

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Ciencias Morfológicas II



**ORIGEN EMBRIONARIO DE LAS CÉLULAS
PARAFOLICULARES DE LA GLÁNDULA TIROIDEA**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Luis Aracil Kessler

Bajo la dirección de los Doctores:

Antonio Bascones Martínez
José Vicente Xanz Casado

Madrid, 2003

ISBN: 84-669-2115-X

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE
MADRID**

FACULTAD DE MEDICINA

**ORIGEN EMBRIONARIO DE LAS
CELULAS PARAFOLICULARES DE LA
GLANDULA TIROIDEA**

Tesis Doctoral

LUIS ARACIL KESSLER

2002

Dedicado A Carmen, Sito, Lalo y Javi

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Luis Aracil Muñoz la orientación que dio a mi vida.

Al Prof. José Sanz Casado, que sin su inestimable apoyo hubiera sido imposible la realización de este trabajo y por su amistad.

Al Prof. Antonio Báscones Martínez, por su colaboración en la realización de este trabajo y por su amistad.

A los departamentos de Ciencias Morfológicas II y de Medicina y Cirugía Buco-facial de la U.C.M. por su colaboración.

A mis Socios Dr. Manuel Blázquez Izquierdo y Prof. Juan Carlos Palma Fernández por su ayuda durante los últimos años.

INDICE

Introducción.....	2
Justificación y objetivos.....	29
Material y método.....	32
Resultados.....	35
Discusión.....	84
Conclusión.....	103
Bibliografía.....	106

INTRODUCCIÓN

El intestino faríngeo es una estructura de origen endodérmico de gran trascendencia, a él se le atribuye el origen del epitelio del segmento craneal del tubo digestivo y tracto respiratorio, así como importantes glándulas de secreción interna como la adenohipófisis, glándula tiroidea, glándulas paratiroides, glándula tímica y último cuerpo branquial.

El intestino faríngeo es una parte del intestino anterior cuya primera manifestación se observa en la 4ª semana de gestación, MOORE (1973).

Procede del saco vitelino secundario que, al producirse el pliegue cefálico del embrión, se incorpora al cuerpo embrionario formando un tubo endodérmico diverticular situado dorsal al tubo cardíaco y al septum transversum, este tubo constituye la primera manifestación en el embrión del Intestino Anterior HAMILTON Y MOSSMAN (1975). Este fenómeno sucede en embriones del horizonte X de Streeter, embriones de 4 a 12 pares de somitos y 22 ± 1 días de gestación GENIS GALVEZ (1980).

El intestino faríngeo se sitúa en posición central hallándose la notocorda relacionada con su techo. Su extremidad craneal constituye en las fases iniciales del desarrollo la capa profunda de la membrana bucofaríngea, membrana que se interpone entre él y el estomodeo. La citada membrana tiene una duración efímera en el embrión humano ya que desaparece en embriones de 26 días (20 somitos), estableciéndose continuidad entre el intestino anterior y el estomodeo ectodérmico HAMILTON Y MOSSMAN (1975).

El intestino faríngeo se encuentra rodeado de mesodermo visceral, este mesénquima procede del mesodermo infraembrionario y de células de la cresta neural que emigran hacia esta región MOORE (1973).

Durante el periodo embrionario el mesodermo visceral que rodea al intestino faríngeo se segmenta originando los arcos bronquiales o faríngeos. La causa de esta segmentación se debe a la expansión de cinco pares de bolsas de las paredes laterales de la faringe primitiva, estas rechazan el mesodermo visceral.

Al mismo tiempo el ectodermo se invagina en dirección a cada bolsa originando las hendiduras branquiales que contactan con las bolsas formando membranas de cierre GENIS GALVEZ (1980).

Las bolsas faríngeas tal y como afirman HAMILTON Y MOSSAN (1975) tienen gran semejanza en sus estadios precoces a la porción endodérmica de la región branquial de los vertebrados acuáticos. En su ulterior desarrollo sufren profundas modificaciones para originar en el hombre y vertebradas terrestres estructuras tan diversas como cavidad timpánica, glándulas paratiroides, timo, etc.

Las hendiduras branquiales presentan cambios importantes que determinan su desaparición, excepto una porción restringida de la primera que origina el conducto auditivo externo. Todas estas modificaciones son determinantes para la formación del contorno del cuello.

Las bolsas faríngeas tienen durante el periodo embrionario una evolución compleja, sufren modificaciones intensas y originan estructuras cuyo significado de glándulas de secreción interna es su característica más acusada.

Para MOORE(1973) los derivados de las bolsas faríngeas son los siguientes:

La primera bolsa origina la cavidad timpánica y el antro mastoideo; su unión con la faringe constituye el conducto faringo timpánico o trompa de Eustaquio. Por otra parte, el extremo distal de la primera bolsa al contactar con el fondo de la primera hendidura branquial contribuye a la formación de la membrana timpánica.

La segunda bolsa, aunque casi desaparece durante el desarrollo de las amígdalas palatinas, parte de ella queda como hendidura intraamigdalina. El endodermo de la bolsa constituye el epitelio superficial y el revestimiento de las criptas de la amígdala palatina.

La tercera bolsa faríngea se expande y desarrolla una porción bulbar dorsal sólida y una porción ventral hueca alargada. Su conexión a la faringe se reduce a un conducto estrecho que en poco tiempo degenera. En la 6ª semana el epitelio de la región ventral origina por proliferación y fusión en la línea media el timo bilobular.

La cuarta bolsa posee una configuración similar a la tercera. En la sexta semana cada porción dorsal desarrolla una glándula paratiroides superior o paratiroides IV. En opinión de MOORE(1973) la porción anterior alargada de la cuarta bolsa desarrolla un cuerpo ultimobranquial que se fusionará a la glándula Tiroides para originar las células "C" o parafoliculares.

EVOLUCIÓN Y DIFERENCIACIÓN DE LA TERCERA BOLSA FARINGEA

La tercera bolsa faríngea es una evaginación que emerge a cada lado del intestino faríngeo ; contacta con el fondo de la hendidura branquial III originando la membrana faríngeo branquial correspondiente. A ella se le atribuye el origen de estructuras diversas y su evolución ha sido minuciosamente estudiada.

BORN (1883) estudia la evolución de la tercera bolsa faringe en embriones de cerdo; concluye que origina al sin que este reciban participación ectodérmica, criterio que es aceptado entre otros por MALL (1887), PRENANT (1894) y HARTMAN (1901).

FISCHELIS (1885) en embriones de cerdo considera que las terceras y cuartas bolsas faríngeas, junto con el tercer surco branquial, originan la glándula tímica. Basándose en minuciosas observaciones descubre por vez primera como se fusionan, proceso que condiciona la formación fusionan, proceso que condiciona la formación de un divertículo ventral, esbozo tímico.

KASTCHENKO (1887) afirma que en el embrión de cerdo la mayor parte de la tercera bolsa forma parte del esbozo tímico, esbozo que recibe material también procedente del seno paracervical.

ROUD (1900) afirma que la tercera bolsa faringe proporciona un modulo dorsal, al que se agregan elementos ectodérmicos, que se adosa a la vesícula tímica; posteriormente el nódulo se separa y constituye la glandula branquial II o glándula tímica independiente.

En opinión de este autor, el timo es origen exclusivamente ectodérmico y procede de un engrosamiento localizado en el cuarto arco branquial. Este engrosamiento se invagina en una foseta que pronto se transforma en una vesícula cerrada que cuelga de la tercera bolsa y secunda un divertículo.

Para HARMAN (1901) las terceras y cuartas bolsas originan la glándula tímica en ovejas, sugiere que en el hombre la cuarta bolsa forma el timo accesorio.

MERVIN T. SUDLER (1902) realiza un minucioso estudio de los derivados faríngeos, reconstituye en cera nueve embriones humanos de edades comprendidas entre las dos semanas, 2,1 mm. y siete semanas 20 mm. Describe que ..."en un embrión de alrededor de cuatro semanas y media, la tercera bolsa (esbozo tímico) ha perdido completamente su conexión con la faringe y su luz original se cierra, adquiere forma de semiluna, siendo aspecto este muy característico de esta estructura. La extremidad más baja y pequeña camina paralela al esbozo del timoles hasta que cruza la línea media por debajo del esbozo timoideo.

Para este autor, en el hombre el esbozo tímico procede exclusivamente de la tercera bolsa faríngea, siendo su origen exclusivamente endodérmico. No admite la participación de la cuarta bolsa en la formación del esfuero tímico.

BELL (1906) realiza un estudio detallado sobre el desarrollo del timo en embriones de cerdo, concluye que la tercera bolsa es la responsable del origen de esta estructura.

FOX (1908) en un trabajo sobre las bolsas faríngeas y sus derivados en mamíferos afirma que la tercera bolsa origina el esbozo tímico.

THING F.W. (1914) observa en embriones humanos como las terceras y cuartas bolsas faríngeas dan origen al esbozo tímico. Este autor además atribuye a la cuarta bolsa el origen del último cuerpo branquial.

KINGSBURY (1915) en su artículo "El desarrollo de la faringe humana" describe como el labio ventral de la tercera bolsa faríngea origina el esbozo tímico.

WELLER (1933) afirma que la porción ventral de la tercera bolsa forma el esbozo tímico cuya primera manifestación surge en embriones de 10 pares de somitas. Rápidamente esta evaginación establece contacto con el ectodermo situado posterior al primer arco aórtico. Interpreta que la proliferación es el primer factor en el proceso diferenciático glandular, dispositivo que en embriones de 4 mm. muestra dos hechos característicos:

1. Pérdida de contacto entre endodermo y ectodermo, debido a la elongación, crecimiento y separación del esbozo. En su opinión este proceso justifica la no formación a partir de esta área de contacto de los corpúsculos de HASSALL.

2. Establecimiento de una amplia red vascular periglandular.

Weller describe en un embrión de 14,5 mm. de longitud la pérdida de unión de la estructura tímica con la faringe; sin embargo observa un claro contacto entre timo y tiroides que lo considera como: "expresión del movimiento de timo hacia la línea media, a la vez su localización caudal al origen de las arterias subclavias y carótidas, es dependiente de un rápido crecimiento y maduración".

En embriones de 23 mm. los derivados tímicos se sitúan contactan en su extremo inferior, contacto que se produce prácticamente a nivel del borde superior del área aórtica. En este estadio los dos esbozos aún no están formados disponiéndose entre ambos una estrecha banda de tejido conectivo.

DE WINIWARTER (1935) estudiando embriones de gato concluye que las bolsas faríngeas terceras y cuartas originan los esbozos tímicos y paratiroides. En su opinión el seno cervical participa en la evolución de los derivados branquicos formando frecuentemente parte del timo y de las glándulas paratiroides.

En sus observaciones sistematiza y delimita los diversos esbozos ya que las bolsas branquiales II y IV se transforman de forma simétrica: esbozo dorsal-paratiroides; esbozo ventral-timo, con la diferencia que en la cuarta bolsa -timoIV- se continúa hacia abajo con la quinta bolsa, cuerpo último branquial, formación esta que se integra en el periodo embrionario.

KINGSBURY (1936-39) afirma que la tercera bolsa faríngea origina al esbozo tímico, hecho que no es superponible a lo que sucede con la cuarta bolsa que originaría un inconstante timo IV

NORRIS (1938) en un minucioso trabajo sobre la morfogénesis e histogénesis tímica divide a los derivados de la tercera bolsa en sus diferentes estadios:

1. Estadio de preesbozo
2. Estadio primitivo precoz o de esbozo
3. Estadio de complejo branquial
4. Estadio de fusión
5. Estadio de lobulación
6. Estadio de forma definitiva

El estadio de preesbozo comprende embriones de 4 a 9 mm. de longitud y según el autor "podría ser definido como ese periodo del desarrollo embrionario entre el tiempo de la formación faríngea embrionario y la aparición reconocible más temprana del esbozo paratiroideo", periodo en el que la tercera bolsa comienza a formarse.

Según NORRIS(1937) el resto de la tercera bolsa se puede reconocer, por exclusión, como el esbozo del timo endodérmico. Durante este periodo de preesbozo, la tercera bolsa endodérmica, que al principio tiene forma de tubo evaginado lateralmente desde la faringe embrionaria, se pone en contacto con el ectodermo del surco bronquial por crecimiento ventro-caudal. Este contacto lo sitúa NORRIS en la extremidad lateral de la tercera bolsa, siendo un contacto poco extenso dorso-ventralmente y a lo largo de todo el borde lateral de la bolsa en sentido craneo-caudal.

El estadio de esbozo comprende embriones de 9 a 12 mm. de longitud. En él se identifica la primera manifestación del tejido paratiroideo y termina con la división del ductus faringe-branquias.

El estadio de complejo branquial incluye embriones de 12 a 19 mm. y lo define como el periodo en el que los derivados de la tercera bolsa pierden sus conexiones ectodérmicas y faringes y se separan entre sí. El esbozo endodérmico del timo se desplaza hacia abajo y forma una columna elongada al contrario que el seno cervical.

El estadio de fusión se produce en especímenes de 20 a 30 mm. de longitud. En él, el seno cervical se une al cuerpo del timo endodérmico por lo que no es posible reconocerlo como un cuerpo o estructura separada. Por la prolongación rápida de las células del seno cervical, la luz del seno desaparece a la vez que los elementos celulares emigran y casi cubren completamente la superficie del cordón tímico endodérmico.

El estadio de lobulación corresponde a los especímenes de más de 30 mm. de longitud.

KLAPPER (1946) opina que en el cobaya la tercera bolsa origina al esbozo tímico y paratiroides III. En embriones de 9 mm. observa la primera manifestación de las glándulas paratiroides tercera como un engrosamiento entre el endodermo de la tercera bolsa y el conducto faringo-bronquial. Así mismo indica que existe una amplia unión entre la pared lateral de la bolsa y el ectodermo de la tercera hendidura bronquial; atribuye a tal contacto la explicación de la retención de la tercera bolsa en la región cervical del cobaya. La citada unión confirma en embriones de 12 mm.; en especímenes de 14 mm. de longitud la pared externa del timo mantiene el contacto es trecho con la vesícula cervical.

En embriones de 25 mm. el esbozo tímico adquiere una situación superficial; simultáneamente las glándulas paratiroides III se han aislado de la porción tímica de la tercera bolsa.

Para PATTEN (1962) la tercera bolsa en los mamíferos origina los esbozos tímicos y paratiroideo que surgen en íntima asociación con la placa branquial y muchos observadores creen que para la formación de su masa celular primordial contribuyen tanto el ectodermo del preso del surco bronquial como el endodermo de la bolsa faríngea. Durante la séptima semana los esbozos se alargan manteniendo su conexión con la bolsa

faríngea y asociados a la paratiroides III. A mediados de la octava semana todos los derivados faríngeos se han desplazado hacia abajo en el cuello.

HAMILTON Y MOSSMAN (1975) afirman que ..." en tercera bolsa faríngea aparece en la pared faríngea en el estadio de 10 somitos (23 días) y se pone pronto en contacto con la correspondiente tercera hendidura ectodérmica. Cambios en el crecimiento producen un estrechamiento de la comunicación entre la bolsa y la faringe (conducto faringobranquial III). El contacto con el ectodermo se pierde prontamente y la bolsa crece en dirección ventromediodorsal. Algunos investigadores consideran que el ectodermo de la tercera hendidura contribuye a la bolsa faríngea antes de que ocurra la separación.

En embriones de 8 a 10 mm. (35 a 37 días) la bolsa tiene las paredes engrosadas con una porción dilatada dorsocraneal, aún unida a la faringe por el conducto faringo-branquial III y una porción caudal más estrechas. La pared anterolateral de la porción dilatada comienza a diferenciarse en tejido paratiroideo (paratiroides III).

La parte remanente de la tercera bolsa desarrolla la correspondiente mitad del tramo. Alrededor de los 40 días, el conducto faringo-branquial III se hace sólido y pronto se rompe (embrión de 13 mm.) liberando la tercera bolsa de la pared faríngea. El conducto puede fragmentarse de un modo irregular dejando pequeños islotes aislados que luego pueden diferenciarse en paratiroides accesorio o en sedimentos mímicos y aún ser el sitio de origen de quistes epiteliales. La separación de la tercera bolsa de la pared faríngea está acompañada por un gran aumento en el ritmo de

crecimiento de la bolsa y de un engrosamiento de sus paredes con obliteración gradual de su cavidad.

Al mismo tiempo la bolsa se desplaza caudalmente y su polo inferior se inclina medialmente. Hay un cambio adjunto, aunque gradual, en el crecimiento relativo de las diferentes partes de la bolsa: "La porción más caudal eventualmente se engruesa mucho más que la porción craneal".

HAMILTON Y MOSSMAN(1975) opinan que al estar unidas las paratiroides III al esbozo tímico se justifica la posición inferior que ocupan en estadios posteriores.

En embriones de 20 mm. las glándulas paratiroides III se separan de la porción remanente de la tercera bolsa liberando completamente al esbozo tímico. Si tal separación no se produce o se retrasa en el tiempo, las paratiroides III podrían ocupara una posición baja en el cuello o incluso adentrarse en la cavidad torácica.

GORDIER (1980) también defiende que la tercera bolsa faríngea origina el esbozo tímico.

BARRANCO (1984) afirma que el timo es un derivado exclusivo de la tercera bolsa y descarta la participación directa de la hendidura branquial, tercera en su génesis, situación por la que afirma que es un derivado endodérmico.

Esta teoría es finalmente defendida por DELGADO CASTILLO (1986).

ORTS LLORCA (1958) opina que las terceras y cuartas bolsas faríngeas, cuando aún comunican con la luz faríngea, presentan un crecimiento celular en su parte ventromedial y otro en la dorsolateral.

Estas yemas celulares originan los esbozos del thymus III y IV y las dorsolaterales del parathyroides III y IV. Para este autor los esbozos tímicos crecen desde el principio con una rapidez mucho mayor que los paratiroideos.

El crecimiento en dirección ventromedial de la tercera bolsa (thymus III) hace que en embriones de 15 y 20 mm. forme a cada lado de la línea media un lóbulo voluminoso situado dorsolateral y caudal al tiroides y que los polos caudales de ambos lleguen a contactar entre sí. Estos se sitúan sobre la anastomosis entre las venas cardinales que representan el futuro TRUNCUS VENOSUS BRACHIOCEPHALIONS SINISTER.

El esbozo paratiroideo III crece simultáneamente con el timo III y junto con él se separa de la faringe.

GENIS GÁLVEZ (1980) afirma que en el horizonte XVIII de STRETER (25 ± 1 día, 11-14 mm.) las terceras y cuartas bolsas, aun en comunicación con la faringe, presentan una proliferación y crecimiento celular en su región ventromedial y dorsolateral de cada una de ellas que

representan los esbozos del timo III y IV y de las paratiroides III y IV respectivamente.

MOORE (1973) afirma que la tercera bolsa faríngea se expande y desarrolla una porción bulbar dorsal sólida y una porción ventral hueca alargada. Su conexión a la faringe se reduce a un conducto estrecho que en poco tiempo degenera.

En la sexta semana el epitelio de la porción dorsal comienza a diferenciarse en la glándula paratiroides III o inferior. El epitelio de las porciones ventrales alargadas de las dos bolsas prolifera desapareciendo sus cavidades. Estos primordios del timo migran medialmente y se fusionan para formar el timo bilobular.

Los primordios del timo y glándulas paratiroides pronto se separan de la faringe y lentamente migran en dirección caudal. Después las paratiroides se separan del timo y se sitúan sobre la superficie dorsal de las glándulas tiroideas que en esta etapa ha descendido desde el agujero ciego de la lengua al interior del cuello.

ABRA MOVICH (1997) aún defiende la hipótesis clásica por la que se atribuye a la tercera bolsa faríngea el origen del esbozo de las glándulas paratiroides III y del timo.

EVOLUCIÓN Y DIFERENCIACIÓN DE LA CUARTA BOLSA FARÍNGEA.

La cuarta bolsa faríngea es una estructura embrionaria por cuya evolución ha sido analizada por múltiples investigadores; los trabajos publicados han intentado clarificar las diferentes modificaciones que sufre esta bolsa durante el periodo embrionario y las diversas estructuras a las que da origen.

TOURNEAUX Y VERDUN (1897) afirman que las cuartas bolsas faríngeas originan los denominados esbozos laterales de la glándula tiroides y las glándulas paratiroides IV.

ALCALA SANTAELLA (1929) es partidario de atribuir a la cuarta bolsa el origen de los esbozos laterales del tiroides.

WELLER (1933) también considera que la cuarta bolsa faríngea forma los esbozos laterales del tiroides que surgen por proliferación de células del endodermo faríngeo que prolifera en su luz; se identifican por primera vez en embriones de 20 somitos siendo similares en apariencia al esbozo impar y medio de la glándula tiroides del que solo se diferencia por su distinta localización.

Este autor describe en estadios avanzados como los esbozos laterales se sumergen en el mesénquima subyacente, persistiendo la continuidad de su luz con la faringe. Las características citológicas de estas estructuras son

del todo similares en apariencia y ordenamiento al tiroides medio, aunque sus células se diferencian claramente del mesénquima circundante, disponiéndose perpendicularmente a la luz faríngea. Las células poseen una moderada cantidad de citoplasma y en algunas se aprecia un núcleo vesicular.

WELLER (1933) describe a los esbozos laterales de tiroides en embriones de 10 mm. como estructuras con morfología similar a la de cuello redondeado de botella y aisladas y distanciadas de la faringe.

En embriones de 14,5 mm. de longitud los esbozos laterales del tiroides, localizados dorsal y caudalmente con relación al medio, se desplazan ventral y cranealmente hasta alcanzar la superficie posterior de este último. Al mismo tiempo, el tiroides impar y medio se desplaza caudal y dorsalmente, siendo este movimiento de menor cuantía y siempre en íntimo contacto con las arterias carótidas externas. Mientras tanto, el timo parece haberse deslizado caudalmente, aunque este cambio de posición se debe, en opinión del autor, al incremento de su tamaño. Como resultado de todas estas modificaciones surge el cuello como una nueva región bien definida sobre la superficie embrionaria.

Pese a que los esbozos laterales del tiroides se han aproximado a la cara dorsal del esbozo impar y medio, las células de cada componente se encuentran aún separadas entre sí por un delgado estrato de tejido conectivo. La luz de la cavidad faríngea mantiene aún el contacto con los esbozos laterales de tiroides presentando gran similitud las células de los

esbozos tiroideos medio y laterales. Morfológicamente, el esbozo medio se observa como formación aplanada constituida por multitud de láminas epiteliales interconectadas entre sí.

En estadios ulteriores del desarrollo, el componente lateral, esbozos laterales del tiroides, se extiende contactando con la porción ventral del medio. Macroscópicamente parecen formar una estructura homogénea aunque histológicamente son aún diferenciables. En fases más avanzadas esta distinción se hace cada vez más difícil.

En embriones de 23 mm. el tiroides ha adquirido su arquitectura macroscópica definitiva y posee ya dos lóbulos unidos por un estrecho istmo. Sin embargo, la composición histológica es todavía muy inmadura, estando constituido en gran parte por tejido procedente de los tiroides laterales.

Para NORRIS (1938) las cuartas bolsas faríngeas originan los esbozos laterales del tiroides. Este autor realiza un estudio pormenorizado de la morfogénesis de los tiroides laterales. En base a su posición, estructura y morfología, subdivide su desarrollo en seis estadios: preprimordial, primordial primitivo, estadio del complejo branquial, de fusión, estadio de aislamiento y finalmente estadio de incorporación.

Citoestructuralmente describe al tiroides lateral formado por células pequeñas, oscuras, de citoplasma escaso y núcleo voluminoso que adoptan una disposición esférica sólida. Precisa sin embargo que en estadios

anteriores a embriones de 20 mm. puede persistir una pequeña luz vestigio de la primitiva que existía en la cuarta bolsa.

En embriones de 15 mm. el esbozo lateral sufre un proceso de reticulación al ser invadido por elementos mesenquimales, lo que condiciona una disminución de densidad celular. En embriones de 20 a 30 mm. de longitud y debido a un marcado incremento en los procesos de proliferación y diferenciación, se producen modificaciones en el cuadro citológico, de tal forma que, las células de los tiroides laterales y medio, analizadas individualmente son semejantes y únicamente distinguibles por su ordenamiento espacial. Mientras que en el tiroides impar y medio las células se disponen en dos láminas paralelas entre sí, el componente lateral se caracteriza por carecer de un patrón arquitectónico específico.

Norris afirma que de la porción anterior y medial de la cuarta bolsa deriva los esbozos laterales del tiroides y de la dorsal y lateral las glándulas paratiroides IV. Para este autor la incorporación del os esbozos laterales del tiroides al medio conlleva un cambio evidente en la forma de este a la vez que condiciona un aumento marcado en sus lóbulos laterales. Para él, los dos primordios laterales son responsables de la tercera o cuarta parte del tejido folicular presente en el tiroides fetal. Norris no observa ningún signo de degeneración citoplasmática ni nuclear, por lo que la evolución del tiroides lateral tras su incorporación al esbozo medio no ofrece la menos duda. En su opinión esbozo lateral y medio generan folículos primitivos semejantes.

SOYAMA (1973) analiza la evolución de la cuarta bolsa faríngea en ratas y ratones, comprobando que a diferencia de lo que ocurre en otros mamíferos, la cuarta bolsa de estos animales no da lugar simultáneamente a tiroides lateral y paratiroides IV. Para explicar este hallazgo sugiere tres hipótesis:

- Ausencia de factores, probablemente genéticos, necesarios para la diferenciación en paratiroides IV.

- Carencia de un factor procedente del tiroides medio necesario para el desarrollo de la glándula paratiroides IV.

- El tiroides medio precisaría elaborar dos inductores distintos para lograr la diferenciación del tiroides lateral y paratiroides IV.

POIRIER (1974) considera que la cuarta bolsa es la responsable de la incorporación a la glándula tiroides del material que originará las células "C" o parafoliculares.

HAMILTON Y MOSSMAN (1975) afirman que la cuarta bolsa origina las glándulas paratiroides IV y los esbozos laterales del tiroides. Para ellos, en la séptima semana de desarrollo el esbozo tiroideo impar y medio entra en contacto con la parte no paratiroidea del complejo faringocaudal, rodeándolo progresivamente e incorporándolo a su estructura.

En el sentir de estos autores... "esta fusión impide que la cuarta bolsa emigre hacia el tórax y explica la posición craneal de la paratiroides IV respecto a la III, así como su mayor proximidad a la glándula tiroides". El destino de la porción no paratiroidea de la cuarta bolsa tras su fusión con el tiroides es incierto, y sin duda existen variantes anatómicas individuales e interespecie.

Estas variantes incluyen:

- 1.- Desaparición completa
- 2.- Transformación en tejido tiroideo, el tiroides lateral de los clásicos.
- 3.- Diferenciación ocasionalmente en tejido tímico, timo IV.
- 4.- Formación de una estructura quística o conjunto de lóbulos comparables a los canales de KURTSTEINER que se desarrollan en relación con los derivados de la tercera bolsa.
- 5.- Inclusión de las células derivadas de esta zona en un elemento especial de la glándula tiroides "células parafoliculares".

LANGMAN (1976) considera poco probable que la cuarta bolsa origine los esbozos laterales de tiroides, en su opinión..."no hay datos indiscutibles de que en alguna fase del desarrollo tiroideo en el embrión humano se incluya en su estructura tejido proveniente de la cuarta bolsa.

¿WOLLMAN Y HILFER (1977) realizan un apasionante trabajo en el campo de la embriología experimental que incide notoriamente sobre la

controvertida organogénesis de los derivados faríngeos. Para ello utilizan fetos de rata FISCHER de 14 días de edad a los que se le extrae el último cuerpo branquial y la porción ventral de la cuarta bolsa faríngea antes de su fusión. Estas estructuras aisladas son implantadas en la cápsula de riñones pertenecientes a ratas adultas. Transcurrido un periodo mínimo de un mes tras el injerto, los receptores son sacrificados, estudiándose al microscopio electrónico el material transplantado.

De sus observaciones se deduce que:

1.- Del último cuerpo branquial se originan dos tipos de folículos con diferentes características. Uno de ellos está formado por tres tipos celulares: células ciliadas, células con vesículas de secreción grandes y pequeñas y células "U". Las células con vesículas de secreción y las ciliadas están en contacto directo con la luz folicular, mientras que las células en "U" se adhieren a la membrana basal sin alcanzar nunca su polo apical la luz. Denominan a esta estructura "folículo ultimo branquial", término que con anterioridad fue utilizado por CALVER, ISLER, NEVE y el propio WOLLAMAN.

Los otros folículos contienen células "C" separadas de la luz folicular por células planas de citoplasma fibrilar.

2º.- De la porción ventral de la cuarta bolsa derivan folículos tiroideos que a diferencia de los típicos, no contienen células "C". Mediante

técnicas de autoradiografía con I-125 demuestran que estos folículos son funcionales.

En conclusión, para estos autores las células "C" de la glándula tiroides de rata adulta proceden del último cuerpo branquial, mientras que el parenquima tiroideo típico deriva de la porción ventral de la cuarta bolsa.

GIROD (1980) es partidario del origen a partir de la cuarta bolsa del esbozo lateral del tiroides y de la glándula paratiroides IV.

En su opinión, los esbozos laterales del tiroides surgen en embriones de 6 mm., 25 días de gestación, y la hacen a cada lado de la faringe por proliferación del entoblasto en la región de la cuarta y quinta hendidura branquial. Durante la quinta semana del desarrollo, embriones de 10 a 11 mm., estos esbozos emigran hacia el primordio tiroideo quedando en contacto con la faringe a través de un pedículo llamado conducto tireofaríngeo.

Durante la séptima semana, embriones de 14 mm., a la vez que el tiroides medio se extiende en todas direcciones, los esbozos laterales se bilobulan, distinguiéndose en ellos dos porciones:

- 1.- Una porción interna o glándula ultimo-branquial que pertenece unida a la faringe por el conducto tireofaríngeo. El autor utiliza el término "glándula ultimobranquial" para designar el conjunto

formado por el complejo branquial IV derivado de la cuarta bolsa faríngea y el cuerpo último branquial derivado de la quinta bolsa.

2.- Una porción externa correspondiente al esbozo de las glándulas paratiroides superiores.

En el transcurso de la octava semana, embriones de 16 mm., la glándula ultimobranquial separada ya de la faringe contacta de forma inmediata con el esbozo tiroideo medio. En embriones de 20 mm. de longitud la glándula ultimobranquial se ha separado del esbozo paratiroideo y se incorpora al tiroides medio. En el sentir de GIROD un nuevo elemento surge en la evolución de los derivados faríngeos.

Se trata de células neurocrestales que tras su emigración colonizan el último cuerpo branquial y con él se incorporan a la glándula tiroides.

Estas células, gracias a un proceso de diferenciación darán origen a las células parafoliculares o células "C" que en su día serán las responsables de la síntesis de calcitonina.

También en 1980 CORDIER Y MAUMONT publican un interesante trabajo sobre el desarrollo del timo, paratiroides y cuerpos ultimobranquiales en el ratón.

Para ellos, la cuarta bolsa faríngea origina exclusivamente el último cuerpo branquial cuyos elementos se diferencian posteriormente en células

parafoliculares o células "C". Admiten la posible procedencia cretoneural de las células "C" a partir del neuroectodermo rombencefálico, pero según ellos la emigración al último cuerpo branquial de este material debe ser precoz.

SANZ CASADO (1983, 1984) estudia la organogénesis de la glándula tiroidea en embriones humanos comprendidas entre los estadios B a 23 de O'RAHILLY. Para él la cuarta bolsa faríngea da origen a los esbozos laterales de la glándula tiroidea que terminaran integrándose en la citada glándula. RODRÍGUEZ VÁZQUEZ (1984) ratifica esta opinión al analizar la histogénesis tiroidea criterio igualmente mantenido por GARCÍA GARCÍA Y COLS (1984).

MARCO MARTÍNEZ (1987) concluye que la cuarta bolsa faríngea en embriones humanos origina el esbozo lateral del tiroides que aparece por vez primera en el estadio 12 de O'RAHILLY. En el estadio 17 de O'RAHILLY el esbozo lateral del tiroides se adosa a la faceta postero-medial de la expansión cráneo-dorso-lateral del esbozo impar y medio. En los estadios 13 a 15 de O'RAHILLY la porción caudal de los esbozos laterales del tiroides crece medialmente, aproximándose paulatinamente al esbozo impar y medio.

El esbozo lateral es invadido en el estadio 16 de O'RAHILLY por células ectodérmicas procedentes del fondo de la hendidura branquial cuarta. En opinión de este autor, las células ectodérmicas son las precursoras de las células "C" tiroideas y son incorporadas a la glándula tiroidea al integrarse a partir del estadio 18 de O'RAHILLY al esbozo impar y medio.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

El estudio de la faringe y sus derivados ha suscitado el interés de numerosos investigadores que han intentado desvelar y aclarar los mecanismos implicados en su génesis.

Son abundantes los estudios que analizan la morfogénesis de las glándulas tiroidea, paratiroides tímica: estudio que en su mayoría han sido realizados en animales de experimentación y que aportan por tal motivo una disparidad importante de resultados.

Nosotros hemos elegido como objeto de nuestro trabajo de investigación los derivados de las bolsas faríngeas tercera a quinta, estructuras a las que clásicamente se les atribuye el origen de elementos tan importantes como las glándulas tiroides, paratiroides y timo.

A la tercera bolsa faríngea se le ha asignado como responsable del origen del timo IV y de las glándulas paratiroides terceras ; existiendo en la actualidad una gran polémica pues se tiende a considerar a las glándulas paratiroides como originadas del ectodermo branquial.

La cuarta bolsa faríngea en la literatura revisada es considerada como precursora de los esbozos laterales del tiroides , formada del timo IV , creadora de las glándulas paratiroides cuatro y finalmente , junto con la quinta bolsa faríngea , responsable de la constitución del llamado complejo faringe-branquial cuarto al que atribuyen el origen de las células "C" o parafoliculares .

La disparidad de criterios existentes sobre las citadas bolsas junto con la necesidad de conocer en humanos mecanismos implicados en la formación de estas estructuras , justifican en nuestra opinión plenamente la elección de este tema como trabajo de investigación base de nuestra Tesis doctoral.

Por otra parte, la riqueza de embriones humanos existente en la Embrioteca del INSTITUTO DE EMBRIOLOGIA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE , dirigido por el Prof . JIMENEZ COLLADO , facilita la consecución de nuestros objetivos.

Por todo lo anterior expuesto los objetivos planteados en nuestro trabajo, son:

- 1 Estudiar las modificaciones que presentan las bolsas faríngeas tercera cuarta y quinta en el periodo embrionario del desarrollo en especímenes humanos.

- 2 Aclarar las estructuras a las que dan origen dichas bolsas.

- 3 Establecer el horario morfogénico de las mismas.

MATERIAL Y MÉTODO

Para la realización de este trabajo de investigación, base de Tesis Doctoral , se han utilizado 30 embriones humanos , procedentes de embarazos ectópicos e histerectomías de las que seleccionamos y protocolizamos 11. Los especímenes , pertenecen en su totalidad a al embrioteca del Instituto de Embriología de la Universidad Complutense de Madrid(Prof. J. Jiménez Collado).

Los embriones y fetos, fueron sometidos a las técnicas habituales de laboratorio: fijación en formol neutro al 10%, seguidamente deshidratados con etanol a concentraciones crecientes, aclarados con butanol y más tarde incluidos en parafina según el proceder de PETERFI . Posteriormente, los bloques se cortaron en series transversales , frontales o sagitales, con un grosor de corte que oscila entre 8 y 10 micras.

La tinción empleada fue fundamentalmente la Hematoxilina de Harris-Eosina, habiéndose utilizado también en algunos especímenes las técnicas de BIELCHOWSKY Y AZAN.

El material ha sido estudiado con microscopio óptico ORTHOPLAN y lupa NIKON H.F.M.. Las microfotografías se han realizado con cámaras VARIO-ORTHOMAT y NIKON M-35 FA.

En la tabla I anexa recogemos las características más relevantes de los embriones seleccionados.

TABLA I

Espécimen	Tamaño	Edad	Estadio de	Tinción	Corte
Humano			O'Rahilly		
CE	24somitos	27 días	12	H.E.	Transversal
PT-13	4,8mm.	28 días	13	H.E.	Transversal
OY-4	6mm.	30 días	14	H.E.	Transversal
PT-11	8mm.	33 días	15	H.E,	Transversal
6H	10mm.	37 días	16	BIELCHOWSKI	Frontales
PH	11mm.	41 días	16	H.E. y AZAN	Transversal
NO	15mm.	45 días	18	H.E.	Transversal
CIV-2	16mm.	47 días	18	H.E. y AZAN	Transversal
CIV-1	18mm.	51 días	20	H.E.	Transversal
NO-2	21mm.	52 días	20	H.E.	Transversal
HL-1	22mm.	53 días	21	H.E.	Transversal

RESULTADOS

EMBRIÓN CE

LONGITUD: 24 SOMITOS

EDAD:27 DIAS

ESTADIO : 12 DE O'RHAILLY

TINCIÓN: HEMATOXILINA DE HARRIS-EOSINA

COTES. TRANSVERSALES

La secuencia de cortes elegidos en este embrión muestra la constitución del intestino faríngeo así como la manifestación inicial del esbozo tiroideo, representado en este estadio fundamentalmente por el tiroideo impar y medio.

Tal y como se contempla de las paredes laterales del intestino faríngeo surgen evaginaciones a uno y otro lado que construirán las bolsas faríngeas, de las que observamos en el lado derecho la 2ª, 3ª y 4ª bolsa.

Las citadas bolsas al evaginarse van al encuentro del ectodermo de superficie que a su vez se invagina para formar las hendiduras branquiales correspondientes, siendo más marcadas la segunda y tercera, constituyendo la cuarta una suave depresión que aún no contacta con el extremo lateral de la cuarta bolsa faríngea.

De igual modo son potentes las membranas faringo-branquiales intermedias segunda y tercera y los arcos arteriales primero, segundo y tercero alojado en el ectomesénquima integrante de los arcos branquiales primero, segundo y tercero. Dorsal al intestino faríngeo y ventral al tubo neural se sitúa la notocorda, flanqueada a derecha e izquierda y a cierta distancia por las aortas dorsales.

El esbozo tiroideo impar y medio aparece como una invaginación endodérmica del suelo del intestino faríngeo en la región comprendida entre el primer y segundo arco branquial. El esbozo tiroideo impar y medio progresa caudalmente en el área mesobranquial del segundo arco,

conservando su luz inicial y circundado por un área acelular clara que lo separa del ectomesenquima indiferenciado que lo rodea.



EMBRIÓN PT-13

LONGITUD: 4,8 mm.

EDAD: 28 DIAS

ESTADIO: 13 DE O' RAHILLY

TINCIÓN: HEMATOXILINA DE HARRIS-EOSINA

CORTES: TRANSVERSALES

El estudio seriado de los cortes de este embrión nos muestra al esbozo tiroideo derivado del primordio impar y medio así como los cinco pares de bolsas faríngeas que carecen aún de diferenciación y maduración. Estos hechos se objetivan en las microfotografías que ilustran este protocolo, microfotografías que, ordenadas craneo-caudalmente pertenecen a planos distintos y no consecutivos de la región faríngea.

Observamos como el esbozo tiroideo impar y medio emerge del suelo del intestino faríngeo en la región comprendida entre el primer y segundo arco branquial.

Este esbozo surge como evaginación del endodermo faríngeo. En conjunto, adquiere una forma esferoidea cuyas paredes, integradas por varios estratos celulares, delimitan una luz redondeada que interpretamos como inicio del Ductus THYREOGLOSSUS.

Las bolsas faríngeas terceras y cuartas son claramente patentes en este embrión. Las cuartas bolsas surgen de las paredes faríngeas dorsal a la porción ascendente del cuarto arco aórtico-branquial y con un amplio conducto faringo-branquial. Lateralmente y debido a su crecimiento, establece contacto con el ectodermo de superficie a nivel de la cuarta hendidura branquial.

Las quintas bolsas faríngeas aparecen claramente desarrolladas en este embrión; emergen de las paredes laterales del intestino faríngeo, dorsales a la porción más craneal de la cavidad pericárdica, en cuyo interior

puede contemplarse ductus arteriosus y atrio común. Ambas bolsas están conectadas con la luz del intestino faríngeo a través de sus respectivos conductos faringo-branquiales quintas. Por debajo de los citados conductos, las quintas bolsas, en virtud de su crecimiento caudo-lateral, se alejan progresivamente de la luz faríngea, para aproximarse, sin llegar a contactar, al ectodermo de superficie.







EMBRIÓN HUMANO: 0Y-4

LONGITUD: 6 mm.

EDAD: 30 DIAS

ESTADIO: 14 DE O' RAHILLY

TINCIÓN: HEMATOXILINA DE HARRIS-EOSINA

CORTES: TRANSVERSO-HORIZONTALES

En este embrión están perfectamente desarrolladas las cinco bolsas faríngeas características del embrión humano.

De igual modo, son perfectamente permeables los conductos faringo-branquiales I a V que fijan las bolsas faríngeas a las paredes laterales del intestino faríngeo.

La tercera bolsa ocupa una considerable extensión en la región branquial. En su porción craneal, muy ensanchada, comunica por el conducto faringo-branquial III con la faringe primitiva. En dirección caudal la luz de la tercera bolsa va reduciéndose progresivamente adoptando morfología triangular de base externa y vértice medial. A este nivel se observa ya dorsal a la tercera bolsa el esbozo de la glándula paratiroides III. Es significativo la desembocadura del III arco aórtico-branquial derecho en la aorta dorsal, hecho que se produce dorso-lateral con relación a la faringe y ventral al ganglio plexiforme. En ésta porción media de la tercera bolsa queda de manifiesto su situación subyacente al conducto faringo-branquial III, ya no visible, y el no contacto con el ectodermo de superficie ya que entre ambas estructuras se interpone nítidamente el ectomesénquima del III arco branquial.

En cortes caudales la tercera bolsa contacta con el ectodermo de superficie, concretamente con el fondo de la tercera hendidura branquial; a este nivel la luz del esbozo paratiroideo III se abre a la hendidura branquial III, proceso que se realiza dorsal y lateral al área de contacto

establecida por la tercera bolsa con el ectodermo del fondo de la hendidura III.

Consideramos de interés la relación de contigüidad que establece la tercera bolsa faríngea, esbozo tímico con el paratiroideo III.

No hemos observado en ningún momento continuidad entre las paredes y luces de ambas estructuras; la tercera bolsa comunica cranealmente con la faringe a la que está unida por el conducto faringo-branquial tercero mientras que caudalmente permanece anclada al ectodermo de la hendidura branquial tercera. Entre luz de tercera bolsa y tercera hendidura, se interpone la membrana faringo branquial III, resultante de la fusión ecto-endodérmica.

El esbozo paratiroideo III se mantiene sin embargo únicamente unido a la hendidura branquial III de tal forma que su luz se abre a ésta en secciones más inferiores; el área opercular o zona de apertura se localiza externa a la membrana faringo-branquial III.

Las bolsas faríngeas cuartas están conectadas a la faringe por sus conductos faringo-branquiales cuartos; presentan forma de hendidura aplanada ventro-dorsalmente y sus paredes están tapizadas por endodermo cuyas células se disponen radialmente con relación a la luz de la bolsa.

En dirección caudal las bolsas faríngeas cuartas, esbozos laterales del tiroides, se alejan de la luz faríngea. Como consecuencia de su

crecimiento y emigración ventor-caudo-lateral la cuarta bolsa contacta con el fondo de la hendidura branquial cuarta. Por su cara ventral ambas bolsas se relacionan con el origen y porción ascendente del tercer arco aórtico branquial.

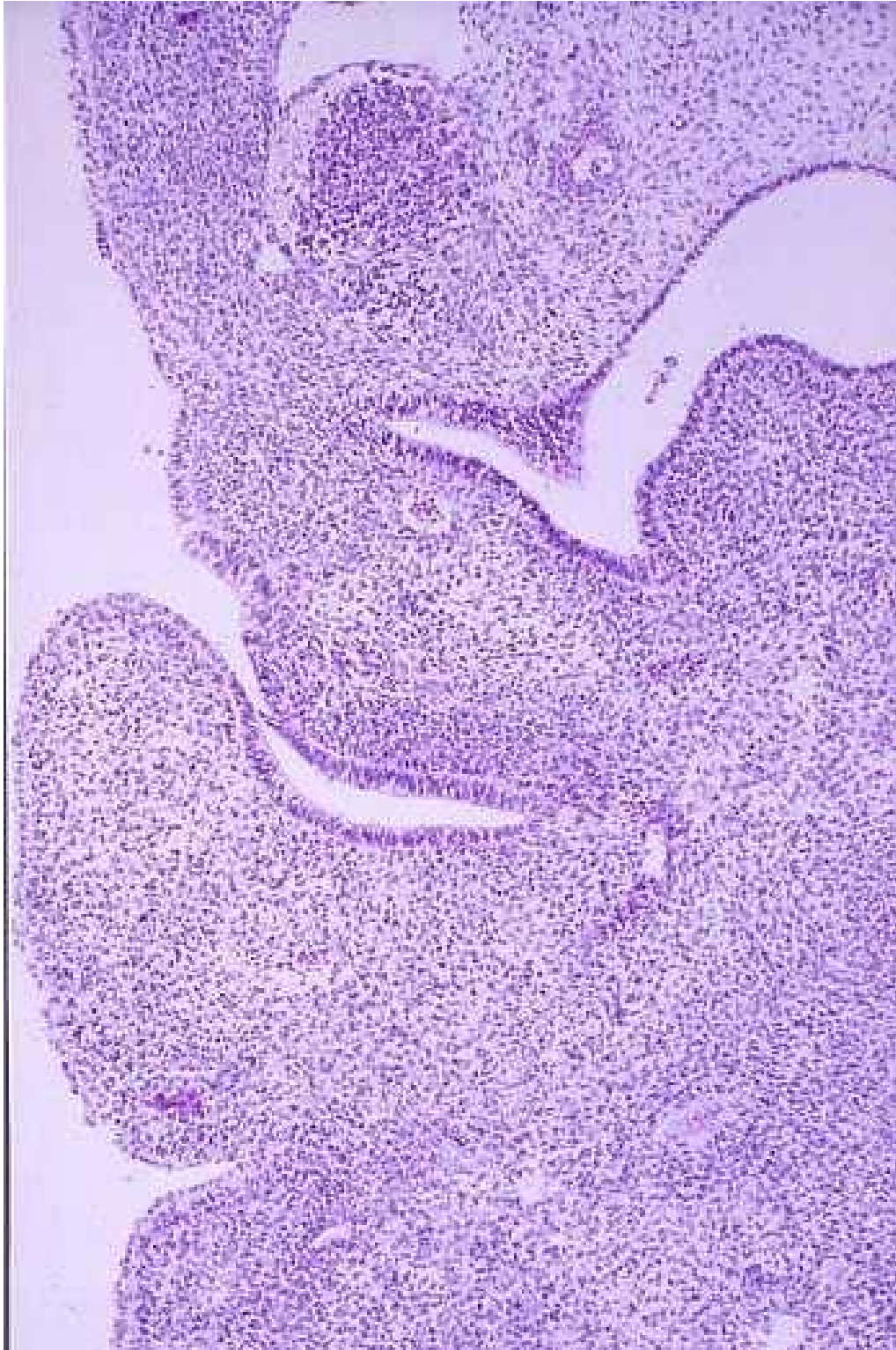
El esbozo de la glándula paratiroides IV se sitúa a nivel de su polo cefálico dorsal y lateral a la cuarta bolsa, rodeada por tejido conjuntivo y ventral al ganglio plexiforme.

En cortes caudales se observa el crecimiento y emigración caudo-medial de las cuartas bolsas faríngeas, esbozo laterales del tiroides; como consecuencia de este crecimiento se aproximan al esbozo tiroideo impar y medio sin que aún lleguen a contactar con él, ya que se interponen entre ambos el origen del tercer arco aórtico-branquial.

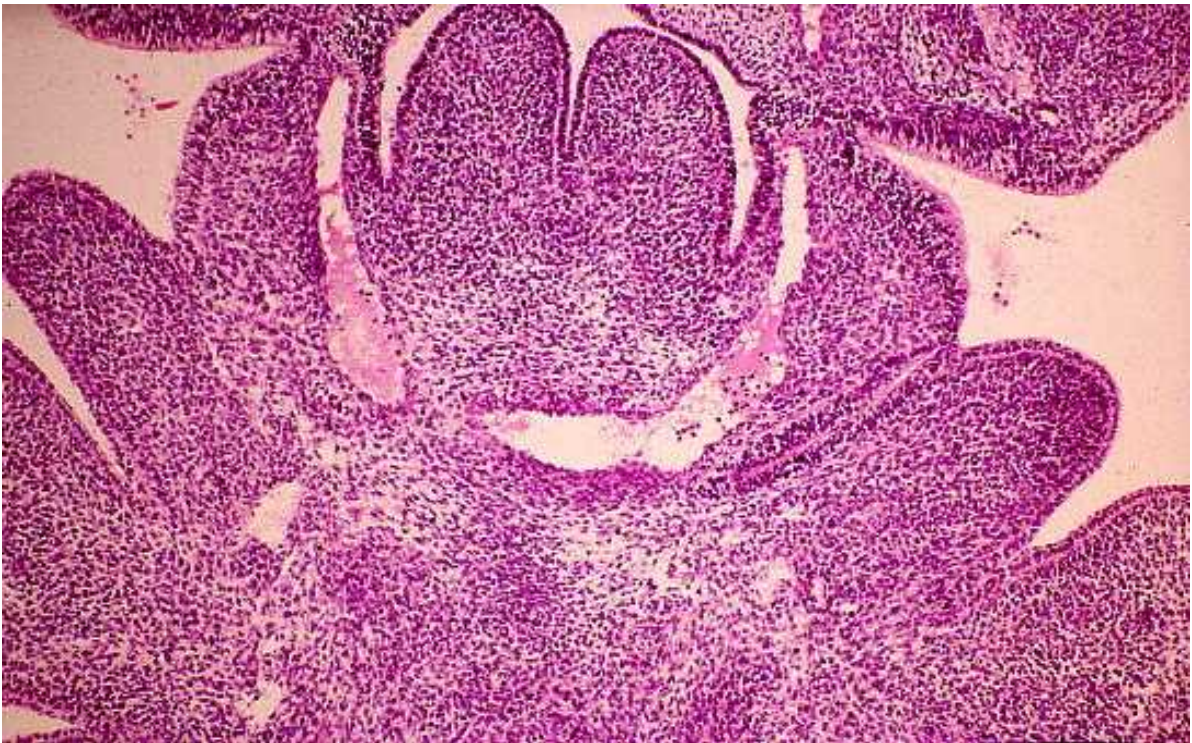
Al igual que sucede con el esbozo paratiroideo tercero, el esbozo paratiroideo cuarto se aproxima al ectodermo y se continua en dirección caudal con la luz de la hendidura branquial cuarta, circunstancia que sucede en la vertiente dorsal de la citada hendidura y siempre por fuera del esbozo lateral del tiroides y del muro epitelial que lo continua con el ectodermo. Dorsal a la glándula paratiroidea se sitúa el ganglio plexiforme.











EMBRIÓN HUMANO: PT-11

LONGITUD: 8 mm.

EDAD: 33 DIAS

ESTADIO: 15 DE O' RAHILLY

TINCIÓN: HEMATOXILINA DE HARRIS-EOSINA

CORTES: TRANSVERSALES

En este espécimen las bolsas faríngeas tercera, cuarta y quinta están perfectamente diferenciadas e independientes, manteniéndose unidas al intestino faríngeo por los correspondientes conductos faringo-branquiales. Tras el estudio seriado de este embrión, resalta la marcada oblicuidad de derecha a izquierda y de arriba hacia abajo que poseen los planos de sección histológica transversales.

La tercera bolsa en su porción craneal se mantiene unida a la faringe por el conducto faringo-branquial tercero, oblicuo hacia delante y hacia fuera, por lo que se continúa en su porción ventral y lateral con la tercera bolsa faríngea.

En dirección caudal las terceras bolsas contactan lateralmente con el ectodermo del fondeo de la hendidura branquial tercera, constituyéndose por aposición ecto-endodérmica la membrana faringo-branquial III.

De igual forma podemos observar como la cara posterior de la tercera hendidura branquial, dorsal y lateral a la membrana faringo-branquial III, se invagina en el mesénquima subyacente determinado el esbozo de la glándula paratiroides III. Los citados esbozos se alejan progresivamente de la superficie embrionaria manteniendo, no obstante, relaciones de contigüidad con la cara posterior del esbozo tímico, alcanzando su polo superior el nivel de los conductos faringo-branquiales terceros.

En su porción craneal, el esbozo tímico adquiere en los cortes transversales forma triangular de base externa y vértice medial; más caudalmente se aplasta ventro-dorsalmente.

Las terceras bolsas faríngeas mantienen relaciones internas con los terceros arcos aórtico-branquiales. En el área de origen arterial, el externo inferior de la bolsa faríngea tercera se sitúa ventral y lateral al tercer arco arterial, a poca distancia del esbozo tiroideo impar y medio situado por delante del tronco arterioso. La cuarta bolsa faríngea se sitúa dorsal y medial al tercer arco arterial, arco que parece limitar o condicionar el crecimiento medial del esbozo tiroideo lateral en este periodo.

Las bolsas faríngeas cuantas están unidas a la faringe por el conducto faringo-branquial correspondiente, ancho, corto y permeable que ventralmente se relaciona con el tercer arco aórtico-branquial.

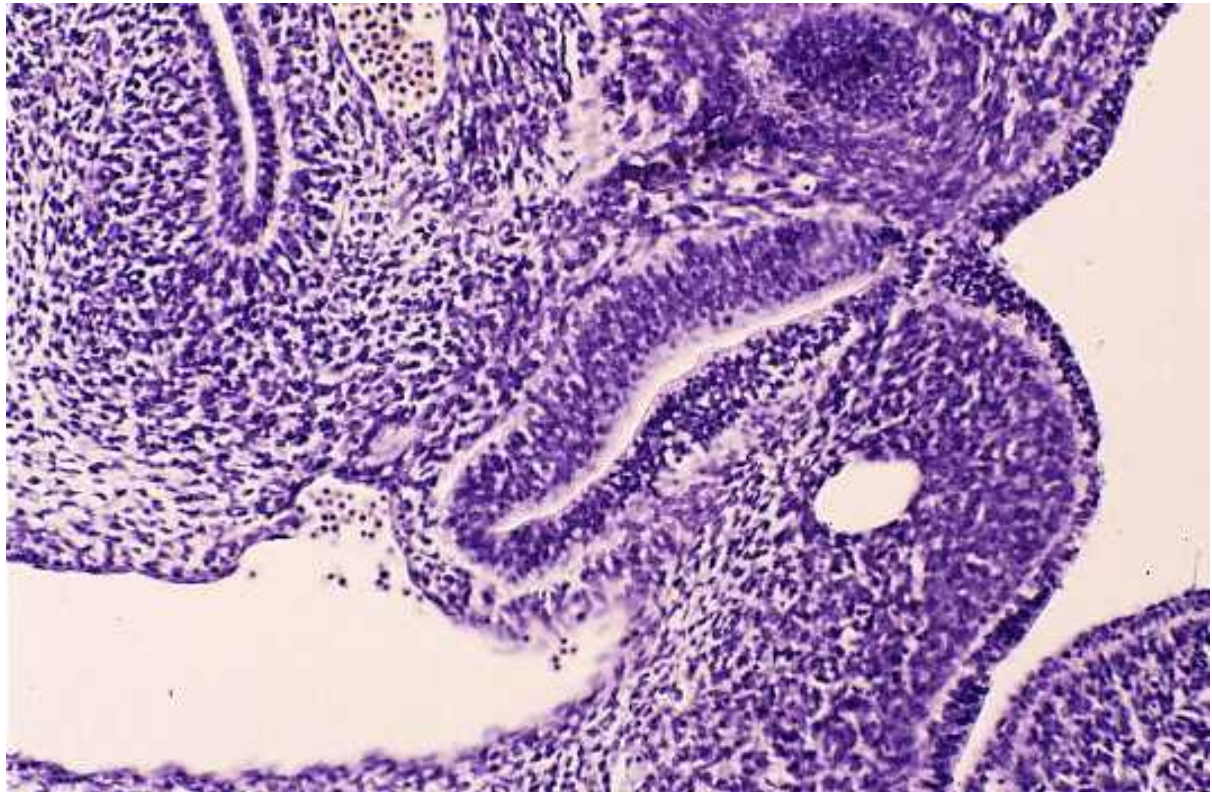
En dirección caudal la cuarta bolsa se aleja de la faringe desplazándose ventral y lateral. Por su faceta ventral se relaciona con el tercer arco arterial y por su cara dorsal con el esbozo paratiroideo IV .

Por su desplazamiento caudo-ventro-lateral, la cuarta bolsa contacta con el epiblasto del fondo de la cuarta hendidura branquial no existiendo membrana faringo-branquial intermedia.

Ventral al origen del tercer arco aórtico-branquial se sitúa el esbozo impar y medio del tiroides que a este nivel se expande transversalmente. Se

evidencia una aproximación entre extremo inferior de la cuarta bolsa y extremo externo del esbozo impar y medio.







EMBRIÓN HUMANO: GH

LONGITUD: 10 mm.

EDAD: 37 DIAS

ESTADIO: 16 DE O' RAHILLY

TINCIÓN: BIELCHOWSKI

CORTES: FRONTALES

El esbozo tímico, tercera bolsa faríngea, mantiene su misión tanto con la faringe como con el ectodermo, circunstancia que también sucede con la cuarta bolsa faríngea, esbozo lateral del tiroides.

La 5ª bolsa, sin embargo, ha perdido su conexión ectodérmica y queda únicamente unida a la faringe por el conducto faringo-branquial correspondiente; quedando situado claramente en posición caudo-dorso-medial con relación a las demás bolsas.

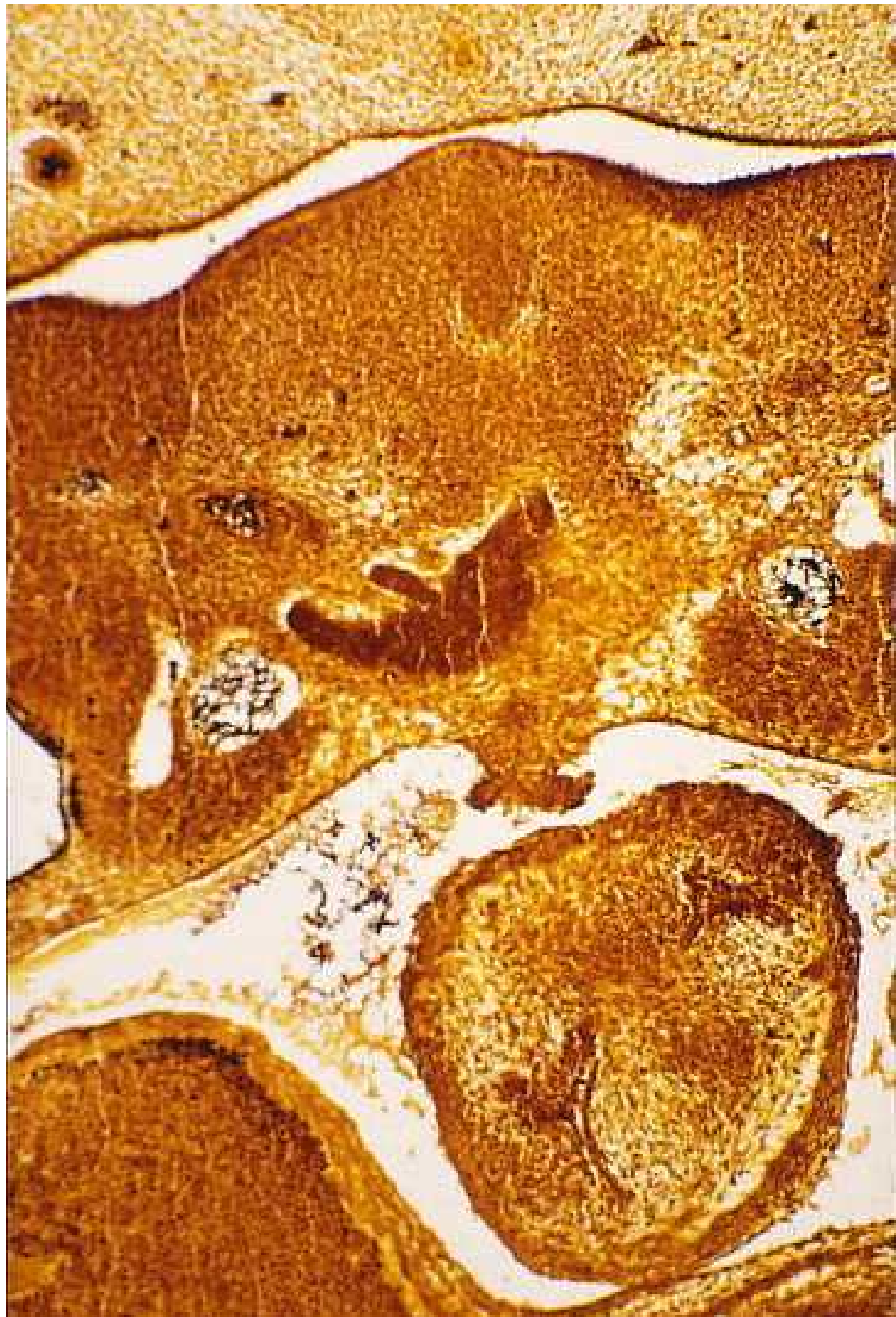
La serie de cortes frontales que integran la región faríngea de este espécimen presentan una fuerte oblicuidad de derecha a izquierda y de delante hacia atrás.

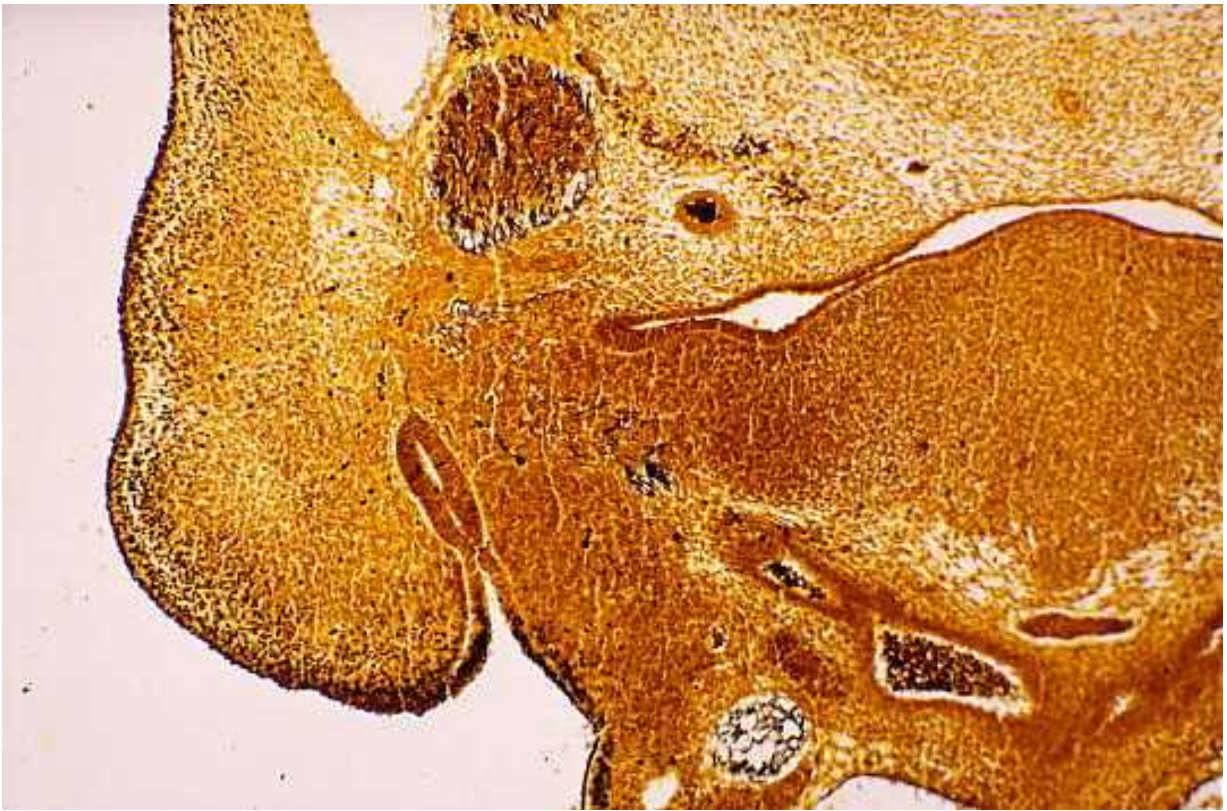
Se observa al esbozo tímico derecho y conducto faringo-branquial III suprayacente al ganglio plexiforme. El esbozo tímico se dispone oblicuamente de arriba abajo y de fuera a dentro, situándose por fuera del tercer arco arterial. Craneal a la cavidad pericárdica se sitúa el esbozo tiroideo impar y medio, del que claramente se distingue el istmo, lóbulos y proceso piramidal.

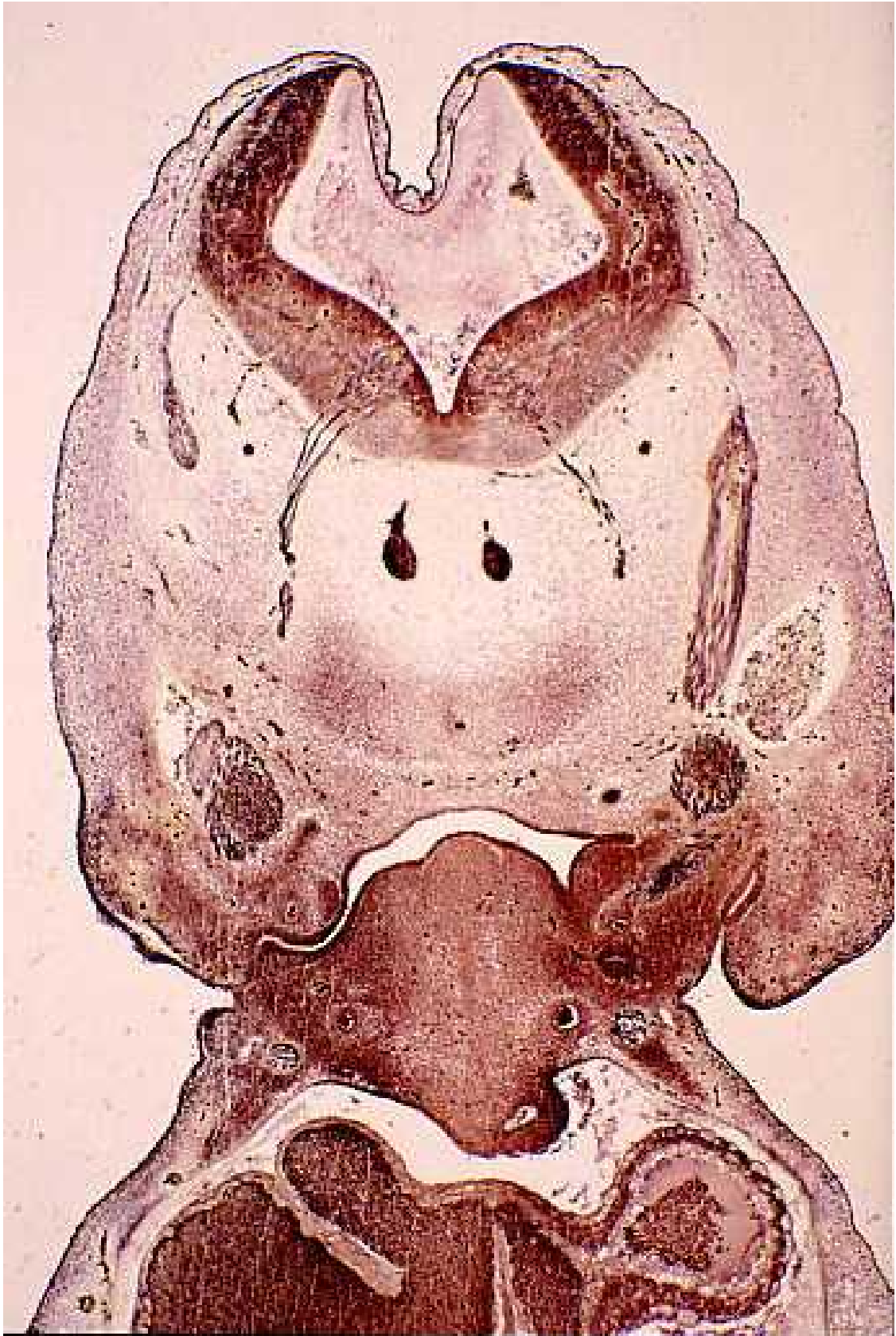
En cortes dorsales se observa el contacto entre esbozo tímico y ectodermo de superficie al que queda unido pudiendo observarse, por la oblicuidad del corte, el esbozo tímico contralateral a nivel de su conducto faringe-branquial.

En planos dorsales observamos a las bolsas cuartas y quintas, al igual que las glándulas paratiroides terceras y cuartas. Las bolsas cuartas esbozos laterales del tiroides, se sitúan a nivel de su conducto faringo branquial cuarto subyacentes al tercer arco arterial y en posición craneal y lateral al cuarto arco arterial. Los últimos cuerpos branquiales claramente ocupan una situación caudal y medial al cuarto arco y craneal al sexto arco arterial aórtico-branquial. De igual forma son patentes los ganglios plexiformes y el nacimiento del nervio laríngeo superior que tal y como se aprecia en el lado derecho se desliza medial al esbozo de la glándula.

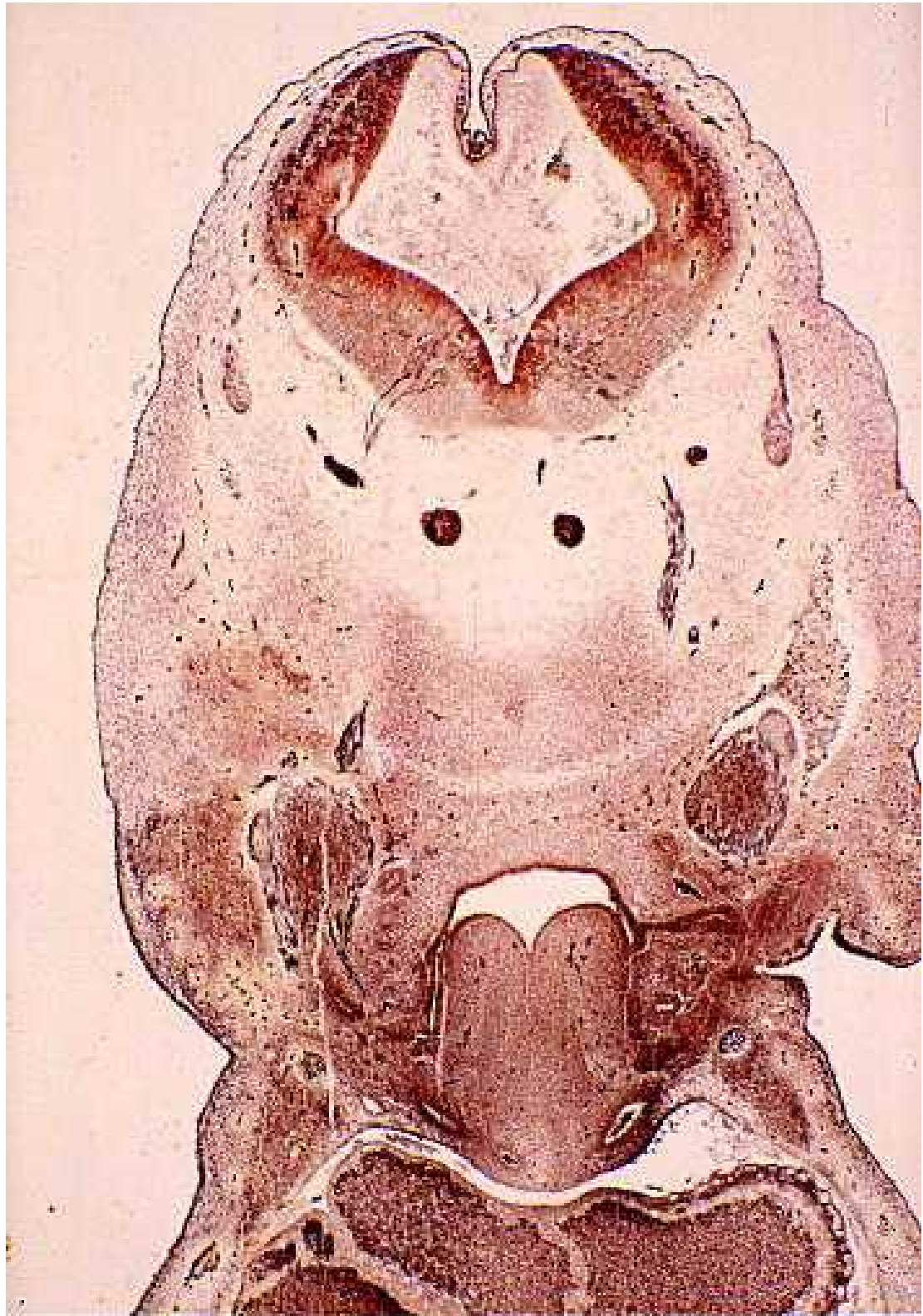
En este espécimen puede observarse la citoestructura particular que posee la porción externa y superior del esbozo lateral del tiroides; en efecto la constituye células de núcleo pequeño y citoplasma abundante que se agrupan laxamente y se tiñen más débilmente que el resto de células que forman las paredes del conducto faringo-branquial y la faringe. A su vez se pone de manifiesto la continuidad existente entre el ectodermo y la pared externa de esta porción superior del esbozo lateral, circunstancia que en nuestra opinión implica la existencia de un componente ectodérmico en dicha estructura.

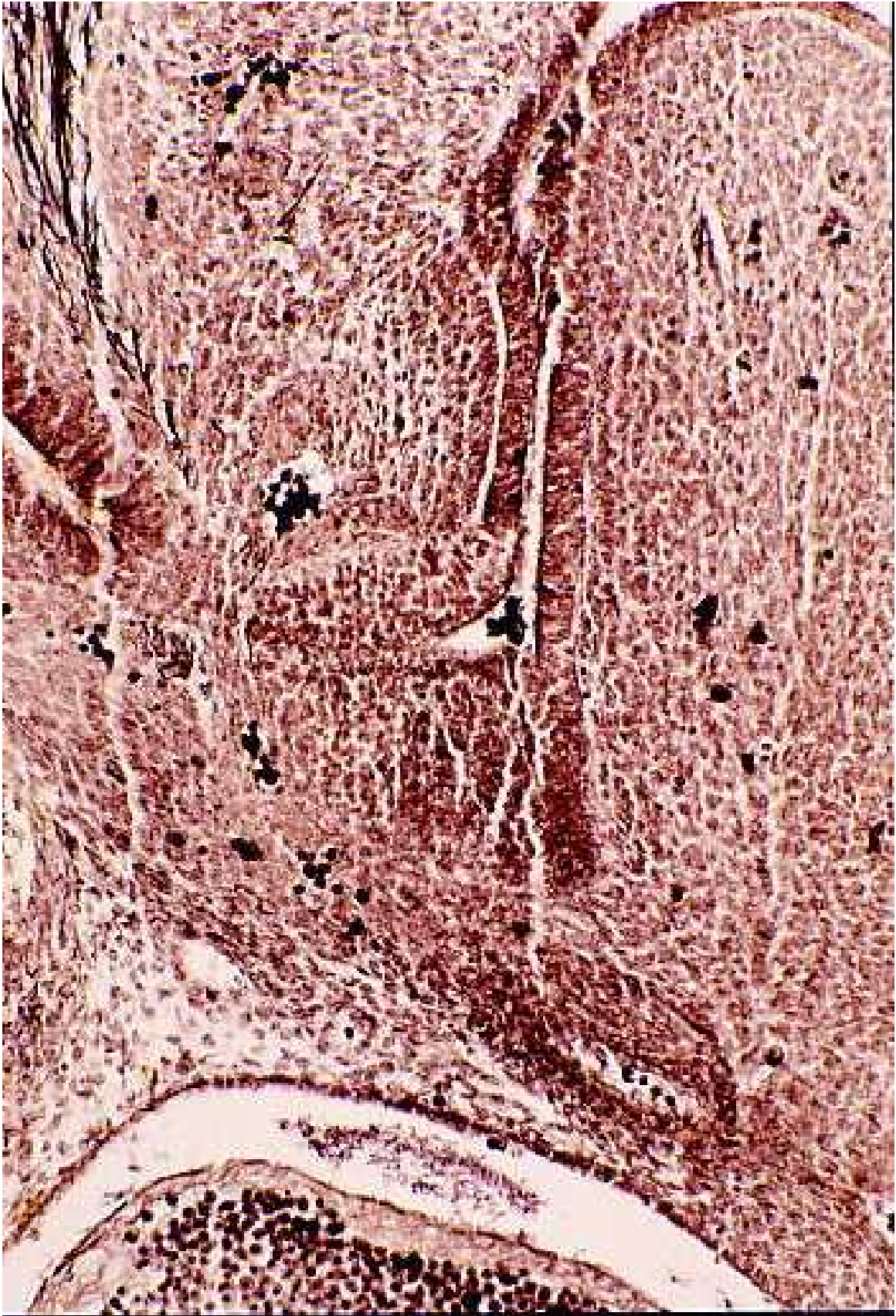












EMBRIÓN HUMANO: PH

LONGITUD: 11 mm.

EDAD: 41 DIAS

ESTADIO: 16 DE O' RAHILLY

TINCIÓN: HEMATOXILINA DE HARRIS-EOSINA Y AZAN

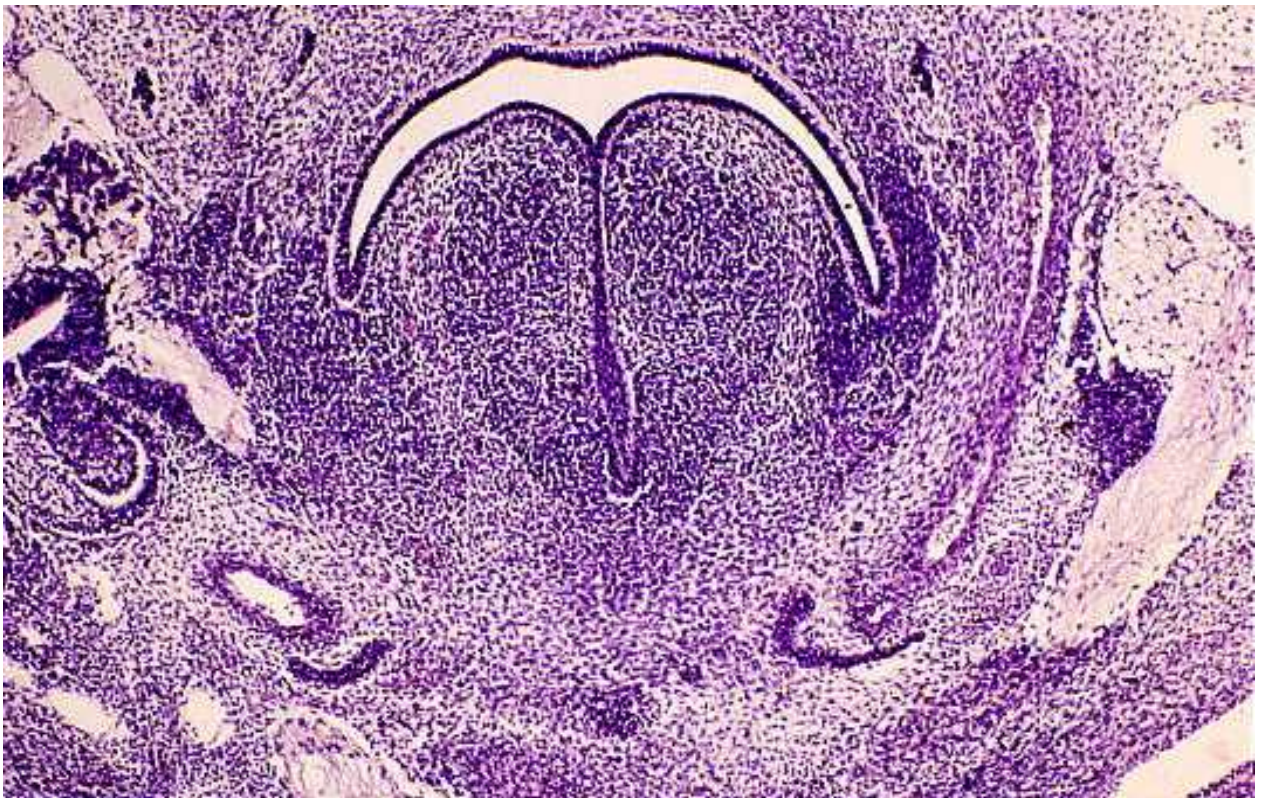
CORTES: TRANSVERSALES

Las bolsas faríngeas cuartas y quintas de este embrión han experimentado una discreta variación como consecuencia de las modificaciones que se han iniciado en los conductos faringo-branquiales correspondientes. En el resto de embriones analizados pertenecientes al estadio 16 de O'RAHILLY éstos conductos son permeables, sin embargo, en este espécimen se encuentran ya en evolución, fundamentalmente los que unen a los esbozos laterales del tiroides con las paredes faríngeas.

Las relaciones de los esbozos laterales del tiroides, cuarta bolsa, son similares a las observadas en otros especímenes de este estadio y que han sido ya descritas. Es llamativa la extensión medial del extremo inferior de los esbozos laterales excéntrica al origen del cuarto arco arterial y la aproximación que tiene al esbozo impar y medio.

Los últimos cuerpos branquiales se sitúan excéntricos al esbozo de la región cricoidea de la laringe y mediales a los cuartos arcos arteriales. Los extremos más caudales de los esbozos laterales e impar y medio tiroideos se sitúan, como consecuencia del descenso experimentado, a nivel del origen de los últimos cuerpos branquiales. Pese a la proximidad entre esbozo lateral y último cuerpo branquial, ambos mantienen su independencia.

Queremos resaltar la dualidad estructuras observada en la porción craneal de los esbozos laterales del tiroides.



EMBRIÓN HUMANO: NO

LONGITUD: 15 mm

EDAD: 45 DIAS

ESTADIO: 18 DE O' RAHILLY

TINCIÓN: HEMATOXILINA DE HARRIS-EOSINA

CORTES: TRANSVERSALES

En este espécimen el esbozo tímico en su extremo cefálico forma una masa celular ovalada con doble luz siendo la citoestructura de su pared ventral distinta al resto. Se halla rodeado por cápsula y está relacionado con la carótida primitiva y nervio laríngeo superior por su cara medial y con la glándula paratiroides tercera por su faceta dorso-lateral. Topográficamente se sitúa el esbozo tímico excéntrico al tejido conjuntivo perilaríngeo.

El extremo superior al lóbulo tiroideo procedente del esbozo impar y medio adquiere forma de "C" y abraza por su concavidad a la anterior carótida primitiva. Dorsal a este vaso se sitúa el esbozo tímico, encapsulado y con luz propia ya muy reducida al haber proliferado hacia el interior de la misma la pared posterior de este.

El esbozo lateral del tiroides se muestra elongado en sentido ventro-lateral y con restos de su primitiva luz. El conducto faringo-branquial cuarto se observa en fase de regresión y excéntrico a la porción onicoidea del esbozo laríngeo dorsal al esbozo lateral se sitúa el esbozo de la glándula paratiroides cuarta, estructura sólida y con cápsulas en planos inferiores el esbozo paratiroideo cuarto se separa del esbozo lateral del tiroides y este se aproxima al esbozo impar y medio. El esbozo lateral conserva restos de su primitiva luz.

El esbozo impar y medio se sitúa en planos inferiores ventral al esbozo traqueal, expandido transversalmente y relacionado con sus extremos con las arterias carótidas primitivas.



EMBRIÓN HUMANO: CIV-2

LONGITUD: 16 mm.

EDAD: 47 DIAS

ESTADIO: 18 DE O' RAHILLY

TINCIÓN: HEMATOXILINA-EOSINA Y AZAN

CORTES: TRANVERSALES

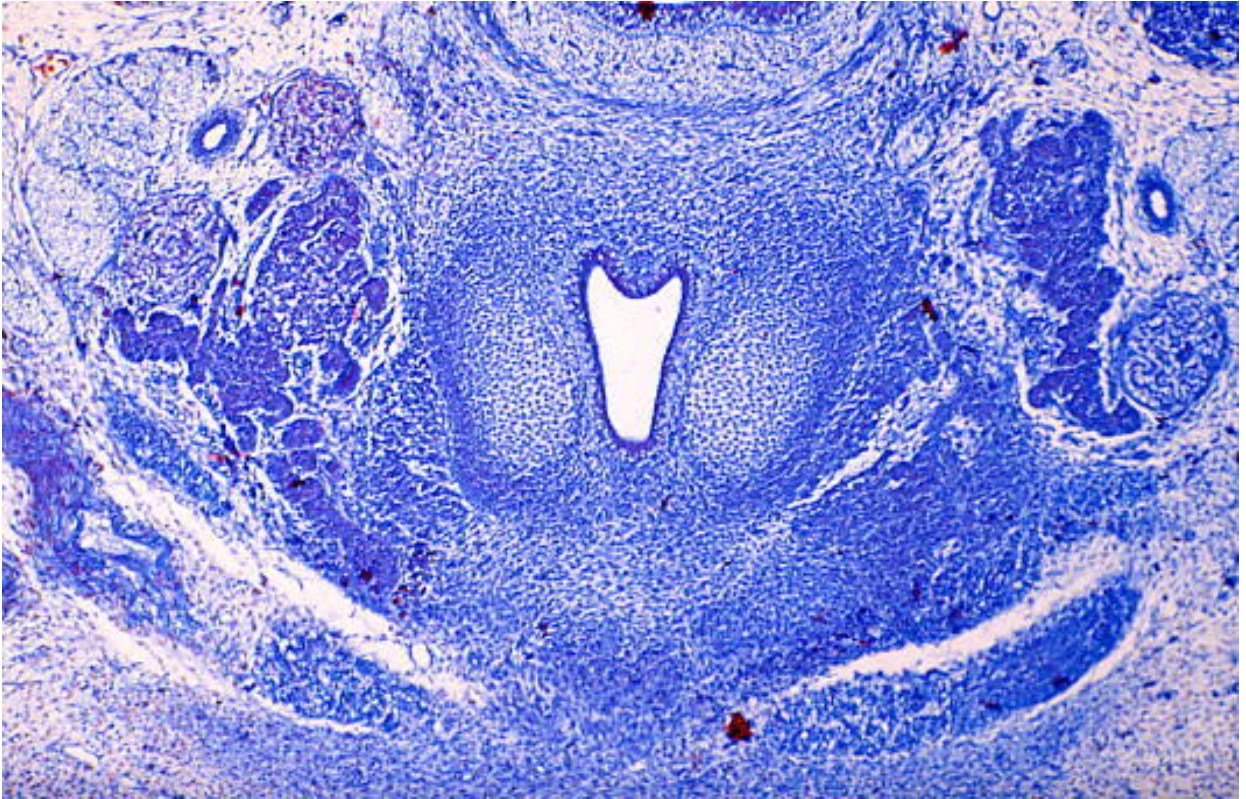
El estudio de este embrión revela el inicio de la integración del esbozo lateral del tiroides al esbozo impar y medio, integración que se produce en aquella región del esbozo lateral que ha perdido parcialmente la cápsula que lo envolvía.

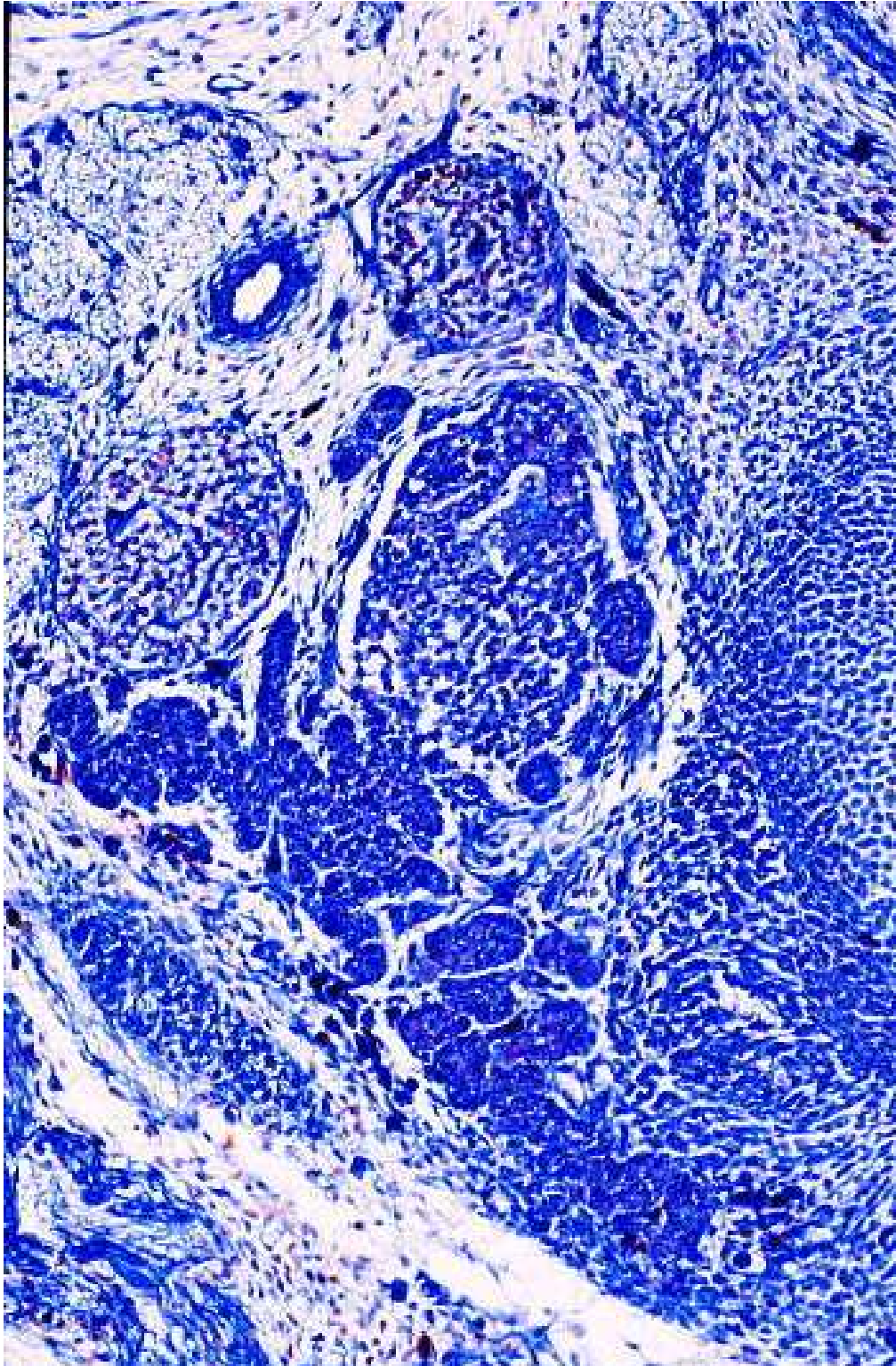
El esbozo tímico aún no ha superado completamente al esbozo impar y medio en su descenso a través de las estructuras del cuello en formación.

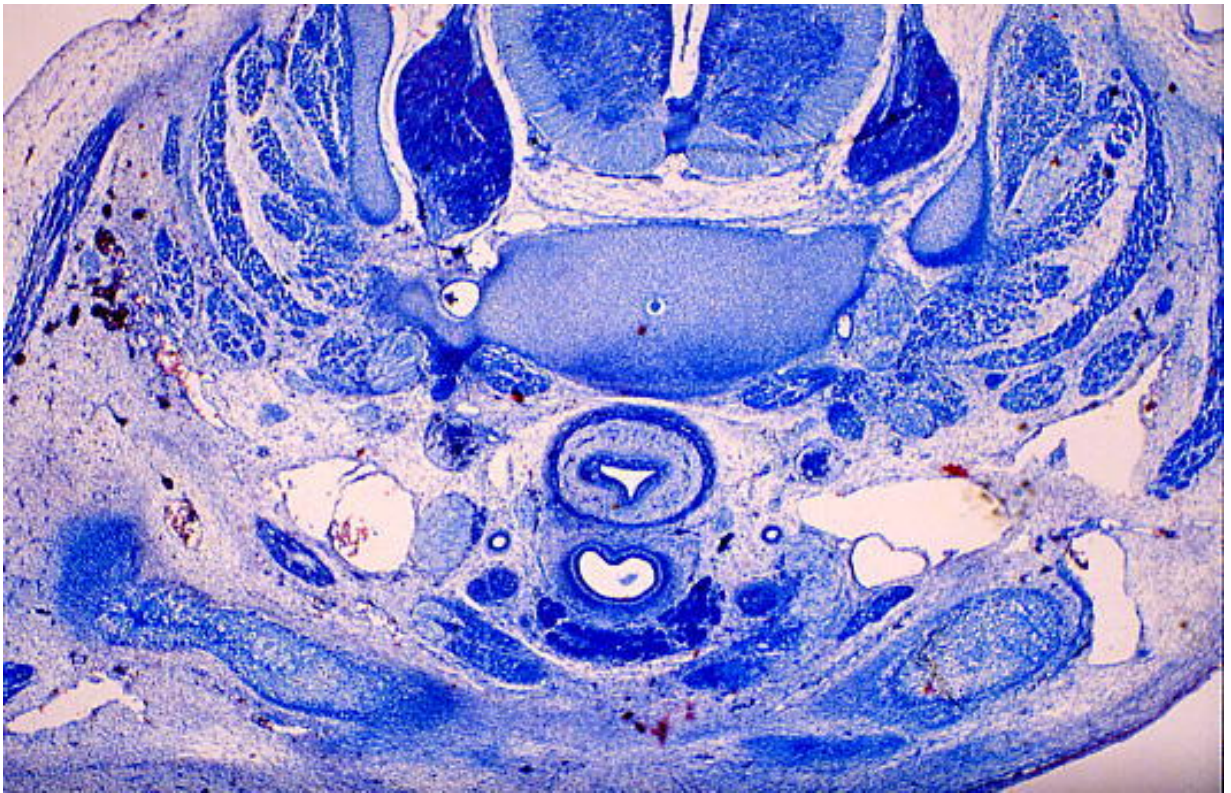
El esbozo lateral del tiroides comienza a observarse cranealmente a nivel del esbozo de las láminas del cartílago tiroides y hueso Hioides. A este nivel está integrado por acúmulos cordonales celulares claramente fragmentados con alguna formación vesicular y con luz en su seno. El lóbulo tiroideo derivado del esbozo impar y medio se sitúa lateral a la lámina del cartílago tiroides y músculos constrictor inferior de la faringe.

Las glándulas paratiroides superiores encapsuladas se relacionan ventralmente con los esbozos laterales y medialmente con los nervios recurrentes.

El esbozo lateral posee cápsula y está integrado por células de características similares a las de las glándulas paratiroides. En la zona de contacto entre esbozo lateral del tiroides y esbozo medio, aquel pierde su cápsula iniciándose la infiltración de sus elementos celulares entre los cordones del esbozo impar y medio.







EMBRIÓN: CIV-1

LONGITUD: 18 mm.

EDAD: 51 DIAS

ESTADIO: 20 DE O'RAHILLY

TINCIÓN: HEMATOXILINA DE HARRIS-EOSINA

CORTES: TRANSVERSALES

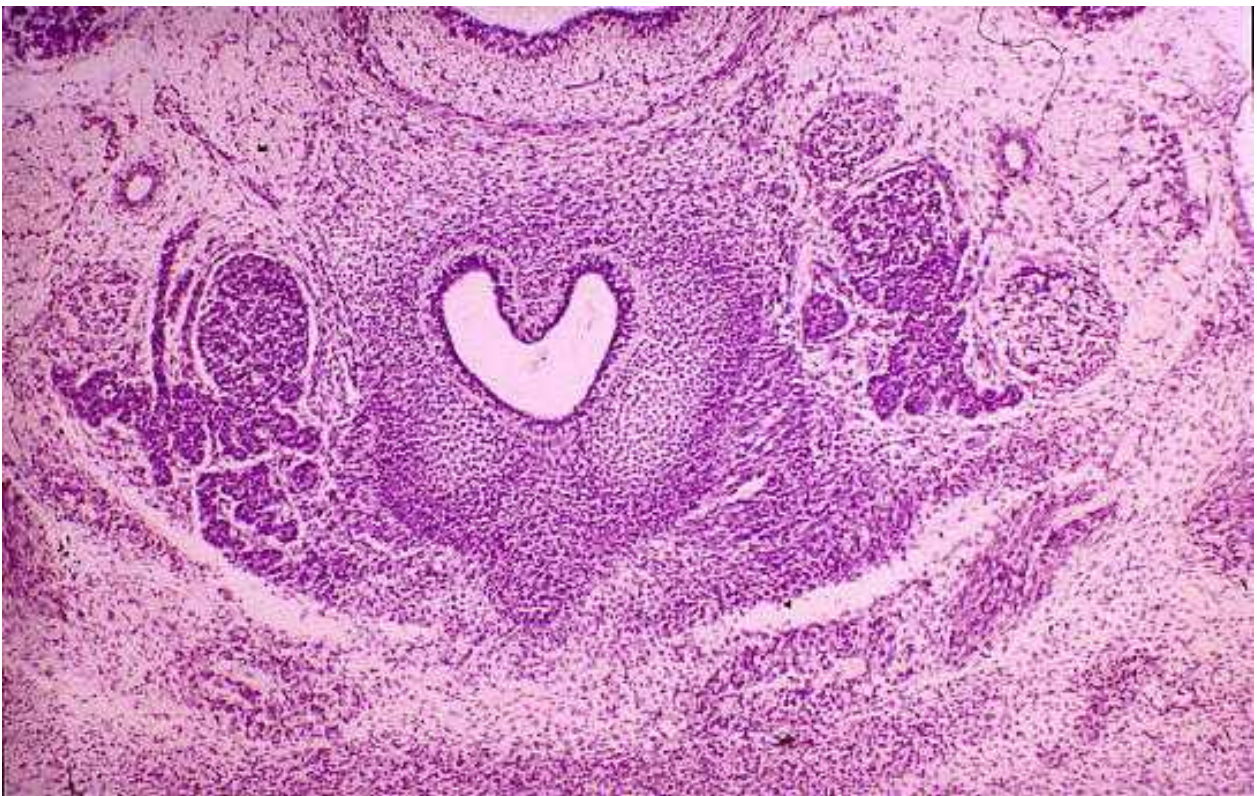
Ratificamos en este espécimen el adosamiento e inicio de integración del esbozo lateral del tiroides al esbozo impar y medio. El adosamiento se produce sobre la faceta dorso-medial del lóbulo tiroideo correspondiente, lateral al esbozo laríngeo y medial a la arteria carótida primitiva.

El esbozo lateral en su porción craneal está encapsulado y en cortes inferiores, al perderse esta cápsula en la zona de contacto con el esbozo impar y medio, las células que lo integran se dispersan entre los cordones del tiroides impar y medio. Parte de las células que incorpora el esbozo lateral a la glándula tiroides son las precursoras de las células "C" o parafoliculares.

Las glándulas paratiroides cuartas continúan adosadas a la cara posterior del esbozo lateral y en posición ventral y lateral a los nervios recurrentes. Son formaciones redondeadas, encapsuladas y cuya posición será fijada por la integración del esbozo lateral al medio.

El esbozo tímico constituye una masa redondeada, sólida y con cápsula. Cranealmente se sitúa ventral al N. Nago, medial a la anterior carótida primitiva y dorsal y lateral al esbozo impar y medio. En dirección caudal se relaciona con el istmo tiroideo en posición pretraqueal y por debajo de la glándula tiroides ambos lóbulos tímicos siguen separados entre sí por mesénquima de la base del cuello. A este nivel se relaciona dorsalmente con el tronco arterial bronquiocefálico del que se desprende el esbozo de la arteria subclavia.

El esbozo tímico izquierdo ha descendido más que el derecho y alcanza la cavidad pericárdica.



EMBRIÓN HUMANO: NO-2

LONGITUD: 21 mm.

EDAD: 52 DIAS

ESTADIO: 20 DE O'RAHILLY

TINCIÓN: HEMATOXILINA DE HARRIS-EOSINA

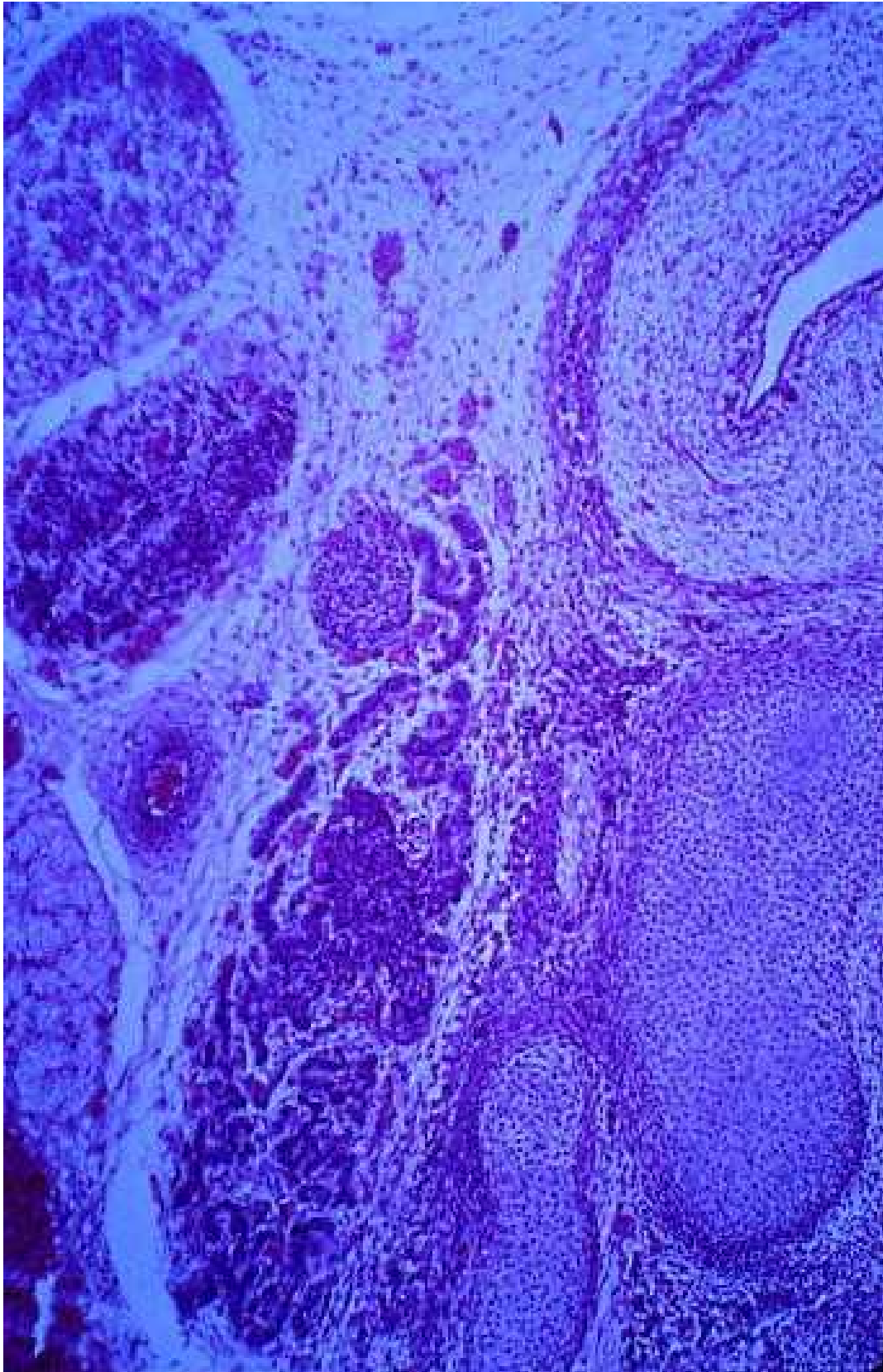
CORTES: TRANSVERSALES

En este espécimen la glándula tiroidea ha adquirido un marcado grado de desarrollo siendo sus relaciones similares a las que posee en el adulto.

En los lóbulos laterales y en su interior puede observarse al esbozo lateral tiroideo carente por completo de cápsula y cuyas células están claramente infiltradas entre los cordones celulares de los lóbulos originados a partes del esbozo impar y medio. La ausencia de cápsula indica lo avanzado de la integración del esbozo lateral al medio.

El esbozo tímico posee dos lóbulos y sus extremos inferiores alcanzan la cavidad pericárdica. Es patente la condensación alrededor de los lóbulos tímicos.

Los cuernos cervicales del timo muestran relación con las glándulas paratiroides terceras.



EMBRIÓN HUMANO: HL-1

LONGITUD: 22 mm.

EDAD: 53 DIAS

ESTADIO: 21 DE O' RAHILLY

TINCIÓN: HEMATOXILINA DE HARRIS-EOSINA

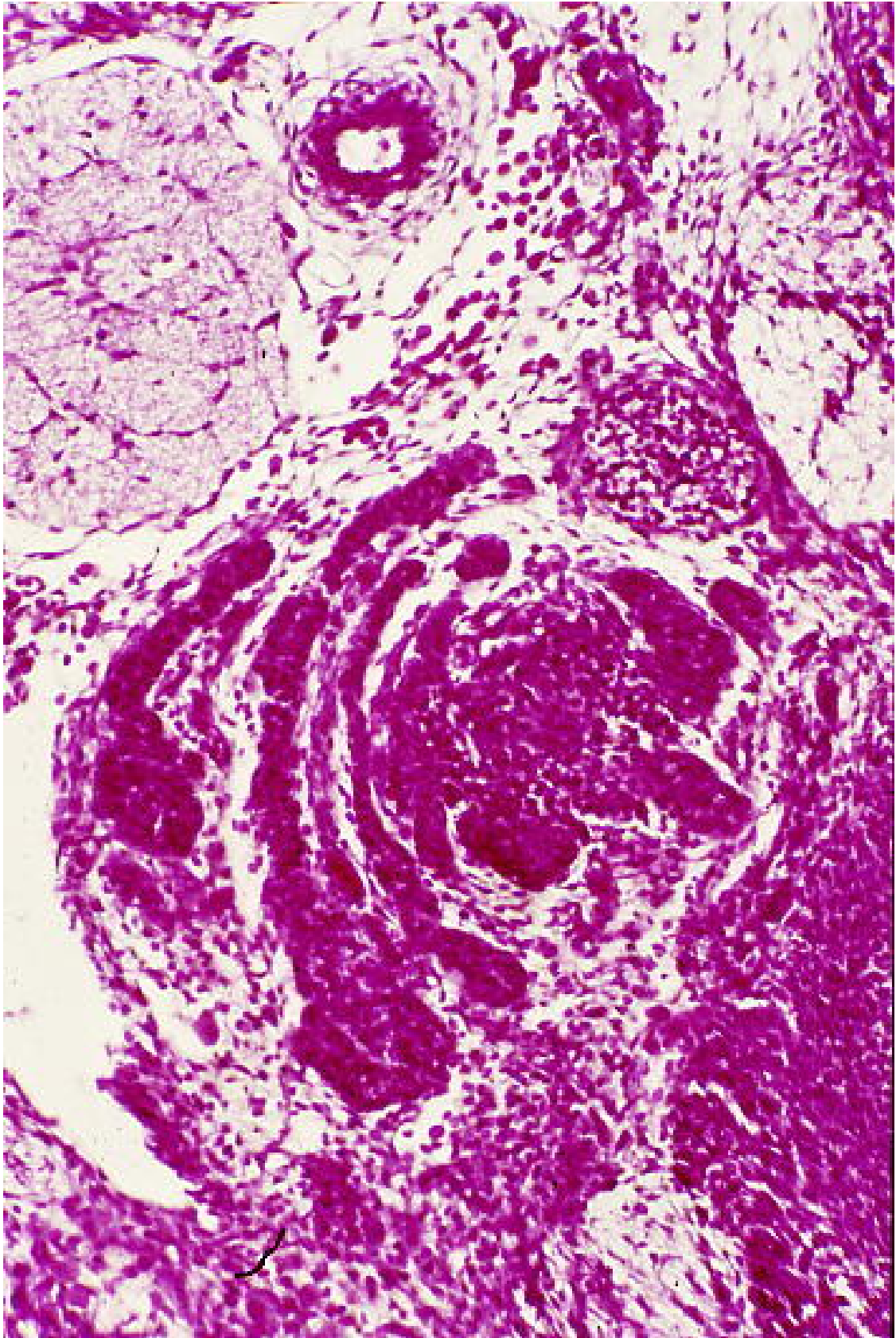
CORTES: TRANSVERSALES

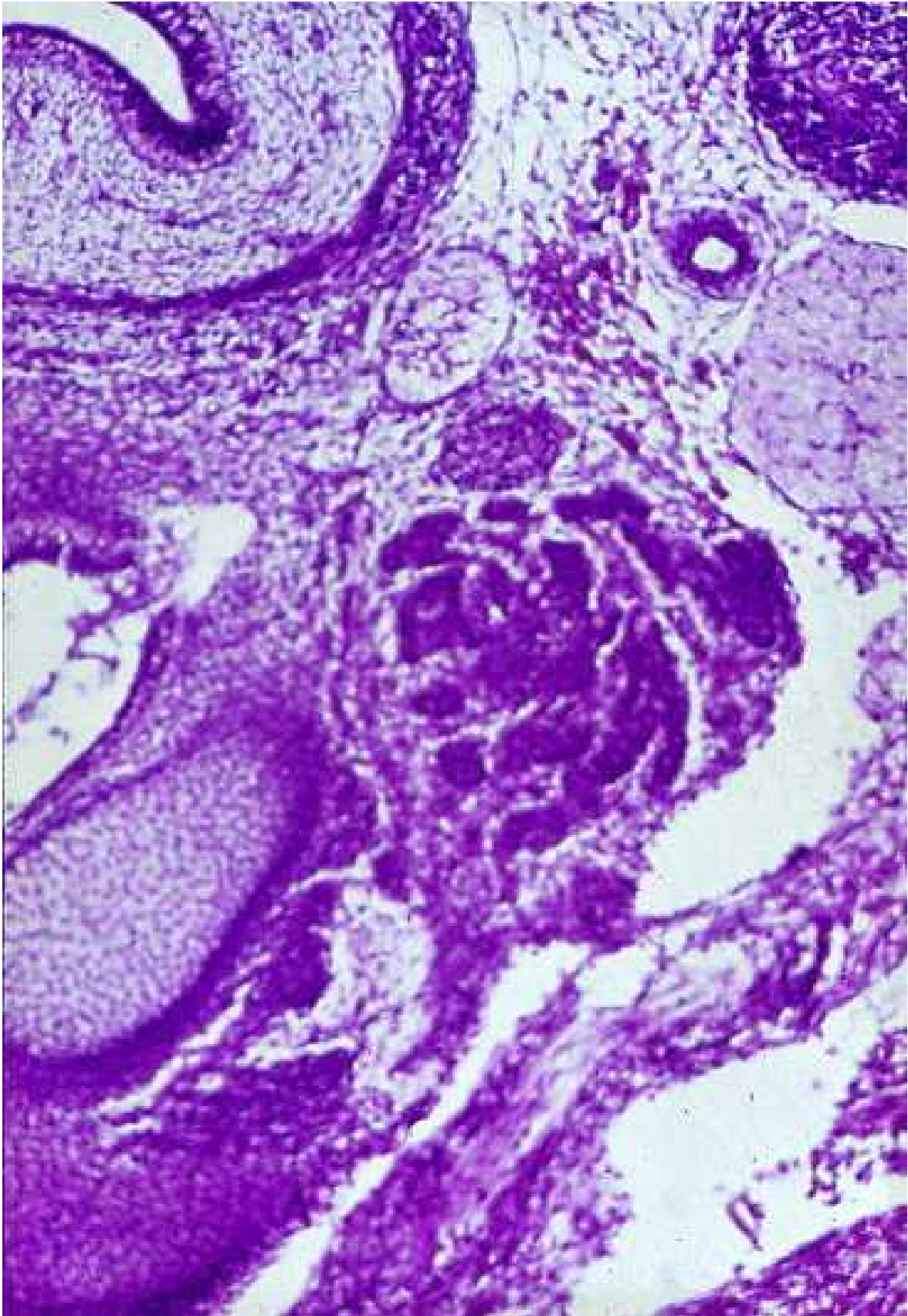
En este espécimen del final del periodo embrionario se ratifica lo observado en el estadio anterior, quedando patente la integración de las llamado componentes laterales del tiroides en los lóbulos tiroideos, componentes que, a la vista de nuestros resultados, incorporan a la glándula tiroides los precursores de las células "C" o parafoliculares.

Se mantienen las relaciones de los lóbulos tiroideos: lateralmente con la carótida primitiva y ganglio plexiforme, ventralmente con el nervio hipogloso y dorso-lateralmente con la paratiroides izquierda.

Por su faceta medial, los lóbulos tiroides están en relación con el esbozo laríngeo, pudiendo contemplarse a este nivel el blastema precartilaginoso del cartílago tiroides, atenoideas, lámina epitelial laríngea, ventrículos de Morgagni y ductus faringoglótico. En el ángulo faringo-faríngeo derecho e izquierdo, se visualizan los nervios recurrentes respectivos, mientras que lateral a láminas tiroideas y entre estas y la faceta medial de los lóbulos tiroides, se observan las ramas externas de los nervios laringeos superiores.

En cortes caudales se observa la integración del tiroides lateral, proceso que sucede medial a la carótida primitiva y lateral al nervio recurrente homónimo.





DISCUSIÓN

I. TERCERA BOLSA FARINGEA

La tercera bolsa faríngea ha sido considerada en la literatura como fundamental en el desarrollo y formación de la glándula tímica. HAMILTON Y MOSSMAN (1913), STIEDA (1881), BORN (1883), BELL (1906), KINGSBURY (1935), ROUD (1900), HARLAND (1940), SUDLER (1902), KINGSBURY (1939), WELLER (1933), GARRET (1948), BARRANCO (1984), GARCÍA GARCÍA Y COLS (1984), DELGADO CASTILLO (1986).

Autores como ORTS LLORCA (1958), HAMILTON Y MOSSMAN (1975), MOORE (1973), LANGMAN (1976), consideran que el labio posterior de la bolsa faríngea tercera origina a las glándulas paratiroides inferiores, glándulas cuya evolución está ligada durante el periodo embrionario a la del esbozo tímico condicionando este la posición y relaciones definitivas de aquellas.

En nuestro material, la tercera bolsa faríngea surge como afirman la totalidad de autores por evaginación de las paredes laterales del intestino faríngeo, observándose la primera manifestación en el estadio 12 de O'RAHILLY. No coincidimos con HAUGSTED (1832) ya que según él este fenómeno sucede en embriones humanos de 9-10 semanas de gestación; tampoco estamos de acuerdo con WELLER (1933) para quien la tercera bolsa está presente en embriones de 10 pares de somitos.

En el estadio 12 de O'RAHILLY la tercera bolsa es una evaginación faríngea inclinada hacia atrás y afuera, contacta claramente con el

ectodermo del fondo de la hendidura branquial homónima. Los arcos arteriales aórtico-branquiales segundo y tercero se sitúan respectivamente ventral y dorsal a la tercera bolsa. Es llamativo en este estadio la presencia de la cuarta bolsa faríngea situada dorsal y caudal a la tercera. Es significativo el retraso observado en el desarrollo de la cuarta hendidura branquial que, tal y como afirma BARRANCO ZAFRA (1984), constituye una ligera depresión pues las bolsas siempre preceden en la organogénesis a los surcos branquiales.

En el estadio 14 O'RAHILLY la tercera bolsa ha evolucionado considerablemente, en ella se distinguen tres segmentos que ocupan en la topografía embrionaria posiciones diferentes. La porción craneal S amplia y dilatada, comunica con la faringe por el conducto faringo-branquial tercero y se sitúa ventral y lateral a la faringe.

El segmento intermedio posee forma triangular de base externa y vértice interno. Está separado del ectodermo por ectomesénquima y relacionado dorsalmente con la glándula paratiroides tercera, estructura redondeada y con luz.

El segmento inferior contacta con el ectodermo del extremo profundo de la tercera hendidura branquial, formándose a este nivel la membrana faringo-branquial tercera. En nuestra opinión es de gran importancia la situación de la citada membrana ya que claramente separa la tercera bolsa faríngea del origen de la glándula paratiroides inferior. En efecto, la tercera bolsa faríngea se sitúa profunda a la membrana faringo-

branquial tercera y por su conexión faríngea revela su evidente origen endodérmico; el esbozo de la glándula paratiroides tercera o inferior se localiza externo a la membrana y evidencia un origen ectodérmico ya que depende de la evaginación del borde posterior del surco branquial tercero cuya procedencia es clara del ectodermo de superficie.

Estos hallazgos nos permiten concluir que la tercera bolsa faríngea endodérmica no origina a la glándula paratiroides inferior por lo que discrepamos con ORTS LLORCA, HAMILTON Y MOSSMAN, MOORE Y LANGMAN.

Sin embargo, estamos de acuerdo con autores como GARCIA GARCÍA (1984), BARRANCO ZAFRA (1984), MERIDA VELASCO y DELGADO CASTILLO (1986) para quienes la tercera bolsa faríngea solo forma al esbozo tímico mientras que a la glándula paratiroides inferior le atribuyen un origen ectodérmico.

Topográficamente, el extremo inferior de la tercera bolsa (esbozo tímico) se sitúa ventral y lateral al tercer arco arterial aórtico-branquial que lo separa de la bolsa faríngea cuarta. También se coloca lateral al esbozo impar y medio del que está separado por ectomesénquima laxo e indiferenciado perteneciente al área mesobranquial. Esta posición sugiere un crecimiento ventral y lateral intenso de la tercera bolsa, crecimiento que corrobora lo sugerido por GARCIA GARCIA y cols (1984) y BARRANCO ZAFRA (1984).

En el estadio 16 de O'RAHILLY el esbozo tímico, único derivado de la tercera bolsa faríngea, adquiere una disposición oblicua de fuera a dentro, de arriba abajo y de atrás hacia delante. Esta disposición revela tal y como afirma MADRIGAL ROYO (1989) un crecimiento ventro-latero-caudo-medial del esbozo tímico, por lo que el componente de crecimiento medial hasta ahora no presente se pone de manifiesto ya a partir de este estadio.

Otra circunstancia aún existente en el estadio 16 en la bolsa faríngea tercera, y por tanto en el esbozo tímico, es la conexión que posee tanto con las paredes faríngeas por el conducto faringo-branquial tercero, como con el ectodermo de superficie. Estas conexiones desaparecen en el estadio 17 de O'RAHILLY observándose entonces modificaciones en su morfología. En efecto el esbozo tímico adquiere ahora una forma columnar cilíndrica, sólida en su posición inferior y aún con luz en su extremo superior. Es llamativa la citoestructura de la pared ventrolateral del polo superior del timo, distinta por su laxitud del resto del mismo.

En este estadio, el esbozo tímico contacta dorsalmente con la glándula paratiroides tercera y no se evidencia continuidad entre las paredes de ambos esbozos, opinión que coincide con la de MADRIGAL ROYO (1989).

El esbozo tímico posee relaciones por su cara medial con el nervio laríngeo superior mientras que por su cara anterior se relaciona con la arteria carótida primitiva y polos superiores de los lóbulos tiroideos. El

nervio hipogloso también establece en estas fases relacionadas con el timo, situándose ventral y lateral a él.

BARRANCO ZAFRA (1984) afirma que la verdadera emigración del esbozo tímico ocurre durante el estadio 18 de O'RAHILLY.

MADRIGAL ROYO (1989) cree que el inicio de esta emigración sucede antes, durante el estadio 17 de O'RAHILLY. Nosotros coincidimos con este último ya que en el estadio 17 desaparecen las uniones con faringe y ectodermo, lo que condicionan la libertad del esbozo tímico para emigrar a lo largo del cuello en formación del embrión.

En el estadio 19 de O'RAHILLY el esbozo tímico ha descendido notablemente sobrepasando por sus polos inferiores al esbozo tiroideo .

El extremo superior del citado esbozo se relaciona dorsalmente con el nervio vago y vena yugular interna, medialmente con la arteria primitiva que lo separa del esbozo lateral del tiroides y ventralmente con los esbozos de los lóbulos de la glándula tiroides así como con el bastema premuscular de la musculatura recta infratiroidea.

En el estadio se evidencia una aproximación hacia la línea media de los extremos inferiores del esbozo tímico. No observamos condensación de mesénquima alrededor del esbozo tímico por lo que descartamos que, como afirma BARRANCO ZAFRA (1984), se inicie la formación de la cápsula en este estadio.

Por otra parte, el extremo inferior del esbozo tímico izquierdo se relaciona con la cavidad pericárdica hecho que atribuimos a que este comienza ya a introducirse en la cavidad torácica por lo que coincidimos con HARRISON Y MOHN (1932); estos autores opinan que la penetración del timo en el tórax se produce en embriones de 18 mm, fenómeno que para HAMILTON y MOSSMAN (1975) sucede con posterioridad, en embriones de 20 mm.

En el estadio 20 de O'RAHILLY podemos distinguir perfectamente en el esbozo tímico su porción cervical y torácica. El crecimiento medial de ambos esbozos tímicos condiciona su aproximación y adosamiento en la línea mediosagital. Los cuernos cervicales del timo se sitúan subyacentes a la glándula tiroides y unidos a las glándulas paratiroides terceras ya en posición inferior a las cuartas.

Los mencionados extremos se relacionan con la glándula tiroides y musculatura recta infratiroides. El timo torácico lo hace con la cavidad pericárdica y mediante ella con las con las arterias aorta y pulmonar, así como con el atrio izquierdo.

La transición entre timo torácico y cervical se efectúa por delante de la vena innominada siendo el timo de posición prevasantes.

En este estadio 20 el mesenquima se condensa alrededor del esbozo tímico iniciándose la formación de la cápsula tímica, hecho ya reflejado por MADRIGAL ROYO (1989).

En los estadios finales del periodo embrionario, estadios 21, 22 y 23 de O'RAHILLY se perfilan las relaciones del timo, así el timo cervical se relaciona con la glándula tiroides y muy estrechamente con la glándula paratiroides inferiores a las que está unida. El timo torácico ventralmente se relaciona con el esternón, articulación esternoclavicular y musculatura recta infratiroides; dorsalmente con el arco aórtico, troncos supraaórticos y tráquea y caudalmente se apoya sobre la cavidad pericárdica relacionándose con el segmento intrapericárdico de las arterias aorta y pulmonar.

Otra circunstancia evidente del final del periodo embrionario lo constituye el claro predominio que presenta el timo torácico, pudiendo distinguirse en los estadios 22 y 23 de O'RAHILLY la cortical de la medular en el timo torácico.

II. - CUARTA BOLSA FARINGEA

En el análisis del material utilizado para la realización de la presente Tesis Doctoral nos permite afirmar que la cuarta bolsa faríngea origina exclusivamente los esbozos laterales de la glándula tiroideas. Antes clásicos como TOURNEAUX y VERDUN (1897), ALCALA SANTAELLA (1929), WELLER (1933), NORRIS (1937), POIRIER (1974) y LANGMAN (1976), afirman, que la cuarta bolsa faríngea es responsable del origen y formación de los esbozos laterales tiroideos a partir de su labio ventral, y de la glándula paratiroides IV a expensas de su labio dorsal.

Estudios realizados por MERIDA VELASCO (1984) y GARCIA GARCIA Y cols. (1984) sostienen que las glándulas paratiroides IV en humanos son de origen ectodérmico; en su opinión sus esbozos surgen de la placada branquial epicárdica situada en los márgenes posteriores de los surcos epiblasticos cuartos. Nosotros hemos observado en embriones humanos del estadio 14 de O'RAHILLY la invaginación activa del epitelio del labio dorsal del surco cuarto, fenómeno que incluso puede constatarse en el embrión CCN del estadio 13 de O'RAHILLY. Este proceso se sitúa por fuera de la membrana faringo-branquial cuarta lo que indica un claro origen ectodérmico para las glándulas paratiroides IV.

Ante estos hallazgos, coincidimos plenamente con MERIDA VELASCO y GARCIA GARCIA y cols. Cuando, niegan la participación de la cuarta bolsa en la formación de la glándula paratiroides IV .

En nuestro trabajo, la primera manifestación de la cuarta bolsa faríngea la observamos en el embrión CE de 24 pares de somitos (estadio 12 de O'RAHILLY). Surge como evaginación de las paredes laterales del intestino faríngeo al que está unida por un ancho y corto conducto faringo-branquial cuarto. En este estadio inicial, pese al intenso crecimiento lateral de la cuarta bolsa faríngea, su extremo aún no alcanza el ectodermo de superficie y por tanto no llega a contactar con el fondo del surco branquial cuarto.

En el estadio 13 de O'RAHILLY la cuarta bolsa, esbozo lateral del tiroides, crece ventro-latero-caudalmente. Como consecuencia del componente externo del crecimiento alcanza al surco branquial cuarto.

En algunos especímenes del estadio 13 de O'RAHILLY se observa un discreto crecimiento medial en el extremo inferior de la cuarta bolsa, este hallazgo fue reseñado por MARCO MARTINES (1987), quien afirma que caudal a la zona de contacto con el ectodermo existe un crecimiento interno, gracias al cual, se inicia una paulatina aproximación del esbozo lateral del tiroides al esbozo impar y medio. Coincidiendo con MARCO MARTINEZ (1987) en no observar contacto entre ambos esbozos, lateral e impar y medio, interponiéndose entre dichas estructuras el origen y curso del tercer arco aórtico-branquial.

En el estadio 13 de O'RAHILLY el esbozo impar y medio del tiroides alcanza en la región mesobranquial la zona de origen de los cuartos arcos

arteriales aórtico-branquiales, apoyándose sobre su cara externa y expandiéndose transversalmente a este nivel.

En los estadios 14 a 16 de O'RAHILLY la cuarta bolsa por su extremo inferior se aproxima claramente al esbozo impar y medio, esbozo en el que según MARCO MARTINEZ (1987) puede identificarse ya el inicio de sus lóbulos. Esta aproximación es para nosotros indicativa del crecimiento interno existente en el extremo inferior de la cuarta bolsa, y que sugiere una emigración medial, migración y crecimiento no admitido por SANZ CASADO (1983), GARCIA GARCIA y cols (1984) y RODRÍGUEZ VÁZQUEZ (1984).

Por otra parte, las bolsas faríngeas cuartas presentan relaciones muy importantes con los arcos arteriales aórtico-branquiales tercero y cuarto, relaciones que determinan los desplazamientos que las citadas bolsas realizan para participar en la génesis de la glándula tiroides. El conducto faringo-branquial cuarto se sitúa subyacente a la concavidad del tercer arco arterial aórtico-branquial; la porción inferior de la cuarta bolsa, esbozo lateral del tiroides, mantienen relaciones con la porción ascendente del tercer arco arterial ocupando una posición medial a este.

En estos estadios, el extremo inferior del esbozo lateral del tiroides alcanza el origen común a partir del tronco arterioso de los terceros y cuartos arcos arteriales aórtico-branquiales. Queda lateral al nacimiento del cuarto arco y medial a la emergencia del tercero, de tal forma que es el tercero y no el cuarto arco como afirman GARCIA GARCIA y cols. (1984) y

RODRÍGUEZ VAZQUEZ (1984) el que obstaculiza en estos estadios la emigración medial del tiroides lateral.

En embriones del estadio 16 de O'RAHILLY se observa en la faceta ventro-lateral de la porción craneal del esbozo lateral del tiroides de la porción craneal del esbozo lateral del tiroides un componente citológico que contrasta con la estructura del resto de paredes del esbozo. Esta región la componen células agrupadas laxamente, con citoplasma abundante y teñidas menos intensamente tanto con la técnica de BIELCHOWSKY como con la hematoxilina de HARRIS-EOSINA. Las citadas células se continúan y contactan con el ectodermo del fondo de la hendidura branquial cuarta en un área muy próxima a la invaginación placodial precursora de la glándula paratiroides IV.

Esta composición citoestructural fue reseñada por SANZ CASADO (1983) y RODRIGUEZ VAZQUEZ (1984) sin que en sus trabajos se ofreciese una interpretación concreta a este hallazgo. Nosotros creemos que estas células se originan del ectodermo de la hendidura branquial y en nuestra opinión son los precursores de las células "C" tiroideas o parafoliculares.

En efecto, las células "C" identificadas por NONIDEZ (1932) en el tiroides del perro, han inspirado multitud de trabajos. Con relación a su origen se han propuesto cuatro fuentes: último cuerpo branquial, cresta neural, ectodermo branquial y cuarta bolsa.

Entre los autores que defienden como precursor al último cuerpo branquial, GODWIN (1937) afirma que esta estructura al incluirse en el esbozo impar y medio se diferencia en células foliculares y parafoliculares.

FOSTER, MAC INTYRE Y PEARSE (1964), PEARSE Y CARVALHEIRA (1967), CARVALHEIRA Y PEARSE (1968) y STOECKEL Y PORTE (1960), identifican células "C" en el último cuerpo branquial por lo que atribuyen a este su origen.

SUGIYAMA (1969) sugiere que los precursores de las células "C" se desarrollan en quistes epiteliales estratificados y cordones celulares al final de lo que él denomina "estadio de disolución del último cuerpo branquial".

JORDAN, MACFARLANE Y SCOTHORNE (1973) en tercera y WOLLMAN Y HILFER (1977) en ratas, son también partidarios de la procedencia a partir del último cuerpo branquial de las células "C".

Otros autores basados en trabajos experimentales defienden el origen crestoneural de las células "C".

Así, LE DOUARIN y LE LIEVRE (1971), y LE DOUARIN, FONTAINE y LE LIEVRE (1974), mediante injertos heteroespecíficos entre embriones de codorniz y pollo, llegan a afirmar que un grupo de células procedentes de la cresta neural emigran y colonizan el último cuerpo branquial incorporándose con este a la glándula tiroides.

PEARSE Y POLACK (1971) y PEARSE, POLACK y VAN NOORDENS (1972), utilizando marcaje con L-DOPA de segmentos de tubo neural de mamífero con capacidad migratoria concluyen que las células crestoneurales emigran y se agrupan sobre la porción neural de la cuarta bolsa.

GIROD (1980) considera que células emigradas de la cresta neural colonizan al último cuerpo branquial. Este órgano es el que conduce las citadas células a la glándula tiroides donde se diferencia a células "C".

Demostrado por JHONSTON (1966) el origen crestoneural del mesénquima de los arcos branquiales, FONTAINE (1979) afirma que en ratones los precursores de las células "C" se sitúan primero en el mesénquima branquial para posteriormente, en embriones de 28 pares de somitos, invadir el endodermo del último cuerpo branquial, alcanzando la glándula tiroides gracias a la incorporación de este último. LE DOUARIN (1982) sugiere tras pasos intermedios para los precursores de las células "C" hasta su ubicación definitiva. En el primero, células crestoneurales invaden el mesénquima branquial tras su emigración correspondiente.

En el segundo colonizan la quinta bolsa y finalmente, alcanzan a la glándula tiroides con la incorporación a esta del último cuerpo branquial.

El tercer origen propuesto lo defienden en embriones humanos GARCIA GARCIA y cols. (1984) y BARRON (1985).

Para ellos las células ectodérmicas procedentes del sector placodial epiblastico del cuarto surco branquial se incorporan a las paredes del último cuerpo branquial y con él a la glándula tiroides.

Finalmente, la cuarta fuente de origen la proponen POIRIER (1974) y HAMILTON y MOSSMAN (1975) para quienes es el esbozo lateral del tiroides la fuente de origen de las células "C".

En nuestro material, tal y como hemos recogido previamente, se ponen de manifiesto dos hechos fundamentales: En primer término, la composición citoestructural diferente de las paredes que forman la cuarta bolsa, esbozos laterales del tiroides; en segundo lugar la continuidad existente entre células laxamente agrupadas y de citoplasma amplio existente en la pared ventro-medial y el ectodermo del fondo de la hendidura branquial cuarta.

Estos hallazgos son en nuestra opinión, indicativos del origen ectodérmico de las células colonizadoras de la cuarta bolsa, células que para nosotros representan a los precursores de las células "C", por lo que discrepamos con los autores antes mencionados que atribuyen su origen al último cuerpo branquial y/o a la cresta neural.

En la interpretación que hemos realizado de nuestros resultados pesamos que son apoyadas por hallazgos como los obtenidos por COHN Y ELTING (1983). Estos autores identifican la proteína SP-I en las glándulas

paratiroides de bovino, aislando pequeñas cantidades de esta proteína secretora (0,03 mgr/gr de tejido) en la glándula tiroides.

Este hallazgo corrobora nuestra hipótesis ya que, si la glándula paratiroides IV, tal y como demostraron MERIDA VELASCO (1984) y GARCIA GARCIA y cols. (1984) se origina del ectodermo de la vertiente posterior de la hendidura branquial cuarta y nosotros creemos que los precursores de las células "C" proceden del ectodermo de la cuarta hendidura branquial, próximo al origen de la glándula paratiroides IV, es fácil admitir ante esta relación de vecindad, que elementos correspondientes al esbozo paratiroideo IV sean incorporados a la glándula tiroides a través de los tiroides laterales, siendo éstos los que justifiquen la existencia de proteína SP-1 en la citada glándula.

Así mismo, GALANTE (1968) y FRASER (1982), identifican células "C" en la glándula paratiroides IV, atribuyendo este hallazgo a la proximidad existente durante el periodo embrionario entre el esbozo de esta glándula y el último cuerpo branquial. En nuestras observaciones sólo existe verdadera relación de vecindad de la paratiroides IV con la cuarta bolsa faríngea, lo que incluye la zona de ectodermo que, incorporado al esbozo lateral tiroideo, va a dar origen a las células "C" en tejido paratiroideo.

No estamos de acuerdo con POIRIER (1974) ni con HAMILTON y MOSSMAN (1975) ya que defienden el origen de las células "C" del entoblasto faríngeo.

Las células "C" son incluidas por PEARSE (1977) en el sistema APUD, que según PEARSE y TAKOR (1976) se caracteriza por presentar un origen embrionario común a partir de la Cresta Neural. Posteriormente FUJITA (1976, 1980) introduce el concepto de paraneurona, basado en propiedades morfológicas y funcionales de estas células. FUJITA y KOBAYASHI (1979) rechazan la hipótesis de un origen embriológico común de estas células a partir del neuroectodermo o incorporan dentro del grupo de las paraneuronas a un amplio número de células que incluyen el sistema APUD, afirmando que el rasgo común fundamental de este nuevo sistema es su origen epitelial, bien ectodérmico o endodérmico, lo que es especialmente obvio en especies más primitivas como los celentéreos FUJITA y cols. (1980).

Esta nueva concepción apoya nuestra hipótesis que sitúa el origen de las células "C" en el ectodermo del fondo de la vertiente posterior de la cuarta hendidura branquial, hecho que sucede en el estadio 16 de O'RAHILLY.

En el estadio 17 de O'RAHILLY por intensificación del desplazamiento medial de la cuarta bolsa, esbozo lateral del tiroides, se aproxima y adosa a las expansiones craneo-dorso-laterales del esbozo impar y medio; aplicándose a su faceta postero-medial. Este adosamiento es facilitado, tal y como afirman SANZ CASADO (1983) y GARCIA GARCIA y cols. (1984) por el descenso cardíaco que arrastra y elonga a los arcos aórtico-branquiales.

El adosamiento se produce invariablemente medial a la arteria carótida primitiva y lateral al esbozo laríngeo y traqueal, manteniendo estrechas relaciones con los nervios recurrentes respectivos.

Un hecho constante en nuestras observaciones es la presencia de la glándula paratiroides IV en posición dorsal a la zona de adosamiento entre esbozo lateral e impar y medio, circunstancia que, confirmando el criterio de HAMILTON y MOSSMAN (1975), es la responsable de la detención en la emigración de la glándula paratiroides IV.

Otra hipótesis vertida en la literatura asigna a la cuarta bolsa el origen del llamado timo IV, tal y como afirman HARMAN (1901) en ovejas, THING (1914) en embriones humanos, JOHNSON (1918) en embriones de ave, HARRISON y MOHN (1932) en embriones de caballo, KINGSBURY (1940) en zarigüeya, MOORE y OWEN (1967) en embriones de pollo y rata, BODEMAR (1972) y BRITA VON GAUDECKER (1980) en embriones humanos, BEARD (1894), GODWIN (1940) en embriones de cerdo. Nosotros descartamos que en embriones humanos la cuarta bolsa faríngea participe en la génesis tímica, pues se demuestra claramente que en el estadio 17 de O'RAHILLY se adosa al esbozo impar y medio de la glándula tiroides, evolucionando e integrándose a él durante el resto de estadios del periodo embrionario.

No coincidimos con el horario cronológico propuesto por SANZ CASADO (1983) y GARCIA GARCIA y cols. (1984) para el adosamiento del esbozo lateral de la glándula tiroides al esbozo impar y medio ya que para

ellos se produciría en los estadios 18 y 19 de O' RAHILLY. Para nosotros en embriones del estadio 17 de O' RAHILLY y de 13 mm. de longitud, el adosamiento es ya una realidad.

Durante el estadio 18 de O' RAHILLY prosigue el adosamiento entre esbozo lateral e impar y medio, manteniéndose las relaciones observadas en el estadio anterior. Es muy llamativa la presencia de cápsula alrededor de los elementos del esbozo lateral del tiroides. Esta cápsula se pierde en embriones de 16 mm. de longitud produciéndose de esta forma la integración plena del esbozo lateral en el impar y medio, con lo cual se realiza la dispersión del material de este entre los cordones celulares formados a expensas del esbozo impar y medio.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES:

Tras el análisis y discusión de nuestros resultados hemos obtenido las siguientes conclusiones:

1ª.- La tercera bolsa faríngea en embriones humanos origina de forma exclusiva al timo. Las glándulas paratiroides terceras son de origen ectodérmico y proceden del borde posterior de la hendidura branquial tercera.

2ª.- La tercera bolsa faríngea surge en el estadio 12 de O' RAHILLY como evaginación de las paredes laterales de la faringe y contacta con el ectodermo de la hendidura branquial correspondiente. Estas uniones se mantienen durante los estadios 13 a 16 de O' RAHILLY y desaparecen en el estadio 17, estadio en el que inicia su emigración al esbozo tímico.

3ª.- En el estadio 19 de O' RAHILLY el esbozo tímico por su extremo inferior sobrepasa al esbozo tiroideo, iniciando su aproximación al contralateral en la línea media. En este estadio el esbozo tímico inicia la penetración en el tórax.

4ª.- La condensación del mesénquima alrededor del esbozo tímico precursora de la cápsula se inicia en el estadio 20 de O' RAHILLY y la diferenciación entre cortical y medular tímica comienza en los estadios 22 y 23 de O' RAHILLY.

5ª.- En embriones humanos la cuarta bolsa faríngea origina exclusivamente a los esbozos laterales del tiroides. Las glándulas paratiroides IV no se forman del endodermo de la cuarta bolsa faríngea.

6ª.- La cuarta bolsa faríngea surge en embriones humanos del estadio 12 de O'RAHILLY como evaginación endodérmica de las paredes laterales del intestino faríngeo. En el estadio 13 de O'RAHILLY por crecimiento ventro-latero-caudal alcanza al surco branquial cuarto.

7ª.- En el estadio 16 de O'RAHILLY se produce la colonización de células ectodérmicas procedentes del surco branquial cuarto en la pared ventro-lateral de la cuarta bolsa faríngea. Estas células son las precursoras de las células "C" o parafoliculares de la glándula tiroides.

8ª.- Durante el estadio 17 de O'RAHILLY la cuarta bolsa faríngea, esbozo lateral del tiroides, se adosa a las expansiones craneo-dorso-laterales del esbozo impar y medio, aplicándose a su faceta postero-medial.

9ª.- En el estadio 18 de O'RAHILLY, por pérdida de la cápsula que rodea a los componentes celulares al esbozo lateral, se produce la integración de este en el esbozo impar y medio.

BIBLIOGRAFIA

ABRAMOVICH: Embriología de la región maxilofacial. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires 1997.

ACOSTA FERREIRA, W: Observaciones sobre la fina vascularización del timo humano. Ann. Med. de Montevideo, Vol. 34, 1185:1198, 1949.

ALCALA SANTAELLA, R.: Manual DE embriología general y especial. Primera edición. Ediciones Morata, Madrid, 1929.

AREY, L.: Developmental Anatomy. A. textbook and laboratory manual of embryology. 5ª Edic. W.B. Saunders Company. Philadelphia, 1950.

BADERTSCHER, J.A.: The development of the thymus in the pig. Am. J. Anat. Vol. 17, 317:325, 1915.

BAKER, P.C., SCHROEDER, T.E.: Cytoplasmatic filaments and morphogenetic movement in the amphibian neural tube. Devel. Biol. 15 (432-450), 1967.

BARRANCO ZAFRA, R.: Morfogénesis de la Glándula Tímica Humana. Tesis Doctoral, 1984.

BARRON RUIZ-RUANO, A.: Nuevas aportaciones a la morfogénesis del último cuerpo branquial y su colonización celular. Tesis doctoral., 1985.

BEARD, J.: The development and probable function of the thymus. Anat. Anz. Ed. IX, 1984.

BELL, E.T.: The development of the thymus. *Am. J. Anat.* Vol. V, 1906.

BOCKMAN, D.E., KIRBY, M.L.: dependence of thymus development on derivatives of the neural crest. *Science* 223 (498-500), 1984.

BODEMAR: *Embriología Moderna*, p. 25, Ed. Interamericana, 1972.

BORN, C.: Über die derivate der embryonalen Schundbogen und schlundspalten bei Särugetreren. *Arch. F. Mikr. Anat.* N° 22, 174:196, 1883.

CALVERT, R., ISLER, H.: Fine structure of a third epithelial component of the thyroid gland of the rat. *Anat. Rec.* 168 (23-42), 1970.

CALVERT, R.: Transitional cells in the postnatal thyroid gland of the rat. *Anat. Rec.* 174 (341-359), 1972.

CALVERT, R.: Electron microscopic observations on the contribution of the ultimobranchial bodies to thyroid histogenesis in the rat. *Am. J. Anat.* 133 (269-289), 1972.

CARPENTER, G. R., EMERY, J. L.: Inclusions in the human thyroid. *J. Anat.* 122 (88:89). 1976.

CARVALHEIRA, A.F., PEARSE, A. G. E. Cytochemical evidence for the ultimobranchial origin of the C cells in rodent thyroid. Proceedings of the symposium on thyrocalcitonin and the C cells. London, 1968.

CELESTINO DA COSTA, A. Elements D'Embriologie. Primera edición. Masson et Cie. Paris, 1938.

COHN, D. V., ELTING, J. Biosynthesis, processing and secretion of parathormone and secretory protein-I. In: Recent Progress in Hormone Research (ed. By Ray O. Greep). Academic Press Inc. New York. 39 (181:209). 1983.

COHN, D. V., ELTING, J., FRICK, M., ELDE, R. Selective localization of the parathyroid Secretory Protein-I/Adrenal Medulla Chromogranin A Protein family in a wide variety of endocrine cells of the rat. Endocrinology 114:6 (1963-1974). 1984.

CORDIER, A. C., HAUMONT, S.M. Development OF thymus, parathyroids and ultimo-branchial bodies in NMRI and Nude mice. Am. J. Anat. 157 (227:263). 1980.

CORDIER, A. y HAUMONT, S.: Development of Thymus, Parathyroids and Ultimo-Branchial Bodies in IMRI and Nude Mice. Am. J. Anat. N° 157, 227:263, 1980.

DE WINIWARTER, H. Recherches sur l'évolution des dérivés branchiaux de l'histogénèse du thymus (Cobaye) Arch. De Biol. 44 (741:808). 1933.

DE WINIWARTER, H.: Recherches sur les dérivés branchiaux (chat), I. Evolution des dérivés branchiaux. II. Histogénèses de thymus. III. Anomalies. Arch. de Biol. N° 46, 369:427, 1935.

DELGADO CASTILLO, M.: Histogénesis Tímica Humana. Tesis Doctoral. 1986.

FISCHEL, A. Compendio de Embriología Humana. Primera Edición. Editorial Labor, S.A. Barcelona, 1935.

FISCHELIS, Ph.: Beeiträge zur Kenntnis der Entwicklung, geschichte der Glandula thyreoidea und glandula thymus. Arch. J. Univr. Anat. N° 25 405:440, 1885.

FONTAINE, J. Multistep migration of calcitonin cell precursors during ontogeny of the mouse pharynx. Gen. Comp. Endocrinol. 37 (81:92). 1979.

FOSTER, G. V., MAC INTYRE, I., PEARSE, A. G. E. Calcitonin production and mitochondrion rich cells of dog thyroid. Nature. 203 (1029:1030). 1964.

FOX, H.: The pharyngeal pouches and their derivatives in the mammalian. Am. J. Anat. N° 8 187:250, 1908.

FUJITA, T. The gastroenteric endocrine cells and its paraneuronic nature. In: (ed. By). R. E. Copland and T. Fujita: Chromaffin, enterochromaffin and related cells. El sevier, Amsterdam, pp 191:208. 1976.

FUJITA, T y cols. Paraneuron concept and its current implications. In: Histochemistry and cell biology of autonomic neurons, SIF cells and paraneuron. Raven Press, New York, pp 321:325. 1980.

FUJITA, T., KOBAYASHI, S. Current views on the paraneuron concept. Trends Neurosci. 2 (27:30). 1979.

FUJITA, T., KOBAYASHI, S., YUI, R., IWANAGA, T. Evolution of neurons and paraneurons. In: Hormones, adaptation and evolution. Japan Scientific Society Press, Tokyo/Springer Verlag, Berlín, pp 35:43).1980.

FRASER, B.A.; DUCKWORTH, J.: Position of the ultimo branchial body cyst in the human fetal thyroid gland. Acta Anat. 105 (269-272).1979.

GALANTE, L y cols.: Thymic and parathyroid origin of calcitonin in man. Lancet II (537:539). 1968.

GARCIA GARCIA, J.D. y cols.: Contribución al estudio del origen real de la glándula tiroides humana. I. Tiroides laterales. Anal. Des. N° 28:63 [3-19], 1984.

GARCIA GARCIA, J.D. y cols.: Contribución al estudio del origen real de la glándula tiroides humana. II. Último cuerpo branquial. Anal. Des. 28:64 [209-223], 1984.

GARRET: Development of the cervical vesicles in man. Anat. Record. N° 100, 101:105, 1948.

GAUDECKER, B.: Citada por **GIROD, C.** Introduction à l'étude des glandes endocrines. Segunda edición. Simep Editons. Lyon.1980

GENIS GALVEZ, J. M. Biología del desarrollo. Primera Edición. Editorial Espans. Barcelona, 1980.

GERARD, P.: Sur une continuité tissulaire entre thymus et parathyroïde chez l'homme. Arch. Biol. Vol. 38, 1:7, 1928.

GIROD, C.: Introduction à l'étude des glandes endocrines. Segunda edición. Simep Editons. Lyon.1980

GODWIN, M. C.: Complex IV in the dog with special emphasis on the relation of the ultimobranchial body to interfollicular cells in the postnatal thyroid gland. Am. J. Anat. 60 (299:339). 1937.

GODWIN, M.C.: The development of complex IV in the pig: a comparison of the conditions in the pig with those in the rat, cat, dog, calf and man. Am. J. Anat. Vol. 66, 51:78, 1940.

GODWIN, M.C.: The mammalian thymus IV. The development in the dog. Am. J. Anat. Vol. 63, 165:201, 1939.

GRAY, S. V., SKANDALAKIS, J. E.: Anomalías Congénitas (embriogénesis, diagnóstico y tratamiento). Primera edición. Editorial pediátrica. Barcelona, 1975.

GROSSER, O.: Zur Kenntniss des ultimobranchial en Köpers beim Menschen. Anat. Anz. 37 (337:342).

HAMILTON, B.: Zur Embryologie der Volgelthymus. II. Die Thymussentwicklung bei der Ente, neben einigen Beobachtungen ver die Kiemenspaltorgane dieses Tieres. Anat. Anz. 44 (417:423). 1913.

HAMILTON, W. J., MOSSMAN, H. W.: Embriología Humana. Cuarta edición. Ed. Interamericana. Buenos Aires, 1975.

HARLAND, M.: Early histogènesis of the thymus in the white rat. Anat. Record, N° 77, 2247:271, 1940.

HARMAN, N.: Socia thymi cervicalis and thymus accesorius. J. Anat. Phisiol. Vol XXXVI, Pt. 1, 1901.

HARRISON, B.M. y DENNING, N.E.: Embryonic development of the pharyngeal region in the thamnophis radix. *Anat. Record.* N° 44, 101:116, 1929.

HARRISON, B.M. y MOHN, L.A.: Some stages in the development of the pharynx of the embryo horse. *Am. J. Anat.* N° 50, 223:272, 1932.

HAUGSTED: Thymi in homine ac per seriem animalium descriptio. Hafnias, 1832.

HELGESSION, C.: Zur Embryologie der Thymus. I. Die Thymusentwicklung beim Sperling ("Paser Domesticus"). *Anat. Anz.* 43. (150:157).

HIS, W.: Citado por Girod. 1880.

JANZER, R. C., WEBER, E., HEDINGER, C. H. R.: The relation between Solid Cell Nests and C cells of the thyroid gland An immunohistochemical and Morphometric Investigation. *Cell Tissue Res.* 197 (295:312). 1979.

JIMÉNEZ COLLADO, J.: *Arch. Anat. Emb. Exp.* 43 (344). 1974.

JIMÉNEZ COLLADO, J.: Glándula tiroides. *Pediatría.* I (10-21). 1986

JOHNSON, C.E.: The branchial derivatives of the pied-billet grebe, with special consideration of the origin of the postbranchial body. *J. Morphol.* 31 (25:32). 1918.

JOHNSTON, M. C.: A radioautographic study of the migration and fate of the cranial neural crest cells in the chick embryo. *Anal. Rec.* 156 (130:143), 1966.

JORDAN, R. K., MACFARLANE, B., SCOTHORNE, J. An electron microscopic study of the histogenesis of the ultimobranchial body and of the C cell system in the sheep. *J. Anat.* 114 (115:136), 1973.

KAMEDA, Y. Immunohistochemical study of C cells follicles in dog thyroid glands. *Anat. Rec.* 204. (4ç55:60), 1982.

KAMEDA, Y. Immunohistochemical study of cysts structures in chick ultimobranchial glands. *Arch. Histol. Jap.* 47:4 (411:419), 1984.

KAMEDA, Y. The occurrence and distribution of the parafollicular cells in the thyroid, parathyroid IV and thymus IV in some mammals. *Arch. Histol. Jap.* 33 (228:299), 1971.

KAMEDA, Y., IKEDA, K., IDEDA, A. Uptake of radioiodine in follicles of dog C cell complexes studied by autoradiograph and immunoperoxidase staining. *Anat. Rec.* 200. (461:470), 1981.

KASTCHENKO, N. Das Schlundspaltengebiet des Hühnchens. Arch. F. Anat. U. Physiol. Anat. Abt. 30 (258:300).

KASTCHENKO: Das Schlundspaltensystem des Huhnchens. Arch. Anat. u. Phys. Anat. Abth. Citado por Mervin T. Sudler, 1887.

KINGSBURY, B. F. On the fate of the ultimobranchial body within the human thyroid gland. Anat. Rec. 61 (155:173), 1935.

KINGSBURY, B. F. The question of a lateral thyroid in mammals with special reference to man. Am. J. Anat. 65 (333:359), 1939.

KINGSBURY, B.F.: On the mamalian thymus, partycularly thymus IV: the development in the calf. Am. J. Anat. N° 60, 149:183, 1936.

KINGSBURY, B.F.: The development of the human farynx. Am. J. Anat. Vol. 18 n° 3, 1915.

KINGSBURY, B.F.: The development of the pharyngeal derivatives of the opossum, with special reference to the thymus. Am. J. Anat. N° 67, 393:435, 1940.

KIRBY, M. L., BOCKMAN, D. E. Neural crest and normal development: A new perspective. Anat. Rec. 209 (1-6), 1984.

KLAPPER, C.E.: The development of the pharynx of the guinea pig with special emphasis on the morphogenesis of the thymus. *Am. J. Anat.* Vol. 78, N° 2, 139:168, 1946.

KOELLIKER, A.: *Entwicklungsgeschichte des Menschen und der Höheren Thiere.* Leipzig, 1879.

LANGMAN, J.: *Embriología Médica.* Tercera edición. Editorial Importécnica, S.A. Madrid, 1976.

LE DOUARIN, N. *The Neural Crest.* Cambridge University Press, 1982.

LE DOUARIN, N., FONTAINE, J. LE LIEVRE, C. New studies on the neural crest origin in the avian ultimobranchial glandular cells-interest specific combinations and cytochemical characterization of C cells based on the uptake of biogenic amine precursors. *Histochemistry* 38: 4 (297:305), 1974.

LE DOUARIN, N., LE LIEVRE, CH. Sur l'origine de cellules à calcitonine du corps ultimobranchial de l'embryon d'oiseau. *Bull. Ass. Ant.* 152 (550-567), 1971.

LE LIEVRE, C. A., FONTAINE, J. The neural crest: its relations with APUD and paraneuron concepts. *Arch. Histol. Jpn.* 45:5. (409:427), 1982.

LE LIEVRE, C.S. y LE DOUARIN, N.M.: Mesenchymal derivatives of the neural crest: analysis of chimaeric quail and chick embryos. *J. Embryol. Exp. Morph.* Vol. 34, 125:154, 1975.

LÓPEZ MATEOS, M.: *Tratados de Histología y Ovología*, 1ª ed., Imprenta D. Juan M. Puchol, Granada.1971.

MADRIGAL ROYO, L.: Desarrollo de la glándula tímica humana. Periodo embrionario y fetal. Tesis doctoral. 1989

MALL, F.P.: Entwicklung der branchialbogen und spalten des Hünchens. *Arch. Anat. Physiol. Anat. Abt.* 5 1:34, 1887.

MARCO MARTÍNEZ, J.: Nuevas aportaciones a la embriogénesis de la glándula tiroides humana. Tesis Doctoral, 1987.

MAURER, F.: Schilddürse, thymus und Kiemenrest der Amphibien. *Morph. Jahrb.* 13 (296-301), 1888.

MERIDA VELASCO, J. R.: Morfogénesis de las glándulas paratiroides humanas. Tesis doctoral, 1984.

MERVIN T. SUDLER: The development of the nose, and of the pharynx and its derivatives in man. *Am. J. Anat.* N° 1, 391:416, 1902.

MEURON, P DE: Recherches sur le Developpment du Thymus et de la glande Thyroide. Recueil. Zool. Suisse. 3 (517-628), 1886.

MOORE, K: The developing human. Primera edición. W. B. Saunders Company . Philadelphia, 1973.

MOORE, M.; OWEN, J.: Experimental studies on the development of the thymus. J. Exp. Med. 126: 4, 715:725, 1967.

NAKAMURA, H.: Mesenchymal derivatives from the neural crest. Arch. Histol. Jpn. 45:2 (127:138), 1982.

NEVE, P. WOLLMAN, S. H.: Fine structure of ultimobranchial follicles in the thyroid gland of the rat. Anat. Rec. 171. (259:272), 1971.

NONIDEZ, J. F.: The origin of the "parafollicular" cell, a second epithelial component of the thyroid gland of the doc. Am. J. Anat. 49 (479-485), 1932.

NORRIS, E. H. : The parathyroid glands and the lateral thyroid in man: their morphogenesis, histogenesis, topographic anatomy and prenatal growth. Contrib. Embryol. 26 (247:294), 1937.

NORRIS, E.: The morphogenesis and histogenesis of the thymus gland in man: In wich the origin of the Hassall's corpuscles of the human thymus is discovered. Contrib. Embryol. Carnegie Inst. n° 166, 27, 191:208, 1938.

NUÑEZ, E. A., GERSHON, M. D.: Structural remodelling of bat thyroid parafollicular C cells during development. *Am. J. Anat.* 157 (191:204), 1980.

O'RAHILLY, R.: Intoduction a l'étude des stades embryonnaires chez l'homme. *Bulletin de l'association des anatomistes.* Vol 65, 189 (139:234), 1981.

ODINET, M.S.: Recherches anatomiques et phisiologiques sur le thymus. *Thèse Medicine.* Paris, 1934.

ORTS LLORCA, F.: Anatomía Humana. Quinta edición. Editorial "El Ateneo". Buenos Aires, 1958.

ORTS LLORCA, F., GENIS GALVEZ, J. M.: On the morphology of the primordium of the thyroïd gland in the human embryo. *Acta Anatómica* 33 (110:115), 1958.

PATTEN, B.: Embriología Humana. 4ª Ed. Editorial El Ateneo. Buenos Aires, 1962.

PEARSE, A. G. E.: Common cytochemical and ultrastructural characteristics of cells producing polypeptide hormones (the APUD series) and their relevance to thyroïd and ultimobranchial C-cells and calcitonin. *Proc. Roy. Soc.* 170. (71-80), 1968.

PEARSE, A. G. E.: Common cytochemical properties of cells producing polypeptide hormones with particular reference to calcitonin and the thyroid C cells. *Vet. Rec.* 79 (587-590), 1966.

PEARSE, A. G. E.: The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of concept. *J. Histochem. Cytochem.* 17 (303:313), 1969.

PEARSE, A. G. E., CARVALHEIRA, A.: F. Cytochemical evidence for an ultimobranchial origin of rodent thyroid C-cells. *Nature* 214 (929:930), 1967.

PEARSE, A. G. E., POLAK, J. M. Cytochemical evidence for the neural crest origin of mammalian ultimobranchial C-cells. *Histochemie* 27:2 (96:102), 1971.

PEARSE, A.G.E., POLAK, J. M. VAN NOORDENS: The neural crest origin of the C cells and their comparative chemistry and ultrastructure in the ultimobranchial gland. In *Calcium, parathyroid hormone and the calcitonins*. Ed. Talmage R.V.S. Mundson P.L. pp. 29-40. Amsterdam, 1972.

PEARSE, A.G.E., TAKOR, R.: Neuroendocrine embryology and the APUD concept. *Clin. Endocrinol.* 5 (229-244), 1976.

PEARSE, A.G.E.: The diffuse neuroendocrine system and the APUD concept: related "edocrine peptides" in brain, intestine, pituitary, placenta and anuran cutaneous glandes. *Medical Biology* 55 (115-125), 1977.

POIRIER, J.: Embriología Humana. Primera edición. Editorial Marban. Madrid, 1974.

POLIRZER, G.: Zur Frage des Schocksales des Telobranchial Körpers beim Menschen. *Zeitschr. F. Anat. U. Entwges.* 105 (429-432), 1936.

POLITZER, G., HAHN, F.: VEBER DIE ENTWICKLUNG DER BRANCHIOGEN Organe beim Menschen. *Zeitschr, F. Ant. U. Entwgwes.* 104 (670-708), 1935.

POLITZER, G., STOCKINGER, L.: Die Frühentwenschen, des area mesobranchiolis beim Menschen. *Acta Anat.* 20 (214-233), 1954.

POLITZER, G.: Zur Frühentwicklung der Schilddrüse beim Menschen. *Anat. Anz.* 102 (29-32), 1955.

PRENANT, A.: Contribution a l'etude du developpement organique et histologique du thymus, de la glande thyroide et de la glande carotidienne. *La Cellule.* Tomo X, fascículo 1, 85:184, 1894.

PUJIULA, S.J.: Embriología del hombre y demás vertebrados. Segunda edición. Editorial Casals. Barcelona, 1943.

REMAK: Unters. Über die Entwicklung der Wirbelthiers. Berlin, 1855.

RODRIGUEZ VAZQUEZ, J.F.: Histogénesis tiroidea humana. Anal. Des. 28:64 (193-207), 1984.

ROUD, A.: Contribution a l'etude de l'origine et de l'evolution de la thyroide lateral et du thymus. Bull. Soc. Vaudoise des Sc. Natur. N° 36, 239:300, 1900.

SAGALITZER, K.E.: Contribution to the study of the morphogenesis of the thyroid gland. J. Anat. 75 (389-405), 1941.

SALINAS, F.; BADINEZ, O.: Contribución al desarrollo embriológico y significado funcional del timo. Biológica. Fascículo XXXVIII, 15:29, 1966.

SANZ CASADO, J.V.: Embriogénesis de la glándula tiroide humana. Tesis Doctoral. Granada, 1983.

SANZ CASADO, J.V.: Embriologénesis de la glándula tiroides humana. Anal. Des. 28:63 (3-15), 1984.

SATO, T y cols.: Electron microscopic observations on the development of the parafollicular cells from the ultimobranchial cyst in the thyroid gland of the mouse. Folia Anat. Jap. 42 (91-105), 1966.

SHAIN, W. G., HILFER, R., FORTE, V.: Early horganogenesis of the embryonic chick thyroid. I. Morphology and Biochemistry. *Developmental Biology* 28 (202-218), 1972.

SHEPARD, T.H.: The thyroid in (ed. by) *Organogenesis*. Ed. R. L. De Haan, H. Ursprung (Holt, Rinehart and Winston). Pp. 493-512, New York, London, 1965.

SICHER, L.: Die Entwicklungsgeschichte der Schlund taschenderivate und der Thyroides beim Kiebitz (*Vanellus cristatus*" Meyer) *Z. F. Anat. U. Entw.* 62 (233-240), 1921.

SMUTS, M.S. y COLS.: Patterns of cellular profiferation during thyroid organogenesis. *J. Embriol. exp. Morphol.* N° 48, 269:286, 1978.

SOYAMA, F.: Development and differentiation of lateral thyroid. *Endocrinol.* 48:2, 269:286, Japan, 1973.

STIEDA, L.: Untersuchungen über die Entwickelug der *Glandula thymus*, *Glandula thyroidea* und *Glandula carotica*, Leipzig, 1881.

STOECKEL, M.E.; PORTE, A.: Origine embryonnaire et differentiation secretoire des cellules a calcitonins (cellules C) dans la thyroide foetale du rat. Etude au microscope electronique. *Z. Zellforsch.* N° 106, 251:268, 1970.

SUGIYAMA, S.: Embryonic development of human thyroid gland and ultimobranchial body. *Acta. Endocr. Suppl.* N° 138, p. 179, 1969.

TAKAGI, I., YAMADA, K.: A morphological study of the ultimobranchial body in the Grass Parakeet, *Arch, Histol.* 47:4, 337:385, Jap., 1984.

TANDLER, J.: Ueber die Entwicklung der V. Aortenbogens und der V. Schluntasche beim Menschen. *Anta. Hefte.* N° 38, 395:423, 1909.

TAURE, M.: Anatomía del desarrollo. Primera edición. Editorial Científico-Médica, Barcelona, 1947.

THING, F.W.: The anatomy of a 17'8 mm. human embryo. *Am. J. Anat.* n° 17, 31:112, 1914.

TOURNEAUX, F.; VERDUN, P.: Sur les premieres developments de la thyroide, du thymus et des glandules parathyroidennes chez l'homme. *Journ. de l'anat.* N° 33, 305:325, 1897.

VAN DYKE, J.H.: Behavior of ultimobranchial tissue in the postnatal thyroid gland: epithelial cysts, their relation to thyroid parenchyma and to "new growths" in the thyroid gland of young sheep. *Am. J. Anat.* N° 76, 201:251, 1945.

VAN DYKE, J.H.: On the origin of accessory thymus tissue, thymus IV: The occurrence in man. *Anat. Rec.* N° 79, 179:209, 1941.

VERDUN, P.: Derives branchiaux chez les vertebres supperieurs. Ed. Lagarde et Sebille. Paris, 1898.

VON GAUDECKER, B.: Ontogeny and organization of the stationary non-lymphoid cells in the human thymus. *Cell. Tissue. Res.* N° 207, 287:306, 1980.

WELLER, G.L.: Development of the thyroid, parathyroid and thymus gland in man. *Contrib. Embryol. Carnegie Inst.* 141:24, 95:139, 1933.

WOLLMAN, S.; HILLEFER, S.: Embriologic origino f various epithelial cell type in the thyroid gland of the rat. *Anat. Rec.* 189 (467-478).1977.

