

Servicio de Urología del Hospital  
Salaberry, Jefe Dr. A. ASTRALDI

Inst. de Anat. y Fisiol. Patol. "Telémaco  
Susini" Dir. Prof. Dr. P. I. ELIZALDE

Por los Doctores

A. ASTRALDI y  
J. L. MONSERRAT

## OSIFICACION HETEROTOPICA. METAPLASIA OSEA EN UNA HERIDA DE CICATRIZACION POR CISTOSTOMIA

EL azar nos ha puesto frente a una metaplasia ósea, complicación ésta que observamos en el curso de la cicatrización de una herida por cistostomía. Nuestra intención al presentarla no es a simple título casuístico, dado que no tiene nada de particular, por cuanto si no es una complicación frecuente en el curso de la cicatrización de estas heridas no constituye tampoco una rareza, que por tal indujera hacerla conocer, prueba de ello lo tenemos con sólo recorrer la bibliografía extranjera y la nuestra. Para no ser molestos con citas sólo mencionaremos que entre nosotros se han ocupado E. Castaño (1) con una observación de su servicio del Hospital Fernández y O. Buzzi (2) que hace referencias a 3 observaciones del servicio del Dr. G. Elizalde, acompañante su trabajo con una amplia información bibliográfica.

Nuestra intención en cambio, es la de aprovechar esta observación para intentar establecer las condiciones concurrentes para la metaplasia ósea heterotópica en general, y ver si es posible el por qué se observa esta osificación en una herida por cistostomía y en otras no.

*Historia clínica.* — N° 350 del servicio de clínica urología del Hospital Salaberry Z. S. de 62 años de edad, que se presenta con un cuadro típico de adenoma de próstata y que la exploración semiológica e instrumental nos lo confirma.

El 15 de abril de 1939, es operado practicándosele una simple cistostomía. El 16 de mayo es dado de alta para restablecer su estado general y vuelve a internarse

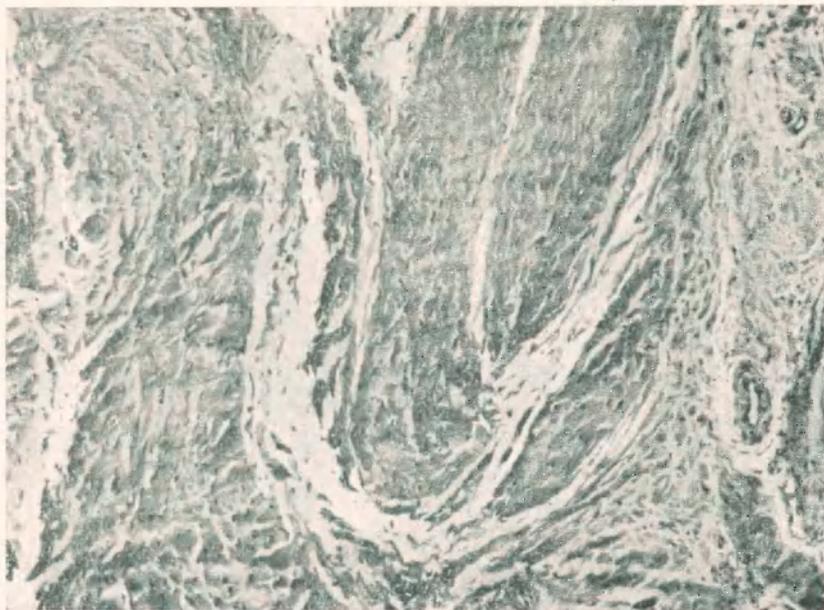


Figura 1. — Placa  
Mediano Aumento. — Tejido fibroso en vías de transformación  
hialina.

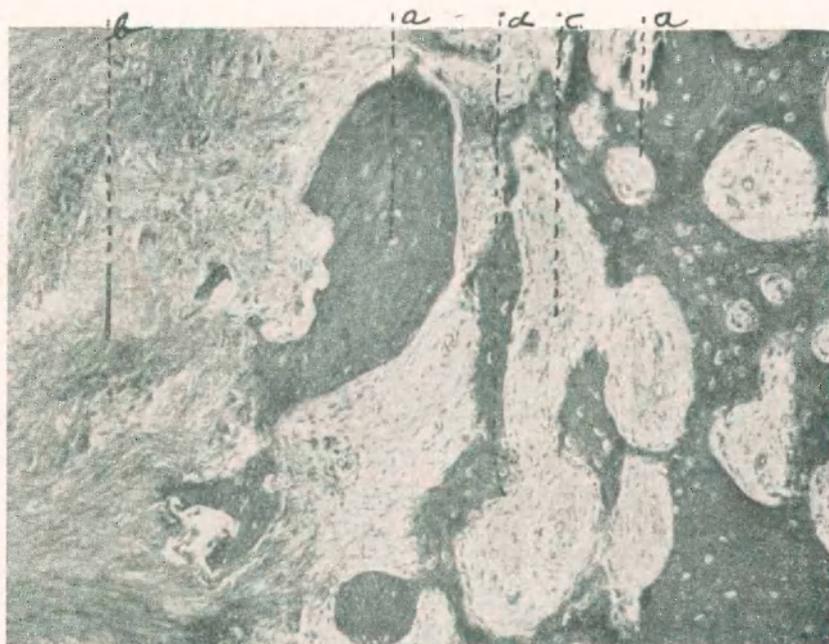


Figura 2. — Placa  
Coloración: hematoxilina, fosfatungstica de Mallory. — Aumento  
Mediano.

- a) laminillas óseas con osteoplastos y osteoblastos.
- b) tejido fibroso denso.
- c) tejido colágeno, con elementos celulares.
- d) células osteoblásticas.



Figura 3. — Placa

Coloración: hematoxilina eitrrosima. Aumento mayor.

- a) laminillas óseas bien calcificadas, con osteoblastos y osteoplastos. Bordean a las laminillas óseas, células tipo osteoblásticas.
- b) tejido colágeno laxo.



Figura 4. — Placa

Coloración: hematoxilina — Eosima. Aumento: grande.

Se destaca un tejido mesenquimático ricamente celular y laminillas óseas marginadas osteoblastos.

- a) células gigantes en función osteoclástica (osteoclastas).
- b) laminilla ósea con línea de segmentación irregular.
- c) células osteoblásticas.

el día 22 de julio habiendo aumentado 5 kilos de peso. El 3 de agosto previa resección amplia de la herida de cistostomía incluyendo el plano vesical, se le practica una adenomectomía de su próstata, extrayéndosele una adenoma a tres lóbulos como indicare la uretroscopía posterior. El 10 de agosto se le coloca sonda uretral para el cierre de la vejiga; pero dado que hay alternativas de impermeabilidad como de permeabilidad de la fistula vesico-cutánea se decide reintervenirlo para el cierre definitivo de la fistula el día 25 de septiembre.

Se reseca ampliamente todo el trayecto fistuloso como peri-fistuloso en una

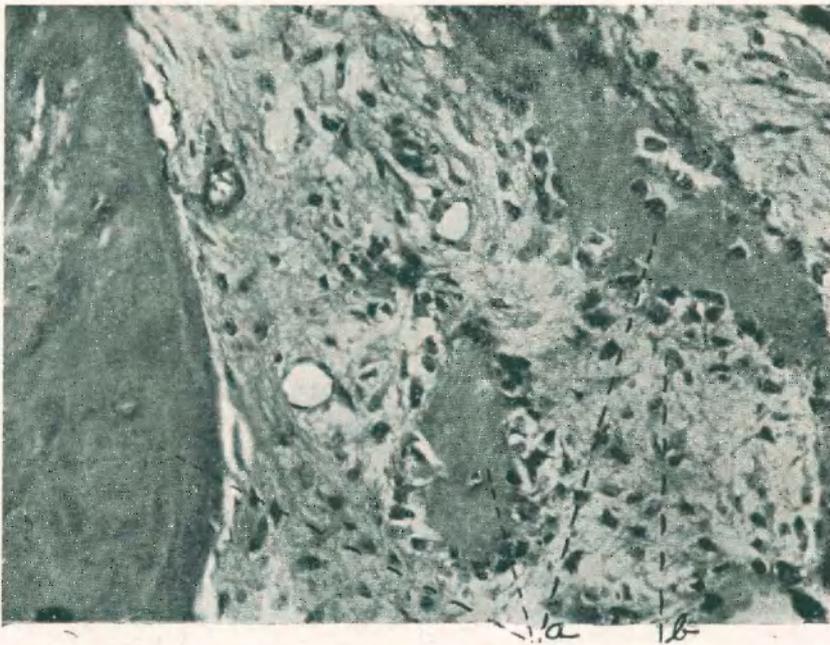


Figura 5. — Placa

Coloración: hematoxilina — Eosima, Aumento: grande.

a) tejido óseo.

b) tejido mesenquimático ricamente celular que al marginar a las laminillas óseas adquieren características osteoblásticas.

amplia extensión: se cierra la vejiga en dos planos e igualmente el plano músculo-cutáneo con igual número de planos. El 8 de noviembre es dado de alta completamente curado.

*Examen macroscópico de la pieza.* — No presenta nada de particular con respecto a este tipo de lesión. Sólo llama la atención que al corte de la misma el bisturí cruje en forma diferente a la observada para el simple tejido fibroso. Al tacto se comprueba zonas en extremo duras como si hubiere o un tejido cartilaginoso u óseo.

*Técnica histológica.* — Inclusión N° 20039. Fijación en formol y decalcificación con líquido de Alexander; inclusión en parafina y coloración con hemalumbre - eritrosina: Mallory y Tric. de Masson.

*Descripción microscópica.* — La observación panorámica de los preparados nos muestra un tejido fibroso compacto con pocos elementos vasculares.

En medio de este tejido se destaca una serie de laminillas formadas por una substancia amorfa, acidófila, homogénea.

A mayores aumentos (Fig. N<sup>o</sup> 1) se observa que el tejido de tipo adulto, tiene el protoplasma, acidófilo, condensado y amorfo, y los núcleos en picnosis.

En otras zonas el tejido es más laxo, más fibrilar el protoplasma colágeno, los núcleos abundantes y en número mayor.

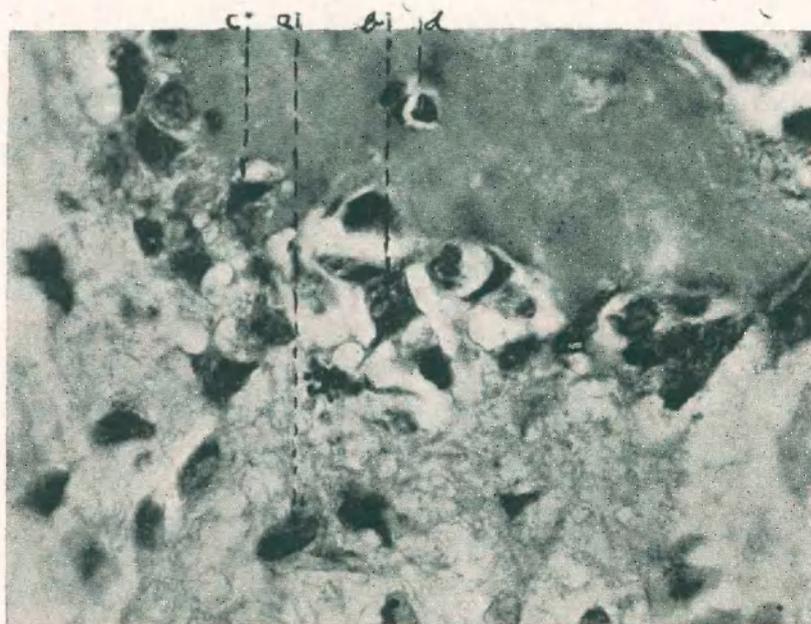


Figura 6. — Placa  
Coloración: hematoxilina — Eosima. Aumento: objetiva  
de inmersión.

- a) histiocito.
- b) histiocito, en diferenciación osteoblástica (protoplasma con gránulos de oseína).
- c) histiocito, en diferenciación osteoblástica rodeándose de oseína.
- d) osteoblasto — dentro de un osteoplasto.

Las laminillas anteriormente señaladas, la constituye un tejido compacto muy tenuemente fibrilar, en líneas onduladas, en medio de este tejido aparecen una serie de cavidades claras en medio de este tejido aparecen una serie de cavidades claras conteniendo elementos celulares de núcleo bien teñido.

Este tejido tiene todas las características, del tejido óseo, con los osteoclastos y osteoblastos característicos.

Bordeando a esta serie de laminillas, se observan una serie de elementos celulares, voluminosos, de núcleo con cromatina en fina red, y de un protoplasma



Figura 7. — Placa  
Coloración: hematoxilina — Eosina. Aumento: inmersión.  
Etapa de la generación histioida hacia la línea osteoblástica.



Figura 8. — Placa  
Coloración: hematoxilina — Eosina. Aumento: inmersión.  
Igual que la anterior.

acidófilo obscuro. Estos elementos que luego veremos a mayor aumento se identifican también como osteoblastas.

En algunos campos las laminillas óseas aparecen como erosionadas, destacándose a ese nivel células gigantes de tipo osteoclástico.

Con grandes aumentos podemos ir señalando las siguientes observaciones:

El tejido colágeno laxo, rico en elementos celulares de tipo histioide, con bordes irregulares y esfumados, va definiendo poco a poco sus límites celulares y condensándose el núcleo, en algunas células en el protoplasma (Fig. 5), aparece una serie de precipitaciones azul obscuro, estos elementos de evidente extirpe mesenquimática, al aclararse el tejido óseo tiene morfológicamente toda la estructuración de los osteoblastos.

En algunos campos (Fig. 6) se aprecia muy bien cómo estos elementos se van rodeando de oreína hasta quedar englobados en las laminillas óseas; el carácter osteoblástico de estos elementos celulares es indiscutible.

*En resumen:* Se observa un tejido fibroso denso con focos de tejido colágeno laxo, en donde células histionarias se diferencian hacia la línea osteoblástica, originándose típicas laminillas de tejido óseo.

#### COMENTARIOS

Empezaremos por dar a conocer lo que corrientemente se menciona en las observaciones publicadas en materia de etiopatogenia:

J. Schwartz (3) dice que la neoformación o degeneración ósea tiene como punto de partida el periostio de los huesos de vecindad y agrega que podrían ser traumatizados durante el acto operatorio, que para el caso presente, serían por una cistostomía o por una adenomectomía de la próstata.

También puede atribuirse a una infección ligera que se asocia al trauma que estaría representado por la separación de los músculos abdominales en el acto operatorio.

Hay quienes atribuyen el hecho a la inclusión de células vesicales o elementos óseos del pubis, en los músculos de la región: piramidales o rectos del abdomen. Este hecho podría tener su confirmación experimental con sólo recordar a *Huggins* (4) que obtiene en los animales osteomas colocando fragmentos de mucosas: vesical, ureteral o del basinete en los músculos abdominales. Si sólo estas degeneraciones óseas se encontraran en las heridas de la región media infraumbilical, la patogenia por lo antes expuesto quedaría demostrada, pero la circunstancia de que estos osteomas se encuentran y en mayor número en las heridas medias supra-umbilicales aquella concepción pierde su razón de ser.

Así vemos que en la tesis de *Bouton* (5) sobre 28 observaciones de osteomas o metaplasia ósea, su frecuencia es mayor para las heridas de la región supra que infra-umbilical.

Para *Lecene* y *Policard* (6) la osificación puede nacer y evolucionar en donde se encuentre tejido conjuntivo embrionario, colocado en condiciones favorables "el hueso puede aparecer donde exista una trama conjuntiva joven infiltrada de edema y fácilmente permeable y receptora para la infiltración osteo-calcárea". Por fin *Cristol* (7) dice: "el hueso toma nacimiento por simple metaplasia del tejido fibroso de cicatriz".

Tanto *Lecene* y *Policard* como *Cristol*, esbozan conceptos que no los creemos suficientemente explicados para llegar a comprender cómo se forma el hueso y por qué en una herida esta metaplasia se constituye y no en otras, que constituyen la mayoría.

Si recurrimos a *Villafañe* (8) en —osificación heterotópica— vemos lo siguiente: "llama la atención que el lugar de osificación heterotópica sea la línea blanca desde el apéndice xifoides hasta el pubis. Es el caso de preguntarse si esta línea blanca es la depositaria de un poder de osteogenesis ancestral capaz de desarrollarse en ciertos individuos o son los órganos subyacentes que al sembrar sus células en la línea operatoria originan colonias biológicas propicias a la osificación". De aceptarse la última parte, sería el caso de demostrar experimentalmente, como *Huggins* hizo para los órganos que están por debajo de la línea blanca infra-umbilical, la posibilidad de obtener osteomas con inclusiones en los músculos abdominales de células de los órganos subyacentes a la línea blanca supra-umbilical. Al respecto creemos que no hay nada hecho.

Veamos qué agrega *Villafañe* "es particularmente significativo que los casos publicados de osificación heterotópica infra-umbilical se hayan producido en enfermos que han sufrido una cistostomía. (Hay dos solas observaciones de metaplasia óseas en herida infra-umbilicales fuera de la línea media). Es el caso que en estas operaciones hay introducción de elementos anatómicos que no están en las otras laparatomías". Hasta aquí nada nuevo hay que agregar a lo ya conocido; pero añade "y que agregándose a una serie de factores inespecíficos generales o locales humorales o endocrínicos, además de un trastorno circulatorio, que necesariamente sigue al acto operatorio, sería capaz de producir una precipitación de las

sales calcáreas". "Ahora bien este elemento anatómico, primordial y constante, puede ser el epitelio vesical, cuyas células son capaces de agregar una substancia que sirve de substratum para la precipitación de las sales de fosfatos y carbonatos tan abundante en las orinas. Estas células epiteliales conservan sus propiedades específicas *en cualquier medio en que se logren prender y bastaría una atmósfera rica en sales para que se calcifiquen. El estímulo que estas concreciones calcáreas determinarían en el tejido conjuntivo ambiente provocarían un retorno al estado embrionario en un medio por demás propicio para que el histiocito, no sólo se diferencie en fibroblasto adulto dando lugar al tejido conjuntivo cicatricial, sino también en osteoblasto, sin el cual no puede haber osificación verdadera. El organismo en presencia del epitelio vesical calcificado reacciona creando una atmósfera de tejido embrionario, células indiferenciadas, cuya evolución futura no se puede presumir; tratándose de un medio complejo y variable para cada individuo hacia cual de estas tres finalidades se dirigirá; desaparición de las masas amorfas de calcio o calciolosis; los núcleos calcáreos se vitalizan, haciéndose inocuos para el tejido conjuntivo; la aparición del osteoblasto crearía el medio osificable y osificarían que es la mejor forma de adaptación"*.

Y bien el proceso de la osificación queda explicado para la línea infra-umbilical partiendo de la célula vesical. Y las metaplasia de la región supra-umbilical ¿cómo se explica?

Nos parece más oportuno y lógico estudiar la calcificación de los tejidos patológicos en general y es probable que ahí encontremos las razones que andamos buscando, es decir, porque se osifican los tejidos y porque en unos y no en todos los individuos esta degeneración ósea se lleva a cabo.

Jáuregui y Monserrat (9), en un estudio sobre la calcificación de los quistes hidatídicos hacen las consideraciones siguientes:

La participación del calcio en el organismo puede estar orientada hacia dos grandes funciones: una activa vital, interviniendo al estado iónico en el proceso íntimo de la biología celular, actuando en los procesos de coagulación, o participando activamente en la regulación del equilibrio ácido-básico. La otra pasiva, impregnado con sus sales los tejidos de sostén. Esta última función constituye el proceso llamado de calcificación. Esta calcificación puede tradu-

cir un fenómeno fisiológico: impregnación calcárea del cartílago, osificaciones, desplazamiento del calcio en el embarazo y en la senilidad que aumenta el calcio circulante o bien participar en un proceso patológico. Esto es lo que nos interesa, como secuela de un proceso de cicatrización. Para que esta precipitación calcárea se produzca, es necesario una serie de perturbaciones generales y locales de los tejidos; en síntesis, se necesitan:

Perturbaciones circulatorias.

Modificaciones locales.

Alteraciones locales.

Mutación del calcio.

*Perturbaciones circulatorias.* — Los trastornos circulatorios que en nuestra observación se traducen en un tejido de cicatriz pobre en circulación, implica una alteración de la nutrición celular, que provoca a su vez una profunda alteración del metabolismo de estos elementos. Existe además un retardo en la circulación intersticial lo que provoca un edema y una infiltración difusa a toda esta zona. Hay en estas circunstancias todas las condiciones o una serie de condiciones necesarias para *Leriche* y *Policard*, para que la impregnación calcárea se produzca. Estas modificaciones circulatorias implican un proceso de degeneración albuminosa, de necrosis, sobre la cual va ha depositarse más tarde y favorecido por otros factores las sales de calcio.

*Modificaciones locales.* — En los estudios histológicos efectuados hemos visto que existen evidentemente haces fibrosos densos y pobres en núcleos así como mal irrigados. En estas condiciones bajo la influencia de infecciones agregadas, tan común en estas operaciones, (cistostomías, adenomectomías) se produce un proceso degenerativo (degeneración granulosa) a quien le continúa, una intensa degeneración hialina, que transforma los haces en fibras de aspecto vítreo para más tarde perder toda estructura orgánica y quedar reducida a un magna de aspecto compacto, amorfo y necrosado. Cesando en estas células toda manifestación vital, comienzan los fenómenos de necrosis.

La reacción del medio se torna alcalina, se comprueba una cariólisis nuclear y entre los elementos nucleares en disolución, fósforo entre otros.

Esta reacción alcalina favorece la actividad de una enzima que participa en la calcificación. Este substractum constituye la trama en donde por afinidad y precipitación se depositan las sales de calcio. En síntesis y apoyados por hechos de observación clínica y experimental a toda calcificación precede, como estado previo una mortificación celular y una disminución de la energía vital.

*Alteraciones generales.* — No basta la mortificación celular para que la calcificación se produzca, es necesario agregar una perturbación humoral que modificando el estado de equilibrio cálcico facilite o provoque su precipitación. No solamente puede ser una hiper-calcemia la desencadenante sino que un retardo circulatorio local puede traer un aumento del calcio en la linfa intersticial. Lo anterior es difícil de demostrar, pero sabemos que fisiológicamente, la vejez, —como en estos enfermos— se acompaña de una desmineralización general y esta hipercalcemia circulante se traduce por depósitos, precipitados de calcio en distintas partes en el organismo (calcificaciones seniles).

*Mutación del calcio.* — Es éste el capítulo más difícil de la bioquímica de la calcificación. Los depósitos de precipitación son una mezcla de sales alcalino-térreos, es decir, fosfatos y carbonatos cálcicos a los cuales se agrega algunas veces pequeñas cantidades de magnesia y silicio. La proporción entre fosfatos y carbonatos varía en relación con la edad; más fosfatos en el feto más carbonatos en el adulto. *Prenant* (10) ha demostrado que en todo depósito calcáreo predomina en los primeros estadios los fosfatos, para ser luego poco a poco sustituido por los carbonatos. Otra circunstancia precisa es la necesidad del ion  $PO$  para que el ion  $Ca^{2+}$  pueda fijarse en los tejidos, si éste no existe, aunque haya abundancia de calcio no se fijará. Otro hecho de suma importancia en la mutación del calcio, es la avidéz de los albuminoides del tejido calcificable por el calcio. El ácido fosfórico en sus combinaciones con el calcio da origen a tres sales: fosfatos ácido de calcio o monocálcico, soluble en agua; fosfatos cálcico bibásico, poco soluble en agua y es por último el fosfato cálcico neutro, insoluble en el agua. Las dos primeras sales son las de transporte y la última la que precipita. Parece ser que estas sales bajo la influencia del  $CO_2$  abundante por el estado de edema, lentitud circulatoria etc., sufren un

verdadero proceso de carbonatación y da origen a los carbonatos. Todas estas mutaciones de los fosfatos y carbonatos no traducen en el fondo más que una perturbación profunda del metabolismo celular.

En aquellos territorios cuya vitalidad está disminuída por uno u otro proceso, una pérdida del equilibrio bioquímico de sus componentes, se disocian las combinaciones orgánicas del calcio con las albúminas y por alcalinidad del medio precipita al estado de sales de calcio.

Todo este conjunto de elementos que hemos descripto tiene por finalidad demostrar que todo tejido fibroso puede por un cúmulo de circunstancias, las ya conocidas, calcificarse, es decir, suministrar así parte de los elementos indispensables para la osificación.

Ahora bien, sentado lo anterior corresponde la segunda parte: ¿por qué algunas heridas de cistostomía, o algunas de la línea blanca supra-umbilical se osifican, cuando las más no sufren esta metaplasia de osificación?

Para éstos agregaríamos: que cuando en un enfermo, como el nuestro, se encuentran reunidas las condiciones de "medio" o "humorales" que especifica *Leriche* y *Policard* como suficiente para su producción, esas heridas sufren un proceso de osificación. Este concepto, el humoral, no es aceptado por todos y los que así piensan sostienen que para que haya osificación es necesario que, como condición indispensable y fundamental se encuentre la presencia del osteoblasto. El osteoblasto es célula de la línea o génesis mesenquimática, es decir, un histiocito, diferenciado en una función específica que aquí es la de formar hueso. Es necesario no olvidar que en todo tejido de cicatrización y de reparación hay una franca movilización histiódica y si las condiciones humorales son propicias estas células, los histiocitos, harán su diferenciación en osteoblastos y su osteogenesis, se llevará a cabo, se formará hueso.

En síntesis. — En todo tejido de cicatrización hay una reacción colágena hialina propicia para la calcificación y una movilización histiocitaria; pero no en todo tejido de cicatrización hay una metaplasia ósea. Para que en ésta o en aquélla se produzca es necesario la concomitancia de un "medio" humoral, general o local,

dando así origen a la diferenciación esteoblástica del histiocito, que provocará la formación de hueso.

#### BIBLIOGRAFIA

Bibliografías únicamente de los autores citados.

En los autores citados hay una amplia bibliografía:

- E. Castaño.* — Osificación de la herida de una talla vesical y adenoma de la próstata. *Revista Argentina de Urología*; año 1935, pág. 316.
- J. Schwartz.* — Miositis osificante después de la prostatectomía supra-púbica. *Journal d'Urologie*, T. 47, pág. 270.
- Huggins.* — Composición del hueso y la función de la célula ósea. *Le Phyuysological Rew*; T. 1932, pág. 384.
- Lecene et Policard.* — Los problemas de fisiología normal y patológica del hueso. *Masson et Cia.*
- Cristol.* — Dos casos de formación ósea en la cicatriz de cistostomía supra-púbica. *Sociedad Francesa de Urología del Sud* — Est. sesión del 3 ed febrero 1935.
- Villatañe.* — Acerca de la osificación heterotópica. *Semana Médica*, N° 8, 1939.  
--La función del periostio. *Tesis*, 1937.
- Jáuregui y Monserrat.* — Quistes hidatídicos calcificado. *La Semana Médica*, 1932.
- Prenat.* — Citado por Jáuregui y Monserrat.
-