc.). Actualmente sabemos que éstas (HIGGINBOTHAM y cols.<sup>7</sup>) se lisan transfiriendo su contenido al conectivo, de donde son tomadas por células que le destruyen o acaso transforman.

El otro dato importante es la activación de la pared arteriolar y la aparición de esas formaciones paravasculares que corresponden al mismo aspecto de la mácula densa y a las formacio-

nes obtenidas experimentalmente en el riñón isquémico por GOORMAGHTIGH<sup>8</sup> y constituyen la base de su tesis de la función endocrina de células surgidas de miocitos que evolucionan desde la fase pauci- o afibrilar a la epitelioides. Estas observaciones nuestras creemos que confirman los puntos de vista de este autor. A título de hipótesis cabría sugerir que el material metacromático aportado por las células cebadas en el riñón fuera transformado por estas células en la sustancia hipertensora o su precedente.

#### RESUMEN.

Se presentan los hallazgos obtenidos en los riñones de hipertensión nefrótica estudiando el material PAS positivo y el metacromático por coloraciones electivas. El engrosamiento de la íntima de las arteriolas con metacromasia y nidos celulares, y la producción de grupos epitelioides periarteriolas, así como el acúmulo de células cebadas activas en gran número en estos riñones, son los hechos de mayor resalte comunes a todos los casos. Se hacen consideraciones acerca de la posible significación de estos aspectos histológicos en relación con el mecanismo de producción de la sustancia hipertensora.

#### BIBLIOGRAFIA

1. JIMÉNEZ DÍAZ, C. y M. MORALES.—Rev. Clin. Esp., 57, 342, 1955.
2. JIMÉNEZ DÍAZ, C. y J. RAMÍREZ GUEDES.—Rev. Clin. Esp., 64, 364, 1957.
3. GOORMAGHTIGH, N.—Rev. Belg. de Pathol. et Med. Exp., 25, 182, 1956.
4. MEYER, R.—Ciba Symposium, on Bone structure and metabolism, pág. 68, 1956.
5. MOWRY, R. W. y J. C. MORARD.—Am. J. Path., 33, 620 (Pr.), 1957.
6. KELLY, J. W.—Cit. A. PAGÉS. Biol. Méd., 45, 508, 1956.
7. HIGGINBOTHAM, R. D., DOUGHERTY, T. F. y W. S. GEE.—Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 92, 256, 1956.
8. GOORMAGHTIGH, N.—La fonction endocrine des artérioles rénales. Ed. Fontteyn, Lovaina, 1944.

#### SUMMARY

The changes found in the examination of PAS-positive and metachromatic material by mass staining in kidneys in cases of renal hypertension are reported. Thickening of the intima of arterioles with metachromasia and cellular nests and the production of periarthelial epithelioid groups together with clusters of active mast cells in a large number of such kidneys are the most salient features underlying every case. Some considerations are made concerning the possible significance of these histologic appearances in relation to the mechanism of production of the hypertensive substance.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Es werden die Nierenbefunde bei nephrogener Hypertension besprochen und das positive



PAS Material, sowie das durch gesamte Färbungen erhaltene metachromatische Material überprüft. Die Nierenbefunde, die im allgemeinen bei allen Fällen am deutlichsten hervortraten waren: eine Verdickung der Arteriolen-intima mit Metachromasie und zellulären Nesten, sowie ein periarterioläres Vorkommen von epitheloiden Gruppen und die Anhäufung einer grossen Anzahl aktiver Mastzellen. Es werden Betrachtungen aufgestellt über die Bedeutung dieser histologischen Aspekte und der Beziehung, die zwischen diesen und dem Produktionsmechanismus der blutdrucksteigernden Substanz bestehen mag.

### RÉSUMÉ

On présente les résultats obtenus dans les reins d'hypertonie néphrogène en étudiant le matériel PAS positif et le métachromatique par colorations collectives. Le grossissement de l'intime des artérioles avec métachromasie et nids cellulaires et la production de groupes épithélioïdes périartériolaires ainsi que l'accumulation de nombreuses cellules engraissées actives dans ces reins, sont les faits les plus saillants communs à tous les cas. On fait des considérations au sujet de la possible signification de ces aspects histologiques en rapport avec le mécanisme de production de la substance hypertensive.

### PRUEBA PARA EL DIAGNOSTICO DIFERENCIAL ENTRE LA ENTERITIS SUPERFICIAL Y LAS DISPEPSIAS MOTORAS

C. MARINA FIOL.

Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas.  
Director: Profesor C. JIMÉNEZ DÍAZ.  
Madrid.

Departamento B de Enfermedades del Aparato Digestivo.

El diagnóstico diferencial entre la enteritis superficial y las dispepsias motoras o dispepsia nerviosa ha constituido siempre un problema desde el punto de vista clínico y radiológico.

PORGES<sup>1</sup> dió un gran avance hacia su solución cuando en 1928 publicó sus trabajos en los que describió la dispepsia jabonosa, y señalaba los síntomas clínicos y radiológicos de la enteritis.

Los trabajos de este autor fueron en general aceptados, si no en toda su amplitud, sí parcialmente, reconociendo todos los autores la existencia de la enteritis como enfermedad más frecuente de lo que con anterioridad se había pensado; igualmente fueron reconocidos como de gran valor clínico los síntomas vasomotores y

las zonas de dolor yeyuno-ileal, demostrables en la exploración del enfermo.

El esquema dado por PORGES de la existencia de un tránsito rápido por el intestino delgado en la enteritis fué, y aún lo es hoy en día, aceptado por casi todos los autores. La escuela alemana de radiología, que se ocupó de la radiología del intestino delgado, comprobó las aportaciones de este autor; así, PRÉVOT<sup>2</sup> y KUHLMANN<sup>3</sup> hicieron un estudio detallado del aspecto radiológico del intestino delgado en este proceso. Ambos describieron las segmentaciones del intestino, la aparición de pliegues engrosados, que fueron interpretados como expresión del edema de la mucosa y el aumento de líquidos y de gases en mayor proporción de lo habitual en las asas del delgado. KUHLMANN y GUTZEIT<sup>4</sup> describieron, al lado de las enteritis que cursaban con hipertonía e hipermotilidad, otras en las que predominaba la hipersecreción.

Nuestros trabajos de 1944<sup>5</sup> y 1945<sup>6</sup> demostraron que sólo un 11 por 100 de los enfermos de enteritis presentaban un tránsito rápido por el intestino delgado, estando en la mayoría de los casos retardado. Posteriormente (1949<sup>7</sup>), llegamos a la convicción de que la mayoría de los enfermos de enteritis que en la exploración radiológica presentaban un tránsito rápido, correspondían en realidad a una dispepsia motora, y establecimos que la hipotonía e hipomotilidad, hipersegmentación de las asas y el aumento de líquidos y gases eran más propios de la enteritis, mientras la hipermotilidad, e hipertonía y las segmentaciones pequeñas y redondeadas sin niveles eran más características de la diarrea nerviosa.

La observación posterior de casos en los que el aspecto morfológico del intestino, cambiaba profundamente desde la hipotonía a la hipertonía con segmentaciones de insulaciones grandes bajo el influjo de estímulos psíquicos, nos llevó en 1954<sup>8</sup>, a no considerar la distonía yeyuno-ileal como característica de la enteritis, pudiendo por lo tanto considerarse estas alteraciones como comunes tanto en la enteritis como en la dispepsia motora. Entonces consideramos como característico de la enteritis la dilución del contraste a medida que se va alejando del píloro, invirtiéndose con ello el esquema normal, en que el contraste se va progresivamente concentrando a medida que va progresando, por los distintos segmentos intestinales para presentar su mayor concentración en los últimos segmentos del íleon. Nuestro esquema, por lo tanto, se acerca al concepto antiguo de SCHMIDT al considerar este autor que en la diarrea del intestino delgado no solamente existe un trastorno en la digestión y posiblemente de la absorción, sino que se produce un aumento de secreción, exudación llama este autor, de un líquido rico en albúmina. Nuestro concepto varía del de este autor en el sentido de pensar que si bien esto ocurre en la enteritis, no ocurre lo mismo en la