

ALTERACIONES DE LAS CELULAS MUCOSAS SUPERFICIALES Y PROFUNDAS DE LA MUCOSA GASTRICA EN RATAS PREPUBERALES HAMBRIENTAS.

(ALTERATIONS OF THE SUPERFICIAL AND DEEP MUCOUS CELLS OF THE GASTRIC
MUCOSA IN PREPUBERAL HUNGRY RATS).

por

J. M. OCAÑA; A. BLANCO; A. GAZQUEZ; M. A. SIERRA; A. BERNABE y E. MOZOS

Departamento de citología, histología y anatomía patológica.
Facultad de veterinaria. Universidad de Córdoba (España).

S u m m a r y .

We have studied, with the light (semithin sections) and electron microscopes, the lesions in the mucosa of the glandular stomach of prepuberal Wistar rats, which have been submitted to several periods of fasting, during a maximum of five days.

Sixty animals, distributed into six groups of ten rats, have been utilized; one of them was used as a control.

The alterations of the superficial mucous cells are represented by a partial degranulation, which is complete in the last phases of the experiment, together with degeneration and necrosis phenomena.

The deep mucous cells present the same morphological modifications as the superficial ones.

R e s u m e n .

Hemos estudiado tanto con el fotomicroscopio en cortes semifinos, como con el microscopio electrónico, las lesiones que se presentan en la mucosa del estómago glandular de ratas Wistar prepuberales, tras haberles sometido a distintos períodos de ayuno hasta un máximo de cinco días.

Para muestra hemos utilizado seis grupos de diez ratas, con un total de sesenta animales. De los seis grupos, cinco han participado en la experiencia y el último ha sido utilizado como testigo.

OCANA Y COL.: ALTERACIONES DE CELULAS DE LA MUCOSA GASTRICA EN RATAS.

Las alteraciones de las células mucosas superficiales están representadas por una desgranulación parcial, que termina siendo total en las últimas fases de la experiencia, junto con fenómenos degenerativos y de necrosis. Las células mucosas profundas guardan un paralelismo con las superficiales en relación con las modificaciones morfológicas.

El estómago tiene capacidad para eludir la autodigestión, y la alimentación es de gran importancia en la elevación y descenso de la capacidad de la mucosa para contrarrestar la acción erosiva del ácido clorhídrico y de la pepsina (Shay¹⁹).

Shay y col.²⁰ demostraron que el aumento de las proteínas en la dieta, en una rata normal, incrementa la resistencia de la mucosa gástrica frente al ácido y la pepsina.

Hoelzel y Da Costa¹² comprobaron que se producen con frecuencia úlceras en el estómago anterior de la rata al excluir las proteínas de la dieta; basta agregar a ésta una proteína tan incompleta como la gelatina para que se presenten.

También tiene importancia la forma de la alimentación, pues como comprobaron Mikhail y Holland¹⁵, en ratas con diversas dietas, que no tenían efecto amortiguador sobre el jugo gástrico, se formaban lesiones estomacales llamativas en los grupos que recibieron comida sólida.

Hollander^{13, 14} describió su teoría de los dos factores de la barrera mucosa; la capa de moco que recubre la mucosa, que es la primera fila de defensa de la pared gástrica, sería el primer factor. Su acción se ejercería: 1.º por la adherencia firme al tejido subyacente, 2.º por la impermeabilidad general frente a los agentes químicos destructores, debido a la cohesión, 3.º por su impermeabilidad específica para la pepsina, 4.º por sus propiedades de absorción y 5.º por su acción de "tampón". Según Herrerías y col.¹¹, sería el ácido N-acetilneuramínico el que dota a las gluco-proteínas de la viscosidad indispensable para la protección de la mucosa gástrica. Si falla esta primera barrera, queda la segunda línea defensiva, formada por la capa de células cilíndricas y cuboides, cuya misión consiste en producir mucus para sustituir al eliminado en la superficie. Gutiérrez Cabano⁶ insiste en la importancia de esta segunda barrera, constituida por la superficie de la membrana plasmática de las células epiteliales y las firmes uniones celulares que, cuando es dañada, produce aumento de la retrodifusión de los hidrogeniones. Estas células poseen un alto grado de regeneración (Willens²³).

Por otro lado, Hollander¹⁴ afirma que los irritantes locales producen estimulación de la secreción de mucus, pudiendo considerarse el jugo gástrico como irritante.

Petro¹⁶, en estudios endoscópicos en pacientes que habían sufrido *stress*, comprobó alteraciones de la mucosa gástrica, que finalmente conducían a daño celular, con alteración de la barrera mucosa, cuantitativa y cualitativa (alteración de

OCAÑA Y COL.: ALTERACIONES DE CELULAS DE LA MUCOSA GÁSTRICA EN RATAS.

los componentes mucopolisacáridos) e incremento de la retrodifusión de los hidrogeniones. Esta alteración se ve fortalecida por el aumento del tiempo requerido para la regeneración de las células gástricas, con lo que resulta una disminución de la resistencia del mucus a la proteólisis péptica y tripsínica.

Willens²³ observa que el ayuno en ratas disminuye el ritmo del ciclo digestivo.

Material y métodos.

Hemos utilizado como material de estudio la mucosa de la zona fúndica del estómago de ratas Wistar sometidas a ayuno, dejándoles el agua a discreción.

Empleamos 60 ratas machos, de cuatro semanas de vida, ya habituadas a la dieta testigo, pues se habían destetado una semana antes y con peso promedio de 100 g. Se han dividido en dos grupos de 50 y 10 animales, respectivamente.

El primer grupo, que es el de experimentación, se ha distribuido en cinco lotes de 10 ratas cada uno, mientras que en el segundo, que se ha utilizado como testigo, los lotes se han formado con 2 animales.

Distribución de lotes y sacrificios.

Lote 1.º (10 ratas), sacrificadas a las	24 h.
Lote 2.º (10 ratas), " "	48 h.
Lote 3.º (10 ratas), " "	72 h.
Lote 4.º (10 ratas), " "	96 h.
Lote 5.º (10 ratas), " "	120 h.

Con cada diez se sacrificaron los correspondientes testigos, constituidos por dos animales cada día. El sacrificio se efectuó por decapitación e inmediatamente después se procedió a la extracción del estómago, seccionado a nivel de cardias y píloro; y abierto a lo largo de la curvatura mayor, se observa su contenido y se lava a continuación con agua corriente. De la mucosa de la zona fúndica se tomaron muestras de 1 a 3 mm de grosor, que se fijaron en glutaraldehído al 5 p. 100, tamponado, según el proceder de Sabatini y col. y se refijaron en tetróxido de osmio.

La inclusión se realizó en Durcapan A. C. M. (araldita).

Los cortes, realizados en un ultramicrotomo L.K.B. III, fueron observados y electronografiados en un microscopio electrónico Philips modelo 200.

Resultados.

Lote 1.º

Fotomicroscopía.

Las modificaciones se localizan fundamentalmente a nivel de las células mucosas, tanto superficiales como profundas. Estas células muestran una forma cilín-

POCANA Y COL.: ALTERACIONES DE CELULAS DE LA MUCOSA GASTRICA EN RATAS.

drica baja que, a veces, llega a hacerse cuboide y en su zona apical se observa una disminución parcial de los gránulos de secreción, que en algunas zonas de la mucosa gástrica puede ser total.

Microscopía electrónica.

Las alteraciones más importantes encontradas con el microscopio electrónico radican igualmente, en las células mucosas superficiales y profundas.

Las células mucosas superficiales presentan una forma cuboide, motivada fundamentalmente por la depleción de los gránulos de secreción. Los que quedan alcanzan dimensiones superiores a las normales. El núcleo, que tiene localización basal, no muestra alteraciones. El retículo endoplásmico granular y el complejo de Golgi, apenas presentan modificaciones. El primero está constituido por numerosas cisternas localizadas en la porción basal de la célula, que tiene abundantes ribosomas adosados a su membrana; mientras que el segundo, formado por sacos aplanados y escasas vesículas, se localiza en la zona supranuclear. Las mitocondrias conservan su forma y estructuras normales.

Las células mucosas profundas presentan las mismas características descritas en las superficiales, con depleción parcial o a veces total de los gránulos de secreción, conservando la normalidad de todos sus organoides citoplasmáticos.

Lote 2.º

Fotomicroscopía.

Las células mucosas, tanto superficiales como profundas, muestran las mismas modificaciones que en el lote anterior, aunque mucho más acentuadas, sobre todo en lo referente a la desgranulación parcial del citoplasma. Por este motivo, nos encontramos que las células adquieren una forma más próxima a la cúbica que a la prismática, propia de estas células. El citoplasma aparece homogéneo y de características policromáticas. Gran número de estas células presenta núcleo hiperromático.

Microscopía electrónica.

Las células mucosas superficiales y profundas presentan una acentuada depleción granular, lo que hace difícil encontrar células que no acusen tal depleción y los gránulos que persisten tienen gran polimorfismo. El retículo endoplásmico rugoso se encuentra comprimido en la zona basal de la célula. El complejo de Golgi, poco desarrollado, muestra las cisternas como fraccionadas y con vesículas a su alrededor. El núcleo, en casi todas las células, sufre una condensación de la cromatina, que se adosa a la envoltura nuclear, cuya membrana externa posee un aspecto dentado, y hay dilatación del espacio perinuclear.

OCANA Y COL.: ALTERACIONES DE CELULAS DE LA MUCOSA GASTRICA EN RATAS.

Lote 3.º

Fotomicroscopía.

Las células mucosas superficiales y profundas, con las alteraciones ya observadas en el lote anterior aún más acentuadas. La desgranulación es prácticamente total, aunque en algunas zonas se observan células con escasas granulaciones. El citoplasma sigue siendo acidófilo. El núcleo es muy hipercromático.

Microscopía electrónica.

Las células mucosas superficiales y profundas muestran las mismas modificaciones, principalmente tumefacción mitocondrial y dilataciones de las cisternas del complejo de Golgi. Sin duda la característica más importante que se aprecia en estas células es la presencia en la zona apical de unos pequeños depósitos a modo de gránulos de secreción, de fuerte densidad electrónica, envueltos en una nítida membrana.

Lote 4.º

Fotomicroscopía.

Las células mucosas superficiales y profundas muestran signos de necrosis, reconocible por la picnosis nuclear y el oscurecimiento que presenta el citoplasma. El proceso de desgranulación se hace muy acentuado. En ningún caso hemos observado descamación de estas células.

Microscopía electrónica.

En las células mucosas superficiales y profundas observamos claros signos degenerativos y de necrosis. Son numerosas las imágenes de acumulación de la cromatina que se dispone principalmente adosada a la envoltura nuclear, correspondiente a las imágenes de picnosis observadas en el fotomicroscopio. Las mitocondrias están tumefactas y existen dilataciones y vacuolizaciones de las cisternas de retículo endoplásmico rugoso y del complejo de Golgi. Estas células siguen presentando en la zona apical algunos pequeños depósitos a modo de gránulos de secreción, de gran densidad electrónica y envueltos en una neta membrana.

Lote 5.º

Fotomicroscopía.

Las células mucosas superficiales y profundas se encuentran totalmente desgranuladas, los núcleos están muy hipercromáticos e incluso en necrosis, y el citoplasma presenta modificaciones tintoriales.

Microscopía electrónica.

Las células mucosas superficiales y profundas están prácticamente desgranuladas, mostrando a veces depósitos a modo de gránulos, con fuerte densidad electrónica. El hialoplasma, aumentado en su densidad electrónica, da a las células una apariencia oscura. El retículo endoplásmico rugoso y el complejo de Golgi tienen dilatadas sus cisternas. Las mitocondrias están tumefactas. La cromatina forma acumulaciones muy densas distribuidas por todo el volumen nuclear y adosadas principalmente a la envoltura. El espacio perinuclear está intensa pero regularmente dilatado por lo que le da un aspecto dentado.

Discusión.

Como describe Hollander^{13,14}, nosotros creemos que la primera barrera defensiva gástrica está formada por la capa de mucus segregada por las células mucosas superficiales y profundas. La segunda barrera está constituida por la superficie de la membrana plasmática de las células mucosas y sobre todo por la actividad de las propias células mucosas.

Durante la primera fase, que comprende los dos primeros días, las células mucosas superficiales pasan por un estado de hiperactividad, de síntesis y de secreción, como lo indican las imágenes estudiadas, en las que se aprecia depleción y desarrollo de los orgánulos citoplasmáticos correspondientes, para contribuir a la formación de la capa de mucus que tapiza el epitelio gástrico.

En una segunda fase, que comprende parte del tercero, cuarto y quinto día, cambia totalmente la morfología de estas células. Los gránulos de secreción sufren modificaciones morfológicas, debido probablemente a alteraciones del pH de los mucopolisacáridos, coincidiendo con los estudios realizados por Sierra²¹ en células caliciformes en intestino de pollo. Así mismo también se alteran las propias estructuras de las células. Hay menos desarrollo del retículo endoplásmico rugoso, con degranulación parcial del mismo que, como indica Sandritter¹⁷, es un signo evidente de degeneración celular, aunque no llegue a presentar el aspecto en "huella dactilar" ni fragmentación.

El complejo de Golgi, como estudia Sierra²¹, es uno de los organoides que se afectan en primer lugar. Debido a las dilataciones que aparecen en este complejo en el transcurso de su alteración, se observan imágenes de degeneración vacuolar.

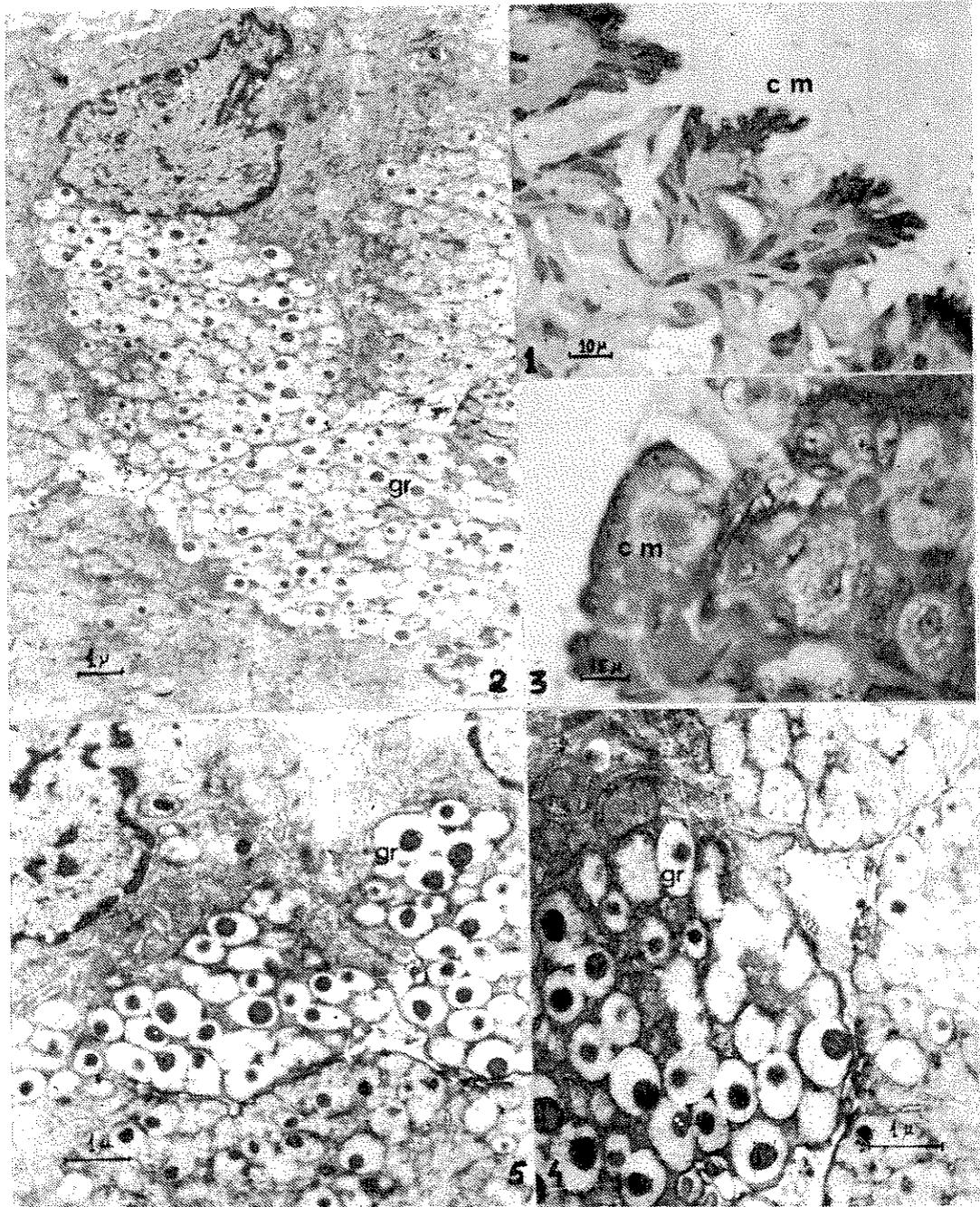
Las células mucosas profundas tienen, en el presente trabajo, un comportamiento similar a lo estudiado anteriormente, sobre todo en su participación en la formación de la capa de mucus. Por otra parte, muestran en la fase final un claro cuadro de degeneración, como ocurre en las células mucosas superficiales, con la presencia más acentuada de gránulos de secreción de morfología modificada.

Bibliografía.

1. Bloom, W.; D. W. Fawcett. A textbook of histology. Saunders Company, Philadelphia. London. Toronto (1975).
2. Díaz Flores, L.; G. Ortíz Urdain, y G. Sánchez Delgado. Bases ultraestructurales en citología, histología y anatomía patológica. Santiago de Compostela (1974).
3. Dustin, P. Leçon d'anatomie pathologique generale. Preves. Acad. Europ. Paris (1969).
4. Fujita. Atlas de microscopía electrónica en medicina. Editorial Espasa, Barcelona (1972).
5. Greep, R. O.; L. Weis. Histología. Edt. El Ateneo. Barcelona. 3.^a Ed. (1975).
6. Gutiérrez Cabano, C. Lesiones gastroduodenales agudas. Rev. Esp. Enf. Ap. Digest. 54, 931 (1978).
7. Ham, A. W. Tratado de histología. Editoria Importécnica S. A. Madrid (1975)
8. Helander, H. F. Ultrastructure of fundus glands of the mouse gastric mucosa. J. Ultrastruct. Res. (supl., 4) (1962).
9. Helander, H., B. I. Hirschwitz. Quantitative ultrastructural studies on gastric parietal cell. Gastroent. 63, 951 (19).
10. Helander, H.; B. I. Hirschwitz. Quantitative ultrastructural studies on inhibited and on partly stimulated gastric parietal cells. Gastroent. 67, 447, (1974).
11. Herrerías, J. M.; A. Ariza; M. Garrido. Avances etiopatogénicos en el ulcus péptico. La célula oxíntica. Rev. Esp. Enf. Ap. Digest. 52, 733, (1978).
12. Hoelzel, F.; E. Da Costa. Production of peptic ulcers in rats and mice by diets deficient in protein. Am. J. Digest. Dis. 4, 25, (1937).
13. Hollander, F. Some characteristic of mucus secretion in the digestive tract. Gastroent. 3, 403 (1944).
14. Hollander, F. Two-component mucous barrier: its activity in protective gastroduodenal mucosa against peptic ulceration. Arch. Med. 93, 107 (1954).
15. Mi
15. Mikhail, A. A.; H. C. Holland. A simplified method of inducing stomach ulcers. J. Phychosom. Res. 9, 343 (1966).
16. Petro, A. B. Stres ulceration. J. Missip. Start. Med. Assoc., 4, 131 (1974).
17. Sandritter, W. Histopatología. 2.^a edición. Edit. Científico-médica. Barcelona. (1974).

18. Scarpelli, D. G.; B. F. Trump. Cell injury. Upjohn company Kalamazoo. Michigan (1971).
19. Shay, M. Emotional stress and parietal cells mass. Their role in the etiology of peptis ulcer. Amer. J. Digest. Diss. 2, 846 (1959).
20. Shay, M.; C. Sum. Gastroenterología. (Bockus, H. L.) Salvat editores. 2.^a edición. Barcelona. t. 1 443 (1965).
21. Sierra, M. A. Lesiones producidas por *Eimeria maxima* Tixier 1929 (Sporozoa Eimeridae) en el intestino de *Gallus domesticus*. Tesis doctoral. Fac. vet. Univ. Córdoba (España). (1975).
22. Westman, A. B.; H. F. Helander. Morphometric studies on gastric zymogen granules in atropinized rats. J. Ultrast. Res. 29, 576 (1969).
23. Willens, G. Renovación celular en el tubo digestivo. Rev. Esp. Enf. Ap. Digest. 117 (1978).

OCAÑA Y COL.: ALTERACIONES DE CELULAS DE LA MUCOSA GASTRICA EN RATAS.



Iconografía.

- FIG. 1. Detalle de la mucosa gástrica. Las células mucosas (cm) superficiales presentan citoplasma muy vacuolizado. Lote I. x 750.
- FIG. 2. Célula mucosa. Se aprecian en la zona apical abundantes gránulos de secreción (gr). Lote I. x 12.500.
- FIG. 3. Detalle de mucosa gástrica. Las células mucosas superficiales presentan un citoplasma muy vacuolizado (cm). Lote II. x 27.500.
- FIG. 4. Detalle de células mucosas. Se observan acúmulos de gránulos (gr) con un polimorfismo muy marcado. Lote II. x 27.500.
- FIG. 5. Detalle de célula mucosa. Se observa claramente la depleción de gránulos de secreción (gr). Lote III. x 21.000.
- FIG. 6. Detalle de célula mucosa. Evidente depleción de gránulos de secreción (gr). Lote IV. x 20.500.
- FIG. 7. Detalle de célula mucosa. Citoplasma con depleción de gránulos. Destaca el fuerte polimorfismo de los gránulos de secreción (gr). Lote V. x 25.000.

