

tergación de lo humano, una deshumanización en este delicado sistema (que es, por otra parte, de una maravillosa accesibilidad y riqueza sintomática), nos alejaría de nuestra incógnita, precipitándonos en una experimentación abstracta, que retardaría el hallazgo de las soluciones clínicas tan largamente perseguidas. Ni en el perro, ni en el cobaya, ni en ningún otro animal de laboratorio está la clave de nuestros problemas arteriales. Cada ser humano tie-

ne su misterio "latente" (nunca tal vez aplicaremos la palabra con mayor precisión y justicia) y su desvelamiento será el objetivo inmediato de nuestros esfuerzos médicos y experimentales.

Las microfotografías han sido obtenidas en la Cátedra de Histología y Anatomía Patológica, a cuyo Profesor, Doctor MERINO EUGERCIOS, doy las gracias por su constante ayuda; las fotografías y esquemas son originales y hechos personalmente. Por el carácter de este trabajo no se ha incluido bibliografía.

## ORIGINALES

### LA REGENERACION DE LOS TUBOS RENALES Y EL FENOMENO DE LA TOXICOALEPSIA

C. JIMÉNEZ DÍAZ, M. MORALES PLEGUEZUELO,  
E. LÓPEZ GARCÍA y R. PICATOSTE

Instituto de Investigaciones Médicas de la Universidad de Madrid. Director: Prof. C. JIMÉNEZ DÍAZ. Sección de Anatomía Patológica.

En trabajos últimamente publicados<sup>1-2</sup> hemos comunicado nuestros estudios sobre las nefropatías experimentales con tóxicos (aloxana y uranio) en los perros y ratas; en ellos hemos referido la evolución seguida por las lesiones, tomando biopsias o sacrificando en días sucesivos animales del mismo grupo, y como consecuencia hemos hecho referencia a los fenómenos de regeneración que se asocian a los de destrucción. Desde el tercer día de la intoxicación se ven ya aparecer en las células de los segmentos principales fenómenos de mitosis, indudable testimonio de una regeneración activa, pero a medida que los días transcurren, este proceso de reparación se acentúa. Hay un momento en que, con dosis adecuadas del tóxico, se observa una alteración tan considerable de la morfología histológica renal, que costaría trabajo reconocerla; ello es debido a que se suman tres órdenes de fenómenos: de una parte, la destrucción de los epitelios, con descamación abundante de células transformadas en modo diverso por la degeneración; de otra, la intensa reacción mesenquimal con infiltración por células redondas (linfocitos, células plasmáticas, etc.) y fibroblastos, y, por último, la regeneración con abundante neoformación de células que en gran parte difieren de los epitelios normales, por su tamaño, sus afinidades tintóreas y su forma. Súmese a lo anterior el desorden en que estos elementos pueden mezclarse, pues las células intersticiales pueden infiltrarlo todo incluso los tubos y aun la luz de los mismos, y los epitelios renales neoformados no siempre se distribuyen

ordenadamente, sino que a veces forman verdaderas zonas de infiltración, y se comprenderá hasta qué punto puede alterarse la estructura.

El estudio de estas nefropatías experimentales nos ha llevado a prestar una atención especial al proceso de regeneración del riñón lesionado, no suficientemente conocido, aunque existen sobre él algunos estudios fundamentales, ya de alguna fecha en su mayoría. Es evidente que el riñón, como todos los órganos, está sometido durante la vida a un proceso de desgaste y reparación continuos, pero esta renovación, aquí, como en otros órganos, se hace de una manera imperceptible sobre la estructura permanente del órgano; sin embargo, en el curso de las enfermedades el riñón tiene muchas veces que repararse de modo más activo, tal es el caso de la reparación de las pérdidas de sustancia después de traumas, infartos, focos de destrucción (como la tuberculosis, quistes) o invasión (como en las proximidades de los tumores). La regeneración en las nefritis parece menos evidente por la frecuente evolución a la cronicidad y a la lesión irreparable que tienen estas afecciones, pero no obstante es indudable que una buena parte de las nefritis se curan, y la curación puede ser perfecta. NAUWERCK<sup>3</sup> ya llamó la atención sobre ello en el caso de la nefritis escarlatinosa, y conocemos además las nefritis reversibles que acompañan a otras enfermedades infecciosas, en las que es evidente que hubo destrucción con salida en la orina de abundantes epitelios renales, y, sin embargo, la restitución funcional y anatómica es perfecta. Son las nefritis en las que se afectan en cierto modo los glomérulos, y en los que sucede una reacción intersticial, las que no pueden repararse totalmente; pero cuando la afección ataca a los epitelios más electivamente y la participación glomerular no es profunda, y no hay desorganización por una reacción intersticial, la nefritis puede, sin duda, curarse.

En la reacción del riñón frente a las causas de enfermedad hay que distinguir tres tipos de curación:

a) La esclerosis; los focos de destrucción

son invadidos por el tejido conjuntivo, que determina la formación de cicatriz. No se trata en realidad aquí de una verdadera reparación, sino solamente de un modo de resolver la pérdida de la sustancia renal, que cuando se trata de zonas limitadas, permite la curación del proceso, quedando suficiente tejido renal para subvenir a las necesidades funcionales, y si su tamaño es tal que podría comprometer la función, todavía queda la posibilidad segunda, de la hipertrofia del parénquima restante.

b) Por hiperplasia o hipertrofia del tejido renal cuando una parte ha sucumbido (trauma, infartos, tuberculosis u otras afecciones focales destructivas). Ha sido muy discutido hasta qué punto pueden tener lugar ambos tipos de reacción, hiperplasia e hipertrofia. Una hiperplasia propiamente dicha supondría la posibilidad de formarse nuevas nefronas con todas sus partes, glomérulos y las diferentes categorías de tubos. En este sentido existe un general acuerdo de que en el riñón del individuo ya nacido los glomérulos no pueden neoformarse, a pesar de que algunos autores, por ejemplo, GALEOTTI y VILLA SANTA (cits. por LUBARSCH<sup>4</sup>), haciendo extirpaciones parciales en animales en crecimiento, declaran que se pueden neoformar tanto glomérulos como tubos. Sin embargo, así como en el feto evidentemente cuando en el curso del desarrollo un riñón no se desarrolla, en el otro se puede llegar a un crecimiento muy superior al normal; en cambio, posteriormente, durante la vida, es lo más seguro que los glomérulos no se neoforman; los estudios de ECKARD<sup>4</sup> a este respecto, son de gran valor, y la no regeneración de los glomérulos puede considerarse como universalmente admitida. Otra cosa distinta es que los tubos se puedan hiperplasiar, y si algunos autores lo han dudado, actualmente, después sobre todo de los estudios de OLIVER<sup>5</sup>, no es posible tener dudas con respecto a este punto. OLIVER, utilizando el método de disección similar al de HUBER y PETER, ha obtenido separadas las nefronas y las ha podido medir en sus diferentes segmentos, confirmando así que los tubos varían de tamaño según las exigencias funcionales; el riñón de un animal al que se le ha hecho la extirpación de una parte de su parénquima, aumenta de tamaño, como es bien sabido, pero los estudios de OLIVER demuestran que la nefrona individual también ha crecido, principalmente el segmento principal proximal, que es la porción funcionalmente más interesante; del mismo modo, si se somete a los animales a una alimentación más rica en proteínas, que exigirá un mayor trabajo renal, el tamaño de las nefronas individuales (de sus tubos principales) crece paralelamente. No hay, pues, lugar a pensar que los tubos sufran simplemente una elongación (LUBARSCH<sup>4</sup>), sino que se trata de una hiperplasia verdadera, con hipertrofia. La hipertrofia de los tubos está generalmente admitida, pero en vista de los trabajos precita-

dos, habrá de aceptarse que en los casos en que se produce hipertrofia generalmente, la hiperplasia va unida a ella.

c) Regeneración propiamente dicha de los epitelios tubulares, cuando hayan sido destruidos por la enfermedad; en principio el proceso de la regeneración y de la hiperplasia parece que deberían ser similares; sin embargo, en la hiperplasia, la sobreproducción debe ser más lenta y se realiza sobre una estructura no atacada; en cambio, en la regeneración epitelial sens. strict., post-destrucción, las condiciones son muy diferentes.

Para estudiar estos diferentes procesos se han utilizado varias circunstancias. En primer término se realizaron estudios sobre la regeneración reparativa después de traumas, quemaduras, etc., siendo clásicos los trabajos de PODWYSSOZKI, RIBBERT (cits.<sup>7</sup>), HOCHHAUS<sup>6</sup>, etcétera, cuya utilidad es relativa para nuestro problema, pues las circunstancias son totalmente otras. Asimismo se ha prestado atención a los aspectos regenerativos en las nefropatías humanas, desde ARNOLD, que fué el primero que señaló las mitosis tubulares en la tuberculosis renal, o THOREL<sup>16</sup> en los infartos y en las nefritis, FRIEDLANDER (cit.<sup>7</sup>) en las nefritis escarlatinosa, hasta los posteriores de ROESSLE, HEINEKE, etc. Por último, se ha utilizado, e indudablemente es el camino de resultados más fructíferos, el estudio de la regeneración en las nefropatías experimentales utilizando tóxicos más bien epiteliales, como el cromo (THOREL<sup>7</sup>, KABERSKE, cit.<sup>7-8</sup>; HARTTMANN, cit.<sup>7</sup>), etc., o el uranio (OLIVER<sup>15</sup>, McNIDER<sup>9</sup>, SUZUKI<sup>10</sup>), etc.

Un obstáculo al avance en el conocimiento de los procesos regenerativos del epitelio renal después de la acción tóxica ha sido, sin embargo, la dificultad práctica, evidente, que hay para distinguir entre los elementos visibles en un momento determinado de la intoxicación, los que son células antiguas degeneradas o transformadas, y células de nueva formación. En un interesante estudio sobre la nefritis espontánea de los perros, OLIVER, BLOOM y McDOWELL<sup>11</sup> enumeran la posibilidad de hallar epitelios persistentes originales: a) Normales. b) En alteración regresiva degenerativa (como la tumefacción turbia o gutular). c) En cambio progresivo (hipertrofia); o d) En hipertrofia con degeneración ulterior, y a su lado, epitelios neoformados: a) Inmaduros; o b) Degenerados, y de uno u otro tipo, pero en atrofia. Resolver el problema sólamente con las coloraciones vitales, como el carmín (SUZUKI<sup>10</sup>, OLIVER<sup>3</sup>) o el tripan azul (OLIVER, BLOOM y McDowell<sup>11</sup>), o esta técnica asociada a la microdissección<sup>11</sup>, no es posible, toda vez que epitelios de neoformación pueden, sin embargo, no ser activos en el mismo sentido que los preexistentes.

En este sentido hay otro hecho al que queremos referirnos, y del que en otro trabajo<sup>1</sup> hemos hablado de pasada; me refiero al fenómeno

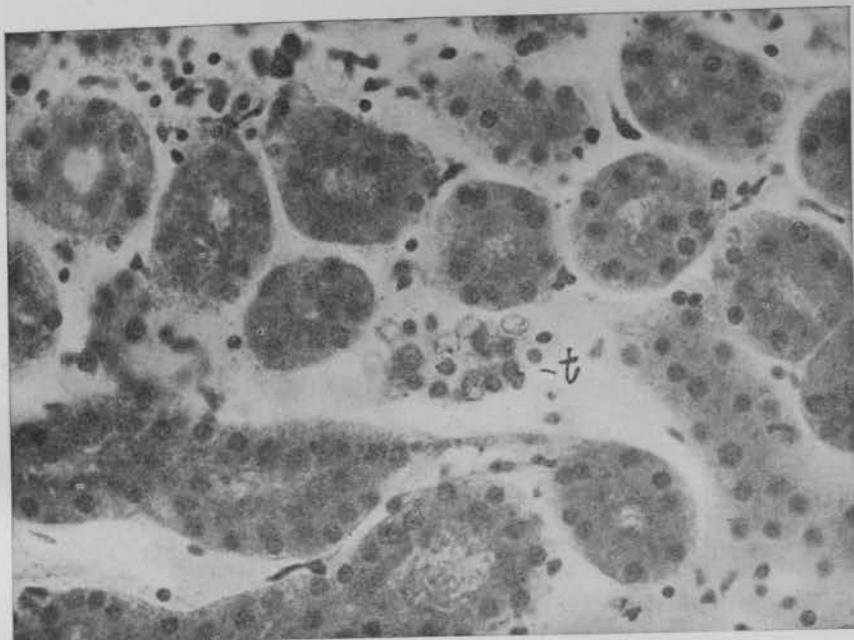


Fig. 1.—Riñón aloxánico. En *t*, tubo en regeneración cortado a través, con las células de núcleo claro.

de la toxialepsia. SUZUKI<sup>10</sup> se encontró sorprendido de la resistencia que adquieren para el uranio los animales que han tolerado ya una intoxicación con dosis menores, fenómeno que ulteriormente fué estudiado en el laboratorio de ASCHOFF principalmente por el Prof. GIL Y GIL<sup>12</sup>; también McNIDER<sup>9-13</sup> ha estudiado este fenómeno, que nosotros hemos encontrado insistiendo sobre él tanto para el uranio como la aloxana, y al cual calificamos de "toxialepsia", porque más bien que de una inmunidad se trata de indiferencia. McNIDER<sup>13</sup> piensa que esta toxialepsia está ligada a la producción de un nuevo tipo de epitelio distingible morfológicamente por ser aplanado y de aspecto sincitial; pero sea ello así o no, y aunque no tuviera una traducción morfológica, lo que es evidente es que este epitelio resistente tiene unos caracteres distintos del epitelio normal sensible.

Como se ve, se pueden señalar una serie de hallazgos en el estudio de la regeneración de los epitelios renales, pero es muy difícil hacer afirmaciones rotundas sobre la significación de cada tipo morfológico hallado; en su virtud, se explican las discrepancias en la interpretación de ciertos hechos, de las que haremos luego mención, entre hombres que han estudiado bien estos procesos.

En nuestros trabajos se ha utilizado el material de animales (perros y ratas) intoxicados por la aloxana y por el uranio en las dosis y formas que hemos

detallado en los dos trabajos anteriores<sup>1-2</sup>.

#### FENÓMENOS OBSERVADOS EN LA REGENERACIÓN.

No consideramos necesario sino evocar cómo el tubo está constituido, además de por su epitelio, por una túnica propia, que está integrada por una membrana reforzada por una cápsula fibrilar de reticulina y colágena, dependiendo toda esta formación del tejido intersticial del riñón. Determinados procesos tóxicos o infecciosos del riñón, al afectar su estructura, pueden limitarse a atacar el epitelio o extenderse lesionando la túnica propia, y el resultado evidentemente no es el mismo. Mientras la túnica tubular está conservada, la regeneración no tiene sino que cubrir de epitelio

el tubo siguiendo el esqueleto estructural básico, persistente; pero cuando la túnica propia está destruida, el proceso de regeneración epitelial no basta para que se puedan reconstruir los tubos con la continuidad necesaria dentro del sistema de una nefrona para que sean útiles desde el punto de vista funcional. Numerosos anatomopatólogos (ZIEGLER, ASCHOFF<sup>14</sup>, OPPENHEIM) y sobre todo TILP<sup>15</sup>, han insistido sobre la diferencia fundamental que separa estas dos situaciones.

Nosotros, en nuestras intoxicaciones, corrientemente hemos visto persistir la túnica propia, bien visible con los métodos de la plata, y la regeneración se ha realizado sobre esa base; a

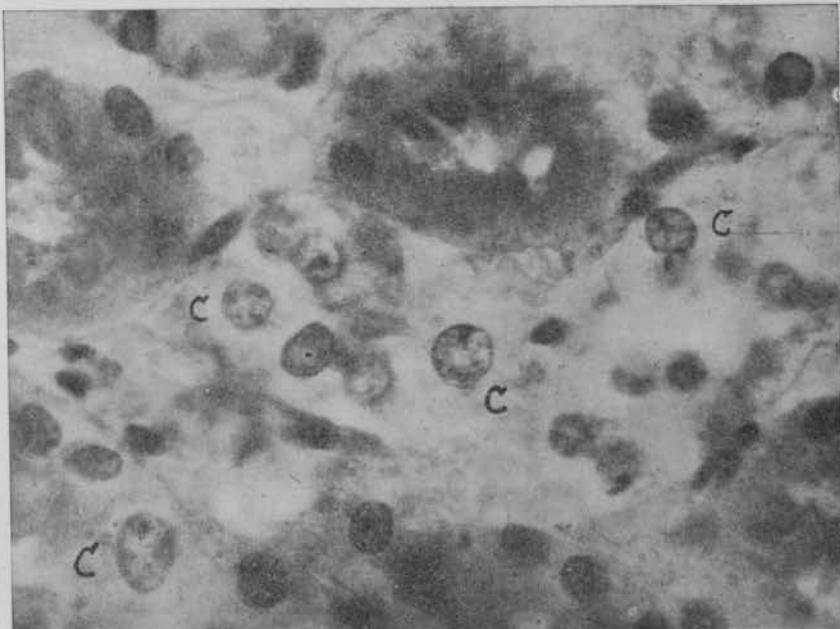


Fig. 2.—Otro campo a mayor aumento con tubos necróticos y en regeneración y las mismas células (*c*).

este proceso es al que llamamos nosotros más estrictamente regeneración epitelial; pero en determinados casos, sobre todo cuando se han empleado dosis altas, la reacción intersticial ha sido muy profunda y ha cursado con destrucción del plan estructural mesenquimatoso; la túnica propia, en tales casos, no ha sido conservada, y el aspecto del campo lesionado es de una gran desorganización; a este tipo de regeneración le llamamos, para distinguirla del anterior, neoformación o regeneración tubular. Esto mismo que ocurre en el riñón es lo que pasa también, por ejemplo, en el hígado, donde el proceso es tan diferente cuando el plan estructural del lobulillo ha sido destruido. Nos referiremos primero al proceso de regeneración epitelial, caso el más sencillo, y después al de la neoformación tubular.

### I) La regeneración epitelial.

El fenómeno más simple de la regeneración de los epitelios tubulares es el de las *mitosis*, que no se observan en los epitelios normales, y que se ven aparecer desde el tercer día en nuestras intoxicaciones y de las cuales hemos reproducido varios aspectos en nuestros anteriores trabajos. En algunas ocasiones las mitosis son múltiples (sobre todo después de los cinco días),

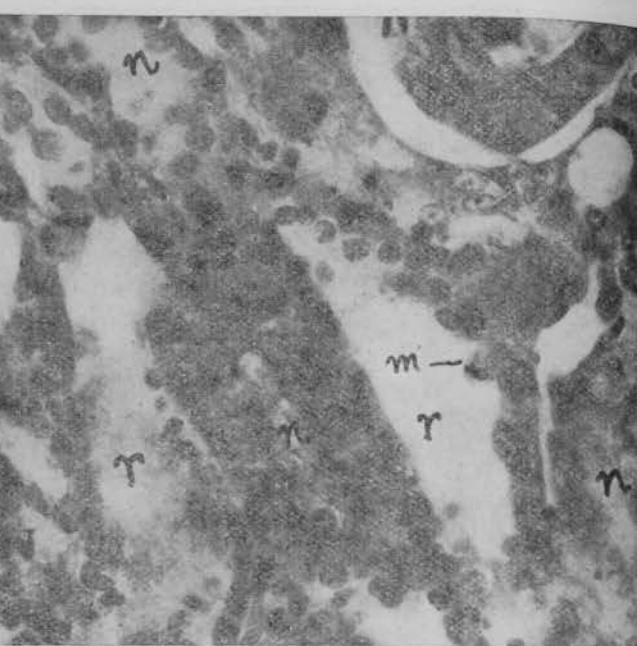


Fig. 4.—Tubos en degeneración (n) y tubos en regeneración (r), con epitelio aplanado, que presenta mitosis (m).

otras veces son menos numerosas, y se presentan en células de diferentes aspectos; THOREL<sup>7</sup> ha señalado diferentes tipos de mitosis anormales, que ni nosotros ni OLIVER<sup>8</sup> hemos podido observar.

Lo que es evidente es que el número de mitosis es muy escaso en relación con la gran actividad del proceso regenerativo, lo cual ha hecho pensar en hasta qué punto la división simple o amitótica puede tomar parte en la regeneración epitelial.

Pero en realidad, lo que debe pensarse es que la fase de mitosis clara es un tránsito, y por consiguiente, una eventualidad sorprenderla, existiendo fases pre y post que en el examen histológico corriente no se reconocen. Posiblemente muchas células de un aspecto anormal pueden ser simplemente en profase, con aumento de volumen de la célula y aclaramiento del núcleo en preparación.

En relación con esta posibilidad está el fenómeno que hemos advertido repetidamente en la regeneración, no señalado por otros autores, de la aparición de unas células grandes de protoplasma claro y núcleo también grande y claro, cuya cromatina está recogida y apretada en forma de filamentos; estas células, que llamamos *grandes, de núcleo claro*, aparecen en las zonas de más activa regeneración (véase fig. 1), donde se está haciendo el revestimiento de un tubo; a mayor aumento se

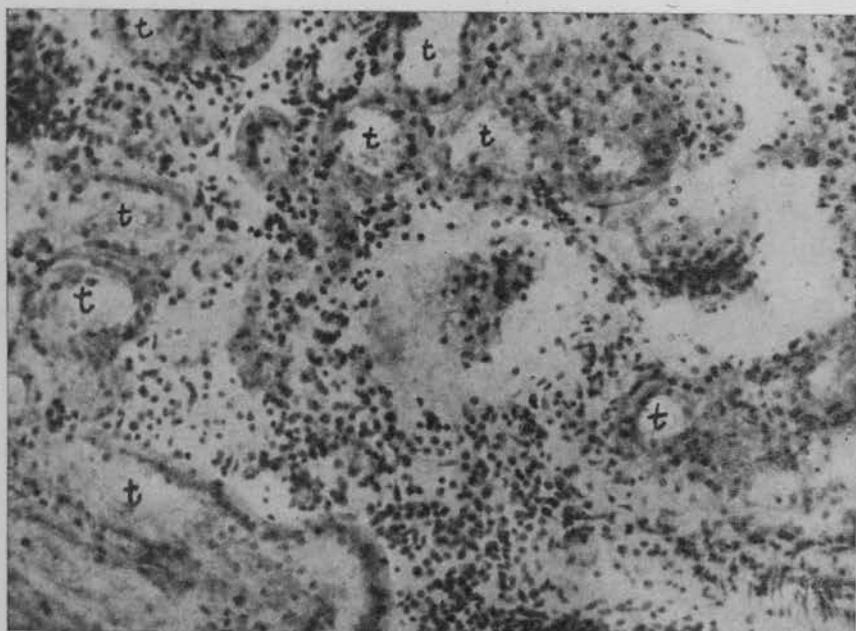


Fig. 3.—Fase aguda del riñón aoxánico, con gran obstrucción e intensa reacción intersticial. Comienzo de la regeneración en tubos (t), con epitelio aplanado sincitial.

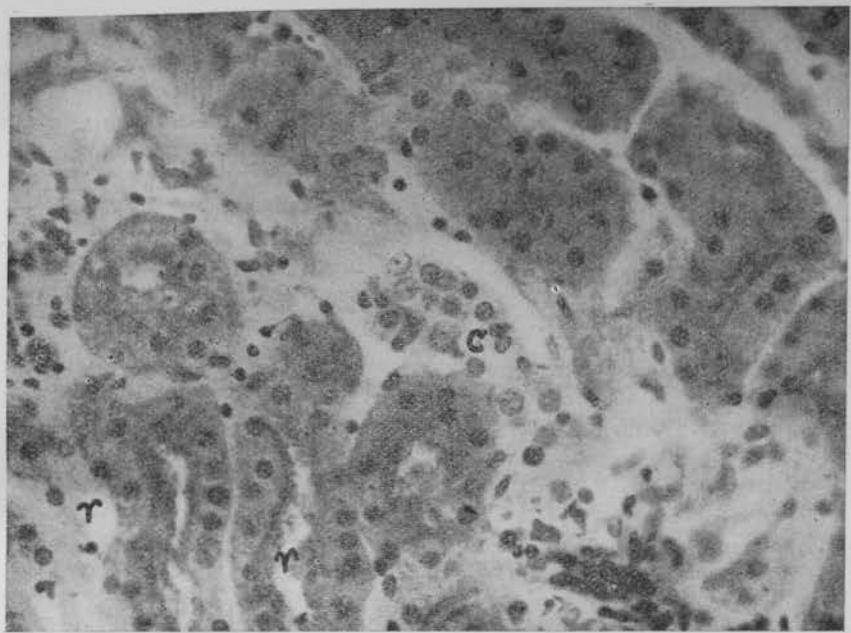


Fig. 5.—Aparte de un tubo con células claras (c), varios en los que el epitelio aplano va tomando aspecto normal (r).

las muestra en la figura 2. Por tal razón, para nosotros es evidente su significación regenerativa, y aceptamos la posibilidad de que sean elementos en trance de mitosis, por lo cual no creemos que sean esencialmente diferentes de otros elementos de tamaño también muy superior al normal de los epitelios tubulares, que fueron ya señalados por THORELL<sup>7</sup>, y sobre los que ulteriormente otros autores han llamado la atención (OLIVER<sup>8</sup>, TILP<sup>15</sup>, etc.). Todos consideran que esas células grandes de núcleo hiperchromático serían células de regeneración, aunque algunos (LUMBARSCH<sup>4</sup>) piensan que podrían ser simplemente células hinchadas y, por consiguiente, afectas. TILP ha llamado la atención sobre el hecho de no encontrarse en esas células grandes de núcleo hiperchromático mitosis, lo cual puede interpretarse, a nuestro juicio, en el sentido de que antes de dividirse han de cambiar sus caracteres por los de estas células de núcleo claro que describimos. El hecho de que no tomen los colorantes vitales, conforme ha visto OLIVER<sup>8-17</sup>, está de acuerdo con la tesis de RIBBERT, POLICARD y otros de que las células en estadio premitótico no toman tales colorantes vitales.

En los estudios de THOREL sobre la regeneración en la nefropatía crónica<sup>7</sup> establece que la regeneración no tiene lugar hasta que el tubo se ha desobstruido, liberándose de

los detritus celulares que le llenaban, marcando este factor dinámico el comienzo de la regeneración; las primeras células neoformadas, según THOREL, son unos *epitelios de escaso volumen con poco protoplasma y con un núcleo muy teñido*, que hace prominencia en la luz del tubo, constituyendo estas células un verdadero sincitio que, por la pequeñez de cada elemento y la proximidad de sus núcleos, viene a conferir al epitelio el aspecto de una orla de perlas. Estos epitelios sólo más tarde van aumentando de tamaño, adquiriendo más protoplasma y aproximándose en su morfología a la del epitelio tubular normal. Es curioso que para OLIVER, otro de los que mejor han estudiado el problema, estos epitelios no sean de rege-

neración, sino degenerativos, representando epitelios no totalmente destruidos, para cuya afirmación se basa en el resultado de la inyección de carmín. Nosotros creemos que se trata de auténticas figuras de regeneración basándonos en su aspecto regular, limpio, como no correspondería a elementos degenerativos, y por verle revestir tubos ya limpios de sus elementos anteriores. En la figura 3 los vemos aparecer con absoluta limpieza, siendo aquí los primeros epitelios de revestimiento visibles en una zona muy destruida y con gran infiltración intersticial. Y en la figura 4, aún más interesante, se ven en los tubos ya limpios,

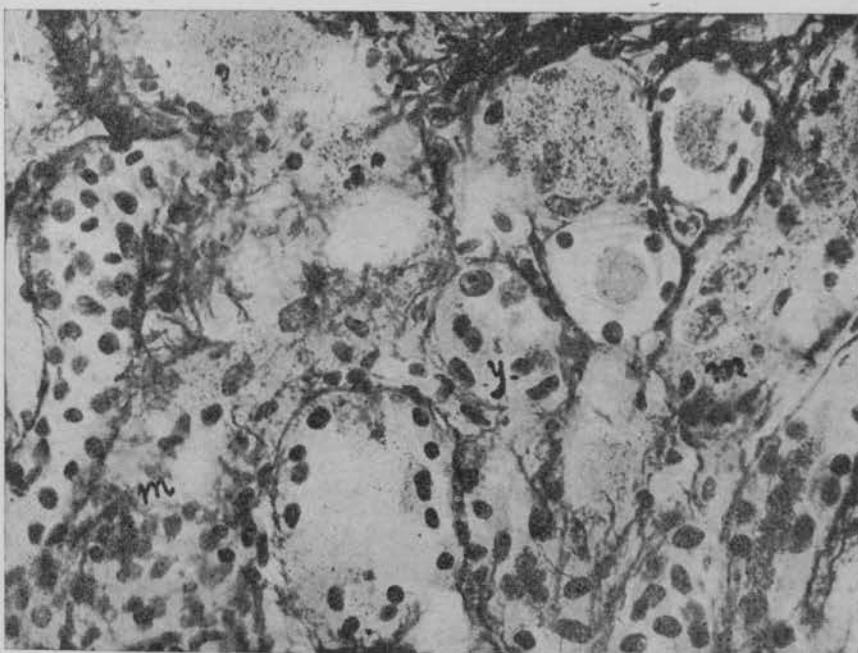
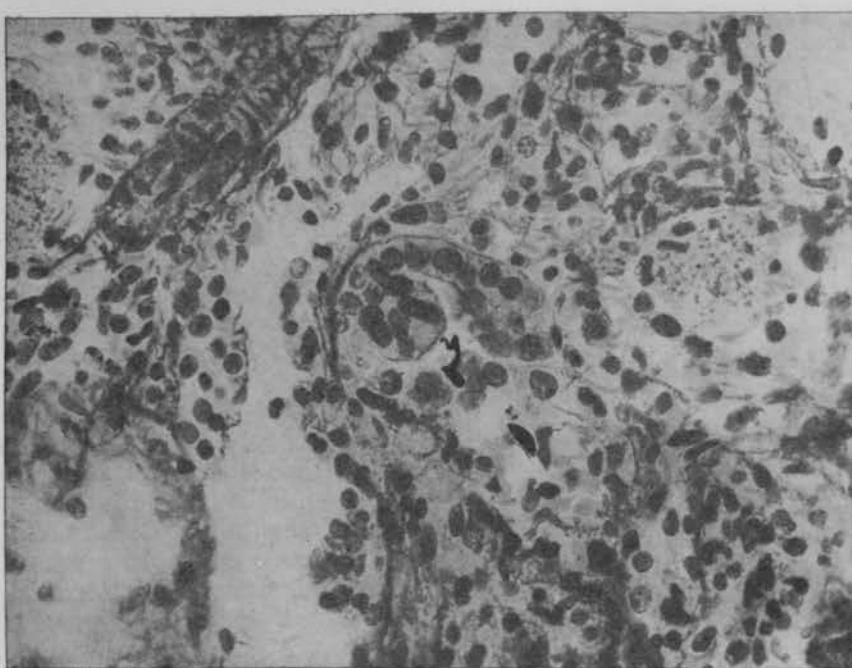


Fig. 6.—Células multinucleadas (m) y comienzo de una yema intratubular (y).

Fig. 7.—Una yema intratubular (*y*) en crecimiento.

mientras a su lado hay otros con células en degeneración y luz ocupada, en los que no se observan; en *M* se señala una mitosis sobre estos elementos, y se advierte su desigual altura, que corresponde al crecimiento que ulteriormente experimentan para asimilarse al epitelio normal. Evolución que se advierte muy bien en la figura 5, donde se marca el mencionado tránsito junto a la aparición de las células de núcleo grande y claro.

Otro de los elementos que vemos en la regeneración es la *célula gigante multinucleada*, que ha sido vista por numerosos autores. A veces se trata solamente de una célula algo más grande que contiene dos núcleos en su interior, evidentemente en trance de división protoplasmática, pero otras veces es una célula francamente grande y con numerosos núcleos, que pueden crecer sin que la célula todavía se divida. En la figura 6 mostramos alguno de tales aspectos. Para nosotros, estas células tienen exactamente la misma significación que las células de Klebs, que hemos observado en la regeneración hepática después de tóxicos epiteliales, y del mismo modo que aquéllas crecen y llegan a constituir islas de células neoformadas, o seudotubos, también estas células grandes acaban por dividirse y formar como *brotes* o *yemas* de regeneración; habitualmente situadas en el revestimiento interno del tubo,

pueden hacer prominencia en la luz e introducirse en él para macizarle. En la figura 7 se observa con toda claridad este proceso. Cómo los tubos se van, en algunos sitios, llenando de células, se advierte en las anteriores figuras, y también en la 8, tomada a gran aumento, y a ello se puede llegar de varios modos.

El destino del epitelio aplano sincitial de núcleos hipercrómicos del primer momento, es, por regla general, su crecimiento y conversión en células similares a las del tubo normal, como antes hemos señalado. Con frecuencia estas células se dividen tan activamente, que van invadiendo la luz del tubo, formando capas sucesivas, a veces dos y aun tres (v. fig. 9); entonces ocurre muchas veces que la presión

mutua de las células neoformadas hace que algunas de ellas degeneren, y por eso se ve de nuevo el tubo con detritus celulares en su interior; el propio THOREL señaló esa degeneración de los epitelios en sobrecrecimiento. Otro fenómeno que puede ocurrir es que el epitelio en cuestión no crezca en altura, sino que permanezca así aplano, y esto ocurre en nuestra experiencia solamente en los tubos dilatados, por lo cual tenemos la impresión de que se trata de un efecto dinámico. Cuando por la exudación plasmática, o por la reacción conjuntiva la luz de los pequeños colectores está obstruida, como con frecuencia ocurre (sobre todo alrededor del quinto-octava-

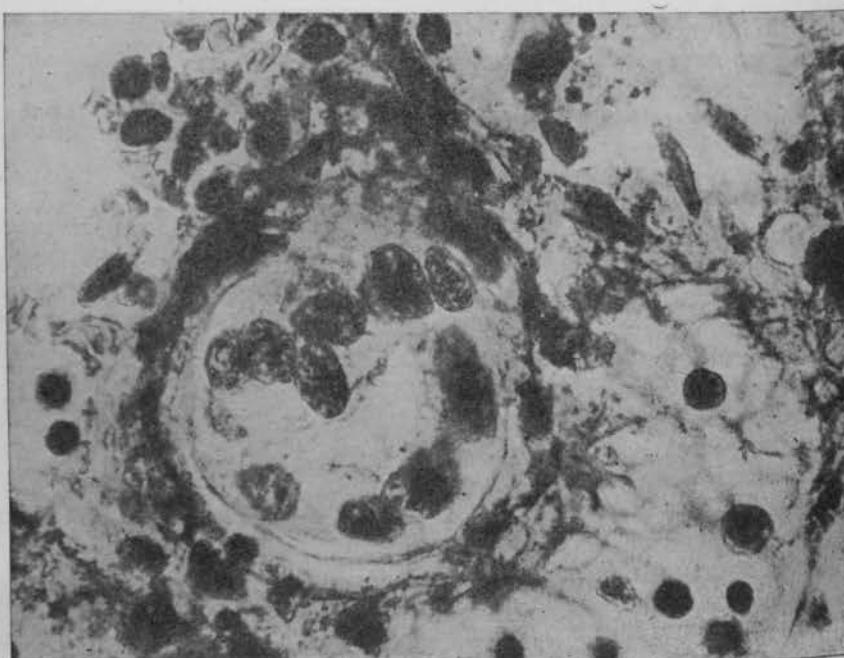


Fig. 8.—Regeneración endotubular, a gran aumento.

vo días en la intoxicación uránica), los tubos más altos en neoformación se dilatan, y esos tubos dilatados tienen el revestimiento epitelial aplana do (v. como ejemplo de esta frecuente ocurrencia la figura 10). Se da el caso, cuando la evolución ulterior mantiene los tubos dilatados en forma quística o estrumoide, por la reacción intersticial, que ese tipo de epitelio persista.

Sea por proliferación activa difusa del epitelio neoformado, o sea por el crecimiento de yemas intracanaliculares, el macizamiento de los tubos que vienen a constituir como columnas sólidas es un hecho apreciable no solamente en los tubos seccionados a la larga, lo cual tiene poco valor, sino siguiendo su curso en las preparaciones cuando en una de sus ondulaciones los vemos cortados a través. Seguramente en estos cordones macizos se establece ulteriormente la luz por la función de las células limitantes cuya secreción les ahueca, y por la presencia de orina que viene de más arriba, llegada con una cierta presión en la luz; la descamación de las células sobrantes establece la morfología normal.

## II) Neoformación tubular.

Cuando la destrucción del riñón es más completa y no solamente afecta al parénquima epitelial, sino también al esqueleto mesenquima-

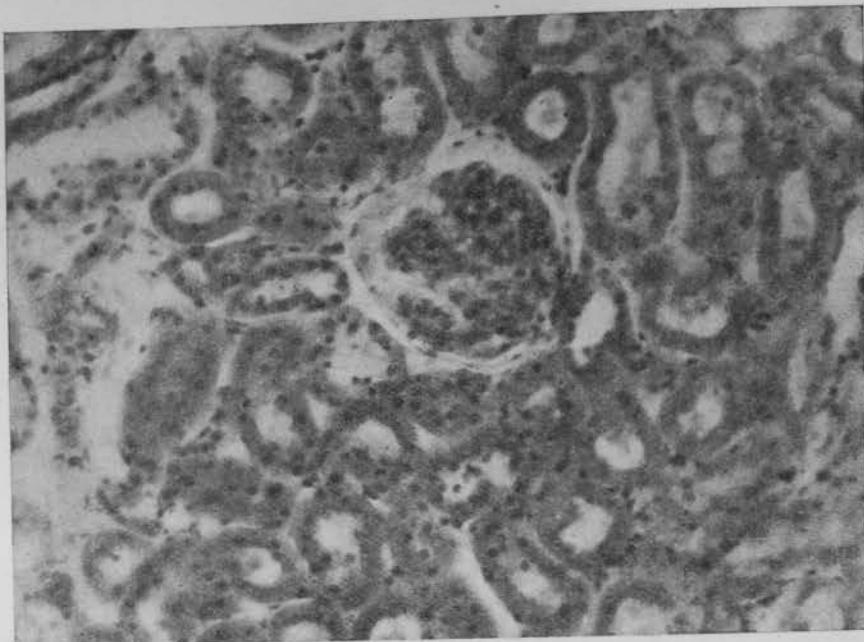


Fig. 10.—Tubos dilatados con epitelio bajo.

toso, las cosas pueden cursar diferentes, según el grado de intensidad de esta destrucción. Hay veces en que no se produce sino una infiltración por células intersticiales; en mayor o menor grado esto ocurre siempre llegando las células de infiltración y aun los fibroblastos a la túnica del tubo, entre los epitelios y aun saliendo a la luz entre los detritus celulares vertidos a ella. Pero a pesar de esta infiltración se demuestra en las preparaciones de la plata que el esqueleto fibrilar está intacto, y entonces la regeneración intracanalicular en la forma que hemos descrito puede hacerse. Pero en otras ocasiones, la destrucción es tal, que no se puede reconocer el armazón fibrilar normal. Esto no obstante, vemos formarse núcleos de regeneración epitelial, como, verágracia, se demuestra bellamente en la figura 11, donde vemos dos núcleos principales de neoformación de tubos. En (A) se observa un tubo suelto neoformado sólido, constituido por células de esas de núcleo claro, de que antes hemos hablado, y un círculo de células en (B), seguramente una célula gigante dividida. Estos tubos, en ocasiones, quedan aislados en el magma intersticial proliferado, y así se ven esas imágenes que hemos mostrado en el anterior trabajo<sup>2</sup> de "isletos epiteliales", en los casos de gran reacción intersticial. Otras veces estos tubos, sin duda, crecen en busca de tubos con los cuales conectar. Acerca de esto las opiniones están divididas; TILP<sup>15</sup> juzga que no conectan con tubos activos y, por consiguiente, que su valor funcional es nulo; HARTMANN y JORES<sup>4</sup>, en cambio, afirman que llegan a veces a conectar con un sistema activo, y en tal caso constituirían

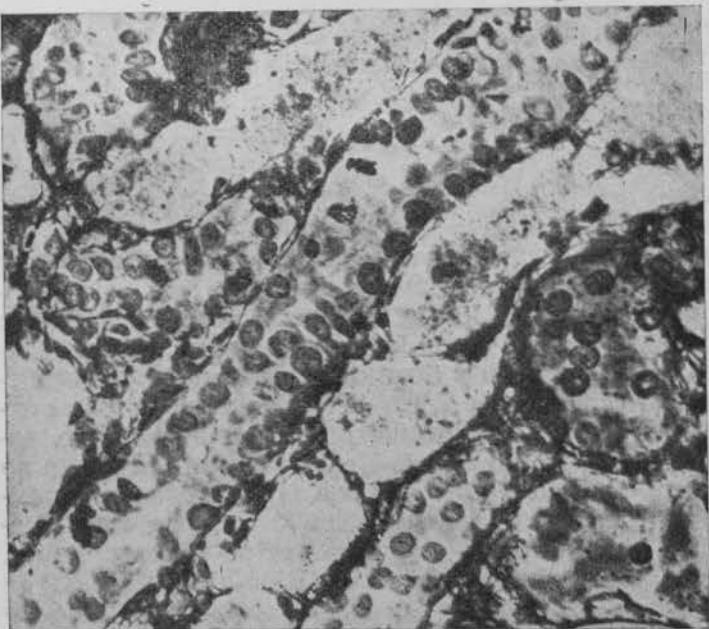


Fig. 9.—Macizamiento de un tubo con varias capas de células y gran polimorfismo. Activas mitosis.

como divertículos del mismo; OLIVER<sup>5</sup>, en sus diseciones, ha señalado cómo a veces el sistema tubular tiene algunos divertículos que aumentan con la edad, más frecuentes en la contorsión distal. De todos modos, es evidente que esta neoformación de islotes o cordones epiteliales no supone una regeneración de los tubos, cuya estructura de sostén se ha perdido, y explica la no regeneración propiamente dicha en los casos de tal desorganización profunda.

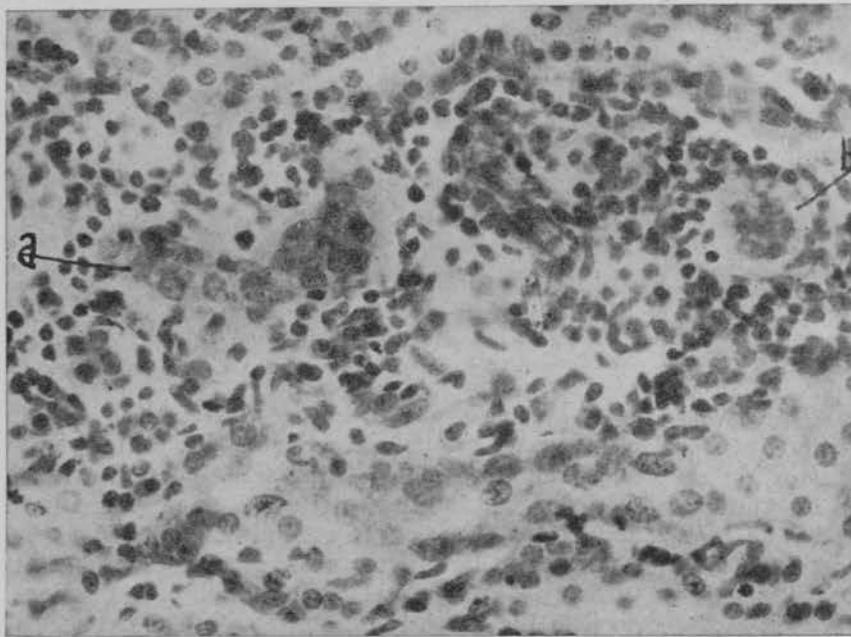


Fig. 11.—Gran desorganización estructural e infiltración intersticial en (a) y (b)

### III) ¿Hay una base morfológica del fenómeno de la toxialepsia?

La toxialepsia, en nuestras observaciones, se extiende a los diferentes efectos del tóxico; en el caso de la aloxana, como en el del uranio, los dos parénquimas que sabemos que se lesionan más claramente son el hígado y el riñón, aparte —en el caso de la primera—de las lesiones que produce en las islas pancreáticas y quizás en otros sitios que aún no sabemos y puedan ser responsables de la diabetes. El animal toxialéptico para la aloxana no se hace diabético o muy efímeramente, y tolera dosis muy tóxicas de la misma sin que se produzca uremia, y sin que en la autopsia se encuentren las lesiones hepáticas o renales de la aloxana. En el animal indiferente para el uranio (nosotros hemos visto tolerar a un animal que había pasado la dosis de 1 mgr. por kilogramo de peso hasta 10 mgr. por kilogramo, y GIL Y GIL<sup>12</sup> vió tolerancia hasta de 80 veces (!) la dosis inicial), no aparecen tampoco ni las lesiones hepáticas ni las renales. Es evidente que esto sugiere una situación distinta de receptividad o de respuesta de los epitelios correspondientes.

MAC NIDER<sup>9-13</sup>, al advertir en animales intoxicados por el uranio el desarrollo en los tubos de ese epitelio sincitial aplanado, supone que

esta forma condiciona la resistencia. Sin embargo, nosotros no aceptamos ese punto de vista por las siguientes razones. En primer término, en los animales que hemos sacrificado estando bastante bien después de una intoxicación uránica, y que podemos suponer legítimamente por comparación a los testigos que eran toxialépticos para el tóxico, hemos encontrado epitelio tubular de forma normal, y solamente hemos visto persistir ese tipo de epitelio aplanado, como hemos dicho reiteradamente, en los tubos dilatados quísticos o de campos estruroides. Para nosotros, por tanto, no está ligada la resistencia a ese tipo de epitelio, que puede presentarse o no, dependiendo de la existencia o no de dilatación tubular. Se podría pensar que el epitelio aplanado no reabsorbe el tóxico, pero es también posible que, a pesar de tener la misma morfología, el epitelio neoformado se salve de su acción en el futuro, porque no le reabsorba o segregue; pues OLIVER<sup>17</sup> vió en sus experiencias que epitelios neoformados no exhiben los bastoncitos de secreción en ocasiones.

Nosotros no podemos decir, sin embargo, que la resistencia se pudiera deber solamente a ésto si atendemos a la inmunidad también presente

en las células hepáticas, a pesar de que su morfología sea normal. Nos inclinamos a pensar que los epitelios regenerados ya en plena fase de intoxicación se hacen a base de los que la resistieron, y, por consiguiente, heredan esta propiedad de la resistencia, cuya entraña, como tantas otras cosas relacionadas con la injuria celular, se nos escapa.

### IV) ¿De dónde proceden las células de regeneración?

Hacemos esta pregunta, a la que no creemos que, por el momento, se pueda contestar satisfactoria e irrefutablemente, porque nos parece un aspecto muy importante del problema.

ASCHOFF y SUZUKI<sup>10</sup> pensaron que la regeneración parte de unas células situadas en el extremo superior del segmento descendente, estrecho, del asa de Henle, pero este supuesto no ha sido confirmado con argumentos convincentes, y otros autores no lo aceptan; para OLIVER<sup>8</sup>, la regeneración parte de los epitelios, cualquiera, que han resistido al tóxico. Esto es muy posible, pero lo que sería interesante dilucidar es si estos epitelios resistentes lo han sido por eventual casualidad o es que son de otra estirpe o naturaleza. Nosotros sabemos, en

el caso de la regeneración hepática, que solamente ciertas células que conservan algunos caracteres embrionarios y pueden formar hepatocitos o colangiocitos, son las que pueden regenerar las células perdidas, por toda esa serie de aspectos regenerativos que hemos descrito<sup>18</sup>. ¿No es posible que ocurra lo mismo en el riñón, es decir, que existan unas células restantes del período embrionario, no distinguibles en el riñón normal, que en el trance de la intoxicación destructiva sean las capaces de regeneración activa? Aparte de la razón de similaridad, que es bajo otros aspectos tan estrecha, entre la regeneración hepática y renal, tenemos otros argumentos, en el polimorfismo, la gran actividad proliferante y la forma que toman los epitelios regenerados en su primer momento, que recuerda bastante la regeneración embrionaria. Por otra parte, esas formaciones tubuloides o en islotes que aparecen en el segundo tipo de reparación de que hemos hablado, y que en ocasiones pueden llegar a formar, según Tilp<sup>15</sup>, verdaderos adenomas, favorecería este punto de vista. Nosotros suponemos, pues, la existencia de tales "nefroblastos" activados en el proceso patológico destructivo, reconociendo que no tenemos para ello actualmente más base que las razones indirectas que hemos expuesto.

## RESUMEN.

Se estudian los procesos de regeneración cuando la estructura mesenquimal está conservada (regeneración epitelial) y cuando la túnica propia está destruida (neoformación tubular), analizando el proceso de la regeneración y sus pasos en cada caso, sobre la base de animales intoxicados por la aloxana y el uranio, exponiéndose en detalles que no se prestan a un resumen. En su totalidad, se confirma la gran capacidad de regeneración de estos epitelios. El fenómeno de la toxialepsia no se acepta que tenga una base morfológica en el epitelio sincitio aplano, cuya presencia depende solamente de la dilatación o no de los tubos. La toxialepsia es una propiedad adquirida por los nuevos epitelios en virtud de proceder de epitelios que no sucumbieron por ser de suyo resistentes al tóxico.

## BIBLIOGRAFIA.

- JIMÉNEZ DÍAZ, LÓPEZ GARCÍA, PICATOSTE Y MORALES.—Rev. Clín. Esp., 31, 15, 1948.
- PICATOSTE, JIMÉNEZ DÍAZ, LÓPEZ GARCÍA Y MORALES.—Rev. Clín. Esp., 31, 150, 1948.
- NAUWERCK.—Cít. sub. 7.
- LUBARSCH.—Handb. der spez. pathol. Anat. u. Histol., ed. Springer, Berlin, 6, 1, 579, 1925.
- OLIVER.—The Harvey Lectures, 102, 1944-1945.
- HOCHHAUS.—Virch's Arch., 154, 320, 1898.
- THOREL.—Deut. Arch. f. klin. Med., 77, 29, 1903.
- OLIVER.—J. Exp. Med., 21, 425, 1915.
- MAC NIDER.—Numerosos trabajos, v. res. en Physiol. Rev., 4, 525, 1924; y Am. J. Med. Sc., 178, 449, 1929.
- SUZUKI.—Zur Morphologie der Nierensekretion, etc. Jena, ed. Fischer, 1912.
- OLIVER, BLOOM Y MAC DOWELL.—J. Exp. Med., 73, 141, 1941.
- GIL Y GIL.—Ziegler's Beitr., 72, 621, 1924.
- MAC NIDER.—J. Pharmac. a. exp. Ther., 73, 186, 1941.
- ASCHOFF.—Lehrb. d. Pathol. Anatomie, ed. Fischer, 2, 490, 1928.

- TILP.—Regenerationsvorgänge in der Nieren d. Menschen, ed. Fischer, Jena, 1923.
- THOREL.—Deut. arch. f. klin. Med., 84, 173, 1905.
- OLIVER.—J. Exp. Med., 23, 301, 1916.
- JIMÉNEZ DÍAZ.—Lecciones sobre las enfermedades del hígado. Madrid, 1948.

## SUMMARY

The processes of regeneration in kidneys are studied when the mesenchymatous structure is preserved (epithelial regeneration) and when the same is destroyed (tubular neoformation) analyzing the process of regeneration and its stages in every case, based upon animals intoxicated with aloxan and uranium. Details are given that are not adequate for this summary. The great capacity of regeneration of this epithelium is fully confirmed. It is not admitted that the phenomenon of toxialepsy has a morphological basis in the flattened syncytial epithelium whose presence only depends upon the distension or not of the tubules. Toxialepsy is a character acquired by that new epithelium which is derived from the old epithelium that did not succumb as it was toxic-resistant.

## ZUSAMMENFASSUNG

Man untersuchte die Regenerierungsprozesse der Niere, wenn die Mesenchymstruktur noch erhalten war (Epithelregeneration) und wenn diese zerstört wird (Tubuläre Neoformation) und analysierte die einzelnen Stadien der Regenerierung auf der Basis von durch Aloxan und Uran vergifteten Tieren. Alle Einzelheiten, die keine Zusammenfassung zulassen, werden gebracht. Die grosse Regenerierungskapazität dieser Epithelien wird in der Gesamtheit bestätigt. Das Phänomen der Toxialepsie scheint im mehrschichtigen Plattenepithel keine morphologische Basis zu fassen und hängt nur von der etwaig vorhandenen Erweiterung der Röhrchen abzuhangen. Die Toxialepsie tritt bei den neu geformten Epithelien auf, weil die nicht zerstörten Epithelien von sich aus dem Gift gegenüber resistent sind.

## RÉSUMÉ

On étudie les processus de régénération lorsque la structure mésenchimale est conservée (régénération épithéliale) et lorsque celle-ci est détruite (neoformation tubulaire), analysant le processus de régénération et leur évolution dans chaque cas, sur la base d'animaux intoxiqués par l'aloxane et l'uranium, tout ceci exposé avec des détails qui n'admettent pas de résumé. Dans leur totalité on confirme la grande capacité de régénération de ces épithéliums. On n'accepte pas que le phénomène de la toxialépsie ait une base morphologique sur l'épithélium sincital aplati, dont la présence dépend uniquement de la dilatation ou non dilatation des tubes. La toxialépsie est une propriété acquise par les nouveaux épithéliums, puisque ceux-ci s'originent d'épithéliums qui n'ont pas succombé grâce à leur résistance en face du toxique.